(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142482
(43) 공개일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/10 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/1075 (2020.05)
A61K 47/6803 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2023-7026179
(22) 출원일자(국제) 2022년01월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월31일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/050673
(87) 국제공개번호 WO 2022/162549
국제공개일자 2022년08월04일
(30) 우선권주장
63/142,147 2021년01월27일 미국(US)
63/144,586 2021년02월02일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
(72) 발명자
센, 페이
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 웰시 앤드 맥퀸 로즈
맥데빗, 테레사
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 웰시 앤드 맥퀸 로즈
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

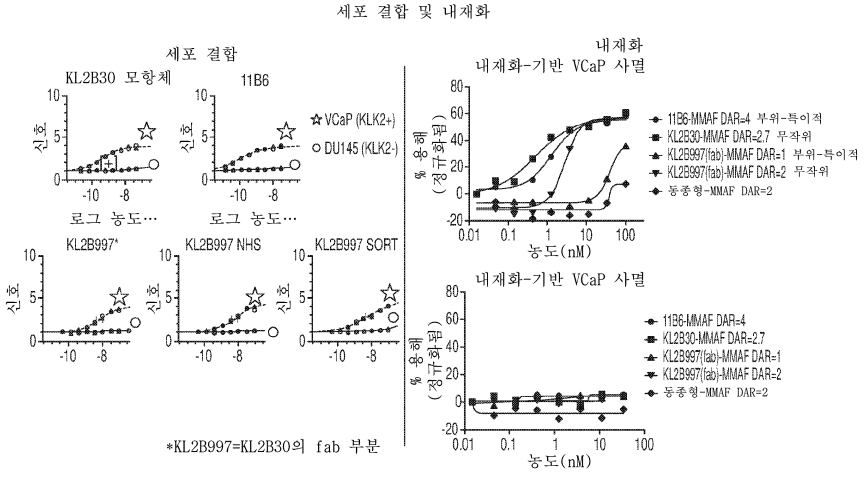
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **칼리크레인 관련 펩티다제 2 항원 결합 도메인을 포함하는면역접합체 및 이의 용도**

(57) 요 약

hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항원 결합 도메인에 접합된 치료적 모이어티를 포함하는 면역접합체, 예컨대 방사면역접합체가 본 명세서에 제공된다. 소정 실시 형태에서, hK2-특이적 면역접합체는 짧은 반감기를 나타낸다. 또한, 암세포를 선택적으로 표적화하고 전립선암과 같은 질환을 치료하기 위해 면역접합체를 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/68031 (2023.08)
A61K 47/6871 (2017.08)
A61K 51/1093 (2020.05)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
골드버그, 샬롬
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 맥퀸 로드 1400
와일리, 크리스틴
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 웰시 앤드 맥퀸 로즈
스미스, 라이언 엠.
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 웰시 앤드 맥퀸 로즈
벤카타라마니, 사티아데비
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 웰시 앤드 맥퀸 로즈

명 세 서

청구범위

청구항 1

칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 치료적 모이어티를 포함하는 면역접합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 세포독성제인, 면역접합체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 조영제인, 면역접합체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 방사성 금속을 포함하는, 면역접합체.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 방사성 금속은 ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{77}As, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{131}I, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{159}Gd, ^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{194}Ir, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{255}Fm, ^{227}Th, ^{177}Lu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{89}Zr, 및 ^{111}In으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 ^{225}Ac를 포함하는 세포독성제인, 면역접합체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 ^{111}In을 포함하는 조영제인, 면역접합체.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 방사성 금속 착물을 포함하고, 상기 방사성 금속 착물은 킬레이터에 결합된 방사성 금속을 포함하고, 상기 킬레이터는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인에 접합되는, 면역접합체.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10,테트라아세트산(DOTA), S-2-(4-아이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA), 1,4,8,11-테트라아자사이클로도세단-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA), 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-4-(S)-(4-아이소티오시아나토벤질)-3,6,9-트라이아세트산(PCTA), 5-S-(4-아미노벤질)-1-옥사-4,7,10- 트라이아자사이클로도데칸-4,7,10-트리스(아세트산)(DO3A), 또는 이의 유도체인, 면역접합체.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 킬레이터는 DOTA인, 면역접합체.

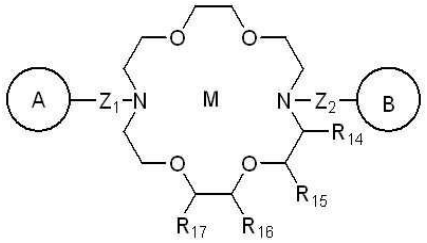
청구항 11

제8항에 있어서, 상기 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체인, 면역접합체.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 방사성 금속 착물은 화학식 (I-m), 또는 화학식 (II-m), 또는 화학식 (III-m)의 방사성 금속 착물이고,

화학식 (I-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조를 갖고:



(I-m)

여기서:

M은 방사성 금속, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이며;

고리 A 및 고리 B 각각은 독립적으로 6 내지 10 원 아릴 또는 5 내지 10 원 헤테로아릴이며, 여기서 고리 A 및 고리 B 각각은 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

L_1은 부재하거나 링커이고;

R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함하고;

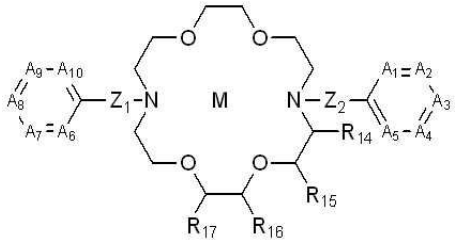
각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하되; 단, 상기 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X를 포함하며, X가 고리 A 또는 고리 B 상에 존재하는 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아님;

화학식 (II-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조를 갖고:



(II-m)

여기서:

M은 방사성 금속, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이며;

A_1은 N 또는 CR_1이거나 부재하며;

A_2은 N 또는 CR_2이며;

A_3은 N 또는 CR_3이며;

A_4은 N 또는 CR_4이며;

A_5은 N 또는 CR_5이며;

A_6은 N 또는 CR_6이거나 부재하며;

A_7은 N 또는 CR_7이며;

A_8은 N 또는 CR_8이며;

A_9은 N 또는 CR_9이며;

A_{10}은 N 또는 CR_{10}이되;

단, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 3개 이하는 N이고, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 3개 이하는 N이며;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 각각은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, $-CN$ $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 -X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

대안적으로, 임의의 2개의 직접 인접한 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 5 또는 6-원 카르보사이클릭 또는 질소-함유 고리를 형성하고;

Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

L_1은 부재하거나 링커이고;

R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함하고;

각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

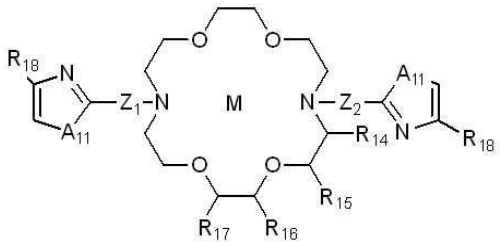
각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하되;

단, 상기 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X를 포함하며, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 어느 하나가 X인 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아님;

화학식 (III-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조를 갖는, 면역접합체:



(III-m)

여기서:

M은 방사성 금속, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이며;

각각의 A_{11}은 독립적으로 O, S, NMe, 또는 NH이고;

Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

L_1은 부재하거나 링커이고;

R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함하고;

각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하고;

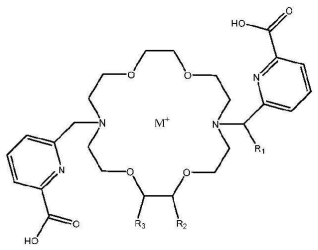
각각의 R_{18}은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 -X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되,

단, 상기 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X를 포함하고, R_{18}이 X인 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아님.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 방사성 금속 착물은 화학식 (IV-m), 또는 화학식 (V-m), 또는 화학식 (VI-m)의 방사성 금속 착물이고,

화학식 (IV-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖고:



(IV-m)

상기 식에서,

M^+는 바람직하게는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 ($^{212}Pb(II)$ 및/또는 $^{212}Pb(IV)$), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 ($^{226}Th^{4+}$), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 금속이고;

R_1은 수소이고 R_2는 $-L_1-R_4$이고;

대안적으로, R_1은 $-L_1-R_4$이고 R_2는 수소이고;

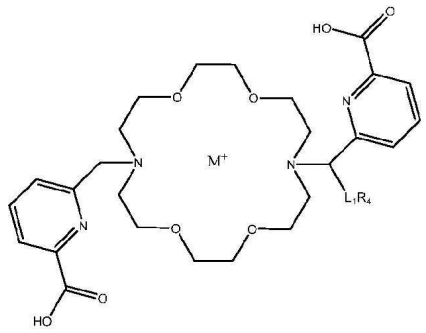
R_3는 수소이고;

대안적으로, R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 또는 6-원 사이클로알킬은 $-L_1-R_4$로 선택적으로 치환되고;

L_1은 부재하거나 링커이고;

R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함함;

화학식 (V-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖고:



(V-m)

상기 식에서,

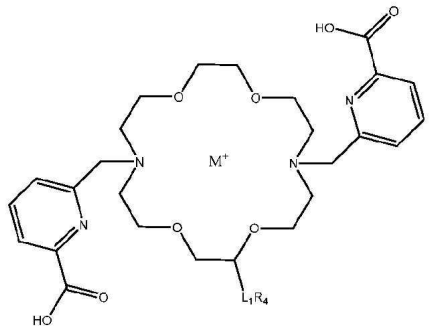
M^+는 바람직하게는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 ($^{212}Pb(II)$ 및/또는 $^{212}Pb(IV)$), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 ($^{226}Th^{4+}$), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-

135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 금속이고;

L_1은 부재하거나 링커이고;

R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함함;

화학식 (VI-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는, 면역접합체:



(VI-m)

상기 식에서,

M^+는 바람직하게는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th^{4+}), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 금속이고;

L_1은 부재하거나 링커이고;

R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함함.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 아우리스타틴 유도체인, 면역접합체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 MMAE(모노메틸 아우리스타틴 E)인, 면역접합체.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 치료적 모이어티는 MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F)인, 면역접합체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb 또는 VHH인, 면역접합체.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인은 Fab인, 면역접합체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 도메인은 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 면역접합체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH와 적어도 80%(*예컨대* 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163의 VL과 적어도 80%(*예컨대* 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함하는, 면역접합체.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는, 면역접합체.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 도메인은 하기를 포함하는 Fab인, 면역접합체:

a. 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는

b. 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체는 짧은 반감기 면역접합체인, 면역접합체.

청구항 24

대상체에서 hK2-발현 암을 치료하는 방법에 있어서, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

대상체에서 hK2-발현 종양 세포의 양을 감소시키는 방법에 있어서, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체를 hK2-발현 종양 세포의 양을 감소시키기에 충분한 시간 동안 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

대상체에서 전립선암을 치료하는 방법에 있어서, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 전립선암은 재발성, 불응성, 악성 또는 거세저항성 전립선암, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 전립선암은 전이성 거세-저항성 전립선암인, 방법.

청구항 29

대상체에서 전립선암의 존재를 검출하는 방법으로서,

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체를 전립선암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 단계, 및 상기 접합체가 결합된 생물학적 구조를 시각화함으로써 전립선암의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체를 제조하는 방법으로서, 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인에 상기 치료적 모이어티를 접합하는 단계를 포함하는, 방

법.

청구항 31

방사면역접합체를 제조하는 방법으로서, 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 킬레이터에 방사성 금속을 결합시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 킬레이터는 DOTA인, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체인, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 킬레이터는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I), 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 킬레이터로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 킬레이터는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (IV), 화학식 (V) 및 화학식 (VI)의 킬레이터로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 항원 결합 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb, 또는 VHH인, 방법.

청구항 37

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 Fab인, 방법.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 도메인은 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 방법.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH와 적어도 80%(*예컨대* 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163의 VL과 적어도 80%(*예컨대* 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함하는, 방법.

청구항 40

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, hK2에 결합하는 상기 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는, 방법.

청구항 41

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 도메인은 하기를 포함하는 Fab인, 방법:

a. 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는

b. 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 1월 27일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/142,147호, 및 2021년 2월 2일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/144,586호의 우선권의 이익을 주장하며, 이들의 내용은 전체적으로 그리고 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 2022년 1월 20일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 JBI6462WOPCT1_Seq Listing.txt이며, 크기가 755 KB이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2) 단백질에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 방사접합체와 같은 면역접합체, 및 이의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0007] 전립선암은 남성에서 두 번째로 가장 빈번하게 진단되는 암으로 여섯 번째로 높은 암 사망 원인이며, 전세계적으로 남성에서 총 신규 암 환자의 약 14% 및 총 암 사망자의 약 6%를 차지한다. 전립선암의 진단부터 사망까지의 과정은 질병의 범위, 호르몬 상태, 및 검출가능한 전이의 유무에 기초한 일련의 임상 병기로서 최적으로 분류된다: 국한성 질병, 검출가능한 전이를 수반하지 않는 방사선 요법 또는 수술 후 전립선-특이적 항원(prostate-specific antigen, PSA)의 수준 상승, 및 비-거세 또는 거세 단계에서의 임상적 전이. 수술, 방사선, 또는 이 둘의 조합이 국소성 질환을 갖는 환자들에 대해 치유 효과를 발휘할 수 있지만, PSA의 상승 수준에 의해 입증되는 바와 같이 이들 환자의 상당한 비율에서 질병이 재발하며, 이는 특히 고위험 그룹에서의 전이의 발생 - 질환의 치명적인 단계로의 이행 - 을 초래할 수 있다.

[0008] 안드로겐 박탈 요법(ADT)은 일반적으로 하기의 예측가능한 결과를 갖는 표준 치료법이다: PSA의 감소, 종양이 증식하지 않는 안정기에 이어 PSA 상승 및 거세-저항성 질환으로서의 재성장. 역사적으로, ADT는 전이성 전립선암을 갖는 환자에 대한 표준 치료였다.

[0009] 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2, HK2)는 전립선 조직 및 전립선암에 특이적인 안드로겐 수용체(AR)-유도 발현을 갖는 트립신-유사 효소이다. hK2 발현은 전립선 및 전립선암 조직으로 제한되지만, 최근 hK2가 스테로이드 호르몬에 의한 AR 경로의 적절한 활성화 후에 유방암주 및 1차 환자 샘플에서 검출가능하다는 것이 입증되었다(미국 특허출원공개 2018/0326102호). 혈액으로의 촉매적으로 불활성인 hK2의 역행 방출은 전립선의 고도로 구조화된 조직이 비대 또는 악성 변형에 의해 손상될 때 발생한다.

[0010] 치료 및 진단 목적을 위한 차세대 hK2-표적 요법에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0011] 본 발명의 실시 형태는 치료적 사용 또는 영상화를 위해 방사성 금속에 결합하는 킬레이터와 접합된 항원 결합 도메인을 포함하는 항-hk2 방사접합체에 관한 것이다. 특정 실시 형태에 따르면, 항원 결합 도메인을 포함하는 항-hK2 방사접합체는 전장 항체를 포함하는 항-hK2 방사접합체와 비교하여 더 짧은 반감기를 갖는다.

[0012] 많은 경우에, 인간에서 면역글로불린 G(IgG)의 순환 반감기는 대략 10 내지 21일이다. 온전한 IgG 중의 Fc 도메인은 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합할 수 있어서, 항체 재순환 및 최소한의 엔도좀 분해로 이어진다. FcRn은 모체에서 태아로의 IgG 분자의 태반 전달뿐만 아니라 혈청 IgG 항상성에서 중요한 역할을 한다. 음세포작용 후, 초기 엔도좀의 산성 환경은 FcRn에 대한 IgG(및 알부민)의 결합을 허용하고, 이는 분해로부터 보호를 제공하고 다시 세포외 환경으로의 IgG의 트래피킹을 용이하게 하는데, 여기서 분자는 생리적 pH에 노출시 순환으로 다시 해리된다.

[0013] Fab와 같은 항원 결합 도메인의 순환 반감기는 IgG의 순환 반감기보다 훨씬 더 짧아지는 경향이 있다. Fab 단

편에 Fc 도메인이 결여됨에 따라, FcRn 매개된 향상된 반감기 메커니즘이 결여되어, 따라서, Fab 단독은 더 짧은 반감기를 갖는다(예를 들어, 24시간 미만, 또는 12시간 미만, 및 경우에 따라 약 2 내지 3시간).

[0014] 본 발명의 일 실시 형태는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 치료적 모이어티를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0015] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 세포독성제이다.

[0016] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 조영제이다.

[0017] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 방사성 금속을 포함한다. 적합한 방사성 금속의 비제한적인 예는 ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{77}As, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{131}I, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{159}Gd, ^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{194}Ir, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{255}Fm, ^{227}Th, ^{177}Lu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{89}Zr, 및 ^{111}In을 포함한다.

[0018] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 ^{225}Ac를 포함하는 세포독성제이다.

[0019] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 ^{111}In을 포함하는 조영제이다.

[0020] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 방사성 금속 착물을 포함하고, 방사성 금속 착물은 킬레이터에 결합된 방사성 금속을 포함하고, 킬레이터는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된다.

[0021] 소정 실시 형태에 따르면, 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10,테트라아세트산(DOTA), S-2-(4-아이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA), 1,4,8,11-테트라아자사이클로도세단-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA), 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-4-(S)-(4-아이소티오시아나토벤질)-3,6,9-트라이아세트산(PCTA), 5-S-(4-아미노벤질)-1-옥사-4,7,10- 트라이아자사이클로도데칸-4,7,10-트리스(아세트산)(DO3A), 또는 이의 유도체이다.

[0022] 소정 실시 형태에 따르면, 킬레이터는 DOTA이다.

[0023] 소정 실시 형태에 따르면, 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체이다.

[0024] 소정 실시 형태에 따르면, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I-m), 또는 화학식 (II-m), 또는 화학식 (III-m)의 방사성 착물이며, R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고 M은 방사성 금속이다.

[0025] 소정 실시 형태에 따르면, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (IV-m), 또는 화학식 (V-m), 또는 화학식 (VI-m)의 방사성 금속 착물이며, R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고 M+는 방사성 금속이다.

[0026] 소정 실시 형태에 따르면, 치료적 모이어티는 아우리스타틴 유도체, 예컨대 MMAE(모노메틸 아우리스타틴 E) 또는 MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F)이다.

[0027] 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb, 또는 VHH이다.

[0028] 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인은 Fab이다.

[0029] 소정 실시 형태에 따르면, 항원 결합 도메인은 각각 서열 번호 170(SYYWS), 서열 번호 171(YIYYSGSTNYNPSLKS), 서열 번호 172(TTIFGVVTPNFYYGMDV), 서열 번호 173(RASQGISSYLA), 서열 번호 174(AASTLQS) 및 서열 번호 175(QQLNSYPLT)의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다.

[0030] 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162(QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS)의 VH와 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163(DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF

GGGTKVEIK)의 VL과 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함한다.

[0031] 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.

[0032] 소정 실시 형태에 따르면, 항원 결합 도메인은 A) 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는 B) 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는 Fab이다.

[0033] 소정 실시 형태에 따르면, 면역접합체는 짧은 반감기 면역접합체이다.

[0034] 소정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 hK2-발현 암을 치료하는 방법은 임의의 전술한 실시 형태에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 소정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 hK2-발현 종양 세포의 양을 감소시키는 방법은 임의의 전술한 실시 형태에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0036] 소정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 전립선암을 치료하는 방법은 임의의 전술한 실시 형태에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0037] 소정 실시 형태에 따르면, 전립선암은 재발성, 불응성, 악성, 또는 거세저항성 전립선암, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0038] 소정 실시 형태에 따르면, 전립선암은 전이성 거세-저항성 전립선암이다.

[0039] 소정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 전립선암의 존재를 검출하는 방법은 임의의 전술한 실시 형태에 따른 면역접합체를 전립선암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 단계, 및 접합체가 결합된 생물학적 구조를 (예를 들어, 컴퓨터 단층촬영 또는 양전자 방출 단층촬영에 의해) 시각화함으로써 전립선암의 존재를 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 면역접합체는 바람직하게는 조영제, 예컨대 111-In 또는 64-Cu를 포함한다. 소정 실시 형태에 따르면, 본 방법은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 치료적 모이어티를 접합하는 단계를 포함한다.

[0040] 소정 실시 형태에 따르면, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방사면역접합체를 제조하는 방법은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 킬레이터에 방사성 금속을 결합시키는 단계를 포함한다.

[0041] 소정 실시 형태에 따르면, 짧은 반감기 방사면역접합체는 방사성 금속 착물을 포함하며, 여기서 방사성 금속 착물은 킬레이터에 결합된 ^{225}Ac를 포함하고, 킬레이터는 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 Fab에 접합되고, 상기 Fab는 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다. 소정 실시 형태에 따르면, 상기 Fab는 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0042] 전술한 요약뿐만 아니라 본 발명의 하기의 상세한 설명도 첨부 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 본 발명은 도면에 나타낸 정확한 실시 형태로 제한되지 않음이 이해되어야 한다.

도면에서,

도 1은 hK2-발현 VCaP 세포에서, MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F)에 접합된 KL2B30 Fab(KL2B997로 식별됨)를 포함하는, 본 발명의 면역접합체의 세포 결합 및 내재화를 보여준다.

도 2는 KL2B997 및 KL2B1251의 아미노산 서열(중쇄 및 경쇄 서열)을 보여준다. KL2B997은 중쇄 상에 His-태그 및 소르타제 태그(도 2에 밑줄쳐짐)를 갖고, KL2B1251은 태그가 없다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 다양한 간행물, 논문, 및 특허가 배경기술에 그리고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되어 있거나 기재되어 있으며; 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 행동, 재료, 장치, 물품 등에 대한 논의는 본 발명에 대한 상황을 제공하는 것을 목적으로 한다. 그러한 논의는 이들 대상 중 임

의의 것 또는 모든 것이 개시되거나 청구된 임의의 발명에 대하여 종래 기술의 일부를 형성하는 것을 인정하는 것은 아니다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않으면, 본 명세서에 언급된 소정의 용어는 본 명세서에 제시된 바와 같은 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 공개된 특허 출원 및 간행물은 마치 본 명세서에 완전히 기재되어 있는 것처럼 참고로 포함된다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 다수의 언급된 요소들 사이의 접속 용어 "및/또는"은 개별 선택지 및 조합된 선택지 둘 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 요소들이 "및/또는"에 의해 결합되는 경우, 제1 선택지는 제2 요소 없이 제1 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제2 선택지는 제1 요소 없이 제2 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제3 선택지는 제1 요소와 제2 요소가 함께 적용가능함을 지칭한다. 이들 선택지 중 어느 것이든 하나는 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다. 이들 선택지 중 하나 초과의 동시 적용가능성 또한 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다.

[0046] 본 출원의 독자를 돕기 위한 시도로, 다양한 단락 또는 섹션으로 설명이 분리되어 있거나 본 출원의 다양한 실시 형태로 설명되고 있다. 이들 분리는 단락 또는 섹션 또는 실시 형태의 요지를 다른 단락 또는 섹션 또는 실시 형태의 요지로부터 분리하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 반대로, 당업자는 발명의 상세한 설명이 넓은 응용을 가지며, 고려될 수 있는 다양한 섹션, 단락, 및 문장의 모든 조합을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 임의의 실시예의 논의는 단지 예시적인 것으로 의도되며, 청구범위를 포함하는 본 개시 내용의 범주가 이들 실시예로 제한됨을 시사하고자 의도되지 않는다.

[0047] 본원에 사용되는 바와 같이, 수치 범위의 사용은 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한, 모든 가능한 하위 범위를, 즉 그 범위 내의 정수 및 그 값의 분율을 포함한 모든 개별 수치를, 명시적으로 포함한다.

[0048] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 그러한 목록의 각각의 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 실시 형태임이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시 형태의 목록은 실시 형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0049] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수형태의 표현은, 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 복수의 언급대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 2개 이상의 세포의 조합 등을 포함한다.

[0050] "포함하는", "본질적으로 ~로 이루어진" 및 "~로 이루어진"이라는 전환어구는, 특허 용어에서 일반적으로 허용되는 의미를 내포하는 것으로 의도되며; 즉, (i) "구비하는", "함유하는", 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 "포함하는"은 포괄적 또는 개방형(open-ended)이고 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; (ii) "~로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제하고; (iii) "~로 본질적으로 이루어진"은 명시된 재료 또는 단계, 및 청구된 발명의 "기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들"로 청구범위의 범주를 제한한다. 어구 "포함하는"(또는 이의 등가적 표현)의 관점에서 기재된 실시 형태는 또한 "~로 이루어진" 및 "~로 본질적으로 이루어진"의 관점에서 독립적으로 기재된 것들을 실시 형태로서 제공한다.

[0051] "약"은 당업자에 의해 측정된 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 이내를 의미하며, 이는 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다.

[0052] "항체-의존성 세포성 세포독성", "항체-의존성 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는, 이펙터 세포 상에서 발현되는 Fc 감마 수용체(FcγR)를 통한, 항체-코팅된 표적 세포와 용해 활성을 갖는 이펙터 세포, 예컨대 자연 살해 세포(NK), 단핵구, 대식세포 및 호중구의 상호작용에 의존하는 세포 사멸을 유도하는 기전을 지칭한다.

[0053] "항체-의존성 세포 식세포작용" 또는 "ADCP"는 식세포, 예컨대 대식세포 또는 수지상 세포에 의한 내재화에 의한 항체-코팅된 표적 세포의 제거의 기전을 지칭한다.

[0054] "항원"은 면역 반응을 매개할 수 있는 T-세포 수용체 또는 항원-결합 도메인에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자(예를 들어, 단백질, 펩티드, 다당류, 당단백질, 당지질, 핵산, 이들의 부분, 또는 이들의 조합)를 지칭한다. 예시적인 면역 반응은 항체 생성, 및 T 세포, B 세포, 또는 NK 세포와 같은 면역 세포의 활성화를 포함한다. 항원은 생물학적 샘플, 예컨대 조직 샘플, 종양 샘플, 세포, 또는 다른 생물학적 성분, 유기체, 단백질/항원의

하위단위, 살해된 또는 비활성화된 전세포(whole cell) 또는 용해물을 갖는 유체로부터 합성되거나 정제된 유전자에 의해 발현될 수 있다.

[0055] "항원-결합 단편" 또는 "항원-결합 도메인"은 항원에 결합하는 단리된 단백질의 일부분을 지칭한다. 항원 결합 단편은 합성, 효소적으로 수득가능하거나, 유전적으로 조작된 폴리펩티드일 수 있으며, 항원에 결합하는 면역글로불린의 일부, 예컨대 VH, VL, VH 및 VL, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fd 및 Fv 단편, 1개의 VH 도메인 또는 1개의 VL 도메인으로 이루어진 도메인 항체(dAb), 상어 가변 IgNAR 도메인, 낙타화(camelized) VH 도메인, VHH 도메인, 항체의 CDR을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위, 예컨대 FR3-CDR3-FR4 부분, HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2, 및/또는 LCDR3, 항원에 결합하는 대안적인 스캐폴드, 및 항원 결합 단편을 포함하는 다중특이적 단백질을 포함한다. 항원-결합 단편들(예컨대, VH 및 VL)은 합성 링커를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 VH/VL 도메인은 분자내에, 또는 VH 도메인과 VL 도메인이 별개의 단일쇄에 의해 발현되는 경우에는 분자간에 쌍을 형성하여 1가 항원-결합 도메인, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 다이아바디(diabody)를 형성할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 도메인"은 Fc 영역을 갖는 전장 항체를 지칭하지 않는다.

[0056] "항체"는 광의를 의미하며, 뮤린, 인간, 인간화 및 키메라 단일클론 항체를 포함한 단일클론 항체, 항원-결합 단편, 다중특이성 항체(예컨대, 이중특이성, 삼중특이성, 사중특이성), 이량체성, 사량체성, 또는 다량체성 항체, 단일쇄 항체, 도메인 항체를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 필요한 특이성의 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. "전장(full length) 항체"는 이황화물 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄(HC) 및 2개의 경쇄(LC)뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM)로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH) 및 중쇄 불변 영역(도메인 CH1, 힌지, CH2 및 CH3으로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트로 구성되며, 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 하기의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4. 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 정해질 수 있다. IgA 및 IgG는 동종형 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 추가로 하위분류된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 명확하게 별개인 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 정해질 수 있다.

[0057] "암"은 체내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 군을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열 및 성장은 이웃하는 조직을 침범하고, 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수 있는 악성 종양의 형성을 야기한다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다.

[0058] "상보성 결정 영역"(CDR)은 항원에 결합하는 항체 영역이다. VH 내에 3개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3)이 존재하고, VL 내에 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2, LCDR3)이 존재한다. CDR은 카바트(Kabat)(문헌[Wu et al. (1970) J Exp Med 132: 211-50]; 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]), 초티아(Chothia)(문헌[Chothia et al. (1987) J Mol Biol 196: 901-17]), IMGT(문헌[Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77]), 및 AbM(문헌[Martin and Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996])과 같은 다양한 도해를 사용하여 정의할 수 있다. 다양한 도해와 가변 영역 넘버링 사이의 상응성이 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77]; 문헌[Honegger and Pluckthun, J Mol Biol (2001) 309:657-70]; 문헌[International ImMunoGeneTics(IMGT) 데이터베이스; Web resources, http://www_imgt_org] 참조). UCL Business PLC의 abYsis와 같은 이용가능한 프로그램을 사용하여 CDR을 상세하게 설명할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" 및 "LCDR3"은 본 명세서에 달리 명시적으로 기재되어 있지 않는 한, 상기에 기재된 방법들인 카바트, 초티아, IMGT 또는 AbM 중 임의의 것에 의해 정의된 CDR을 포함한다.

[0059] "감소시키다", "저하시키다", "감퇴시키다", "저감시키다", 또는 "약화시키다"는 일반적으로 대조군 또는 비히클에 의해 매개된 반응에 비교할 경우에 감소된 반응(즉, 하류 효과)을 매개하는 시험 분자의 능력을 지칭한다. 예시적인 반응은 T 세포 확장, T 세포 활성화 또는 T-세포 매개 종양 세포 살해 또는 단백질의 그의 항원 또는 수용체에 대한 결합, Fcɣ에 대한 향상된 결합 또는 향상된 Fc 이펙터 기능, 예컨대 향상된 ADCC, CDC 및/또는 ADCP이다. 감소는 측정된 반응에서 시험 분자와 대조군(또는 비히클) 사이의 통계학적으로 유의한 차이, 또는 측정된 반응의 감소, 예컨대 약 1.1, 1.2, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 30배 또는 그 이상,

예컨대 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000배 또는 그 이상(이들 사이의 그리고 1 초과의 모든 정수 및 소수점, 예를 들어, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 등을 포함함)의 감소일 수 있다.

[0060] "분화"는 세포의 분화능(potency) 또는 증식을 감소시키거나 세포를 더 발생적으로 제한된 상태로 이동시키는 방법을 지칭한다.

[0061] "인코딩하다" 또는 "인코딩"은 뉴클레오티드(예를 들어, rRNA, tRNA 및 mRNA)의 정의된 서열 또는 아미노산의 정의된 서열 중 어느 하나를 갖는, 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서의 역할을 하는 폴리뉴클레오티드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오티드들의 특이적 서열의 고유 특성 및 그로부터 발생되는 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA 또는 RNA는 그러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성한다면 단백질을 인코딩한다. 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용되는, mRNA 서열과 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 코딩 가닥, 및 비-코딩 가닥 둘 모두는 그러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 다른 생성물을 인코딩하는 것으로 지칭될 수 있다.

[0062] "향상시키다", "촉진하다", "증가시키다", "확장하다", 또는 "개선하다"는 일반적으로 대조군 또는 비히클에 의해 매개된 반응에 비교할 경우에 더 큰 반응(즉, 하류 효과)을 매개하는 시험 분자의 능력을 지칭한다. 예시적인 반응은 T 세포 확장, T 세포 활성화 또는 T-세포 매개 종양 세포 살해 또는 단백질의 그의 항원 또는 수용체에 대한 결합, Fcɣ에 대한 향상된 결합 또는 향상된 Fc 이펙터 기능, 예컨대 향상된 ADCC, CDC 및/또는 ADCP이다. 향상은 측정된 반응에서 시험 분자와 대조군(또는 비히클) 사이의 통계학적으로 유의한 차이, 또는 측정된 반응의 증가, 예컨대 약 1.1, 1.2, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 30배 또는 그 이상, 예컨대 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000배 또는 그 이상(이들 사이의 그리고 1 초과의 모든 정수 및 소수점, 예를 들어, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 등을 포함함)의 증가일 수 있다.

[0063] "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 지칭한다. 에피토프는 전형적으로 아미노산 또는 다당 측쇄와 같은 모이어티(moiety)의 화학적으로 활성(예컨대, 극성, 비극성 또는 소수성)인 표면 그룹화(grouping)로 이루어지며, 특이적인 3차원 구조 특징뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 입체구조 공간 단위(conformational spatial unit)를 형성하는 연속 및/또는 불연속 아미노산으로 구성될 수 있다. 불연속 에피토프의 경우, 항원의 선형 서열의 상이한 부분으로부터의 아미노산이 단백질 분자의 접힘을 통해 3차원 공간에서 아주 근접하게 된다. 항체 "에피토프"는 에피토프를 확인하기 위해 사용되는 방법에 따라 달라진다.

[0064] "확장"은 세포 사멸 및 세포 분열의 결과를 지칭한다.

[0065] "발현하다" 및 "발현"은 세포 또는 시험관내에서 발생하는 잘 알려진 전사 및 번역을 지칭한다. 따라서, 발현 산물, 예를 들어 단백질은 세포에 의해 또는 시험관내에서 발현되고 세포내, 세포외 또는 막관통 단백질일 수 있다.

[0066] "발현 벡터"는 발현 벡터에 존재하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 번역을 지시하기 위해 생물계 또는 재구성된 생물계에서 이용될 수 있는 벡터를 지칭한다.

[0067] "dAb" 또는 "dAb 단편"은 VH 도메인으로 구성된 항체 단편을 지칭한다(문헌[Ward et al., Nature 341:544 546 (1989)]).

[0068] "Fab" 또는 "Fab 단편" 또는 "Fab 영역"은 항원에 결합하는 항체 영역을 지칭한다. 관용적인 IgG는 일반적으로 2개의 Fab 영역을 포함하며, 각각은 Y-형 IgG 구조의 2개의 아암 중 하나 상에 존재한다. 각각의 Fab 영역은 전형적으로 중쇄 및 경쇄 각각의 하나의 가변 영역 및 하나의 불변 영역으로 구성된다. 더욱 구체적으로, Fab 영역 내의 중쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 VH 및 CH1 영역이고, Fab 영역 내의 경쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 VL 및 CL 영역이다. 본 발명에 따른 항원 결합 능력을 부여하기 위해 Fab 영역 내의 VH, CH1, VL, 및 CL을 다양한 방식으로 배열할 수 있다. 예를 들어, 관용적인 IgG의 Fab 영역과 유사하게, VH 및 CH1 영역은 하나의 폴리펩티드 상에 존재할 수 있고, VL 및 CL 영역은 별도의 폴리펩티드 상에 존재할 수 있다. 대안적으로, VH, CH1, VL, 및 CL 영역은 모두 동일한 폴리펩티드 상에 존재할 수 있고, 상이한 순서로 배향될 수 있다.

[0069] "$F(ab')_2$" 또는 "$F(ab')_2$ 단편"은 힌지 영역에서 이황화물 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 함유하는 항체 단편을 지칭한다.

[0070] "Fd" 또는 "Fd 단편"은 VH 및 CH1 도메인으로 구성된 항체 단편을 지칭한다.

[0071] "Fv" 또는 "Fv 단편"은 항체의 단일 아암(arm)으로부터의 VH 및 VL 도메인으로 구성된 항체 단편을 지칭한다. Fv 단편에는 Fab(CH1 및 CL) 영역의 불변 영역이 없다. Fv 단편의 VH 및 VL은 비공유 상호작용에 의해 함께 고정된다.

[0072] 이량체 Fc의 "Fc 폴리펩티드"는 이량체 Fc 도메인을 형성하는 2개의 폴리펩티드 중 하나를 지칭한다. 예를 들어, 이량체 IgG FC의 Fc 폴리펩티드는 IgG CH2 및 IgG CH3 불변 도메인 서열을 포함한다.

[0073] "전장 항체"는 이황화물 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄(HC) 및 2개의 경쇄(LC)뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM)로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 중쇄 불변 도메인으로 구성되며, 중쇄 불변 도메인은 하위도메인 CH1, 힌지, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 도메인(VL) 및 경쇄 불변 도메인(CL)으로 구성된다. VH 및 VL은 프레임워크 영역(FR)이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트로 구성되며, 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 하기의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4.

[0074] "숙주 세포"는 이종 핵산을 함유하는 임의의 세포를 지칭한다. 예시적인 이종 핵산은 벡터(예를 들어, 발현 벡터)이다.

[0075] "인간 항체"는 인간 대상체에게 투여될 때 최소한의 면역 반응을 갖도록 최적화된 항체를 지칭한다. 인간 항체의 가변 영역은 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 인간 항체가 불변 영역 또는 불변 영역의 일부를 함유한다면, 불변 영역은 또한 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 인간 항체는, 인간 항체의 가변 영역이 인간 생식계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 수득된다면 인간 기원의 서열"로부터 유래되는" 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 예시적인 시스템은 파지(phage) 상에 표시되는 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로불린 좌위를 보유하는 마우스 또는 래트와 같은 유전자이식 비인간 동물이다. "인간 항체"는 전형적으로, 인간 항체 및 인간 면역글로불린 좌위를 수득하는 데 사용되는 시스템 사이의 차이, 체세포 돌연변이의 도입 또는 프레임워크나 CDR 또는 둘 다 내로의 치환의 의도적인 도입으로 인해, 인간에서 발현되는 면역글로불린과 비교할 때 아미노산 차이를 함유한다. 전형적으로, "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 일부 경우에, "인간 항체"는, 예를 들어 문헌[Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86]에 기재된 바와 같이 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 컨센서스 프레임워크 서열을 함유하거나, 또는, 예를 들어 문헌[Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96] 및 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호에 기재된 바와 같이 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 도입된 합성 HCDR3을 함유할 수 있다. 적어도 하나의 CDR이 비인간 종으로부터 유래되는 항체는 "인간 항체"의 정의에 포함되지 않는다.

[0076] "인간화 항체"는, 하나 이상의 CDR이 비인간 종으로부터 유래되고, 적어도 하나의 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 내에 치환을 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 인간 면역글로불린 생식세포계열 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.

[0077] "와 병용하여"는 둘 이상의 치료제가 대상체에게 혼합물 상태로 함께 투여되거나, 단제(single agent)로서 동시에 투여되거나, 또는 단제로서 임의의 순서로 순차적으로 투여됨을 의미한다.

[0078] "단리된"은 분자가 생성되는 시스템, 예컨대 재조합 세포의 다른 성분으로부터 실질적으로 분리되고/되거나 정제된 분자(예컨대 합성 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드)의 상동 집단뿐만 아니라, 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계를 거친 단백질을 지칭한다. "단리된"은 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없는 분자를 지칭하며, 더 높은 순도로, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 순도로 단리된 분자를 포함한다.

[0079] "칼리크레인 관련 펩티다제 2", "hK2", 또는 "KLK2"는 칼리크레인-2, 과립형 칼리크레인 2, 또는 HK2로도 불리는 알려진 단백질을 지칭한다. hK2는 전단백전구물질(preproprotein)로서 생성되고, 단백질 가수분해 동안 절단되어 활성 프로테아제를 생성한다. 모든 hK2 동형 및 변이체는 "hK2"에 포함된다. 다양한 동형의 아미노산 서열은 GenBank 수탁 번호 NP_005542.1, NP_001002231.1 및 NP_001243009에서 검색할 수 있다. 전장 hK2의 아미노산 서열은 서열 번호 62에 제시되어 있다. 서열은 신호 펩티드(잔기 1 내지 18) 및 프로-펩티드 영역(잔기 19 내지 24)을 포함한다.

[0080] 서열 번호 62

[0081] MWDLVLSIALSVGCTGAVPLIQSRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWV

[0082] LTAAHCLKKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSSHD

[0083] LMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSLQCVSLHLLS

[0084] NDMCARAYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGPEPCALPEKP

[0085] AVYTKVVHYRKWIKDTIAANP

[0086] "조절"은 대조군 또는 비히클에 의해 매개된 반응과 대비하여 향상된 또는 감소된 반응을 매개하는 시험 분자의 향상된 또는 감소된 능력을 지칭한다(즉, 하류 효과).

[0087] "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 분자 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하는데, 즉, 집단을 구성하는 개별 항체는 항체 중쇄로부터 C 말단 라이신의 제거와 같은 가능성 있는 잘 알려진 변경, 또는 아미노산 이성질화 또는 탈아미드화, 메티오닌 산화 또는 아스파라긴 또는 글루타민 탈아미드화와 같은 번역 후 변형을 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 전형적으로 1개의 항원 에피토프에 결합한다. 이중특이성 단일클론 항체는 2개의 별개의 항원 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체는 항체 집단 내에 불균질한 글리코실화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성, 예컨대 이중특이성 1가, 2가 또는 다가일 수 있다.

[0088] 용어 "작동가능하게 연결된" 및 유사한 어구는 핵산 또는 아미노산과 관련하여 사용될 때, 서로 기능적 관계에 놓여진, 각각 핵산 서열 또는 아미노산 서열의 작동가능한 연결을 지칭한다. 예를 들어, 작동가능하게 연결된 프로모터, 인핸서 요소, 오픈 리딩 프레임, 5' 및 3' UTR, 및 종결자 서열은 핵산 분자(예를 들어, RNA)의 정확한 생성을 가져오고 일부 경우에는 폴리펩티드의 생성을 가져온다(즉, 오픈 리딩 프레임의 발현). 작동가능하게 연결된 펩티드는, 기능적 도메인들이 각 도메인의 의도된 기능을 부여하기 위해 서로 적절한 거리를 두고 배치된 펩티드를 지칭한다.

[0089] 용어 "파라토프"는 항원의 결합에 관여하고 항원과 상호작용하는 잔기를 포함하는 항체 분자의 지역 또는 영역을 지칭한다. 파라토프는 구조적 공간 단위를 형성하는 연속 및/또는 불연속 아미노산으로 구성될 수 있다. 소정의 항체에 대한 파라토프는 다양한 실험 및 계산 방법을 사용하여 상이한 세부 수준에서 정의되고 특성화될 수 있다. 실험 방법에는 수소/중수소 교환 질량 분석법(HX-MS)이 포함된다. 파라토프는 사용된 맵핑 방법에 따라 다르게 정의될 것이다.

[0090] "약제학적 조합"은 함께 또는 별도로 투여되는 2가지 이상의 활성 성분의 조합을 지칭한다.

[0091] "약제학적 조성물"은 활성 성분과 약제학적으로 허용되는 담체의 배합으로부터 생성된 조성물을 지칭한다.

[0092] "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "부형제"는, 활성 성분 이외의, 대상체에게 비독성인 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체는 완충제, 안정제, 또는 방부제이다.

[0093] "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 당-포스페이트 골격 또는 다른 등가의 공유결합 화학(covalent chemistry)에 의해 공유적으로 연결된 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 합성 분자를 지칭한다. cDNA는 폴리뉴클레오티드의 전형적인 예이다. 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다.

[0094] 질환 또는 장애와 관련하여 "예방하다", "예방하는", "예방", 또는 "예방법"은 장애가 대상체에서 발생하는 것을 예방하는 것을 의미한다.

[0095] "증식"은 세포의 대칭 분열 또는 비대칭 분열 중 어느 하나인 세포 분열의 증가를 지칭한다.

[0096] "프로모터"는 전사를 개시하기 위해 필요한 최소 서열을 지칭한다. 프로모터는 또한, 각각 전사를 향상시키거나 억제하는, 인핸서 또는 억제인자(repressor) 요소를 포함할 수 있다.

[0097] "단백질" 또는 "폴리펩티드"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용되며, 펩티드 결합에 의해 연결된 적어도 2개의 아미노산 잔기로 각각 구성된 하나 이상의 폴리펩티드를 포함하는 분자를 지칭한다. 단백질은 단량체일 수 있거나, 또는 2개 이상의 하위단위의 단백질 복합체일 수 있으며, 이때 하위단위들은 동일하거나 구별된다. 50개 미만의 아미노산의 작은 폴리펩티드는 "펩티드"로 지칭될 수 있다. 단백질은 이종 융합 단백질, 당단백질, 또는 인산화, 아세틸화, 미리스토일화, 팔미토일화, 글리코실화, 산화, 포르밀화, 아미드화, 시트룰린화, 폴리글루타밀화, ADP-리보실화, PEG화 또는 비오티닐화와 같은 번역후 변형에 의해 변형된 단백질일 수

있다. 단백질은 재조합적으로 발현될 수 있다.

[0098] "재조합"은 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 단리된 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 벡터, 바이러스, 및 다른 거대분자를 지칭한다.

[0099] "조절 요소"는 핵산 서열의 발현의 일부 양상을 제어하는 임의의 시스- 또는 트랜스-작용 유전자 요소를 지칭한다.

[0100] "재발된"은 치료제로의 선행 치료 후의 개선 기간 후, 질환, 또는 질환의 징후 및 증상의 재발을 지칭한다.

[0101] "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환을 지칭한다. 불응성 질병은 치료 전 또는 치료 시작 시점에서 치료에 대해 저항성일 수 있거나, 또는 불응성 질병은 치료 동안 저항성이 될 수 있다.

[0102] "단일 사슬 Fv" 또는 "scFv"는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 VL과 VH는 폴리펩티드 링커를 통해 연속적으로 연결되고, 단일 사슬 폴리펩티드로서 발현될 수 있다. 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, scFv는, 예를 들어 폴리펩티드의 N-종결 말단 및 C-종결 말단에 대하여, 어느 순서로든 VL 및 VH 가변 영역을 가질 수 있으며, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0103] "$(scFv)_2$" 또는 "탠덤 scFv" 또는 "비스-scFv" 단편은 2개의 경쇄 가변 영역(VL) 및 2개의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 2개의 VL 및 2개의 VH 영역은 폴리펩티드 링커를 통해 연속적으로 연결되고, 단일 사슬 폴리펩티드로서 발현될 수 있다. 펩티드 링커에 의해 융합된 2개의 VL 및 2개의 VH 영역은 2가 분자 VL_A-링커-VH_A-링커-VL_B-링커-VH_B를 형성하여 2개의 상이한 항원 또는 에피토프에 동시에 결합할 수 있는 2개의 결합 부위를 형성한다.

[0104] "특이적으로 결합한다", "특이적 결합", "특이적으로 결합하는" 또는 "결합한다"는 단백질 분자가 항원 또는 항원 내의 에피토프에 대해 다른 항원들에 대한 친화도보다 더 큰 친화도로 결합하는 것을 지칭한다. 전형적으로, 단백질 분자는 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 예를 들어 약 $5x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하며, 이때 전형적으로 K_D는 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 그의 K_D보다 적어도 100배 더 적다. 본 명세서에 기재된 전립선 신생항원과 관련하여, "특이적 결합"은 야생형 단백질 - 신생항원은 이의 변이체임 - 에 대한 검출가능한 결합 없이 전립선 신생항원에 대한 단백질 분자의 결합을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "hK2에 대한 결합 특이성을 갖는" 항체 또는 항원 결합 도메인은 각각 hK2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 도메인을 지칭한다.

[0105] "대상"에는 임의의 인간 또는 비인간 동물이 포함된다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "대상체"와 "환자"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0106] "T 세포" 및 "T 림프구"는 본원에서 상호교환적이며 동의어로 사용된다. T 세포는 흉선세포, 미감작 T 림프구, 기억 T 세포, 미성숙 T 림프구, 성숙 T 림프구, 휴지 T 림프구, 또는 활성화 T 림프구를 포함한다. T 세포는 T 헬퍼(Th) 세포, 예를 들어 T 헬퍼 1(Th1) 또는 T 헬퍼 2(Th2) 세포일 수 있다. T 세포는 헬퍼 T 세포(HTL; $CD4^+$ T 세포) $CD4^+$ T 세포, 세포독성 T 세포(CTL; $CD8^+$ T 세포), 종양 침윤 세포독성 T 세포(TIL; $CD8^+$ T 세포), $CD4^+CD8^+$ T 세포, 또는 T 세포의 임의의 다른 서브세트일 수 있다. 또한 "NKT 세포"가 포함되는데, 이는 반-불변성(semi-invariant) αβ T-세포 수용체를 발현하지만, 또한 NK 세포와 전형적으로 관련된 다양한 분자 마커, 예컨대 NK1.1을 발현하는 T 세포들의 특수화된 집단을 지칭한다. NKT 세포는 $NK1.1^+$ 및 $NK1.1^-$뿐만 아니라, $CD4^+$, $CD4^-$, $CD8^+$ 및 $CD8^-$ 세포를 포함한다. NKT 세포 상의 TCR은, 그것이 MHC I-유사 분자 CD Id에 의해 제시되는 당지질 항원을 인식한다는 점에서 독특하다. NKT 세포는 염증 또는 면역 관용을 촉진하는 사이토카인을 생성하는 그의 능력에 기인하여 보호 효과 또는 해로운 효과를 가질 수 있다. "감마-델타 T 세포(γδ T 세포)"가 또한 포함되는데, 이는, 표면 상에 별개의 TCR을 갖는 T 세포들의 작은 하위세트에 대해, 그리고 TCR이 α- 및 β-TCR 사슬로 지정된 2개의 당단백질 사슬로 구성되는 대부분의 T 세포와 달리, γδ T 세포 내의 TCR은 γ-사슬 및 δ-사슬로 구성된다는 점에서 특수화된 집단을 지칭한다. γδ T 세포는 면역감시 및 면역조절

에 있어서 역할을 할 수 있으며, IL-17의 중요한 공급원이고 강력한 $CD8^+$ 세포독성 T 세포 반응을 유도하는 것으로 밝혀졌다. "조절성 T 세포" 또는 "Treg"가 또한 포함되는데, 이는, 비정상적이거나 과도한 면역 반응을 억제하고 면역 관용에서 역할을 하는 T 세포를 지칭한다. Treg는 전형적으로 전사 인자 Foxp3-양성 $CD4^+$ T 세포이며, 또한 IL-10-생성 $CD4^+$ T 세포인 전사 인자 Foxp3-음성 조절성 T 세포를 포함할 수 있다.

[0107] 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용되는 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 필요한 투여량에서 그리고 필요한 시간 동안 원하는 치료 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 치료제 또는 치료제들의 병용물이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 효과적인 치료제 또는 치료제들의 조합의 예시적인 지표는, 예를 들어, 환자의 개선된 웰빙(well-being), 종양 부하(tumor burden)의 감소, 정지되거나 지연된 종양의 성장, 및/또는 체내의 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.

[0108] "형질도입"은 바이러스 벡터를 사용하여 세포 내로 외래 핵산을 도입하는 것을 지칭한다.

[0109] 암과 같은 질환 또는 장애에 대한 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 지칭한다: 장애의 중증도 및/또는 지속기간을 감소시킴, 치료되는 장애의 특징적인 증상의 악화를 억제함, 이전에 장애가 있었던 대상체에서 장애의 재발을 제한하거나 예방함, 또는 장애에 대해 이전에 증상을 나타낸 대상체에서 증상의 재발을 제한하거나 예방함.

[0110] "종양 세포" 또는 "암 세포"는 생체내(*in vivo*), 생체외(*ex vivo*), 또는 조직 배양에서의 암성, 전암성, 또는 형질전환 세포를 지칭하며, 이는 자발적이거나 유도된 표현형 변화를 갖는다. 이러한 변화가 반드시 새로운 유전 물질의 흡수를 수반하지는 않는다. 형질전환이 형질전환 바이러스에 의한 감염 및 새로운 게놈 핵산의 도입, 또는 외인성 핵산의 흡수로부터 일어날 수 있기는 하지만, 이는 또한 자발적으로 또는 발암물질에 대한 노출 후에 일어날 수 있으며, 그럼으로써 내인성 유전자를 돌연변이화할 수 있다. 형질전환/암은 시험관내에서, 생체내에서, 그리고 생체외에서 누드 마우스 등과 같은 적합한 동물 숙주에서의 형태학적 변화, 세포의 불멸화, 비정상 성장 제어, 병소 형성, 증식, 악성종양, 종양 특이적 마커 수준의 조절, 침습성, 종양 성장에 의해 예시된다.

[0111] "변이체", "돌연변이체" 또는 "변경된"은 하나 이상의 변형, 예를 들어 하나 이상의 치환, 삽입, 또는 결실에 의해 참조 폴리펩티드 또는 참조 폴리뉴클레오티드와 상이한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0112] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본 명세서 전체에 걸쳐 항체 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]에 기재된 바와 같이 EU 인덱스에 따른다.

[0113] Ig 불변 영역 내의 돌연변이는 다음과 같이 지칭된다: L351Y_F405A_Y407V는 하나의 면역글로불린 불변 영역에서의 L351Y, F405A 및 Y407V 돌연변이를 지칭한다. L351Y_F405A_Y407V/T394W는 하나의 다량체 단백질에 존재하는 제1 Ig 불변 영역에서의 L351Y, F405A 및 Y407V 돌연변이 및 제2 Ig 불변 영역에서의 T394W 돌연변이를 지칭한다.

[0114] "VHH"는 중쇄의 항원 결합 도메인으로만 구성된 단일 도메인 항체 또는 나노바디를 지칭한다. VHH 단일 도메인 항체는 통상적인 Fab 영역의 중쇄의 CH1 도메인 및 경쇄가 결여되어 있다.

[0115] 화학적 명명

[0116] 일반적으로, 소정 원소, 예컨대 수소 또는 H에 대한 언급은 그 원소의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, R 기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의되는 경우, 그것은 또한 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 방사성 동위원소, 예컨대 삼중수소, C^{14}, P^{32} 및 S^{35}를 포함하는 화합물은 따라서 본 기술의 범위 내에 있다. 본 기술의 화합물에 이러한 표지를 삽입하기 위한 절차는 본 명세서의 개시내용에 기초하여 당업자에게 쉽게 명백할 것이다.

[0117] 용어 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 비-수소 기로 대체됨을 의미하되, 모든 정상 원자가가 유지되고 치환은 안정한 화합물을 생성한다. 특정 기가 "치환된" 경우, 그 기는 치환기의 목록으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 5개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기, 가장 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 가질 수 있다. 예를 들어, "치환된"은 하기에 정의된 바와 같은 유기 기(예를 들어, 알킬 기)에서 그 안에 함유된 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 비-수소 또는 비-탄소 원자에 대한 결

합에 의해 대체된 것을 지칭한다. 치환된 기는 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합이 헤테로원자에 대한 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함한 하나 이상의 결합으로 대체된 기를 포함한다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 치환된 기는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 치환된 기는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 치환기로 치환된다. 치환기의 예에는 하기가 포함된다: 할로겐(즉, F, Cl, Br, 및 I); 하이드록실; 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴옥시, 및 헤테로사이클릴알콕시 기; 카르보닐(옥소); 카르복실레이트; 에스테르; 우레탄; 옥심; 하이드록실아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; 티올; 설파이드; 설폭사이드; 설폰; 설포닐; 펜타플루오로설파닐(즉, sFs), 설폰아미드; 아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라지드; 하이드라존; 아지드; 아미드; 우레아; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 이미드; 아이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시안네이트 티오시아네이트; 이민; 니트로기; 니트릴(즉, CN); 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 치환기와 관련하여 사용될 경우에 용어 "독립적으로"는, 그러한 치환기 중 하나 초과가 가능한 경우에 그러한 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.

[0118] 치환된 고리 기, 예컨대 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 수소 원자에 대한 결합이 탄소 원자에 대한 결합으로 대체된 고리 및 고리 시스템을 포함한다. 따라서, 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 하기에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기로 치환될 수 있다.

[0119] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, Cm-Cn, 예컨대 C_1-C_{11}, C_1-C_8, 또는 C_1-C_6는 기 앞에 사용되는 경우 m 내지 n개의 탄소 원자를 함유하는 기를 지칭한다.

[0120] 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 10개의 탄소, 또는 일부 실시 형태에서는, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 알킬 기를 포함한다. 직쇄 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸 기와 같은 기가 포함된다. 분지형 알킬 기의 예에는 아이소프로필, 아이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 아이소펜틸, 및 2,2-다이메틸프로필 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알킬기는 상기 열거된 것들과 같은 치환기로 1회 이상 치환될 수 있으며, 이로는 할로알킬(예를 들어, 트라이플루오로메틸), 하이드록시알킬, 티오알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 카르복시알킬 등을 포함할 수 있다.

[0121] 사이클로알킬 기는 고리(들)에 3 내지 12개의 탄소 원자, 또는 일부 실시 형태에서는, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 또는 3 내지 4개, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트라이사이클릭 알킬 기를 포함한다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 구성원을 갖는 반면, 다른 실시 형태에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5, 3 내지 6, 또는 3 내지 7의 범위이다. 바이- 및 트라이사이클릭 고리 시스템은 브릿징된 사이클로알킬 기 및 융합 고리, 예컨대 비제한적으로 바이사이클로[2.1.1]헥산, 아다만틸, 데칼리닐 등을 포함한다. 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환된 사이클로알킬 기는 상기에 정의된 바와 같은 비-수소 및 비-탄소 기로 1회 이상 치환될 수 있다. 그러나, 치환된 사이클로알킬 기는 또한 상기에 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기로 치환된 고리를 포함한다. 대표적인 치환된 사이클로알킬 기는 일치환되거나 1회 초과하여 치환될 수 있으며, 이에는, 예컨대 비제한적으로, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- 또는 2,6-이치환된 사이클로헥실 기가 있으며, 이들은 상기에 열거된 것들과 같은 치환기로 치환될 수 있다.

[0122] 사이클로알킬알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기에 대한 결합으로 대체된 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 일부 실시 형태에서, 사이클로알킬알킬 기는 4 내지 16개의 탄소 원자, 4 내지 12개의 탄소 원자, 및 전형적으로 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알킬알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환된 사이클로알킬알킬 기는 기의 알킬, 사이클로알킬 또는 알킬과 사이클로알킬 부분 둘 모두에서 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 사이클로알킬알킬 기는 상기에 열거된 것들과 같은 치환기로 일치환되거나 1회 초과하여 치환될 수 있으며, 예컨대 비제한적으로, 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다.

[0123] 알케닐 기는, 적어도 하나의 이중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고는, 상기에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 알케닐 기는 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 전형적으로 2 내지 10개 또는, 일부 실시 형태에서, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형

태에서, 알케닐은 1개의 탄소-탄소 이중 결합, 또는 다수의 탄소-탄소 이중 결합, 예컨대 2, 3, 4개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가질 수 있다. 알케닐 기의 예에는 메테닐, 에테닐, 프로페닐, 부테닐 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알케닐 기는 상기에 열거된 것들과 같은 치환기로 일치환되거나 1회 초과하여 치환될 수 있으며, 예컨대 비제한적으로, 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다.

[0124] 사이클로알케닐 기는 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기를 포함된다. 사이클로알케닐 기는 고리(들)에 3 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 2개의 탄소 원자 사이에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모노- 또는 폴리사이클릭 알킬 기일 수 있다. 헤테로알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 사이클로알케닐 기는 1, 2 또는 3개의 이중 결합 또는 다수의 탄소-탄소 이중 결합, 예컨대 2, 3, 4개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가질 수 있지만, 방향족 화합물을 포함하지 않는다. 사이클로알케닐 기는 3 내지 14개의 탄소 원자, 또는 일부 실시 형태에서, 5 내지 14개의 탄소 원자, 5 내지 10개의 탄소 원자, 또는 심지어 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사다이에닐, 사이클로부타다이에닐, 및 사이클로펜타다이에닐을 포함한다.

[0125] 사이클로알케닐알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알케닐 기에 대한 결합으로 대체된 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 사이클로알케닐알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환된 사이클로알케닐알킬 기는 기의 알킬, 사이클로알케닐 또는 알킬과 사이클로알케닐 부분 둘 모두에서 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 사이클로알케닐알킬 기는 상기 열거된 것들과 같은 치환기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0126] 알키닐 기는, 하나 이상 삼중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고는, 상기에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 알키닐 기는 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 전형적으로 2 내지 10개 또는, 일부 실시 형태에서, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 1개, 2개, 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는다. 예로는 특히 -C≡CH, -C≡CCH$_3$, -CH$_2$C≡CCH$_3$, -C≡CCH$_2$CH(CH$_2$CH$_3$)$_2$를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 알키닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 말단 알킨은 삼중 결합된 탄소 원자에 결합된 적어도 하나의 수소 원자를 갖는다. 대표적인 치환된 알키닐 기는 상기에 열거된 것들과 같은 치환기로 일치환되거나 1회 초과하여 치환될 수 있으며, 예컨대 비제한적으로, 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다. "사이클릭 알킨" 또는 "사이클로알키닐"은 2개의 탄소 원자 사이에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 사이클로알킬 고리이다. 사이클릭 알킨 또는 사이클로알키닐 기의 예에는 사이클로옥틴, 바이사이클로노닌(BCN), 다이플루오르화 사이클로옥틴(DIFO), 다이벤조사이클로옥틴(DIBO), 케토-DIBO, 바이아릴아자사이클로옥티논(BARAC), 다이벤조아자사이클로옥틴(DIBAC), 다이메톡시아자사이클로옥틴(DIMAC), 다이플루오로벤조사이클로옥틴(DIFBO), 모노벤조사이클로옥틴(MOBO), 및 테트라메톡시 DIBO(TMDIBO)가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0127] 아릴 기는 헤테로원자를 함유하지 않는 사이클릭 방향족 탄화수소이다. 본 명세서에서 아릴 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 따라서, 아릴 기는 페닐, 아줄레닐, 헵탈레닐, 바이페닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 안트라세닐, 인데닐, 인다닐, 펜탈레닐, 및 나프틸 기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 6 내지 14개의 탄소, 및 다른 실시 형태에서는 6 내지 12개 또는 심지어는 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 페닐 또는 나프틸이다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 어구 "아릴 기"는 융합 방향족-지방족 고리 시스템(예를 들어, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)과 같은 융합 고리를 함유하는 기를 포함한다. 대표적인 치환된 아릴 기는 일치환되거나 1회 초과하여 치환될 수 있다. 예를 들어, 일치환된 아릴 기는 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-치환된 페닐 또는 나프틸 기를 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이들은 상기에 열거된 것들과 같은 치환기로 치환될 수 있다. 아릴 모이어티는 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌[Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다. 아릴 기는 단일 고리 구조(즉, 모노사이클릭)이거나 융합된 고리 구조인 다중 고리 구조(즉, 폴리사이클릭)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 아릴 기는 모노사이클릭 아릴 기이다.

[0128] 알콕시 기는 하이드록실 기(-OH)에서 수소 원자에 대한 결합이 상기에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 알킬 기의 탄소 원자에 대한 결합으로 대체된 것이다. 선형 알콕시 기의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥속시 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 분지형 알콕시 기의 예에는 아이소프로폭시, sec-

부톡시, tert-부톡시, 아이소펜톡시, 아이소헥속시 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 사이클로알콕시 기의 예에는 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알콕시 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알콕시 기는 상기 열거된 것들과 같은 치환기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0129] 유사하게, 알킬티오 또는 티오알콕시는 -SR 기를 지칭하며, 여기서 R은 황 가교를 통해 모 분자에 부착된 알킬, 예를 들어 -S-메틸, -S-에틸 등이다. 알킬티오의 대표적인 예에는 $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$ 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐"은 브롬, 염소, 불소 또는 요오드를 지칭한다. 이에 상응하여, 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 할로겐은 불소이다. 다른 실시 형태에서, 할로겐은 염소 또는 브롬이다.

[0131] 용어 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며 -OH를 지칭한다.

[0132] 용어 "카르복시"는 -COOH를 지칭한다.

[0133] 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0134] 용어 "니트로"는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0135] 용어 "아이소티오시아네이트"는 -N=C=S를 지칭한다.

[0136] 용어 "아이소시아네이트"는 -N=C=O를 지칭한다.

[0137] 용어 "아지도"는 $-N_3$을 지칭한다.

[0138] 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다. 용어 "알킬아미노"는 질소에 부착된 수소 원자 중 하나 또는 둘 모두가 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다. 알킬아민 기는 $-NR_2$로 나타낼 수 있으며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 알킬 기이다. 예를 들어, 알킬아민은 메틸아민($-NHCH_3$), 다이메틸아민($-N(CH_3)_2$), $-NHCH-_2CH_3$ 등을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 아미노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 모두를 포함하도록 의도된다. 아미노알킬 기의 대표적인 예에는 $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, 및 $-CH_2CH(NH_2)CH_3$이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0139] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아미드"는 $-C(O)N(R)_2$를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 알킬 기 또는 수소이다. 아미드의 예에는 $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0140] 용어 "하이드록실알킬" 및 "하이드록시알킬"은 상호교환가능하게 사용되며, 하나 이상의 하이드록실 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 알킬은 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소일 수 있다. 하이드록실알킬의 예에는 하이드록실메틸($-CH_2OH$), 하이드록실에틸($-CH_2CH_2OH$) 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0141] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 황, 산소, 또는 질소와 같은 하나 이상의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 안정한 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 황, 산소, 또는 질소와 같은 하나 이상의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 안정한 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 방향족 탄화수소를 포함한다. 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예를 들어, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭일 수 있다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있되, 단, 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총 수는 4개 이하이고 각각의 고리는 하나 이상의 탄소 원자를 갖는다. 폴리사이클릭, 예를 들어, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭인 헤테로아릴 기는 하나 이상의 완전 방향족 고리를 포함해야 하지만, 다른 융합된 고리 또는 고리들은 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기의 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 용어 "헤테로아릴"은 고리 중 하나 이상 내에 하나 이상의 헤테로원자(O, S, 또는 N)를 갖는 5- 또는 6-원 모노사이클릭 기 및 9- 또는 10-원 바이사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 헤테로원자-함유 고리는 O, S, 및/또는 N 으로부터 선택된, 바람직하게는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴의 질소 헤테로원자(들)는 치환되거나 비치환될

수 있다. 부가적으로, 헤테로아릴의 질소 및 황 헤테로원자(들)는 임의로 산화될 수 있다(즉, N→O 및 $S(O)_r$ (여기서, r은 0, 1, 또는 2 임)).

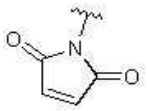
[0142] 용어 "에스테르"는 $-C(O)_2R$을 지칭하며, 여기서 R은 알킬이다.

[0143] 용어 "카르바메이트"는 $-OC(O)NR_2$를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 알킬 또는 수소이다.

[0144] 용어 "알데히드"는 기 -C(O)H를 지칭한다.

[0145] 용어 "카르보네이트"는 -OC(O)OR을 지칭하며, 여기서 R은 알킬이다.

[0146] 용어 "말레이미드"는 화학식 $H_2C_2(CO)_2NH$를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "말레이미도"는 다른 기 또는 분자에 공유적으로 연결된 말레이미드 기를 지칭한다. 바람직하게는, 예를 들어 하기와 같이 말레이미도 기는 N-연결된다:

[0147] 

[0148] 용어 "아실 할라이드"는 -C(O)X를 지칭하며, 여기서 X는 할로(예를 들어, Br, Cl)이다. 예시적인 아실 할라이드에는 아실 클로라이드(-C(O)Cl) 및 아실 브로마이드(-C(O)Br)가 포함된다.

[0149] 당업계에서 사용되는 관례에 따라:

[0150]

[0151] 은 코어 구조, 모 구조, 또는 골격 구조, 예컨대 본 발명의 항원 결합 도메인에 대한 모이어티, 작용기, 또는 치환기의 부착점인 결합을 도시하기 위해 본 명세서의 구조식에 사용된다.

[0152] 화합물에 대한 임의의 구성 또는 화학식에서 임의의 변수가 1회 초과로 존재하는 경우, 각각의 경우에서의 그의 정의는 다른 모든 경우에서의 그의 정의에 대해 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0 내지 3개의 R 기로 치환되는 것으로 나타난다면, 상기 기는 최대 3개의 R 기로 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다.

[0153] 치환기에 대한 결합이 고리 내에서 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타나는 경우, 그러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다.

[0154] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "방사성 금속 이온" 또는 "방사활성 금속 이온" 또는 "방사성 동위원소" 또는 "방사성 금속"은 입자 및/또는 광자를 방출하는 원소의 하나 이상의 동위원소를 지칭한다. 본 개시내용의 관점에서 당업자에게 알려진 임의의 방사성 금속 이온이 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 치료적 응용에 사용될 수 있는 방사성 동위원소의 비제한적인 예는, 예를 들어, 베타 또는 알파 방출체, 예컨대, 예를 들어, ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{77}As, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{131}I, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{159}Gd, ^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{194}Ir, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{255}Fm 및 ^{227}Th을 포함한다. 본 발명에 따른 조영제로 사용될 수 있는 방사성 동위원소의 다른 비제한적인 예는 감마-방출 방사성 동위원소, 예컨대, 예를 들어, ^{177}Lu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{89}Zr, 및 ^{111}In을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 방사성 금속 이온은 치료제로서, 예를 들어 암 세포, 예컨대 전립선암 세포의 성장을 감소시키거나 억제할 수 있거나, 특히 사멸시킬 수 있는 세포독성제로서 유용한 방사성 금속 이온을 의미하는 "치료 방출체"이다. 치료 방출체의 예에는 베타 또는 알파 방출체, 예컨대, 132La, 135La, 134Ce, 144Nd, 149Tb, 152Tb, 155Tb, 153Sm, 159Gd, 165Dy, 166Ho, 169Er, 177Lu, 186Re, 188Re, 194Ir, 198Au, 199Au, 211At, 212Pb, 212Bi, 213Bi, 223Ra, 225Ac, 255Fm 및 227Th, 226Th, 230U가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 본 발명에 사용되는 방사성 금속 이온은 알파-방출 방사성 금속 이온, 예컨대 악티늄-225(^{225}Ac)이다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "방사성 금속 착물"은 매크로사이클릭 화합물인 킬레이터와 회합된 방사성 금속 이온을 포함하는 착물을 지칭한다. 전형적으로, 방사성 금속 이온은 배위 결합을 통해 매크로사이클릭 화합물에 결합되거나 배위된다. 매크로사이클릭 고리의 헤테로원자는 매크로사이클 화합물에 대한 방사성 금속 이

온의 배위 결합에 참여할 수 있다. 매크로사이클 화합물은 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 하나 이상의 치환기는 또한 매크로사이클릭 고리의 헤테로원자에 부가하여, 또는 대안적으로 매크로사이클 화합물에 대한 방사성 금속 이온의 배위 결합에 참여할 수 있다.

[0156] **면역접합체**

[0157] 본 발명의 실시 형태는 전립선암 환자에서 효과적인 종양 세포 사멸을 달성하기 위해 짧은 반감기 Fab-기반 방사접합체로 hK2를 표적화하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이며; 바람직하게는, 이러한 방사접합체는 (전장 항체 대신) Fab를 포함하고, 전장 항체-기반 방사접합체와 비교하여 (예를 들어, 골수 독성에 의해 측정된 바와 같은) 개선된 안전성 프로파일을 입증한다. 본 발명의 Fab-기반 방사접합체의 실시 형태는 hK2-발현 전립선암 세포를 표적화하고 짧은 반감기를 입증한다.

[0158] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "면역접합체"는 독소, 약물, 방사성 금속 이온, 킬레이터, 방사성 금속 착물 등과 같은 제2 분자에 접합된 (예를 들어, 공유 결합을 통해 결합된) 항체, 또는 항원 결합 도메인을 지칭한다. "방사면역접합체"(본 명세서에서 "방사접합체"로도 지칭됨)는 특히 항체 또는 항원 결합 도메인이 방사성 금속으로 표지되거나 방사성 금속 착물에 접합된 면역접합체이다.

[0159] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 면역접합체는 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항원 결합 도메인에 접합된 치료적 모이어티를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 면역접합체의 일부를 형성하는 "치료적 모이어티"는 치료적 응용 및/또는 영상화 응용에서, 즉 각각 치료제(예를 들어, 세포독성제) 및/또는 조영제로서 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 치료적 모이어티는 방사성 금속을 포함할 수 있다. 소정 방사성 금속이 치료제(예를 들어, ^{225}Ac) 및/또는 조영제(예를 들어, ^{111}In)로서 사용될 수 있다는 것에 유의한다. 적합한 치료제는 전립선암 세포와 같은 암 세포의 성장을 감소시키거나 억제할 수 있거나, 특히 사멸시킬 수 있는 것이다. 소정 실시 형태에서, 항원 결합 도메인에 접합된 방사성 동위원소를 포함하는 방사접합체는 암 세포의 표면 항원 상에 결합하고 세포 사멸을 개시함으로써 종양 부근에서 알파 및/또는 베타 입자를 방출하는 능력을 갖는 세포독성 페이로드를 전달할 수 있다.

[0160] 바람직한 실시 형태에 따르면, 본 발명은 짧은 반감기 면역접합체(예를 들어, 짧은 반감기 방사면역접합체)에 관한 것이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "짧은 반감기 면역접합체"는 항원 결합 도메인(예를 들어, Fab)을 포함하는 면역접합체를 지칭하며, 여기서 면역접합체는 비교 면역접합체의 *생체내* 반감기보다 짧은 *생체내* 반감기를 가지며, 비교 면역접합체는 비교 면역접합체의 항원 결합 도메인이 항원 결합 도메인을 포함하는 전장 항체(예를 들어, Fc 영역 및 항원 결합 도메인을 포함하는 전장 IgG)로 대체된 것을 제외하고는 짧은 반감기 면역접합체와 동일하다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 짧은 반감기 면역접합체는 36시간 이하, 또는 24시간 이하, 또는 12시간 이하, 또는 6시간 이하, 또는 3시간 이하의 반감기를 갖는다. 예를 들어, 본 발명의 짧은 반감기 면역접합체는 약 1시간 내지 약 36시간, 또는 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 1시간 내지 약 12시간, 또는 약 1시간 내지 약 6시간, 또는 약 1시간 내지 약 3시간, 또는 약 2시간 내지 약 3시간의 반감기를 가질 수 있다.

[0161] 악티늄-225(^{225}Ac)는 의학적 응용에서 특히 관심을 끌고 있는 알파-방출 방사성 동위원소이다. 의학적 응용에 있어서 흥미로운 다른 방사성 동위원소는 영상화에 적합한 감마-조사 및 방사선요법에 적합한 중간-에너지 베타-조사 둘 모두를 방출하는 루테튬-177(^{177}Lu)이다. 본 발명에 따른 치료적 응용에 사용될 수 있는 방사성 동위원소의 비제한적인 예는, 예를 들어, 베타 또는 알파 방출체, 예컨대, 예를 들어, ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{77}As, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{131}I, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{159}Gd, ^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{194}Ir, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{255}Fm 및 ^{227}Th을 포함한다. 본 발명에 따른 조영제로 사용될 수 있는 방사성 동위원소의 다른 비제한적인 예는 감마-방출 방사성 동위원소, 예컨대, 예를 들어, ^{177}Lu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{89}Zr, 및 ^{111}In을 포함한다.

[0162] 소정 실시 형태에서, 치료적 모이어티는 아우리스타틴 유도체, 예컨대 MMAE(모노메틸 아우리스타틴 E) 또는 MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F)인 세포독성제이다. 예를 들어, 아우리스타틴 유도체는 펩티드 약물 모이어티의 N(아미노) 말단 또는 C(카르복실) 말단을 통해(WO02/088172호), 또는 항체 또는 항원 결합 도메인 내로 조작된 임의의 시스테인을 통해 본 발명의 항체 또는 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다.

[0163] **항-hK2 항체 및 항원 결합 도메인**

[0164] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 실시 형태는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 치료적 모이어티를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 소정 실시 형태에 따르면, 항원 결합 도메인은 scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb, 또는 VHH이다. 바람직한 실시 형태에 따르면, hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인은 Fab이다.

[0165] 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, Fab)은 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다.

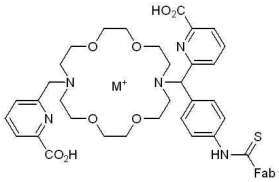
[0166] 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, Fab)은 서열 번호 162의 VH와 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163의 VL과 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함한다. 예를 들어, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, Fab)은 서열 번호 162의 VH와 적어도 95% 동일한 VH 및 서열 번호 163의 VL과 적어도 95% 동일한 VL을 포함한다. 소정 실시 형태에 따르면, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, Fab)은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.

[0167] 소정 실시 형태에 따르면, 항원 결합 도메인은 "KL2B30 Fab"이며, 이는 "KL2B30의 Fab"라고도 지칭되고, Fab는 (a) 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는 (b) 서열 번호 162와 적어도 95%, 또는 100% 동일한 VH 및 서열 번호 163과 적어도 95%, 또는 100% 동일한 VL을 포함한다.

[0168] KL2B30 Fab의 비제한적 예는 KL2B997 및 KL2B1251을 포함하며, 이는 하기 실시예 섹션에 설명되어 있다. KL2B997 및 KL2B1251의 중쇄 및 경쇄 서열은 도 2에 제공되어 있다. KL2B997은 중쇄 상에 His-태그 및 소르타제 태그(도 2에 밑줄쳐짐)를 갖고, KL2B1251은 태그가 없다.

[0169] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 면역접합체는 m11B6, hu11B6, HCF3-LCD6, HCG5-LCB7, KL2B357, KL2B358, KL2B359, KL2B360, KL2B413, KL2B30, KL2B53, KL2B242, KL2B467 및 KL2B494로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하기 기재된 소정 항체의 아미노산 서열을 갖는 VL, VH 또는 CDR을 포함하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 전술한 항체 및 항원 결합 도메인, 및 이의 제조 방법은 본 명세서에 참고로 포함된 PCT/IB2020/056972호에 기재되어 있다.

[0170] 본 발명의 일 실시 형태는 하기 구조를 갖는 방사면역접합체(페닐티오우레아 모이어티에 연결된 Fab의 라이신 잔기를 나타내지 않음)를 제공한다:

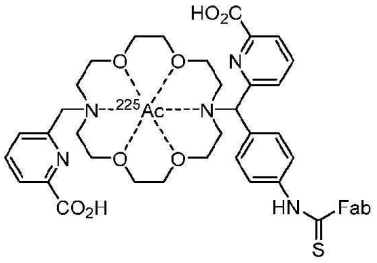
[0171] 

[0172] (TOPA-[C7]-페닐티오우레아-Fab로도 지칭됨),

[0173] 여기서, M^+는 방사성 동위원소, 예컨대 악티늄-225(^{225}Ac)이고,

[0174] Fab는 KL2B30 Fab(예를 들어, KL2B997 또는 KL2B1251)와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는다. Fab는 바람직하게는 (a) 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는 (b) 서열 번호 162와 적어도 95%, 또는 100% 동일한 VH 및 서열 번호 163과 적어도 95%, 또는 100% 동일한 VL을 포함한다.

[0175] 본 발명의 일 실시 형태는 하기 구조를 갖는 방사면역접합체(페닐티오우레아 모이어티에 연결된 Fab의 라이신 잔기를 나타내지 않음)를 제공한다:

[0176] 

,

[0177] Fab는 KL2B30 Fab(예를 들어, KL2B997 또는 KL2B1251)와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는다. Fab는 바람직하게는 (a) 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는 (b) 서열 번호 162와 적어도 95%, 또는 100% 동일한 VH 및 서열 번호 163과 적어도 95%, 또는 100% 동일한 VL을 포함한다.

[0178] **구체적으로 열거된 실시 형태**

[0179] 본 발명의 예시적인 열거된 실시 형태가 아래에 제공된다.

[0180] 1. 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 치료적 모이어티를 포함하는 면역접합체.

[0181] 2. 실시 형태 1에 있어서, 치료적 모이어티는 세포독성제인, 면역접합체.

[0182] 3. 실시 형태 1에 있어서, 치료적 모이어티는 조영제인, 면역접합체.

[0183] 4. 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 방사성 금속을 포함하는, 면역접합체.

[0184] 5. 실시 형태 4에 있어서, 방사성 금속은 ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{77}As, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{131}I, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{159}Gd, ^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{194}Ir, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{255}Fm, ^{227}Th, ^{177}Lu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{89}Zr, 및 ^{111}In으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

[0185] 6. 실시 형태 1에 있어서, 치료적 모이어티는 ^{225}Ac를 포함하는 세포독성제인, 면역접합체.

[0186] 7. 실시 형태 1에 있어서, 치료적 모이어티는 ^{111}In 또는 ^{64}Cu를 포함하는 조영제인, 면역접합체.

[0187] 8. 실시 형태 4 내지 실시 형태 7 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 방사성 금속 착물을 포함하고, 방사성 금속 착물은 킬레이터에 결합된 방사성 금속을 포함하고, 킬레이터는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합되는, 면역접합체.

[0188] 9. 실시 형태 8에 있어서, 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10,테트라아세트산(DOTA), S-2-(4-아이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA), 1,4,8,11-테트라아자사이클로도세단-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA), 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-4-(S)-(4-아이소티오시아나토벤질)-3,6,9-트라이아세트산(PCTA), 5-S-(4-아미노벤질)-1-옥사-4,7,10- 트라이아자사이클로도데칸-4,7,10-트리스(아세트산)(DO3A), 또는 이의 유도체인, 면역접합체.

[0189] 10. 실시 형태 8에 있어서, 킬레이터는 DOTA 또는 NOTA 또는 이의 유도체인, 면역접합체.

[0190] 11. 실시 형태 8에 있어서, 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체인, 면역접합체.

[0191] 12. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I-m), 또는 화학식 (II-m), 또는 화학식 (III-m)의 방사성 착물이며, R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고 M은 방사성 금속인, 면역접합체.

[0192] 13. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (IV-m), 또는 화학식 (V-m), 또는 화학식 (VI-m)의 방사성 금속 착물이며, R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을

갖는 항원 결합 도메인을 포함하고 M+는 방사성 금속인, 면역접합체.

[0193] 14. 실시 형태 1에 있어서, 치료적 모이어티는 아우리스타틴 유도체인, 면역접합체.

[0194] 15. 실시 형태 14에 있어서, 치료적 모이어티는 MMAE(모노메틸 아우리스타틴 E)인, 면역접합체.

[0195] 16. 실시 형태 14에 있어서, 치료적 모이어티는 MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F)인, 면역접합체.

[0196] 17. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb 또는 VHH인, 면역접합체.

[0197] 18. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인은 Fab인, 면역접합체.

[0198] 19. 실시 형태 1 내지 실시 형태 18 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 도메인은 각각 서열 번호 170(SYYWS), 서열 번호 171(YIYYSGSTNYNPSLKS), 서열 번호 172(TTIFGVVTPNFYYGMDV), 서열 번호 173(RASQGISSYLA), 서열 번호 174(AASTLQS) 및 서열 번호 175(QQLNSYPLT)의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 면역접합체.

[0199] 20. 실시 형태 1 내지 실시 형태 19 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162(QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS)의 VH와 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163(DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK)의 VL과 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함하는, 면역접합체.

[0200] 21. 실시 형태 1 내지 실시 형태 19 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는, 면역접합체.

[0201] 22. 실시 형태 1 내지 실시 형태 18 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 도메인은 하기를 포함하는 Fab인, 면역접합체:

[0202] a. 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는

[0203] b. 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL.

[0204] 23. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 있어서, 면역접합체는 짧은 반감기 면역접합체인, 면역접합체.

[0205] 24. 대상체에서 hK2-발현 암을 치료하는 방법에 있어서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 23 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0206] 25. 대상체에서 hK2-발현 종양 세포의 양을 감소시키는 방법에 있어서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 23 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0207] 26. 대상체에서 전립선암을 치료하는 방법에 있어서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 23 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 따른 면역접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0208] 27. 실시 형태 26에 있어서, 전립선암은 재발성, 불응성, 악성 또는 거세저항성 전립선암, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

[0209] 28. 실시 형태 26에 있어서, 상기 전립선암은 전이성 거세저항성 전립선암인, 방법.

[0210] 29. 대상체에서 전립선암의 존재를 검출하는 방법으로서,

[0211] 실시 형태 1 내지 실시 형태 23 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 따른 면역접합체를 전립선암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 투여하는 단계, 및 접합체가 결합된 생물학적 구조를 (예를 들어, 컴퓨터 단층촬영 또는 양전자 방출 단층촬영에 의해) 시각화함으로써 전립선암의 존재를 검출하는 단계를 포함하

고, 여기서 면역접합체는 바람직하게는 조영제, 예컨대 111-In 또는 64-Cu를 포함하는, 방법.

[0212] 30. 실시 형태 1 내지 실시 형태 23 또는 실시 형태 51 내지 실시 형태 56 중 어느 하나에 따른 면역접합체를 제조하는 방법으로서, 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 치료적 모이어티를 접합하는 단계를 포함하는, 방법.

[0213] 31. 방사면역접합체를 제조하는 방법으로서, 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 킬레이터에 방사성 금속을 결합시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0214] 32. 실시 형태 31에 있어서, 킬레이터는 DOTA 또는 NOTA 또는 이의 유도체인, 방법.

[0215] 33. 실시 형태 31에 있어서, 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체인, 방법.

[0216] 34. 실시 형태 31에 있어서, 킬레이터는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I), 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 킬레이터로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하는, 방법.

[0217] 35. 실시 형태 31에 있어서, 킬레이터는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (IV), 화학식 (V) 및 화학식 (VI)의 킬레이터로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하는, 방법.

[0218] 36. 실시 형태 31 내지 실시 형태 35 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 scFv, $(scFv)_2$, Fv, Fab, $F(ab')_2$, Fd, dAb, 또는 VHH인, 방법.

[0219] 37. 실시 형태 31 내지 실시 형태 35 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 Fab인, 방법.

[0220] 38. 실시 형태 31 내지 실시 형태 37 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 도메인은 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 방법.

[0221] 39. 실시 형태 31 내지 실시 형태 38 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH와 적어도 80%(*예컨대* 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163의 VL과 적어도 80%(*예컨대* 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함하는, 방법.

[0222] 40. 실시 형태 31 내지 실시 형태 38 중 어느 하나에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는, 방법.

[0223] 41. 실시 형태 31 내지 실시 형태 37 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 도메인은 하기를 포함하는 Fab인, 방법:

[0224] a. 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 및/또는

[0225] b. 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL.

[0226] 42. 방사성 금속 착물을 포함하는 짧은 반감기 방사면역접합체로서, 방사성 금속 착물은 킬레이터에 결합된 ^{225}Ac를 포함하고, 킬레이터는 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 Fab에 접합되고, 상기 Fab는 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 짧은 반감기 방사면역접합체.

[0227] 43. 실시 형태 42에 있어서, 상기 Fab는 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는, 짧은 반감기 방사면역접합체.

[0228] 44. 실시 형태 42 또는 실시 형태 43에 있어서, 킬레이터는 DOTA 또는 NOTA 또는 이의 유도체인, 짧은 반감기 방사면역접합체.

[0229] 45. 실시 형태 42 또는 실시 형태 43에 있어서, 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체인, 짧은 반감기 방사면역접합체.

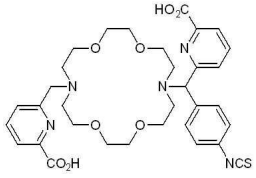
[0230] 46. 실시 형태 42 또는 실시 형태 43에 있어서, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I-m), 화학식 (II-m) 및 화학식 (III-m)의 킬레이터로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_{11}은 hK2에 대한 결합 특

이성을 갖는 Fab를 포함하는, 짧은 반감기 방사면역접합체.

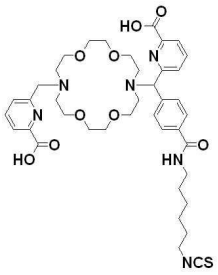
[0231] 47. 실시 형태 42 또는 실시 형태 43에 있어서, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (IV-m), 화학식 (V-m) 및 화학식 (VI-m)의 킬레이터로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_4는 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 Fab를 포함하는, 짧은 반감기 방사면역접합체.

[0232] 48. 실시 형태 31 내지 실시 형태 37 중 어느 하나에 있어서, 방사성 금속을 킬레이터에 결합시키기 전에 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 킬레이터를 접합시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0233] 49. 실시 형태 48에 있어서, 킬레이터는 항원 결합 도메인에 킬레이터를 접합시키기 전에



의 구조를 갖는, 방법.

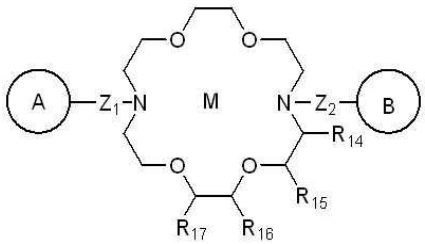


[0234] 50. 실시 형태 48에 있어서, 킬레이터는 항원 결합 도메인에 킬레이터를 접합시키기 전에

의 구조를 갖는, 방법.

[0235] 51. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 화학식 (I-m)의 방사성 금속 착물이고,

[0236] 화학식 (I-m)의 방사성 금속 착물은 하기 구조를 갖는, 면역접합체:



[0237]

[0238] (I-m)

[0239] 여기서:

[0240] M은 방사성 금속, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이며;

[0241] 고리 A 및 고리 B 각각은 독립적으로 6 내지 10 원 아릴 또는 5 내지 10 원 헤테로아릴이며, 여기서 고리 A 및 고리 B 각각은 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0242] Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

[0243] 각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

[0244] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0245] 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0246] 각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

[0247] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0248] R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고;

[0249] 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

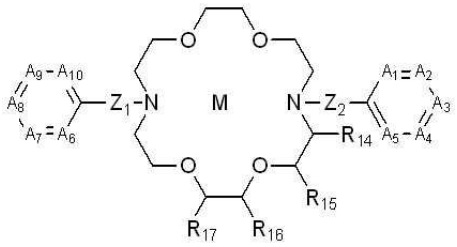
[0250] 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

[0251] R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

[0252] 대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하되; 단, 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X를 포함하며, X가 고리 A 또는 고리 B 상에 존재하는 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아님.

[0253] 52. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 화학식 (II-m)의 방사성 금속 착물이고,

[0254] 화학식 (II-m)의 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는, 면역접합체:

[0255] 

[0256] (II-m)

[0257] 여기서:

[0258] M은 방사성 금속, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이며;

[0259] A_1은 N 또는 CR_1이거나 부재하며;

[0260] A_2은 N 또는 CR_2이며;

[0261] A_3은 N 또는 CR_3이며;

[0262] A_4은 N 또는 CR_4이며;

[0263] A_5은 N 또는 CR_5이며;

[0264] A_6은 N 또는 CR_6이거나 부재하며;

[0265] A_7은 N 또는 CR_7이며;

[0266] A_8은 N 또는 CR_8이며;

[0267] A_9은 N 또는 CR_9이며;

[0268] A_{10}은 N 또는 CR_{10}이되;

[0269] 단, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 3개 이하는 N이고, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 3개 이하는 N이며;

[0270] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 각각은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, $-CN$

$-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 -X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0271] 대안적으로, 임의의 2개의 직접 인접한 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 5 또는 6-원 카르보사이클릭 또는 질소-함유 고리를 형성하고;

[0272] Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

[0273] 각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

[0274] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0275] 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0276] 각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

[0277] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0278] R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고;

[0279] 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0280] 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

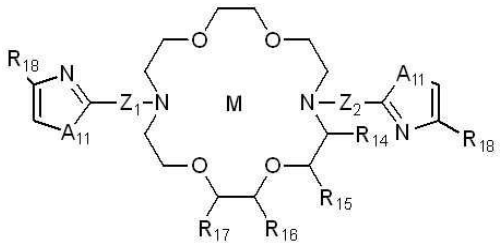
[0281] R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

[0282] 대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하되;

[0283] 단, 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X를 포함하며, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 어느 하나가 X인 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아님.

[0284] 53. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 화학식 (III-m)의 방사성 금속 착물이고,

[0285] 화학식 (III-m)의 방사성 금속 착물은 하기 구조를 갖는, 면역접합체:

[0286] 

[0287] (III-m)

[0288] 여기서:

[0289] M은 방사성 금속, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이며;

[0290] 각각의 A_{11}은 독립적으로 O, S, NMe, 또는 NH이고;

[0291] Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

[0292] 각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

[0293] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0294] 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0295] 각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

[0296] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0297] R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고;

[0298] 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0299] 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

[0300] R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

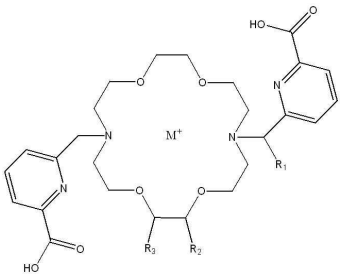
[0301] 대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0302] 각각의 R_{18}은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 -X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되,

[0303] 단, 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X를 포함하고, R_{18}이 X인 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아니다.

[0304] 54. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 화학식 (IV-m)의 방사성 금속 착물이고,

[0305] 화학식 (IV-m)의 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는, 면역접합체:

[0306] 

(IV-m)

[0307] 상기 식에서,

[0308] M^+는 바람직하게는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 ($^{212}Pb(II)$ 및/또는 $^{212}Pb(IV)$), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 ($^{226}Th^{4+}$), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 금속이고;

[0309] R_1은 수소이고 R_2는 $-L_1-R_4$이고;

[0310] 대안적으로, R_1은 $-L_1-R_4$이고 R_2는 수소이고;

[0311] R_3는 수소이고;

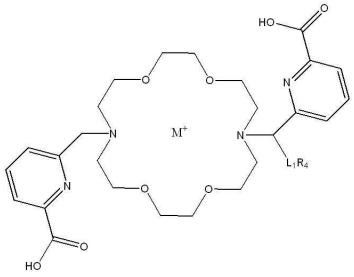
[0312] 대안적으로, R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5원 또는 6원 사이클로알킬은 $-L_1-R_4$로 선택적으로 치환되고;

[0313] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0314] R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함함.

[0315] 55. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 화학식 (V-m)의 방사성 금속 착물이고,

[0316] 화학식 (V-m)의 상기 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는, 면역접합체:

[0317] 

[0318] (V-m)

[0319] 상기 식에서,

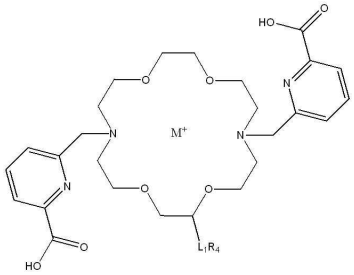
[0320] M^+는 바람직하게는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 ($^{212}Pb(II)$ 및/또는 $^{212}Pb(IV)$), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 ($^{226}Th^{4+}$), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 금속이고;

[0321] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0322] R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함함.

[0323] 56. 실시 형태 8에 있어서, 방사성 금속 착물은 화학식 (VI-m)의 방사성 금속 착물이고,

[0324] 화학식 (VI-m)의 방사성 금속 착물은 하기 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는, 면역접합체:

[0325] 

[0326] (VI-m)

[0327] 상기 식에서,

[0328] M^+는 바람직하게는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 ($^{212}Pb(II)$ 및/또는 $^{212}Pb(IV)$), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 ($^{226}Th^{4+}$), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 금속이고;

[0329] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0330] R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함함.

[0331] 57. 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 치료 모이어티를 포함하는 면역접합체로서, 항원 결합 도메인은 각각 서열 번호 170(SYYWS), 서열 번호 171(YIYYSGSTNYNPSLKS), 서열 번호 172(TTIFGVVTPNFYYGMDV), 서열 번호 173(RASQGISSYLA), 서열 번호 174(AASTLQS) 및 서열 번호 175(QQLNSYPLT)의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 면역접합체.

[0332] 58. 실시 형태 57에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162(QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGT

TIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS)의 VH와 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VH 및 서열 번호 163(DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK)의 VL과 적어도 80%(예컨대 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%) 동일한 VL을 포함하는, 면역접합체.

[0333] 59. 실시 형태 57에 있어서, hK2에 결합하는 항원 결합 도메인은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함하는, 면역접합체.

[0334] 60. 실시 형태 57 내지 실시 형태 59 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 세포독성제인, 면역접합체.

[0335] 61. 실시 형태 57 내지 실시 형태 59 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 조영제인, 면역접합체.

[0336] 62. 실시 형태 57 내지 실시 형태 59 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 방사성 금속을 포함하는, 면역접합체.

[0337] 63. 실시 형태 62에 있어서, 방사성 금속은 ^{225}Ac, ^{177}Lu, ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{77}As, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{131}I, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{159}Gd, ^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{194}Ir, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{255}Fm, ^{227}Th, ^{177}Lu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{89}Zr, 및 ^{111}In으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

[0338] 64. 실시 형태 57 내지 실시 형태 59 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 ^{225}Ac를 포함하는 세포독성제인, 면역접합체.

[0339] 65. 실시 형태 57 내지 실시 형태 59 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 ^{111}In 또는 ^{64}Cu를 포함하는 조영제인, 면역접합체.

[0340] 66. 실시 형태 62 내지 실시 형태 65 중 어느 하나에 있어서, 치료적 모이어티는 방사성 금속 착물을 포함하고, 방사성 금속 착물은 킬레이터에 결합된 방사성 금속을 포함하고, 킬레이터는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합되는, 면역접합체.

[0341] 67. 실시 형태 66에 있어서, 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10,테트라아세트산(DOTA), S-2-(4-아이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA), 1,4,8,11-테트라아자사이클로도세단-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA), 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-4-(S)-(4-아이소티오시아나토벤질)-3,6,9-트라이아세트산(PCTA), 5-S-(4-아미노벤질)-1-옥사-4,7,10- 트라이아자사이클로도데칸-4,7,10-트리스(아세트산)(DO3A), 또는 이의 유도체인, 면역접합체.

[0342] 68. 실시 형태 66에 있어서, 킬레이터는 DOTA 또는 NOTA 또는 이의 유도체인, 면역접합체.

[0343] 69. 실시 형태 66에 있어서, 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체인, 면역접합체.

[0344] 70. 실시 형태 66에 있어서, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I-m), 또는 화학식 (II-m), 또는 화학식 (III-m)의 방사성 착물이며, R_{11}은 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고 M은 방사성 금속인, 면역접합체.

[0345] 71. 실시 형태 66에 있어서, 방사성 금속 착물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (IV-m), 또는 화학식 (V-m), 또는 화학식 (VI-m)의 방사성 금속 착물이며, R_4는 칼리크레인 관련 펩티다제 2(hK2)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하고 M+는 방사성 금속인, 면역접합체.

[0346] 72. 실시 형태 57 내지 실시 형태 71 중 어느 하나에 있어서, hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인은 Fab인, 면역접합체.

[0347] **킬레이터**

[0348] 특정 실시 형태에 따르면, 본 발명은 킬레이터, 바람직하게는 방사성 금속이 배위 결합을 통해 킬레이트화될 수 있는 킬레이터를 포함하는, 방사면역접합체와 같은 면역접합체에 관한 것이다. 특정 실시 형태에 따르면, 본 발명의 킬레이터는 금속, 바람직하게는 방사성 금속이 착물화되어 방사성 금속 착물을 형성할 수 있는 킬레이터

를 지칭한다. 바람직하게는, 킬레이터는 매크로사이클릭 화합물이다. 소정 실시 형태에서, 킬레이터는 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 산소 및/또는 질소를 고리 원자로서 함유하는 매크로사이클 또는 매크로사이클릭 고리이다.

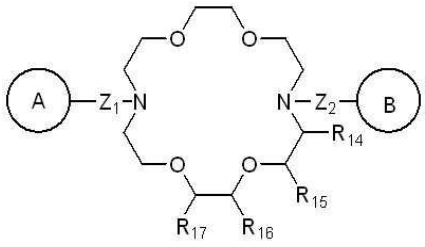
[0349] 특정 실시 형태에 따르면, 킬레이터는 매크로사이클릭 킬레이팅 모이어티를 포함한다. 매크로사이클릭 킬레이팅 모이어티의 예는, 제한 없이, 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10,테트라아세트산(DOTA), S-2-(4-아이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA), 1,4,8,11-테트라아자사이클로도세단-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA), 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-4-(S)-(4-아이소티오시아나토벤질)-3,6,9-트라이아세트산(PCTA), 5-S-(4-아미노벤질)-1-옥사-4,7,10- 트라이아자사이클로도데칸-4,7,10-트리스(아세트산)(DO3A), 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 태양에서, 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10,테트라아세트산(DOTA)이다. 다른 태양에서, 킬레이터는 S-2-(4-아이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA)이다. 추가의 태양에서, 킬레이터는 1,4,8,11-테트라아자사이클로도세단-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA)이다. 또 다른 태양에서, 킬레이터는 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-4-(S)-(4-아이소티오시아나토벤질)-3,6,9-트라이아세트산(PCTA)이다. 여전히 추가의 태양에서, 킬레이터는 5-S-(4-아미노벤질)-1-옥사-4,7,10- 트라이아자사이클로도데칸-4,7,10-트리스(아세트산)(DO3A)이다. 다른 태양에서, 킬레이터는 DOTA, DFO, DTPA, NOTA, 또는 TETA이다.

[0350] 소정 실시 형태에서, 킬레이터는 NOTA 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0351] 소정 실시 형태에서, 킬레이터는 4,13-다이아자-18-크라운-6의 유도체인 매크로사이클이다. 4,13-다이아자-18-크라운-6은 다양한 방식으로 제조될 수 있다(*예를 들어,* 문헌[Gatto et al., *Org. Synth.* 1990, 68, 227; DOI: 10.15227/orgsyn.068.0227] 참조). 본 발명의 추가의 실시 형태에 따르면, 킬레이터는 H_2bp18c6 또는 H_2bp18c6 유도체, 예컨대 WO2020/229974호에 기재된 것들이다. H_2bp18c6는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, N,N'-비스[(6-카르복시-2-피리딜)메틸]-4,13-다이아자-18-크라운-6를 지칭한다. H_2bp18c6 및 H_2bp18c6 유도체는 또한, 예를 들어, 문헌[Thiele et al. "An Eighteen-Membered Macrocyclic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy" *Angew. Chem. Int. Ed.* (2017) 56, 14712-14717], 및 문헌[Roca-Sabio et al. "Macrocyclic Receptor Exhibiting Unprecedented Selectivity for Light Lanthanides" *J. Am. Chem. Soc.* (2009) 131, 3331-3341]에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 추가적인 킬레이터는 WO2018/183906호 및 WO2020/106886호에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "TOPA"는 당업계에 H_2bp18c6로 알려진 매크로사이클을 지칭하며 대안적으로 N,N'-비스[(6-카르복시-2-피리딜)메틸]-4,13-다이아자-18-크라운-6로 지칭될 수 있다(예를 들어, 문헌[Roca-Sabio et al.] 참조).

[0352] 화학식 (I), (II) 및 (III)의 킬레이터

[0353] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 추가적인 킬레이터는 WO2020/229974호에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다. 특정 실시 형태에 따르면, *예를 들어,* WO2020/229974호에 기재된 바와 같이, 킬레이터는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는다:

[0354] 

[0355] (I)

[0356] 여기서:

[0357] 고리 A 및 고리 B 각각은 독립적으로 6 내지 10 원 아릴 또는 5 내지 10 원 헤테로아릴이며, 여기서 고리 A 및 고리 B 각각은 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 X로 이루어진 군으로부터 독

립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0358] Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

[0359] 각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고;

[0360] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0361] 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0362] 각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이며;

[0363] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0364] R_{11}은 친핵성 모이어티 또는 친전자성 모이어티이거나, R_{11}은 항원 결합 도메인을 포함하며;

[0365] 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0366] 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

[0367] R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 X이거나,

[0368] 대안적으로 R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 X로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성하되;

[0369] 단, 킬레이터는 하나 이상의 X를 포함하며, X가 고리 A 또는 고리 B 상에 존재하는 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아니다.

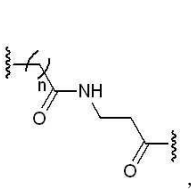
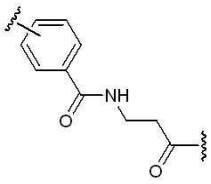
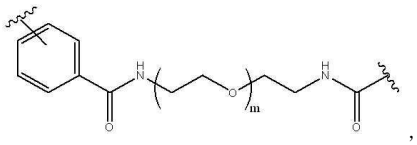
[0370] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 킬레이터는 하나 이상의 X 기를 포함하며, 여기서 X는 $-L_1-R_{11}$이고, 여기서 L_1은 부재하거나 링커이며, R_{11}은 친전자성 모이어티 또는 친핵성 모이어티이거나, R_{11}은 항원 결합 도메인을 포함한다. R_{11}이 친핵성 또는 친전자성 모이어티인 경우, 그러한 모이어티는 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 항원 결합 도메인에 킬레이터를 부착하기 위해 사용될 수 있다. 바람직한 실시 형태에 따르면, R_{11}은 KL2B30의 Fab와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항원 결합 도메인을 포함한다.

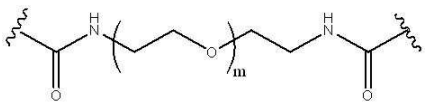
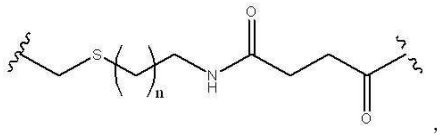
[0371] 소정 실시 형태에서, 킬레이터는 단일 X 기를 포함하고, 바람직하게는 X 기의 L_1은 링커이다.

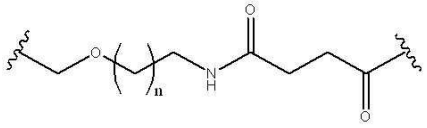
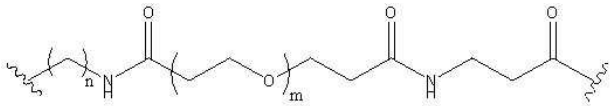
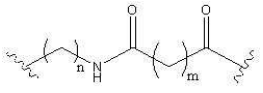
[0372] 본 발명의 킬레이터는 매크로사이클릭 고리의 탄소 원자 중 어느 하나, Z_1 또는 Z_2 위치에서, 또는 고리 A 또는 고리 B 상에서 X로 치환될 수 있되, 단, 고리 또는 고리 B가 X 기를 포함하는 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아니다(즉, Z_1, Z_2의 탄소 원자, 및/또는 매크로사이클릭 고리의 탄소 중 하나 이상은 예를 들어 알킬 기, 예컨대 메틸 또는 에틸로 치환됨). 바람직하게는, 그러한 위치에서의 치환은 방사성 금속 이온, 특히 ^{225}Ac에 대한 킬레이터의 킬레이트화 효율에 영향을 미치지 않으며, 일부 실시 형태에서, 치환은 킬레이트화 효율을 향상시킬 수 있다.

[0373] 일부 실시 형태에서, L_1은 부재한다. L_1이 부재하는 경우, R_{11}은 킬레이터에 직접 결합된다(예를 들어, 공유 연결을 통해).

[0374] 일부 실시 형태에서, L_1은 링커이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "링커"는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인에 킬레이터를 결합시키는 화학적 모이어티를 지칭한다. 본 개시내용의 관점에서 당업자에게 알려진 임의의 적합한 링커가 본 발명에 사용될 수 있다. 링커는, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬 모이어티, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 링커, 펩티드 링커, 당-기반 링커, 또는 절단가능한 링커, 예컨대 다이설파이드 연결 또는 프로테아제 절단 부위, 예컨대 발린-시트룰린-p-아미노벤질(PAB)을 함유할 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 예시적인 링커 구조는 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는다:

[0375]  ,  ,  ,

[0376]  ,  ,

[0377]  ,  , 및  , 상기 식에서, n은 0 내지 10의 정수, 바람직하게는 1 내지 4의 정수이고; m은 0 내지 12의 정수, 바람직하게는 0 내지 6의 정수이다.

[0378] 일부 실시 형태에서, R_{11}는 친핵성 모이어티 또는 친전자성 모이어티이다. "친핵성 모이어티" 또는 "친핵성 기"는 화학 반응에서 전자 쌍을 공여하여 공유 결합을 형성하는 작용기를 지칭한다. "친전자성 모이어티" 또는 "친전자성 기"는 화학 반응에서 전자 쌍을 수용하여 공유 결합을 형성하는 작용기를 지칭한다. 화학 반응에서 친핵성 기는 친전자성 기와 반응하여 새로운 공유 결합을 형성하며, 그 역 또한 성립한다. 상응하는 반응 파트너를 포함하는 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 링커)와 본 발명의 킬레이터의 친핵성 기 또는 친전자성 기의 반응은 본 발명의 킬레이터에 대한 항원 결합 도메인 또는 화학적 모이어티의 공유 연결을 가능하게 한다.

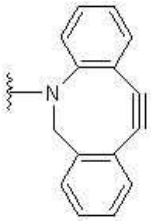
[0379] 친핵성 기의 예시적인 예에는 아지드, 아민, 및 티올이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 친전자성 기의 예시적인 예에는 아민-반응성 기, 티올-반응성 기, 알키닐, 및 사이클로알키닐이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 아민-반응성 기는 바람직하게는 1차 아민과 반응하며, 이는 각각의 폴리펩티드 사슬의 N-말단에, 그리고 리신 잔기의 측쇄에 존재하는 1차 아민을 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 아민-반응성 기의 예에는 N-하이드록시 석신이미드(NHS), 치환된 NHS(예컨대 설포-NHS), 아이소티오시아네이트(-NCS), 아이소시아네이트(-NCO), 에스테르, 카르복실산, 아실 할라이드, 아미드, 알킬아미드, 및 테트라- 및 펴-플루오로 페닐 에스테르가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 티올-반응성 기는 티올, 또는 설프하이드릴, 바람직하게는 폴리펩티드의 시스테인 잔기의 측쇄에 존재하는 티올과 반응한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 티올-반응성 기의 예에는 마이클 수용자(예를 들어, 말레이미드), 할로아세틸, 아실 할라이드, 활성화된 다이설파이드, 및 페닐옥사다이아졸 설폰이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0380] 특정 실시 형태에서, R_{11}은 $-NH_2$, -NCS(아이소티오시아네이트), -NCO(아이소시아네이트), $-N_3$(아지도), 알키닐, 사이클로알키닐, 카르복실산, 에스테르, 아미도, 알킬아미드, 말레이미도, 아실 할라이드, 테트라진, 또는 트랜스-사이클로옥텐, 더욱 특히 -NCS, -NCO, $-N_3$, 알키닐, 사이클로알키닐, $-C(O)R_{13}$, $-COOR_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, 말레이미도, 아실 할라이드(예를 들어, -C(O)Cl, -C(O)Br), 테트라진, 또는 트랜스-사이클로옥텐이며, 여기서 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0381] 일부 실시 형태에서, R_{11}은 알키닐, 사이클로알키닐, 또는 아지도 기이며, 따라서 클릭 화학 반응을 사용하여 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 링커)에 대한 킬레이터의 부착을 가능하게 한다. 그러한 실시 형태에서, 수행될 수 있는 클릭 화학 반응은 1,2,4-트라이아졸 링커 또는 모이어티를 형성하기 위한 아지도($-N_3$)와 알키닐 또는 사이클로알키닐 기 사이의 휴이겐 고리화 첨가 또는 1,3-쌍극성 고리화 첨가이다. 일 실시 형태에서, 킬레이터는 알키닐 또는 사이클로알키닐 기를 포함하고, 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티는 아지도 기를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 킬레이터는 아지도 기를 포함하고, 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티는 알키닐 또는 사이클로알키닐 기를 포함한다.

[0382] 특정 실시 형태에서, R_{11}는 알키닐 기, 더욱 바람직하게는, 특히 긴장-촉진된 아지드-알킨 고리화 첨가(SPAAC)를 통해 아지드 기와 반응성인 말단 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기이다. SPAAC를 통해 아지드 기와 반응할 수 있는 사이클로알키닐 기의 예에는 사이클로옥티닐 또는 바이사이클로노니닐(BCN), 다이플루오르화 사이클로옥티닐(DIFO), 다이벤조사이클로옥티닐(DIBO), 케토-DIBO, 바이아릴아자사이클로옥티노닐(BARAC), 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO), 다이메톡시아자사이클로옥티닐(DIMAC), 다이플루오로벤조사이클로옥티닐(DIFBO), 모노벤조사이클로옥티닐(MOBO), 및 테트라메톡시 다이벤조사이클로옥티닐(TMDIBO)이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0383] 특정 실시 형태에서, R_{11}은 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO)이며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[0384] . R_{11}이 DBCO인 그러한 실시 형태에서, DBCO는 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 킬레이터에 공유적으로 연결될 수 있고, 바람직하게는 링커를 통해 간접적으로 킬레이터에 부착된다.

[0385] 일부 실시 형태에서, R_{11}은 항원 결합 도메인을 포함한다. 항원 결합 도메인은 공유 연결을 통해 직접적으로, 또는 링커를 통해 간접적으로 킬레이터에 연결될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 바람직한 실시 형태에 따르면, R_{11}은 KL2B30의 Fab와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0386] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 고리 A 및 고리 B 각각은 독립적으로 6 내지 10 원 아릴 또는 5 내지 10 원 헤테로아릴이다. 대안적인 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 각각이 임의로 치환된 헤테로사이클릴 고리, 예컨대 옥사졸린인 것이 고려된다. 고리 A 및 고리 B 각각은 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, $-CN$ $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 6 내지 10 원 아릴 기의 예에는 페닐 및 나프틸이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 이러한 목적에 적합한 5 내지 10 원 헤테로아릴 기의 예에는 피리디닐, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 및 이미다졸릴이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 5 내지 10 원 헤테로아릴 및 6 내지 10 원 아릴 기의 적합한 치환기의 예에는 $-COOH$, 테트라졸릴, 및 $-CH_2COOH$가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 바람직한 실시 형태에서, 치환기는 $-COOH$ 또는 테트라졸릴이며, 이는 $-COOH$의 동족체이다.

[0387] 소정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 각각은 $-COOH$ 및 $-CH_2COOH$를 포함하지만 이로 제한되지 않는 하나 이상의 카르복실 기로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

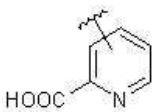
[0388] 소정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 각각은 테트라졸릴로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0389] 일 실시 형태에 있어서, 고리 A 및 고리 B는 동일하며, 예를 들어, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 피리디닐이다. 다른 실시 형태에 있어서, 고리 A 및 고리 B는 상이하며, 예를 들어, 고리 A 및 고리 중 하나는 피리디닐이고 다른 하나는 페닐이다.

[0390] 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 $-COOH$로 치환된 피리디닐이다.

[0391] 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 테트라졸릴로 치환된 피리디닐이다.

[0392] 다른 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 하기 구조를 갖는 피콜린산 기이다:



[0393] .

[0394] 본 발명의 실시 형태에 따르면, Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이고; 각

각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고; 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고; 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0395] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소 또는 알킬, 더욱 바람직하게는 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이다.

[0396] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{12}는 수소이다.

[0397] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 둘 모두는 $-(CH_2)_m-$이며, 여기서 각각의 m은 바람직하게는 1이다. 그러한 실시 형태에서, 매크로사이클릭 고리, 고리 A, 또는 고리 B의 탄소 원자는 X 기로 치환된다.

[0398] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이고 다른 하나는 $-(CH_2)_m-$이다.

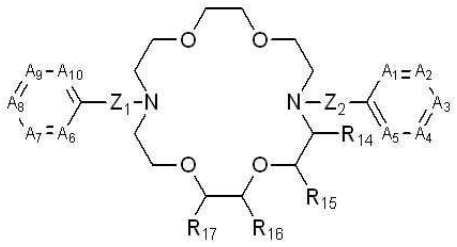
[0399] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이고 다른 하나는 $-(CH_2)_m-$이며; 각각의 n은 0이고; m은 1이고; X는 $-L_1-R_{11}$이고; L_1은 링커이다.

[0400] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 둘 모두는 $-(CH_2)_m-$이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 바람직하게는 각각의 m은 1이며; R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 중 하나는 X이고, R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 중 나머지는 각각 수소이다.

[0401] 일부 실시 형태에서, R_{14} 및 R_{15}는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리(즉, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 그러한 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리는 X 기로 치환될 수 있다.

[0402] 일부 실시 형태에서, R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리(즉, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 그러한 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리는 X 기로 치환될 수 있다.

[0403] 소정 실시 형태에서, 킬레이터는 화학식 (II)의 구조를 갖는다:

[0404] 

[0405] (II)

[0406] 여기서:

[0407] A_1은 N 또는 CR_1이거나 부재하며;

[0408] A_2은 N 또는 CR_2이며;

[0409] A_3은 N 또는 CR_3이며;

[0410] A_4은 N 또는 CR_4이며;

[0411] A_5은 N 또는 CR_5이며;

[0412] A_6은 N 또는 CR_6이거나 부재하며;

[0413] A_7은 N 또는 CR_7이며;

[0414] A_8은 N 또는 CR_8이며;

[0415] A_9은 N 또는 CR_9이며;

[0416] A_{10}은 N 또는 CR_{10}이되;

[0417] 단, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 3개 이하는 N이고, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 3개 이하는 N이며;

[0418] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 각각은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN, $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 -X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0419] 대안적으로, 임의의 2개의 직접 인접한 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 5 또는 6-원 카르보사이클릭 또는 질소-함유 고리를 형성하고;

[0420] Z_1, Z_2, X, n, m, p, L_1, 및 R_{11} 내지 R_{17}은 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같되,

[0421] 단, 킬레이터는 하나 이상의 X를 포함하고, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 어느 하나가 X인 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아니다.

[0422] 일부 실시 형태에서, 임의의 2개의 직접 인접한 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10}은 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 5 또는 6-원 카르보사이클릭 또는 질소-함유 고리를 형성한다. 형성될 수 있는 그러한 카르보사이클릭 고리의 예에는 나프틸이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 형성될 수 있는 그러한 질소-함유 고리의 예에는 퀴놀리닐이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 카르보사이클릭 또는 질소-함유 고리는 비치환되거나 하나 이상의 적합한 치환기, 예를 들어, -COOH, $-CH_2COOH$, 테트라졸릴 등으로 치환될 수 있다.

[0423] 일부 실시 형태에서, L_1은 부재한다. L_1이 부재하는 경우, R_{11}은 킬레이터에 직접 결합된다(예를 들어, 공유 연결을 통해).

[0424] 일부 실시 형태에서, L_1은 링커이다. 상기 기재된 것들과 같은, 본 개시 내용의 관점에서 당업자에게 알려진 임의의 적합한 링커가 본 발명에 사용될 수 있다.

[0425] 일부 실시 형태에서, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 하나는 질소이며, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 하나는 -COOH로 치환된 탄소이고, 나머지는 CH이며, 즉, 카르복실산으로 치환된 피리디닐 고리를 형성한다.

[0426] 일부 실시 형태에서, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 하나는 질소이며, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 하나는 -COOH로 치환된 탄소이고, 나머지는 CH이며, 즉, 카르복실산으로 치환된 피리디닐 고리를 형성한다.

[0427] 일 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 -COOH이다. 일 실시 형태에서, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 -COOH이다. 다른 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 -COOH이고; R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 -COOH이다.

[0428] 일부 실시 형태에서, A_1 및 A_{10} 각각은 질소이며; A_2는 CR_2이고 R_2는 -COOH이며;

[0429] A_9는 CR_9이고 R_9는 -COOH이며; A_3 내지 A_8 각각은 각각 CR_2, CR_3, CR_4, CR_5, CR_6, CR_7, 및 CR_8이고; R_3 내지 R_8 각각은 수소이다.

[0430] 일부 실시 형태에서, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 하나는 질소이며, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 하나는 테트라졸릴로 치환된 탄소이고 나머지는 CH이다.

[0431] 일부 실시 형태에서, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 하나는 질소이며, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 하나는 테트라졸릴로 치환된 탄소이고, 나머지는 CH이다.

[0432] 일 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 테트라졸릴이다. 일 실시 형태에서, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 테트라졸릴이다. 다른 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 테트라졸릴

이고; R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 테트라졸릴이다.

[0433] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{12}는 수소이다.

[0434] 일부 실시 형태에서, R_{11}은 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기, 바람직하게는 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예를 들어, DBCO이다.

[0435] 화학식 (II)의 킬레이터의 특정 실시 형태에서,

[0436] A_1 및 A_{10} 각각은 질소이며;

[0437] A_2는 CR_2이고 R_2는 -COOH이며;

[0438] A_9는 CR_9이고 R_9는 -COOH이며;

[0439] A_3 내지 A_8 각각은 각각 CR_2, CR_3, CR_4, CR_5, CR_6, CR_7, 및 CR_8이고;

[0440] R_3 내지 R_8 각각은 수소이며;

[0441] Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_m-$이고 Z_1 및 Z_2 중 다른 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

[0442] R_{12}는 수소이며;

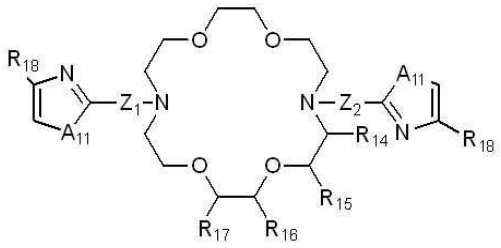
[0443] m은 1이고;

[0444] 각각의 n은 0이고;

[0445] X는 $-L_1-R_{11}$이며, 여기서 L_1은 링커이고 $-R_{11}$은 친전자성 기, 예를 들어, 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예컨대 DBCO이며;

[0446] R_{14} 내지 R_{17} 각각은 수소이거나, 대안적으로 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0447] 소정 실시 형태에서, 킬레이터는 화학식 (III)의 구조를 갖는다:

[0448] 

[0449] (III)

[0450] 여기서:

[0451] 각각의 A_{11}은 독립적으로 O, S, NMe, 또는 NH이고;

[0452] 각각의 R_{18}은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-COOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 -X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

[0453] Z_1, Z_2, X, n, m, L_1, R_{11} 내지 R_{17}은 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바와 같되,

[0454] 단, 킬레이터는 하나 이상의 X를 포함하고, R_{18}이 X인 경우, L_1은 링커이거나 R_{12} 및 R_{14} 내지 R_{17} 중 하나 이상은 수소가 아니다.

[0455] 일부 실시 형태에서, 각각의 A_{11}은 동일하고, 각각의 A_{11}은 O, S, NMe, 또는 NH이다. 예를 들어, 각각의 A_{11}은 S

일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 각각의 A_{11}은 상이하고 각각은 O, S, NMe, 및 NH로부터 독립적으로 선택된다.

[0456] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 독립적으로 $-(CH_2)_p-COOR_{13}$ 또는 테트라졸릴이며, 여기서 R_{13}은 수소이고 각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0457] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 -COOH이다.

[0458] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 $-CH_2COOH$이다.

[0459] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 테트라졸릴이다.

[0460] 화학식 (III)의 킬레이터의 특정 실시 형태에서,

[0461] 각각의 R_{18}은 COOH이며;

[0462] Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_m-$이고 Z_1 및 Z_2 중 다른 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

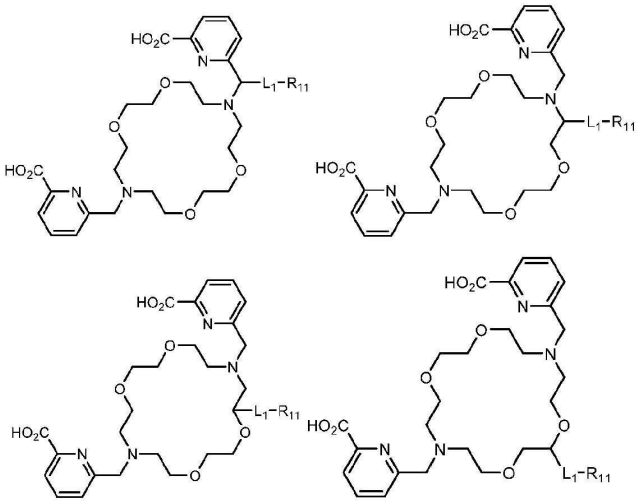
[0463] R_{12}는 수소이며;

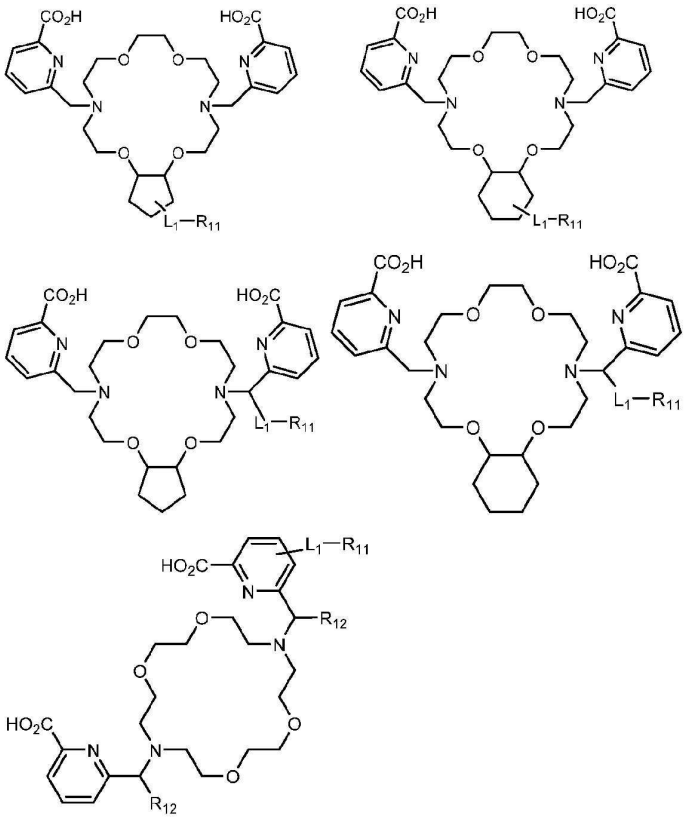
[0464] m은 1이고; 각각의 n은 0이고;

[0465] X는 $-L_1-R_{11}$이며, 여기서 L_1은 링커이고 $-R_{11}$은 친전자성 기, 예를 들어, 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예컨대 DBCO, 또는 BCN이며;

[0466] R_{14} 내지 R_{17} 각각은 수소이거나, 대안적으로 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0467] 본 발명의 특정 실시 형태에서, 킬레이터는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0468] 



[0469]

[0470] 여기서:

[0471] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0472] R_{11}은 친핵성 모이어티 또는 친전자성 모이어티이거나, R_{11}은 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)을 포함하며;

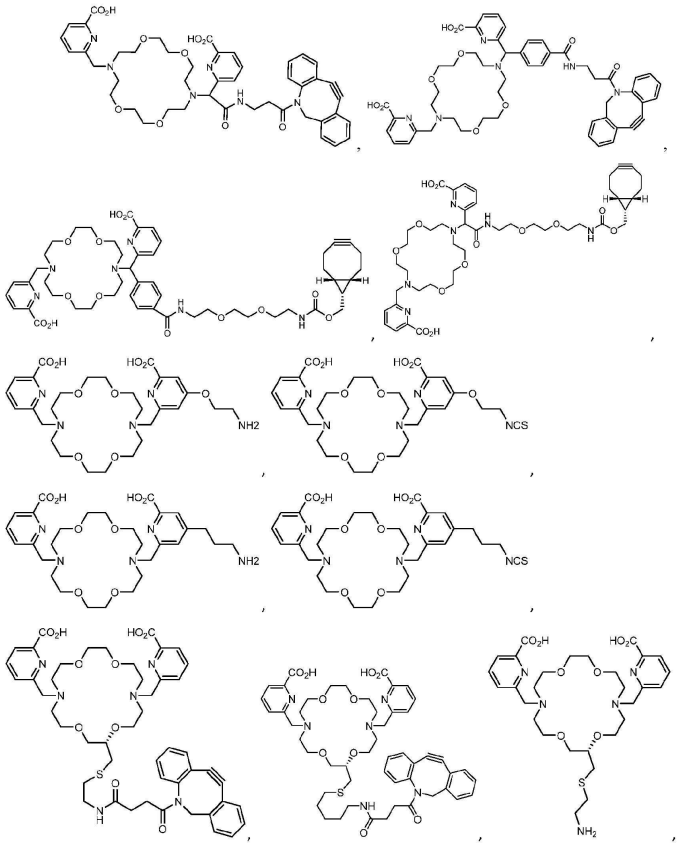
[0473] 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이되, 단, 하나 이상의 R_{12}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이다.

[0474] 일부 실시 형태에서, R_{11}는 $-NH_2$, -NCS, -NCO, $-N_3$, 알키닐, 사이클로알키닐, $-C(O)R_{13}$, $-COOR_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, 말레이미도, 아실 할라이드, 테트라진, 또는 트랜스-사이클로옥텐이다.

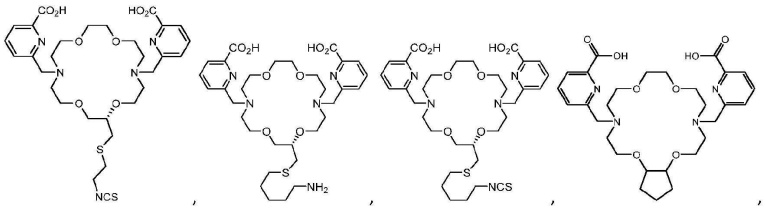
[0475] 특정 실시 형태에서, R_{11}는 사이클로옥티닐 또는 바이사이클로노니닐(BCN), 다이플루오르화 사이클로옥티닐(DIFO), 다이벤조사이클로옥티닐(DIBO), 케토-DIBO, 바이아릴아자사이클로옥티노닐(BARAC), 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO), 다이메톡시아자사이클로옥티닐(DIMAC), 다이플루오로벤조사이클로옥티닐(DIFBO), 모노벤조사이클로옥티닐(MOBO), 및 테트라메톡시 다이벤조사이클로옥티닐(TMDIBO)로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클로옥티닐 유도체이다.

[0476] 바람직하게는, R_{11}은 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기, 더욱 바람직하게는 사이클로알키닐 기, 예를 들어, DBCO 또는 BCN이다.

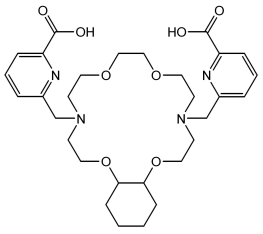
[0477] 본 발명의 예시적인 킬레이터에는



[0478]



[0479]



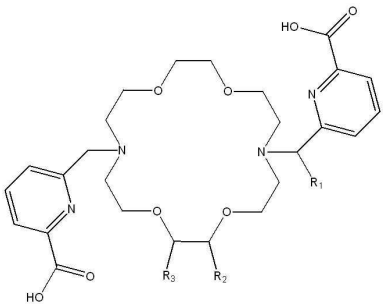
[0480] , 및 이 포함되지만, 이로 제한되지 않는다.

[0481] 그러한 킬레이터는, WO2020/229974호에 기재된 바와 같이 클릭 화학 반응을 통해 킬레이터를 아지드-표지된 항원 결합 도메인과 반응시켜 1,2,3-트라이아졸 링커를 형성함으로써, 항원 결합 도메인에 공유적으로 부착되어 면역접합체 또는 방사면역접합체를 형성할 수 있다.

[0482] 본 발명의 킬레이터는 본 개시 내용의 관점에서 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 펜던트 방향족/헤테로방향족 기는 당업계에 알려진 방법, 예컨대 WO2020/229974호에 예시되고 기재된 것들에 의해 매크로사이클릭 고리 부분에 부착될 수 있다.

[0483] 화학식 (IV), (V) 및 (VI)의 킬레이터

[0484] 일 실시 형태에서, 킬레이터는 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0485] 

[0486] (IV)

[0487] 상기 식에서,

[0488] R_1은 수소이고 R_2는 $-L_1-R_4$이고;

[0489] 대안적으로, R_1은 $-L_1-R_4$이고 R_2는 수소이고;

[0490] R_3는 수소이고;

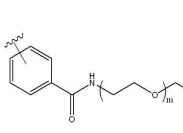
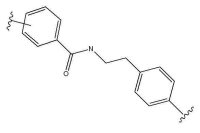
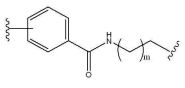
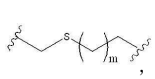
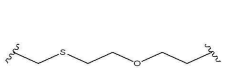
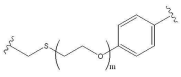
[0491] 대안적으로, R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5원 또는 6원 사이클로알킬은 $-L_1-R_4$로 선택적으로 치환되고;

[0492] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0493] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

[0494] 일부 실시 형태에서, L_1은 부재한다. L_1이 부재하는 경우, R_4는 화합물에 직접 결합된다(예를 들어, 공유 연결을 통해).

[0495] 일부 실시 형태에서, L_1은 링커이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "링커"는 본 발명의 화합물을 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인에 결합시키는 화학적 모이어티를 지칭한다. 본 개시내용의 관점에서 당업자에게 알려진 임의의 적합한 링커가 본 발명에 사용될 수 있다. 링커는, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬 모이어티, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 링커, 펩티드 링커, 당-기반 링커, 또는 절단가능한 링커, 예컨대 다이설파이드 연결 또는 프로테아제 절단 부위, 예컨대 발린-시트룰린-p-아미노벤질(PAB)을 가질 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 예시적인 링커 구조는 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는다:

[0496]  ,  ,  , ,  ,  및  (여기서, m은 0 내지 12의 정수이다).

[0497] 일부 실시 형태에서, R_4는 친핵성 모이어티 또는 친전자성 모이어티이다. "친핵성 모이어티" 또는 "친핵성 기"는 화학 반응에서 전자 쌍을 공여하여 공유 결합을 형성하는 작용기를 지칭한다. "친전자성 모이어티" 또는 "친전자성 기"는 화학 반응에서 전자 쌍을 수용하여 공유 결합을 형성하는 작용기를 지칭한다. 화학 반응에서 친핵성 기는 친전자성 기와 반응하여 새로운 공유 결합을 형성하며, 그 역 또한 성립한다. 상응하는 반응 파트너를 포함하는 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 링커)와 본 발명의 화합물의 친핵성 기 또는 친전자성 기의 반응은 본 발명의 화합물에 대한 항원 결합 도메인 또는 화학적 모이어티의 공유 연결을 가능하게 한다.

[0498] 친핵성 기의 예시적인 예에는 아지드, 아민, 및 티올이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 친전자성 기의 예시적인 예에는 아민-반응성 기, 티올-반응성 기, 알키닐, 및 사이클로알키닐이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

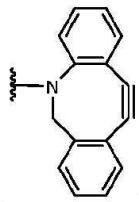
아민-반응성 기는 바람직하게는 1차 아민과 반응하며, 이는 각각의 폴리펩티드 사슬의 N-말단에, 그리고 리신 잔기의 측쇄에 존재하는 1차 아민을 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 아민-반응성 기의 예에는 N-하이드록시 석신이미드(NHS), 치환된 NHS(예컨대 설포-NHS), 아이소티오시아네이트(-NCS), 아이소시아네이트(-NCO), 에스테르, 카르복실산, 아실 할라이드, 아미드, 알킬아미드, 및 테트라- 및 퍼-플루오로 페닐 에스테르가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 티올-반응성 기는 티올, 또는 설프하이드릴, 바람직하게는 폴리펩티드의 시스테인 잔기의 측쇄에 존재하는 티올과 반응한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 티올-반응성 기의 예에는 마이클 수용자(예를 들어, 말레이미드), 할로아세틸, 아실 할라이드, 활성화된 다이설파이드, 및 페닐옥사다이아졸 설폰이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0499] 특정 실시 형태에서, R_4는 $-NH_2$, -NCS(아이소티오시아네이트), -NCO(아이소시아네이트), $-N_3$(아지도), 알키닐, 사이클로알키닐, 카르복실산, 에스테르, 아미도, 알킬아미드, 말레이미도, 아실 할라이드, 테트라진, 또는 트랜스-사이클로옥텐, 더욱 특히 -NCS, -NCO, $-N_3$, 알키닐, 사이클로알키닐, $-C(O)R_{13}$, $-COOR_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, 말레이미도, 아실 할라이드(예를 들어, -C(O)Cl, -C(O)Br), 테트라진, 또는 트랜스-사이클로옥텐이며, 여기서 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0500] 일부 실시 형태에서, R_4는 알키닐, 사이클로알키닐, 또는 아지도 기이며, 따라서 클릭 화학 반응을 사용하여 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 링커)에 대한 본 발명의 화합물의 부착을 가능하게 한다. 그러한 실시 형태에서, 수행될 수 있는 클릭 화학 반응은 1,2,4-트라이아졸 링커 또는 모이어티를 형성하기 위한 아지도($-N_3$)와 알키닐 또는 사이클로알키닐 기 사이의 휴이겐 고리화 첨가 또는 1,3-쌍극성 고리화 첨가이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 알키닐 또는 사이클로알키닐 기를 포함하고, 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티는 아지도 기를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 아지도 기를 포함하고, 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티는 알키닐 또는 사이클로알키닐 기를 포함한다.

[0501] 특정 실시 형태에서, R_4는 알키닐 기, 더욱 바람직하게는, 특히 긴장-촉진된 아지드-알킨 고리화 첨가(SPAAC)를 통해 아지드 기와 반응성인 말단 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기이다. SPAAC를 통해 아지드 기와 반응할 수 있는 사이클로알키닐 기의 예에는 사이클로옥티닐 또는 바이사이클로노니닐(BCN), 다이플루오르화 사이클로옥티닐(DIFO), 다이벤조사이클로옥티닐(DIBO), 케토-DIBO, 바이아릴아자사이클로옥티노닐(BARAC), 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO), 다이메톡시아자사이클로옥티닐(DIMAC), 다이플루오로벤조사이클로옥티닐(DIFBO), 모노벤조사이클로옥티닐(MOBO), 및 테트라메톡시 다이벤조사이클로옥티닐(TMDIBO)이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

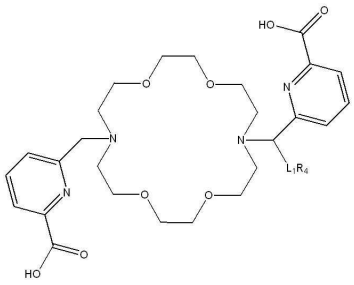
[0502] 특정 실시 형태에서, R_4는 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO)이며, 이는 하기 구조를 갖는다:



[0503] R_4가 DBCO인 실시 형태에서, DBCO는 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 화합물에 공유적으로 연결될 수 있고, 바람직하게는 링커를 통해 간접적으로 화합물에 부착된다.

[0504] 소정 실시 형태에서, R_4는 항원 결합 도메인을 포함한다. 항원 결합 도메인은 공유 연결을 통해 직접적으로, 또는 링커를 통해 간접적으로 화합물에 연결될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 항원 결합 도메인은 KL2B30의 Fab와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는다.

[0505] 다른 실시 형태에서, 킬레이터는 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0506] 

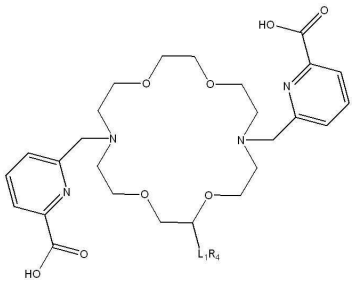
[0507] (V)

[0508] 상기 식에서,

[0509] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0510] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인이다.

[0511] 다른 실시 형태에서, 킬레이터는 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0512] 

[0513] (VI)

[0514] 상기 식에서,

[0515] L_1은 부재하거나 링커이고;

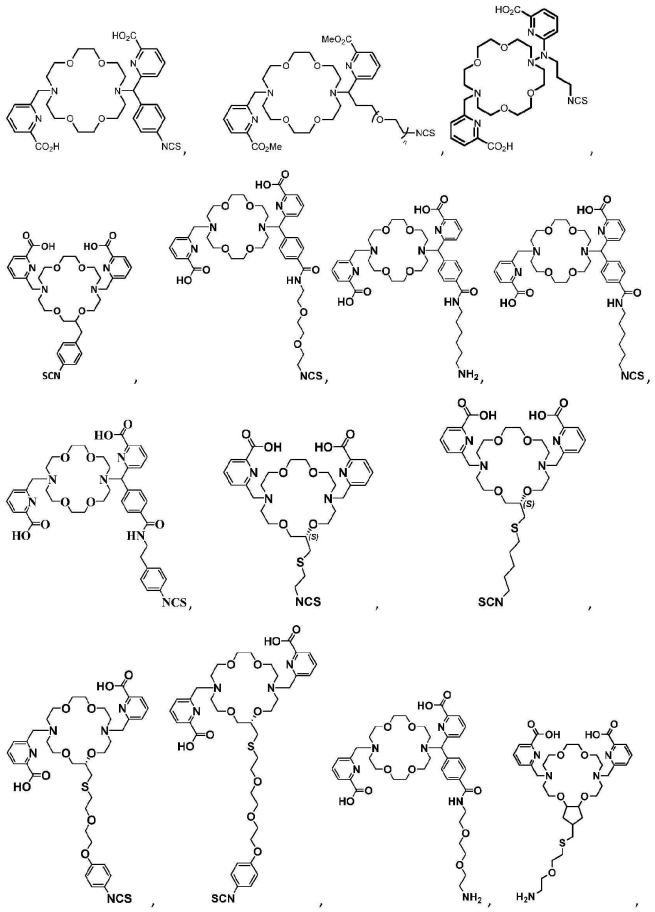
[0516] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

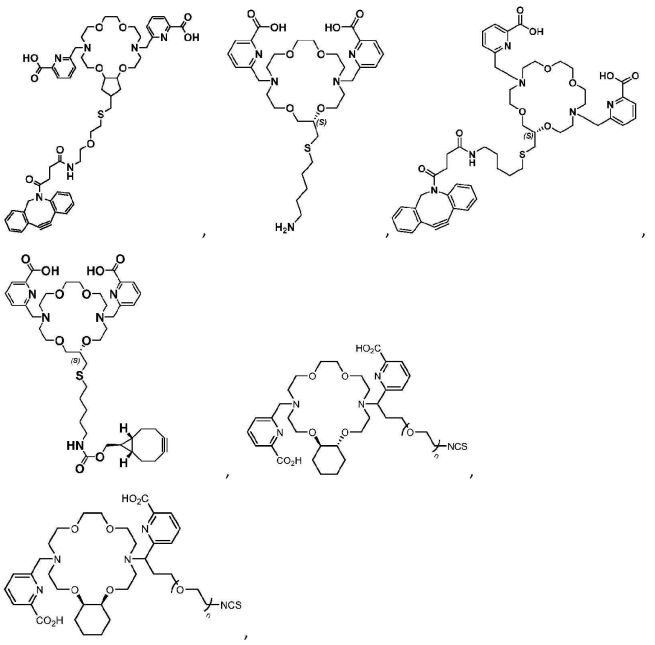
[0517] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 R_1이 $-L_1-R_4$이고; R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하고; L_1은 부재하거나 링커이고; R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

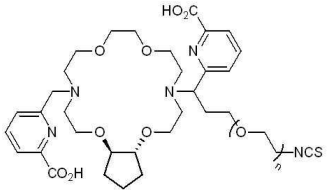
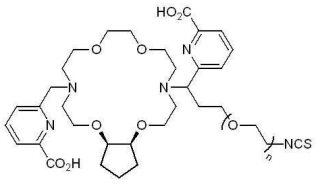
[0518] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 R_1이 H이고; R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $-L_1-R_4$로 치환된 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하고; L_1은 부재하거나 링커이고; R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0519] 추가적인 실시 형태는 R_4가 항원 결합 도메인인 것을 포함한다. 바람직한 실시 형태에 따르면, R_4는 KL2B30의 Fab와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0520] 일 실시 형태에서, 킬레이터는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 임의의 하나 이상이다:

[0521] 

[0522] 

[0523]  , 및  (여기서, n은 1 내지 10이다).

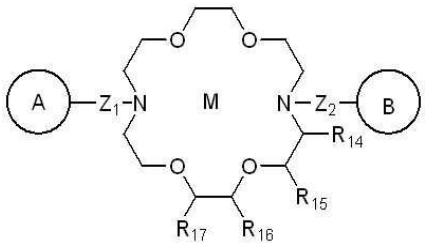
[0524] 상기 킬레이터는, 예를 들어, WO2020/229974호에 기재된 바와 같이 클릭 화학 반응을 통해 화합물을 아지드-표지된 항원 결합 도메인과 반응시켜 1,2,3-트라이아졸 링커를 형성함으로써, 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)에 공유적으로 부착되어 면역접합체 또는 방사면역접합체를 형성할 수 있다.

[0525] 본 발명의 킬레이터, 방사성 금속 착물 및 방사면역접합체는 본 개시 내용의 관점에서 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 펜던트 방향족/헤테로방향족 기는 당업계에 알려진 방법, 예컨대 WO2020/229974호에 예시되고 기재된 것들에 의해 매크로사이클릭 고리 부분에 부착될 수 있다.

[0526] **방사성 금속 착물**

[0527] 다른 일반적인 태양에서, 본 발명은 배위 결합을 통해 본 발명의 킬레이터에 배위된 방사성 금속 이온을 포함하는 방사성 금속 착물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 킬레이터 중 임의의 것은 방사성 금속 이온을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 방사성 금속 이온은 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 ^{225}Ac이다. 본 발명의 킬레이터는 금속 불순물과 무관하게 임의의 비방사능에서 방사성 금속 이온, 특히 ^{225}Ac를 견고하게 킬레이트화하여, 생체내에서 그리고 시험관내에서 높은 킬레이트화 안정성을 가지며 시험제, 예를 들어, 다이에틸렌 트라이아민 펜타아세트산(DTPA)에 대해 안정한 방사성 금속 착물을 형성할 수 있다.

[0528] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 방사성 금속 착물은 화학식 (I-m)의 구조를 갖는다:

[0529] 

[0530] 상기 식에서,

[0531] 가변 기는 본 발명의 킬레이터, 예를 들어, 화학식 (I)의 킬레이터에서 상기 한정된 바와 같고; M은 방사성 금속 이온이다. 방사성 금속 이온 M은 배위 결합을 통해 킬레이터에 결합되어 방사성 금속 착물을 형성한다. 킬레이터의 매크로사이클릭 고리의 헤테로원자뿐만 아니라 펜던트 아암의 임의의 기능기(즉, -Z_1-고리 A 및/또는 -Z_2-고리 B)는 방사성 금속 이온의 배위 결합에 참여할 수 있다.

[0532] 상기 기재된 화학식 (I)의 킬레이터 중 임의의 것을 사용하여 화학식 (I-m)의 방사성 금속 착물을 형성할 수 있다.

[0533] 소정 실시 형태에서, 방사성 금속 이온 M은 알파-방출 방사성 금속 이온이다. 바람직하게는, 알파-방출 방사성 금속 이온은 ^{225}Ac이다.

[0534] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 방사성 금속 착물은 하나 이상의 X 기를 포함하며, 여기서 X는 -L_1-R_{11}이고, 여기서 L_1은 부재하거나 링커이며, R_{11}은 친전자성 모이어티 또는 친핵성 모이어티이거나, R_{11}은 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)을 포함한다. R_{11}이 친핵성 또는 친전자성 모이어티인 경우, 그러한 모이어티는 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 항원 결합 도메인에 방사성 금속 착물을 부착하기 위해 사용될 수 있다.

[0535] 소정 실시 형태에서, 방사성 금속은 단일 X 기를 포함하고, 바람직하게는 X 기의 L_1은 링커이다.

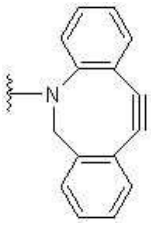
[0536] 특정 실시 형태에서, R_{11}은 -NH_2, -NCS(아이소티오시아네이트), -NCO(아이소시아네이트), -N_3(아지도), 알키닐, 사이클로알키닐, 카르복실산, 에스테르, 아미도, 알킬아미드, 말레이미도, 아실 할라이드, 테트라진, 또는 트랜

스-사이클로옥텐, 더욱 특히 -NCS, -NCO, $-N_3$, 알키닐, 사이클로알키닐, $-C(O)R_{13}$, $-COOR_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, 말레이미도, 또는 아실 할라이드(예를 들어, -C(O)Cl 또는 -C(O)Br)이며, 여기서 각각의 R_{13}은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0537] 일부 실시 형태에서, R_{11}은 알키닐, 사이클로알키닐, 또는 아지도 기이며, 따라서 클릭 화학 반응을 사용하여 항원 결합 도메인 또는 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 링커)에 대한 킬레이터의 부착을 가능하게 한다.

[0538] 소정 실시 형태에서, R_{11}은 알키닐 기, 더욱 바람직하게는, 특히 긴장-촉진된 아지드-알킨 고리화 첨가(SPAAC)를 통해 아지도 기와 반응성인 말단 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기이다. SPAAC를 통해 아지드 기와 반응할 수 있는 사이클로알키닐 기의 예에는 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예컨대 바이사이클로노니닐(BCN), 다이플루오르화 사이클로옥티닐(DIFO), 다이벤조사이클로옥티닐(DIBO), 케토-DIBO, 바이아릴아자사이클로옥티노닐(BARAC), 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO), 다이메톡시아자사이클로옥티닐(DIMAC), 다이플루오로벤조사이클로옥티닐(DIFBO), 모노벤조사이클로옥티닐(MOBO), 및 테트라메톡시 다이벤조사이클로옥티닐(TMDIBO)이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0539] 특정 실시 형태에서, R_{11}은 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO)이며, 이는 하기 구조를 갖는다:

[0540] 

[0541] R_{11}이 DBCO인 그러한 실시 형태에서, DBCO는 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 방사성 금속 착물에 공유적으로 연결될 수 있고, 바람직하게는 링커를 통해 간접적으로 방사성 금속 착물에 부착된다.

[0542] 다른 특정 실시 형태에서, R_{11}은 바이사이클로노니닐(BCN)이다.

[0543] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 고리 A 및 고리 B 각각은 독립적으로 6 내지 10 원 아릴 또는 5 내지 10 원 헤테로아릴이다. 대안적인 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 각각이 임의로 치환된 헤테로사이클릴 고리, 예컨대 옥사졸린인 것이 고려된다. 고리 A 및 고리 B 각각은 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-(CH_2)_pCOOR_{13}$, $-OC(O)R_{13}$, $-N(R_{13})_2$, $-CON(R_{13})_2$, $-NO_2$, -CN $-OC(O)N(R_{13})_2$, 및 X로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 그리고 독립적으로 치환될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 6 내지 10 원 아릴 기의 예에는 페닐 및 나프틸이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 이러한 목적에 적합한 5 내지 10 원 헤테로아릴 기의 예에는 피리디닐, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴, 및 이미다졸릴이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 5 내지 10 원 헤테로아릴 및 6 내지 10 원 아릴 기의 적합한 치환기의 예에는 -COOH, 테트라졸릴, 및 $-CH_2COOH$가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

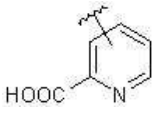
[0544] 소정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 각각은 -COOH 및 $-CH_2COOH$를 포함하지만 이로 제한되지 않는 하나 이상의 카르복실 기로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0545] 일 실시 형태에 있어서, 고리 A 및 고리 B는 동일하며, 예를 들어, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 피리디닐이다. 다른 실시 형태에 있어서, 고리 A 및 고리 B는 상이하며, 예를 들어, 고리 A 및 고리 중 하나는 피리디닐이고 다른 하나는 페닐이다.

[0546] 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 -COOH로 치환된 피리디닐이다.

[0547] 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 테트라졸릴로 치환된 피리디닐이다.

[0548] 다른 특정 실시 형태에서, 고리 A 및 고리 B 둘 모두는 하기 구조를 갖는 피콜린산 기이다:

[0549] 

.

[0550] 본 발명의 실시 형태에 따르면, Z_1 및 Z_2 각각은 독립적으로 $-(C(R_{12})_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이고; 각각의 X는 독립적으로 $-L_1-R_{11}$이고; 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0551] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 둘 모두는 $-(CH_2)_m-$이며, 여기서 각각의 m은 바람직하게는 1이다. 그러한 실시 형태에서, 매크로사이클릭 고리, 고리 A, 또는 고리 B의 탄소 원자는 X 기로 치환된다.

[0552] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이고 다른 하나는 $-(CH_2)_m-$이다.

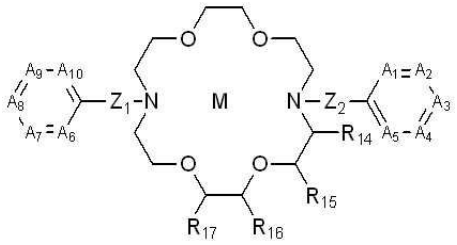
[0553] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이고 다른 하나는 $-(CH_2)_m-$이며; 각각의 n은 0이고; m은 1이고; X는 $-L_1-R_{11}$이고; L_1은 링커이다.

[0554] 일부 실시 형태에서, Z_1 및 Z_2 둘 모두는 $-(CH_2)_m-$이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 바람직하게는 각각의 m은 1이며; R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 중 하나는 X이고, R_{14}, R_{15}, R_{16}, 및 R_{17} 중 나머지는 각각 수소이다.

[0555] 일부 실시 형태에서, R_{14} 및 R_{15}는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리(예를 들어, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 그러한 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리는 X 기로 치환될 수 있다.

[0556] 일부 실시 형태에서, R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리(예를 들어, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 그러한 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리는 X 기로 치환될 수 있다.

[0557] 소정 실시 형태에서 방사성 금속 착물은 화학식 (II-m)의 구조를 갖는다:

[0558] 

[0559] (II-m)

[0560] 상기 식에서,

[0561] 가변 기는 본 발명의 킬레이터, 예를 들어, 화학식 (II)의 킬레이터에서 상기 한정된 바와 같고; M은 방사성 금속 이온, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 ^{225}Ac이다.

[0562] 상기 기재된 화학식 (II)의 킬레이터 중 임의의 것을 사용하여 화학식 (II-m)의 방사성 금속 착물을 형성할 수 있다.

[0563] 일부 실시 형태에서, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 하나는 질소이며, A_1, A_2, A_3, A_4, 및 A_5 중 하나는 -COOH로 치환된 탄소이고, 나머지는 CH이며, 즉, 카르복실산으로 치환된 피리디닐 고리를 형성한다.

[0564] 일부 실시 형태에서, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 하나는 질소이며, A_6, A_7, A_8, A_9, 및 A_{10} 중 하나는 -COOH로 치환된 탄소이고, 나머지는 CH이며, 즉, 카르복실산으로 치환된 피리디닐 고리를 형성한다.

[0565] 일 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 -COOH이다. 일 실시 형태에서, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 -COOH이다. 다른 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 -COOH이고; R_6, R_7, R_8,

R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 -COOH이다.

[0566] 일부 실시 형태에서, A_1 및 A_{10} 각각은 질소이며; A_2는 CR_2이고 R_2는 -COOH이며;

[0567] A_9는 CR_9이고 R_9는 -COOH이며; A_3 내지 A_8 각각은 각각 CR_2, CR_3, CR_4, CR_5, CR_6, CR_7, 및 CR_8이고; R_3 내지 R_8 각각은 수소이다.

[0568] 일 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 테트라졸릴이다. 일 실시 형태에서, R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 테트라졸릴이다. 다른 실시 형태에서, R_1, R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 하나 이상은 테트라졸릴이고; R_6, R_7, R_8, R_9, 및 R_{10} 중 하나 이상은 테트라졸릴이다.

[0569] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{12}는 수소이다.

[0570] 일부 실시 형태에서, R_{11}은 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기, 바람직하게는 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예를 들어, DBCO이다.

[0571] 화학식 (II-m)의 방사성 금속 착물의 특정 실시 형태에서,

[0572] M은 ^{225}Ac이고;

[0573] A_1 및 A_{10} 각각은 질소이며;

[0574] A_2는 CR_2이고 R_2는 -COOH이며;

[0575] A_9는 CR_9이고 R_9는 -COOH이며;

[0576] A_3 내지 A_8 각각은 각각 CR_2, CR_3, CR_4, CR_5, CR_6, CR_7, 및 CR_8이고;

[0577] R_3 내지 R_8 각각은 수소이며;

[0578] Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_m-$이고 Z_1 및 Z_2 중 다른 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

[0579] R_{12}는 수소이며;

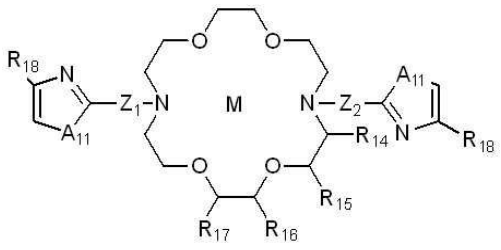
[0580] m은 1이고;

[0581] 각각의 n은 0이고;

[0582] X는 $-L_1-R_{11}$이며, 여기서 L_1은 링커이고 $-R_{11}$은 친전자성 기, 예를 들어, 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예컨대 DBCO이며;

[0583] R_{14} 내지 R_{17} 각각은 수소이거나, 대안적으로 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0584] 소정 실시 형태에서, 방사성 금속 착물은 화학식 (III-m)의 구조를 갖는다:

[0585] 

[0586] (III-m)

[0587] 상기 식에서,

[0588] 가변 기는 본 발명의 킬레이터, 예를 들어, 화학식 (III)의 킬레이터에서 상기 한정된 바와 같고; M은 방사성

금속 이온, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 ^{225}Ac이다.

[0589] 상기 기재된 화학식 (III)의 킬레이터 중 임의의 것을 사용하여 화학식 (III-m)의 방사성 금속 착물을 형성할 수 있다.

[0590] 일부 실시 형태에서, 각각의 A_{11}은 동일하고, 각각의 A_{11}은 O, S, NMe, 또는 NH이다. 예를 들어, 각각의 A_{11}은 S일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 각각의 A_{11}은 상이하고 각각은 O, S, NMe, 및 NH로부터 독립적으로 선택된다.

[0591] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 독립적으로 $-(CH_2)_p-COOR_{13}$이며, 여기서 R_{13}은 수소이고 각각의 p는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0592] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 -COOH이다.

[0593] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 $-CH_2COOH$이다.

[0594] 일부 실시 형태에서, 각각의 R_{18}은 테트라졸릴이다.

[0595] 화학식 (III-m)의 방사성 금속 착물의 특정 실시 형태에서,

[0596] 각각의 R_{18}은 COOH이며;

[0597] Z_1 및 Z_2 중 하나는 $-(CH_2)_m-$이고 Z_1 및 Z_2 중 다른 하나는 $-(CH_2)_n-C(R_{12})(X)-(CH_2)_n-$이며;

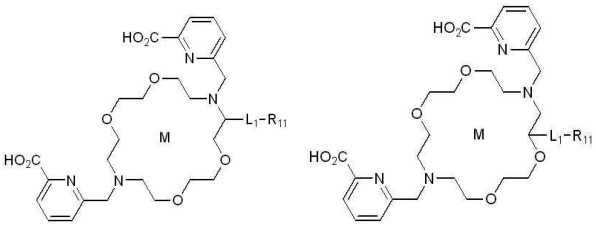
[0598] R_{12}는 수소이며;

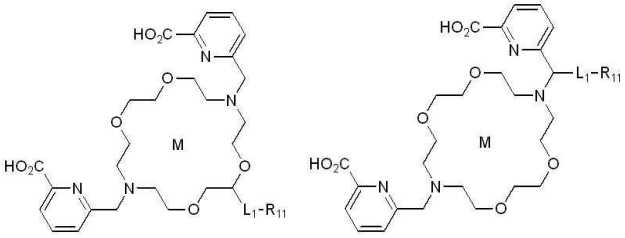
[0599] m은 1이고;각각의 n은 0이고;

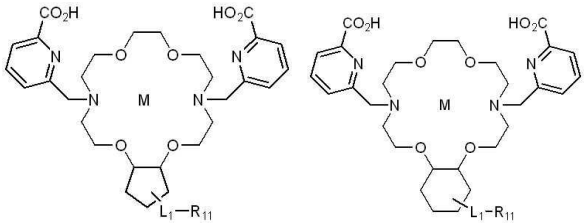
[0600] X는 $-L_1-R_{11}$이며, 여기서 L_1은 링커이고 $-R_{11}$은 친전자성 기, 예를 들어, 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예컨대 DBCO이며;

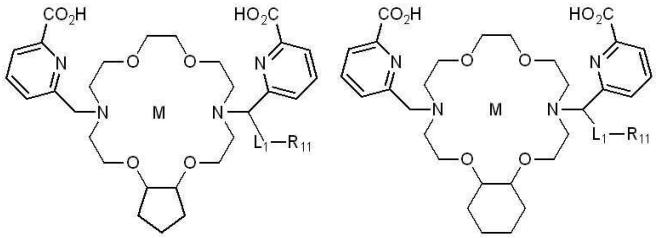
[0601] R_{14} 내지 R_{17} 각각은 수소이거나, 대안적으로 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리를 형성한다.

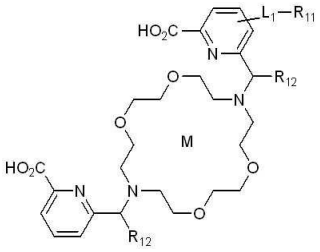
[0602] 본 발명의 특정 실시 형태에서, 방사성 금속 착물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:

[0603] 

[0604] 

[0605] 

[0606] 

[0607] 

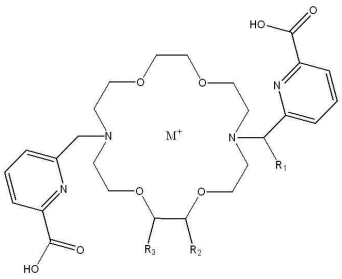
[0608] 여기서:

[0609] M은 악티늄-225(^{225}Ac)이고, L_1은 부재하거나 링커이며;

[0610] R_{11}은 친핵성 모이어티 또는 친전자성 모이어티이거나, R_{11}은 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)을 포함하며;

[0611] 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이되, 단, 하나 이상의 R_{12}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이다.

[0612] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (IV-m)의 방사성 금속 착물 구조 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0613]  (IV-m)

[0614] 상기 식에서,

[0615] M+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0616] R_1은 수소이고 R_2는 $-L_1-R_4$이고;

[0617] 대안적으로, R_1은 $-L_1-R_4$이고 R_2는 수소이고;

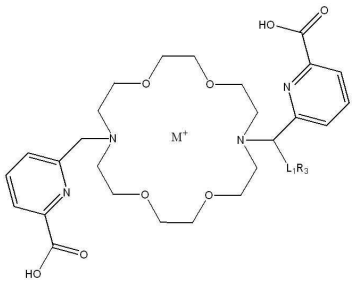
[0618] R_3는 수소이고;

[0619] 대안적으로, R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5원 또는 6원 사이클로알킬은 $-L_1-R_4$로 선택적으로 치환되고;

[0620] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0621] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

[0622] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (V-m)의 방사성 금속 착물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0623] 

[0624] (V-m)

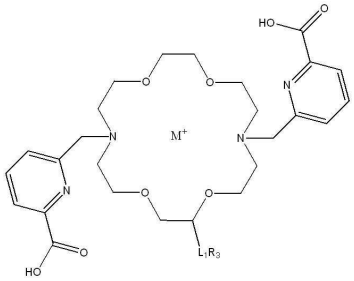
[0625] 상기 식에서,

[0626] M+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타눔-132 (^{132}La), 란타눔-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0627] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0628] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

[0629] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (VI-m)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0630] 

[0631] (VI-m)

[0632] 상기 식에서,

[0633] M+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타눔-132 (^{132}La), 란타눔-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;L_1은 부재하거나 링커이고;

[0634] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

[0635] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 방사성 금속 착물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0636] M+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255

(^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;R_1은 $-L_1-R_4$이고;

[0637] R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0638] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0639] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

[0640] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 방사성 금속 착물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

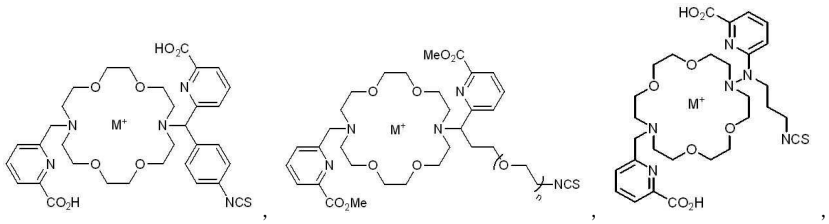
[0641] M+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;R_1은 H이고;

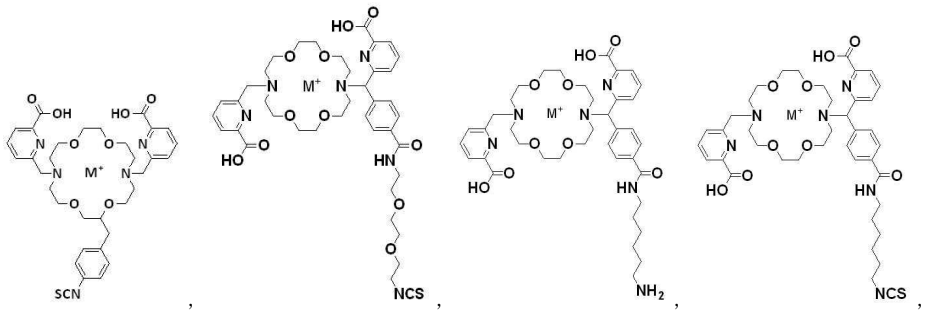
[0642] R_2 및 R_3는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $-L_1-R_4$로 치환된 5원 또는 6원 사이클로알킬을 형성하고;

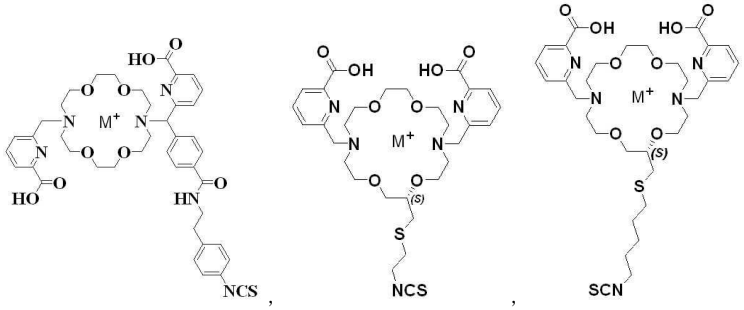
[0643] L_1은 부재하거나 링커이고;

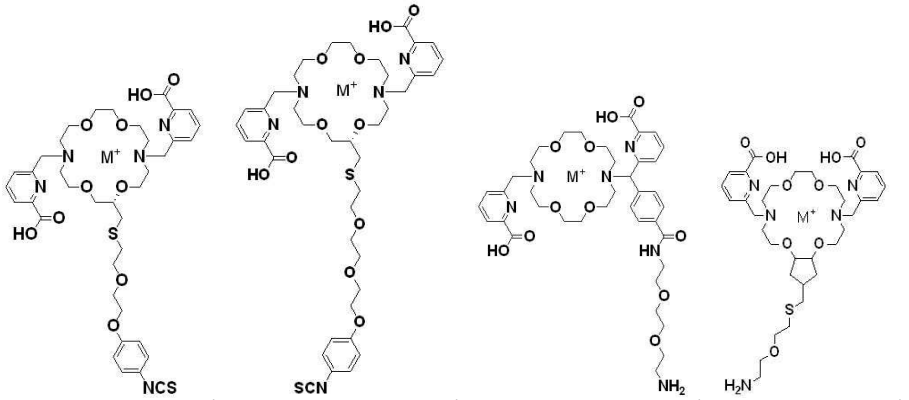
[0644] R_4는 친핵성 모이어티, 친전자성 모이어티, 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)임.

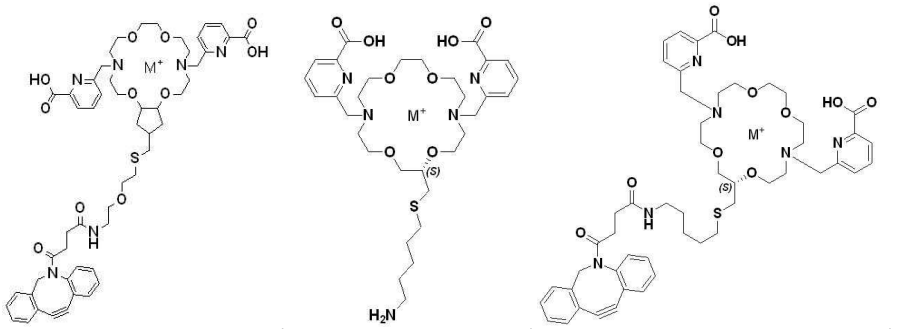
[0645] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나 이상의 방사성 금속 착물에 관한 것이다:

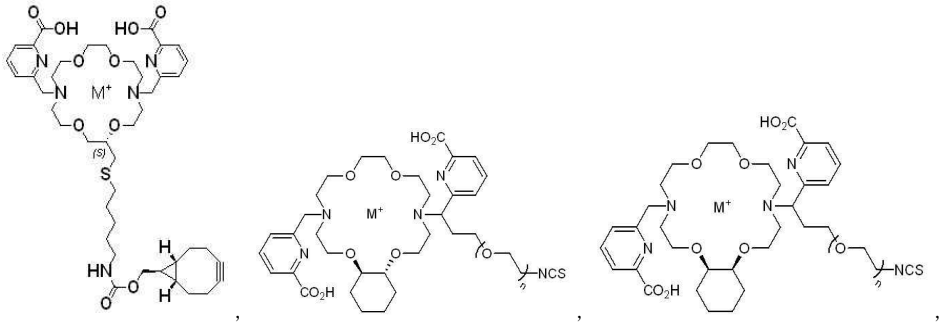
[0646] 

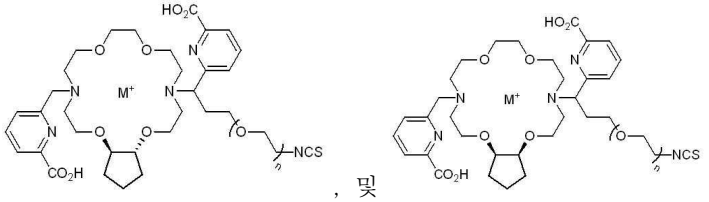
[0647] 

[0648] 

[0649] 

[0650] 

[0651] 

[0652] 

[0653] 상기 식에서, n은 1 내지 10이고, M^+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212P}b(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0654] 방사성 금속 착물은 본 개시내용의 관점에서 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 킬레이터를 방사성 금속 이온과 혼합하고 방사성 금속 착물의 형성을 가능하게 하도록 혼합물을 인큐베이션할 수 있다. 예시적인 실시 형태에서, 킬레이터는 $^{225}Ac(NO_3)_3$의 용액과 혼합되어, 배위 결합을 통해 킬레이터에 결합된 ^{225}Ac를 포함하는 방사성 착물을 형성한다. 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 킬레이터는 방사성 금속, 특히 ^{225}Ac를 효율적으로 킬레이트화한다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 1:1000, 1:500, 1:400,

1:300, 1:200, 1:100, 1:50, 1:10, 또는 1:5, 바람직하게는 1:5 내지 1:200, 더욱 바람직하게는 1:5 내지 1:100의 킬레이터 대 ^{225}Ac 이온의 농도비로 본 발명의 킬레이터를 ^{225}Ac 이온의 용액과 혼합한다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 방사성 금속 착물을 형성하기 위해 사용될 수 있는 본 발명의 킬레이터 대 ^{225}Ac의 비는 다른 알려진 ^{225}Ac 킬레이터, 예를 들어, DOTA로 달성될 수 있는 것보다 훨씬 더 낮다. 방사성 착물은 순간 박층 크로마토그래피(예를 들어, iTLC-SG), HPLC, LC-MS 등에 의해 특성화될 수 있다. 예시적인 방법이 예를 들어, WO2020/229974호에 기재되어 있다.

[0655] **면역접합체 및 방사면역접합체의 추가 실시 형태**

[0656] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 킬레이터 및 방사성 금속 착물은 면역 물질과 같은 항원 결합 도메인에 접합되어(즉, 공유적으로 연결되어), 예를 들어, 대상, 예를 들어, 인간에서의 의학적 응용, 예컨대 표적화된 방사선요법에 적합한 면역접합체 및/또는 방사면역접합체를 생성할 수 있다. 본 발명의 킬레이터 및 방사성 금속 착물을 사용하여, 관심 표적(예컨대 암 세포)에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인, 특히 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 방사성 금속 이온으로 부위-특이적으로 표지하여 방사면역접합체를 생성할 수 있다. 특히, 본 발명의 킬레이터 및/또는 방사성 금속 착물을 사용하여, 방사성 금속 이온, 특히 ^{225} Ac의 고수율 킬레이트화 및 원하는 킬레이터-항체 비(CAR)를 갖는 방사면역접합체가 생성될 수 있다. 특정 실시 형태에 따르면, 본 발명의 방법은 10 미만, 8 미만, 6 미만, 또는 4 미만의 평균 CAR; 또는 약 2 내지 약 8, 또는 약 2 내지 약 6, 또는 약 2 내지 약 4, 또는 약 2 내지 약 3의 CAR; 또는 약 2, 또는 약 3, 또는 약 4, 또는 약 5, 또는 약 6, 또는 약 7, 또는 약 8의 CAR을 제공한다.

[0657] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 면역접합체는, 바람직하게는 링커를 통해 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예컨대, KL2B30의 Fab)에 공유적으로 연결된 본 발명의 킬레이터, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 킬레이터를 포함한다. 킬레이터 및 항체 또는 이의 항원 결합 단편 상의 반응성 기능기(즉, 친핵체 및 친전자체)에 따라, 킬레이터와 항체 또는 이의 항원 결합 단편 사이의 상이한 연결을 갖는 다수의 부착 모드가 가능하다.

[0658] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 방사면역접합체는, 바람직하게는 링커를 통해 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예컨대, KL2B30의 Fab)에 공유적으로 연결된 본 발명의 방사성 금속 착물, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I-m), 화학식 (II-m), 또는 화학식 (III-m)의 방사성 금속 착물을 포함한다.

[0659] 본 명세서에 기재된 것들과 같은 본 발명의 킬레이터 또는 방사성 금속 착물 중 임의의 것을 사용하여 본 발명의 면역접합체 또는 방사면역접합체를 생성할 수 있다.

[0660] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방사면역접합체의 방사성 금속 착물은 방사성 착물의 킬레이터 모이어티에 배위된 알파-방출 방사성 금속 이온을 포함한다. 바람직하게는, 알파-방출 방사성 금속 이온은 ^{225}Ac이다.

[0661] 특정 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 트라이아졸 모이어티를 통해 방사성 착물에 연결되어 본 발명의 방사면역접합체를 형성한다.

[0662] 특정 실시 형태에서, 본 출원의 면역접합체 또는 방사면역접합체 내의 항체 또는 항원 결합 단편은 종양 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 바람직하게는, 항체 또는 항원 결합 단편은 hK2에 특이적으로 결합한다.

[0663] 화학적 및/또는 효소적 방법을 포함하는, 킬레이터에 리간드, 예를 들어, 항체를 접합시키기 위한 본 개시 내용의 관점에서 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 본 발명의 면역접합체 및 방사면역접합체가 제조될 수 있다. 예를 들어, 면역접합체 및 방사면역접합체는 활성화된 산 또는 아실 할라이드로부터의 에스테르, 티오에스테르, 또는 아미드의 형성을 포함하지만 이로 제한되지 않는 커플링 반응; 친핵성 치환 반응(예를 들어, 할라이드 고리의 친핵성 치환 또는 긴장 고리 시스템의 개환); 아지드-알킨 휴이겐 고리화 첨가(예를 들어, 1,2,3-트라이아졸 링커를 형성하기 위한 아지드와 알킨 사이의 1,3-쌍극성 고리화 첨가); 티올린 첨가; 이민 형성; 테트라진과 트랜스-사이클로옥텐(TCO) 사이의 디엘스-알더 반응; 및 마이클 첨가(예를 들어, 말레이미드 첨가)에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 반응성 작용기에 따라 상이한 연결을 갖는 다수의 다른 부착 모드가 가능하다. 리간드의 부착은 방사성 금속 이온에 배위되는 킬레이터 상에서, 또는 방사성 금속 이온에 배위되지 않는 킬레이터 상에서 수행될 수 있다.

[0664] 일 실시 형태에 따르면, 예를 들어, 클릭 화학 반응에 의해 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 본 발명의 방사성 금속 착물을 공유적으로 연결하는 단계에 의해 방사면역접합체가 생성될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 클

릭 화학 반응에 의해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 본 발명의 킬레이터를 공유적으로 연결함으로써 본 발명의 면역접합체를 먼저 제조하는 단계에 의해 방사면역접합체가 제조될 수 있으며; 면역접합체는 후속적으로 방사성 금속 이온으로 표지되어 방사면역접합체를 생성할 수 있다("1-단계 직접 방사성표지화"로 지칭됨). 잔기-특이적 및 부위-특이적 접합 방법 둘 모두를 사용하여 본 발명의 면역접합체 및 방사면역접합체를 생성할 수 있다. 그러한 방법은, 예를 들어 WO2020/229974호에 기재되어 있다.

[0665] 본 발명의 실시 형태에 따르면, 방사면역접합체의 생성 방법은 R_{11}이 친핵성 또는 친전자성 모이어티인 본 발명의 킬레이터 또는 방사성 착물을 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예컨대, KL2B30의 Fab), 또는 친핵성 또는 친전자성 모이어티를 포함하는 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0666] 일 실시 형태에서, 방법은 본 발명의 킬레이터를 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 친핵성 또는 친전자성 기능기를 포함하는 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 반응시켜, 킬레이터와 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 사이에 공유 연결을 갖는 면역접합체를 형성하는 단계, 및 방사성 금속 이온이 배위 결합을 통해 면역접합체의 킬레이터에 결합하도록 면역접합체를 방사성 금속 이온과 반응시킴으로써 방사면역접합체를 형성하는 단계를 포함한다. 이러한 실시 형태는 "1-단계 직접 방사성표지화" 방법으로 지칭될 수 있는데, 이는 방사성 금속을 포함하는 단지 하나의 화학 반응 단계가 있기 때문이다.

[0667] 다른 실시 형태에서, 방법은 본 발명의 방사성 착물을 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 친핵성 또는 친전자성 기능기를 포함하는 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 반응시킴으로써 방사면역접합체를 형성하는 단계를 포함한다. 이러한 실시 형태는 "클릭 방사성표지화" 방법으로 지칭될 수 있다. 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어, 상기 기재된 방법 중 하나 이상을 사용하여 특정 잔기에서 항체를 이중직교 반응성 작용기로 표지화함으로써, 또는 상기 기재된 방법 중 하나 이상을 사용하여 항체 내로 비천연 아미노산(예를 들어, 아지도- 또는 알키닐-아미노산)을 부위-특이적으로 혼입시킴으로써, 본 개시내용의 관점에서 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 때때로 치환도(DOS: degree of substitution)로 불리는 표지화도(DOL: degree of labeling)는, 비천연 아미노산에 의해 변형된 항체와 같이, 생체접합체를 특성화하고 최적화하기 위한 특히 유용한 파라미터이다. 그것은 단백질 분자(예를 들어, 항체)에 커플링된 비천연 아미노산의 평균 수로서, 또는 표지/단백질의 형태인 몰비로서 표현된다. DOL은 당업계의 임의의 알려진 방법에 의해 표지된 항체의 흡수 스펙트럼으로부터 결정될 수 있다.

[0668] 소정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 면역접합체 및 방사면역접합체는 클릭 화학 반응을 사용하여 제조된다. 예를 들어, 본 발명의 방사면역접합체는 "클릭 방사성표지화"로 지칭되는 클릭 화학 반응을 사용하여 제조될 수 있다. 클릭 방사성표지화는 클릭 화학 반응 파트너, 바람직하게는 아지드 및 알킨(예를 들어, 사이클로옥틴 또는 사이클로옥틴 유도체)을 사용하여 방사성 착물(킬레이터에 결합된 방사성 금속 이온)과 항체 또는 이의 항원 결합 단편 사이에 공유 트라이아졸 연결을 형성한다. 항체의 클릭 방사성표지화 방법은, 예를 들어, 관련 설명이 본 명세서에 참고로 포함되는, 발명의 명칭이 "Radiolabeling of Polypeptides"인 국제 특허 출원 제PCT/US18/65913호에 기재되어 있다. "1-단계 직접 방사성표지화"로 지칭되는 다른 실시 형태에서, 면역접합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 킬레이터 사이의 클릭 화학 반응을 사용하여 제조되며; 이어서, 면역접합체를 방사성 금속 이온과 접촉시켜 방사면역접합체를 형성한다.

[0669] 일 실시 형태에 따르면, 방사면역접합체의 제조 방법은 (예를 들어, 배위 결합을 통해) 방사성 금속 이온을 본 발명의 킬레이터에 결합시키는 단계를 포함한다.

[0670] "1-단계 직접 방사성표지화" 방법의 일 실시 형태는, 면역접합체(즉, 폴리펩티드-킬레이터 착물)를 방사성 금속 이온과 접촉시킴으로써 방사면역접합체를 형성하며, 여기서 면역접합체는 본 발명의 킬레이터를 포함하는 단계를 포함하는 방사면역접합체의 제조 방법으로서 기재될 수 있다. 특정 실시 형태에 따르면, 면역접합체는 본 발명의 킬레이터와 폴리펩티드 사이의 클릭 화학 반응을 통해 형성되었다. 특정 실시 형태에 따르면, 방사면역접합체는 무금속 조건 없이(예를 들어, 반응 혼합물로부터 일반적인 금속 불순물을 제거하거나 능동적으로 배제하는 임의의 단계(들) 없이) 형성되었다. 이는, 철, 아연, 및 구리와 같은 일반적인 금속의 경쟁적(비-생산적) 킬레이트화를 회피하기 위해 엄격한 무금속 조건 하에 항체를 방사성표지화하는 것(이는 생산 공정에 현저한 난제를 도입함)이 필요한 통상적인 소정 방법과는 대조적이다.

[0671] 특정 실시 형태에서, 본 발명의 방사면역접합체의 제조 방법은 하기 단계를 포함하는 "1-단계 직접 방사성표지화" 방법을 포함한다:

[0672] (i) 제1 클릭 반응 파트너(예를 들어, 아지도 기)에 공유적으로 연결된 폴리펩티드(예를 들어, 항체 또는 이의

항원 결합 단편)를 포함하는 변형된 폴리펩티드를 제공하는 단계;

[0673] (ii) 제2 클릭 반응 파트너(예를 들어, 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기)에 공유적으로 연결된 본 발명의 킬레이터를 포함하는 킬레이터 착물을 제공하는 단계;

[0674] (iii) 제1 클릭 반응 파트너(예를 들어, 아지도 기)가 제2 클릭 반응 파트너(예를 들어, 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기)와 반응함으로써 폴리펩티드-킬레이터 착물(즉, 면역접합체)를 형성하는 것을 가능하게 하는 조건 하에 변형된 폴리펩티드를 킬레이터 착물과 접촉시키는 단계; 및

[0675] (iv) 폴리펩티드-킬레이터 착물을 방사성 금속 이온과 접촉시킴으로써 방사면역접합체를 제조하는 단계(여기서, 방사면역접합체는 방사성 금속 이온으로 표지된 폴리펩티드, 예를 들어, 배위 결합을 통해 킬레이터에 결합된 알파-방출 방사성 금속 이온으로 표지된 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함함).

[0676] 특정 실시 형태에 따르면, 단계 (iv)는 무금속 조건 없이 수행된다.

[0677] 대안적인 실시 형태에서, 방사면역접합체의 제조 방법은 하기 단계를 포함하는 "클릭 방사성표지화" 방법을 포함한다:

[0678] (i) 아지도 기에 공유적으로 연결된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하는 단계;

[0679] (ii) 배위 결합을 통해 킬레이터에 결합된 알파-방출 방사성 금속 이온을 포함하는 방사성 착물을 제공하며, 여기서 킬레이터는 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기에 공유적으로 연결되는, 단계; 및

[0680] (iii) 아지도 기가 알키닐 기 또는 사이클로알키닐 기와 반응하는 것을 가능하게 하는 조건 하에 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 방사성 착물과 접촉시킴으로써 방사면역접합체를 제조하는 단계.

[0681] 클릭 화학 반응을 실행하기 위한 조건은 당업계에 알려져 있으며, 본 명세서를 고려하여 당업자에게 알려진 클릭 화학 반응을 실행하기 위한 임의의 조건이 본 발명에 사용될 수 있다. 조건의 예에는 변형된 폴리펩티드 및 방사성 착물을 4 내지 10의 pH 및 20℃ 내지 70℃의 온도에서 1:1 내지 1000:1의 비로 인큐베이션하는 단계가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0682] 상기 기재된 클릭 방사성표지화 방법은 낮거나 높은 pH 및/또는 고온 조건 하에 방사성 금속 이온의 킬레이트화를 가능하게 하여 효율을 최대화하며, 이는 알킨 반응 파트너를 비활성화할 위험 없이 수행될 수 있다. 아지드-표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 방사성 착물 사이의 효율적인 킬레이트화 및 효율적인 SPAAC 반응은 심지어 낮은 아지드:항체 비에서도 높은 방사화학적 수율로 방사면역접합체가 생성되는 것을 가능하게 한다. 미량 금속이 배제되어야 하는 유일한 단계는 킬레이트화 모이어티에 대한 방사성 금속 이온 킬레이트화이며; 항체 제조, 정제, 및 접합 단계는 무금속 조건 하에 수행될 필요가 없다.

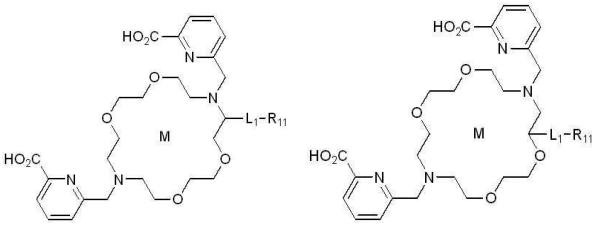
[0683] 본 발명의 킬레이터 및 방사성 금속 착물은 또한 부위-특이적 방사성표지된 폴리펩티드, 예를 들어, 항체의 생성에 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 클릭 방사성표지화 방법은 항체 상에 부위-특이적으로 아지드 기를 설치하기 위한 확립된 방법을 이용함으로써 방사면역접합체의 부위-특이적 생성을 용이하게 한다(문헌[Li, X., et al. Preparation of well-defined antibody-drug conjugates through glycan remodeling and strain-promoted azide-alkyne cycloadditions. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014. 53(28): p. 7179-82]; 문헌[Xiao, H., et al., Genetic incorporation of multiple unnatural amino acids into proteins in mammalian cells. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013. 52(52): p. 14080-3]). 부위-특이적 방식으로 단백질 또는 항체에 분자를 부착하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 항체를 부위-특이적으로 표지화하는 당업자에게 알려진 임의의 방법이 본 개시내용의 관점에서 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 항체를 부위-특이적으로 변형하는 방법의 예에는 조작된 시스테인 잔기의 혼입(예를 들어, THIOMAB™), 비-천연 아미노산 또는 글리칸의 사용(예를 들어, 셀레노 시스테인, p-AcPhe, 포르밀글리신 생성 효소(FGE, SMARTag™) 등), 및 효소적 방법(예를 들어, 글리코트랜스퍼라제, 엔도글리코시다제, 미생물 또는 박테리아 트랜스글루타미나제(MTG 또는 BTG), 소르타제 A 등의 사용)이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

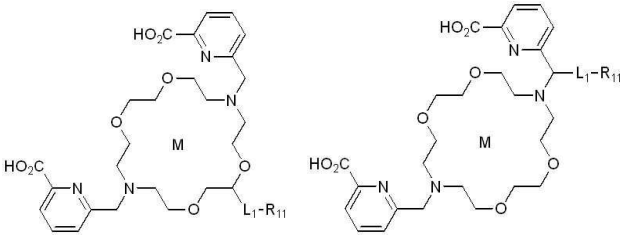
[0684] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 면역접합체 또는 방사면역접합체의 생성에 사용하기 위한 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체의 Fc-글리코실화 부위에서 코어 GlcNac 잔기 사이의 β-1,4 연결에 특이적인 박테리아 엔도글리코시다제, 예컨대 최내측 GlcNAc를 Fc 상에 온전하게 남겨 두어 그 부위에 아지도 당의 부위-특이적 혼입을 가능하게 하는 GlycINATOR(Genovis)로 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 트리밍함으로써 얻어진다. 이어서, 당 트랜스퍼라제, 예컨대 GalT 갈락토실트랜스퍼라제 또는 GalNAc 트랜스퍼라제의 존재 하에, 트리밍된

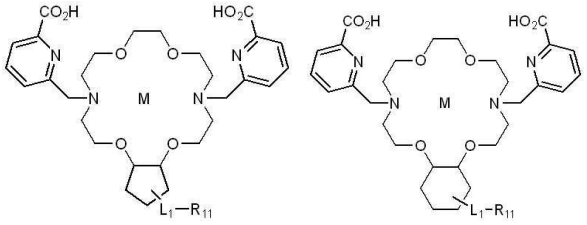
항체 또는 이의 항원 결합 단편을 아지드-표지된 당, 예컨대 UDP-N-아지도아세틸갈락토사민(UDP-GalNAz) 또는 UDP-6-아지도 6-데옥시 GalNAc와 반응시킴으로써, 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 얻을 수 있다.

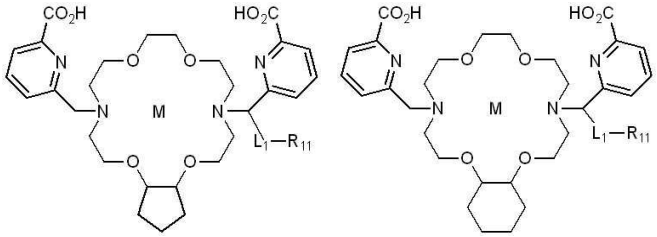
[0685] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 면역접합체 또는 방사면역접합체의 생성에 사용하기 위한 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아미다제로 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 탈글리코실화함으로써 얻어진다. 이어서, 생성되는 탈글리코실화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 아지도 아민, 바람직하게는 3-아지도 프로필아민, 6-아지도 헥실아민, 또는 임의의 아지도-링커-아민 또는 임의의 아지도-알킬/헤테로알킬-아민, 예컨대 아지도-폴리에틸렌 글리콜(PEG)-아민, 예를 들어, O-(2-아미노에틸)-O′ -(2-아지도에틸)테트라에틸렌 글리콜, O-(2-아미노에틸)-O′ -(2-아지도에틸)펜타에틸렌 글리콜, O-(2-아미노에틸)-O′ -(2-아지도에틸)트라이에틸렌 글리콜 등과 반응시킴으로써, 또는 미생물 트랜스글루타미나제의 존재 하에, 변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 얻을 수 있다.

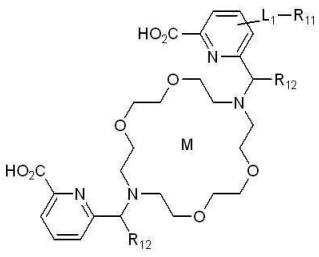
[0686] 본 명세서에 기재된 임의의 방사성 금속 착물을 사용하여 본 발명의 방사면역접합체를 생성할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 방사성 금속 착물은 화학식 (I-m), 화학식 (II-m), 또는 화학식 (III-m)의 구조를 갖는다. 특정 실시 형태에서, 방사성 금속 착물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는다:

[0687] 

[0688] 

[0689] 

[0690] 

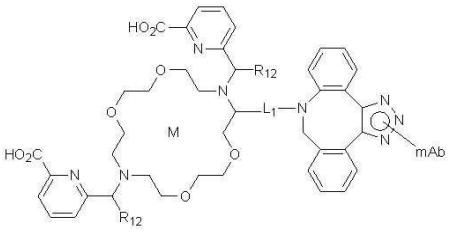
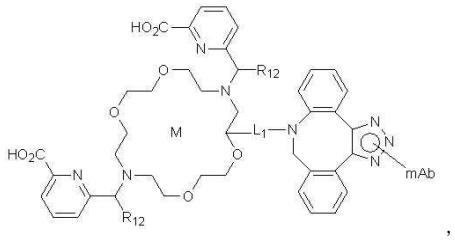
[0691] 

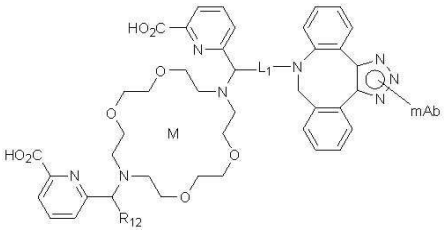
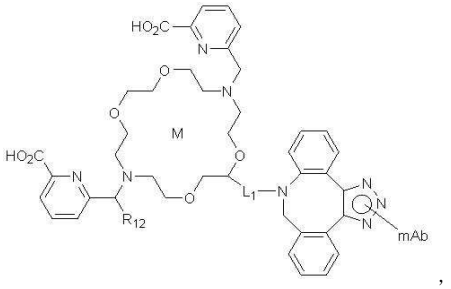
[0692] 상기 식에서,

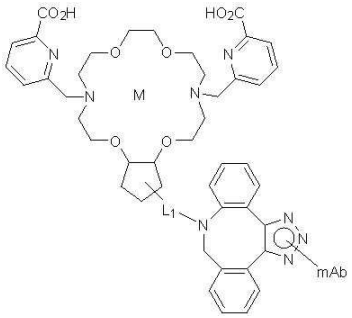
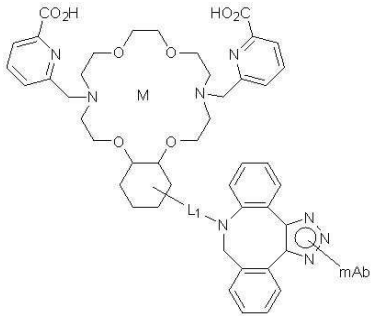
[0693] M은 방사성 금속 이온, 바람직하게는 알파-방출 방사성 금속 이온, 더욱 바람직하게는 악티늄-225(^{225}Ac)이고, R_{11}은 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥티닐 유도체, 예컨대 바이사이클로노니닐(BCN), 다이플루오르화 사이클로옥티닐(DIFO), 다이벤조사이클로옥티닐(DIBO), 케토-DIBO, 바이아릴아자사이클로옥티노닐(BARAC), 다이벤조아자사이클로옥티닐(DIBAC, DBCO, ADIBO), 다이메톡시아자사이클로옥티닐(DIMAC), 다이플루오로벤조사이클로옥티닐(DIFBO), 모노벤조사이클로옥티닐(MOBO), 및 테트라메톡시 다이벤조사이클로옥티닐(TMDIBO)이다.

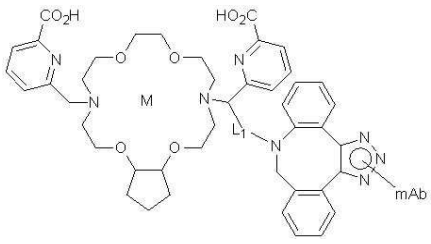
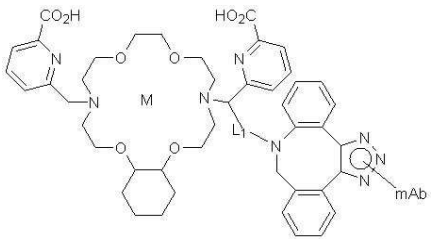
[0694] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본 개시 내용의 관점에서 당업자에게 알려진 항체 및 폴리펩티드의 화학적 또는 효소적 변형을 위한 임의의 방법을 사용하여 아지도 기에 공유적으로 연결된다. 아지도 및 알키닐 또는 사이클로알키닐 기가 클릭 화학 반응을 겪어 1,2,3-트라이아졸 모이어티를 형성하기에 충분한 조건 하에 아지도-표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 알키닐 또는 사이클로알키닐 기, 바람직하게는 사이클로옥티닐 기, 더욱 바람직하게는 DBCO를 포함하는 본 발명의 킬레이터 또는 방사성 금속 착물과 반응시킨다.

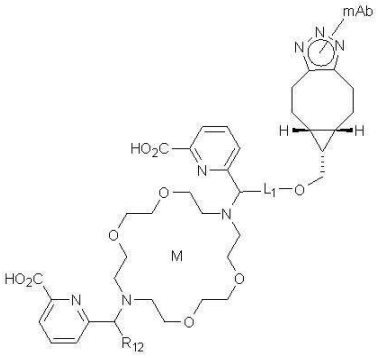
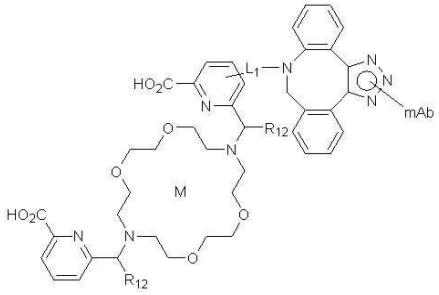
[0695] 특정 실시 형태에서, 본 출원의 방사면역접합체는,

[0696]  ,  ,

[0697]  ,  ,

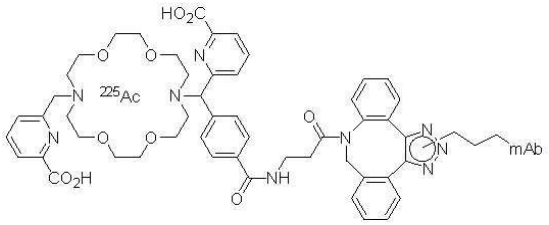
[0698]  ,  ,

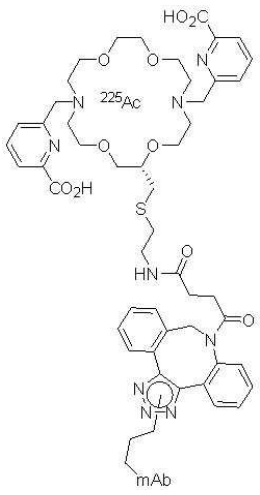
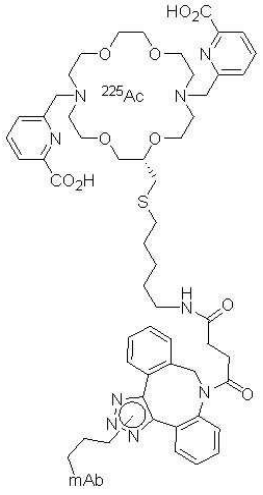
[0699]  ,  ,

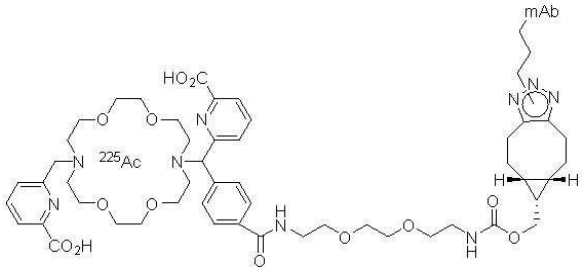
[0700]  , 및  를 포함하지만 이로 제한되지 않으며,

[0701] 여기서 "mAb"는 항체 또는 항원 결합 도메인(예컨대, KL2B30의 Fab)이고; L_1은 부재하거나 링커이며, 바람직하게는 링커이고; 각각의 R_{12}는 독립적으로 수소, CH_3, 또는 CH_2CH_3이되, 단, 하나 이상의 R_{12}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고; M은 알파-방출 방사성 핵종, 바람직하게는 ^{225}Ac이다.

[0702] 본 출원의 방사면역접합체의 예에는

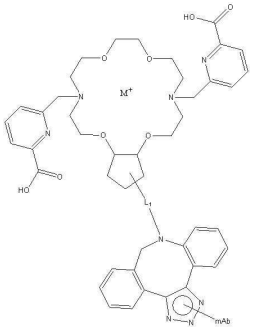
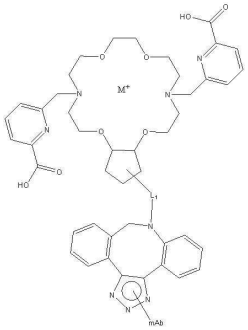
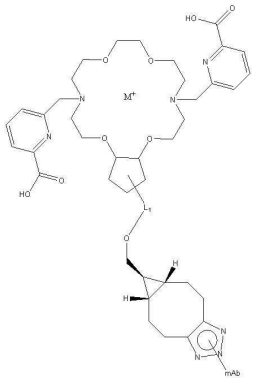
[0703]  ,

[0704]  ,  , 및

[0705]  를 포함하지만 이로 제한되지 않으며,

[0706] "mAb"는 바람직하게는 Kh2에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항원 결합 도메인, 예컨대 KL2B30의 Fab, 또는 달리 본 명세서에 기재된 것을 지칭한다.

[0707] 특정 실시 형태에서, 방사면역접합체는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 임의의 하나 이상의 구조이다:

[0708]  ,  ,  및

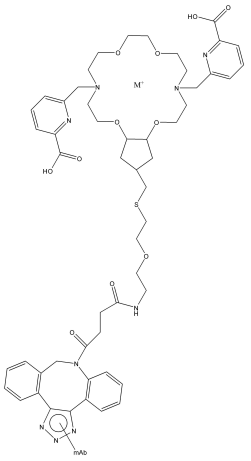
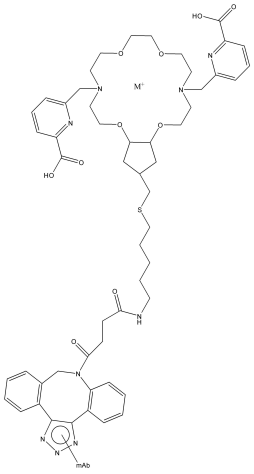
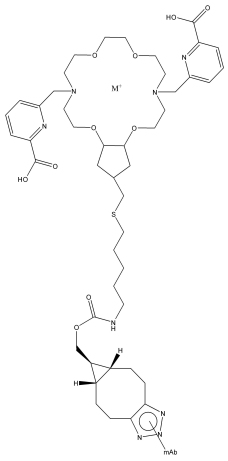
[0709] 여기서:

[0710] M+는 방사성 금속 이온이고, 여기서 M+는 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{233}Ra), 비스무트-213 (^{213}Bi), 납-212 (^{212}Pb(II) 및/또는 ^{212}Pb(IV)), 테르븀-149 (^{149}Tb), 테르븀-152 (^{152}Tb), 테르븀-155 (^{155}Tb), 페르뮴-255 (^{255}Fm), 토륨-227 (^{227}Th), 토륨-226 (^{226}Th4+), 아스타틴-211 (^{211}At), 세륨-134 (^{134}Ce), 네오디뮴-144 (^{144}Nd), 란타늄-132 (^{132}La), 란타늄-135 (^{135}La) 및 우라늄-230 (^{230}U)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0711] L_1은 부재하거나 링커이고;

[0712] "mAb"는 바람직하게는 Kh2에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항원 결합 도메인, 예컨대 KL2B30의 Fab, 또는 달리 본 명세서에 기재된 것을 지칭한다.

[0713] 다른 실시 형태에서, 방사면역접합체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나 이상이다:

[0714]  ,  ,  및 여기서 "mAb"는 바람직하게는 Kh2에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항원 결합 도메인, 예컨대 KL2B30의 Fab, 또는 달리 본 명세서에 기재된 것을 지칭한다.

[0715] 본 명세서에 기재된 방법에 의해 생성된 방사면역접합체는 본 개시내용의 관점에서 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 분석될 수 있다. 예를 들어, LC/MS 분석을 사용하여 표지된 폴리펩티드, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 킬레이터의 비를 결정할 수 있고; 분석용 크기-배제 크로마토그래피를 사용하여 폴리펩티드 및 폴리펩티드 접합체, 예를 들어, 항체 및 항체 접합체의 올리고머 상태를 결정할 수 있으며; 방사화학적 수율은 순간 박층 크로마토그래피(예를 들어, iTLC-SG)에 의해 결정될 수 있고, 방사화학적 순도는 크기-배제 HPLC에 의해 결정될 수 있다.

[0716] **약제학적 조성물 및 사용 방법**

[0717] 다른 일반적인 태양에서, 본 발명은 본 발명의 킬레이터, 방사성 금속 착물, 면역접합체, 또는 방사면역접합체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0718] 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 방사성 금속 착물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0719] 다른 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 방사면역접합체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0720] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "담체"는 임의의 부형제, 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정제, 가용화제, 오일, 지질, 지질 함유 소포체, 미소구체, 리포좀 캡슐화, 또는 약제학적 제형에 사용하기 위한 당업계에 잘 알려진 다른 물질을 지칭한다. 담체, 부형제, 또는 희석제의 특성은 특정 응용을 위한 투여 경로에 좌우될 것임이 이해될 것이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명에 따른 조성물의 유효성 또는 본 발명에 따른 조성물의 생물학적 활성을 방해하지 않는 비독성 물질을 지칭한다. 특정 실시 형태에 따르면, 본 개시내용의 관점에서, 항체-기반, 또는 방사성 착물-기반 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체가 본 발명에 사용될 수 있다.

[0721] 특정 실시 형태에 따르면, 본 명세서에 기재된 조성물은 대상체에 대한 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물은 비경구 투여, 예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 또는 종양내 투여에 적합하도록 제형화될 수 있다.

[0722] 다른 일반적인 태양에서, 본 발명은 방사선요법을 위해 신생물 세포를 선택적으로 표적화하는 방법 및 신생물 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 방사성 착물 또는 방사면역접합체, 및 이의 약제학적 조성물 중 임의의 것이 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.

[0723] "신생물"은 세포가 그들이 분열해야 하는 것보다 더 많이 분열하거나 그들이 사멸해야 할 때에 사멸하지 않는 경우에 유발되는 조직의 비정상적 응괴이다. 신생물은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있다. 신생물은 또한 종양으로 지칭된다. 신생물 질환 또는 장애는 암과 같은 신생물과 관련된 질환 또는 장애이다. 신생물 질환 또는 장애의 예에는 파종성 암 및 고형 종양 암이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0724] 일 실시 형태에 따르면, 전립선암의 치료를 필요로 하는 대상에서 전립선암(예를 들어, 전이성 전립선암, 또는 전이성 거세-저항성 전립선암)을 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 방사면역접합체의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 방사면역접합체는 KL2B30 Fab와 같은 hK2에 대한 결합 특이성을 갖는 항원 결합 도메인에 접합된 본 명세서에 기재된 바와 같은 방사성 금속 착물을 포함한다.

[0725] 본 발명의 일 실시 형태에서, 방사선요법을 위해 신생물 세포를 선택적으로 표적화하는 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 방사면역접합체 또는 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0726] 본 발명의 일 실시 형태에서, 신생물 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 방사면역접합체 또는 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0727] 본 발명의 일 실시 형태에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법은 본 발명의 방사면역접합체 또는 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0728] 방사면역접합체는 항원 결합 도메인에 의해 표적화된, 예를 들어, 세포 등에 방사선을 직접 전달한다. 바람직하게는, 방사면역접합체는 ^{225}Ac와 같은 알파-방출 방사성 금속 이온을 담지한다. 표적화 시에, 알파-방출 방사성 금속 이온, 예를 들어 ^{225}Ac 및 그의 딸핵종(daughter)으로부터의 알파 입자는 표적화된 세포로 전달되고 이에 세포독성 효과를 야기함으로써, 방사선요법을 위해 신생물 세포를 선택적으로 표적화하고/하거나 신생물 질환 또는 장애를 치료한다.

[0729] 방사선요법을 위해 신생물 세포를 선택적으로 표적화하고 신생물 질환 또는 장애를 치료하기 위한 사전-표적화 접근법이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 사전-표적화 접근법에 따르면, 아지드-표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여되고, 항체의 표적 항원을 보유하는 세포에 결합하고, 시간 경과에 따라 순환으로부터 제거되거나 제거제에 의해 제거되도록 한다. 후속적으로, 본 발명의 방사성 착물, 바람직하게는 사이클로옥틴 또는 사이클로옥틴 유도체, 예를 들어 DBCO를 포함하는 방사성 착물이 투여되고, 표적 부위에 결합된 아지드-표지된 항체와 SPAAC 반응을 겪는 반면에, 나머지 비결합된 방사성 착물은 순환으로부터 신속하게 제거된다. 사전-표적화 기술은 대상 내의 표적 부위에서 방사성 금속 이온 국소화를 향상시키는 방법을 제공한다.

[0730] 다른 실시 형태에서는, 변형된 폴리펩티드, 예를 들어, 아지드-표지된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 본 발명의 방사성 복합체를 표적화된 방사선요법 또는 신생물 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 동일

한 조성물로 또는 상이한 조성물로 투여한다.

[0731] 일부 실시 형태에서는, 대상체에서 신생물 질환 또는 장애, 예컨대 암을 치료하기 위해 본 발명의 방사면역접합체 또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량이 대상체에게 투여된다.

[0732] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방사면역접합체 및 약제학적 조성물은 신생물 질환 또는 장애의 치료에 효과적인 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0733] 방사선요법을 위해 신생물 세포를 선택적으로 표적화하고/하거나 신생물 질환 또는 장애를 치료하고/하거나 신생물 질환 또는 장애를 진단하는데 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 방사면역접합체 및 약제학적 조성물; 및 방사선요법을 위해 신생물 세포를 선택적으로 표적화하고/하거나 신생물 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본 명세서에 기재된 바와 같은 방사면역접합체 또는 약제학적 조성물의 용도가 또한 제공된다.

[0734] 실시예

[0735] 본 발명의 하기 실시예는 본 발명의 성질을 추가로 예시하기 위한 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해 결정됨이 이해되어야 한다.

[0736] **킬레이터 및 면역접합체의 합성(실시예 1 내지 실시예 21)**

[0737] 본 명세서에 기재된 킬레이터의 실시 형태를 위한 합성 방법은, 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 WO2020/229974호에 제공되어 있다. 추가적인 합성 방법이 본 명세서에 참고로 포함된 PCT/IB2021/060350호에, 그리고 아래 실시예 1 내지 실시예 21에 제공되어 있다.

[0738] 실시예 1 내지 실시예 21에서, 일부 합성 생성물이 잔류물로서 단리된 것으로 열거되어 있다. 당업자는 용어 "잔류물"이 생성물이 분리된 물리적 상태를 제한하지 않으며, 예를 들어 고체, 오일, 폼(foam), 검, 시럽 등을 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0739] 본 명세서, 특히 반응식 및 실시예에서 사용되는 약어는 하기 표 A에 나열된 바와 같다:

[0740] [표 A]

약어

ADP	=	아데노신 다이포스페이트
Alexa633 트레이서	=	Alexa Fluor® 633 하이드라지드 트레이서 (ThermoFisher)
BSA	=	소 혈청 알부민
ACN 또는 MeCN	=	아세토니트릴
ATP	=	아데노신 트라이포스페이트
BINAP	=	(2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸)
Brij™-35	=	폴리에틸렌 글리콜 헥사데실 에테르
DBCO	=	다이벤조사이클로옥틸
DCM	=	다이클로로메탄
DIPEA 또는 DIEA	=	다이아이소프로필에틸아민
DMF	=	N,N-다이메틸포름아미드
DMSO	=	다이메틸설폭사이드
DPPF 또는 dppf	=	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
DTPA	=	다이에틸렌 트라이아민 펜타아세트산
DTT	=	다이티오트리에톨
EDTA	=	에틸렌다이아민테트라아세트산
eGFR	=	추정 사구체 여과율
EtOH	=	에탄올
F12 배지	=	Gibco® F12 영양 배지 (ThermoFisher)
FBS	=	소 태아 혈청
G418	=	Geneticin® (G418) 설페이트
GFR	=	사구체 여과율
GLP-1	=	글루카곤-유사 펩티드 1

[0741]

[0742]

GRK2	=	G 단백질-커플링된 수용체 키나제 2
HATU	=	1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
HBSS	=	GIBCO® 행크 평형염 용액
HEPES	=	4-(2-하이드록시에틸)-1-피페리진 에탄 설폰산
HPLC	=	고압 액체 크로마토그래피
HTRF	=	균질 시간 분해 형광분석
IFG	=	공복혈당장애
IGT	=	내당능장애
LCMS 또는 LC/MS	=	액체 크로마토그래피-질량 분석
LDA	=	리튬 다이아이소프로필아미드
LiHMDS	=	리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드
MeOH	=	메탄올
메실 또는 Ms	=	메틸설포닐(즉, $-SO_2-CH_3$)
메실레이트 또는 OMs	=	메탄설포네이트(즉, $-O-SO_2-CH_3$)
MOM	=	메톡시 메틸
Ms 또는 메실	=	$-SO_2-CH_3$
MsCl	=	메실 클로라이드(즉, CH_3-SO_2-Cl)
$NaBH(OAc)_3$	=	나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드
NAFLD	=	비알코올성 지방간 질환
Na_2SO_4	=	황산나트륨
NASH	=	비알코올성 지방간염
NBS	=	N-브로모석신이미드
$NH(PMB)_3$	=	트리스(4-메톡시벤질)-λ^4-아잔
NMO	=	4-메틸모르폴린 N-옥사이드

NMP	=	N-메틸-2-피롤리돈
NMR	=	핵 자기 공명
OM 또는 메실레이트	=	메탄설포네이트(즉, -O-SO_2-CH_3)
OTf 또는 트라이플레이트	=	트라이플루오로메탄설포네이트
OTs 또는 토실레이트	=	*p*-톨루엔설포네이트
Pd/C	=	탄소 상의 팔라듐
$Pd(dba)_2$	=	비스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	=	[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드
$Pd(dppf)Cl_2$•$CHCl_3$	=	클로로포름과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]클로로팔라듐 착물
$(1\text{-nap})_3P$ 또는 $P(1\text{-nap})_3$	=	*트라이(1*-나프틸)*포스핀*
$Pd(OAc)_2$	=	팔라듐 (II) 아세테이트
$Pd(OH)_2$	=	수산화팔라듐
$Pd(OH)_2/C$	=	탄소 상 수산화팔라듐(Pearlman's Catalyst)
$Pd(PPh_3)_4$	=	테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)
PEG	=	폴리에틸렌 글리콜
PMB	=	4-메톡시벤질 에테르
PPh_3	=	트라이페닐포스핀
SNS	=	교감신경계
TBAB	=	테트라-n-부틸암모늄 브로마이드
TBAF	=	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
TBAI	=	테트라-n-부틸암모늄 요오다이드
TBSOTf	=	*Tert*-부틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트
TEA	=	트라이에틸아민
Tf 또는 trifyl	=	트라이플루오로메틸설포닐(즉, -SO_2-CF_3)

[0743]

TFA	=	트라이플루오로아세트산
THF	=	테트라하이드로푸란
THP	=	2-테트라하이드로피라닐
TLC	=	박막 크로마토그래피
TMS	=	트라이메틸실릴
$TMSN_3$	=	트라이메틸실릴 아지드
토실레이트 또는 OTs	=	*p*-톨루엔설포네이트
TOPA	=	6,6'-((1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이포스폰산 = H2bp18c6
Ts 또는 토실	=	-*p*-톨루엔설포닐 클로라이드
p-TsCl	=	*p*-톨루엔설포닐 클로라이드
Tween-20®	=	비이온성 세제(Sigma Aldrich)

[0744]

[0745] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "단리된 형태"는 화합물이 다른 화합물(들), 용매 시스템 또는 생물학적 환경과의 임의의 고체 혼합물과 별개인 형태로 존재함을 의미할 것이다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 화합물은 단리된 형태로 존재한다.

[0746] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "실질적으로 순수한 형태"는 단리된 화합물 내의 불순물의 몰 퍼센트가 약 5 몰% 미만, 바람직하게는 약 2 몰% 미만, 더 바람직하게는 약 0.5 몰% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.1 몰% 미만임을 의미해야 한다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 순수한 형태로 존재한다.

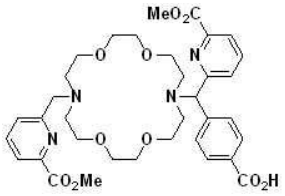
[0747] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 화학식 (I) 의 화합물을 설명하는 데 사용될 때 용어

"상응하는 염 형태(들)이 실질적으로 없는"은 화학식 (I)의 단리된 염기 내 상응하는 염 형태(들)의 몰 퍼센트가 약 5 몰% 미만, 바람직하게는 약 2 몰% 미만, 더 바람직하게는 약 0.5 몰% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.1 몰% 미만임을 의미해야 한다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 상응하는 염 형태(들)이 실질적으로 없는 형태로 존재한다.

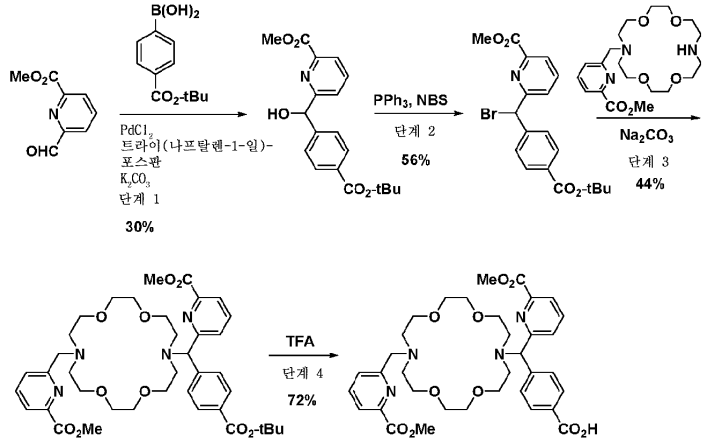
[0748] **실시예 1**

[0749] 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산

[0750] (TOPA-[C-7]-페닐-카르복실산)

[0751] 

[0752] 반응식 1

[0753] 

[0754] **단계 1:** 메틸 6-포르밀피콜리네이트 (4.00 g, 24.2 mmol), (4-(*tert*-부톡시카르보닐)페닐)보론산 (10.7 g, 48.5 mmol), $PdCl_2$ (0.21 g, 1.2 mmol), 트라이(나프탈렌-1-일)포스핀 (0.50 g, 1.2 mmol) 및 탄산칼륨 (10.0 g, 72.7 mmol)의 혼합물에 질소 하에 -78℃에서 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후 65℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(하이드록시)메틸)피콜리네이트를 황색 오일 (2.5 g, 30% 수율)로서 수득하였다.

[0755] **단계 2:** 교반 막대, 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(하이드록시)메틸)피콜리네이트 (2.50 g, 7.30 mmol), PPh_3 (3.43 g, 13.1 mmol), N-브로모석신이미드 (2.13 g, 12.0 mmol) 및 다이클로로메탄 (30 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실리카 겔 컬럼 및 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/ 석유 에테르) 상에 로딩하여 화합물 메틸 6-(브로모(4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)메틸)피콜리네이트 (1.65 g, 56% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

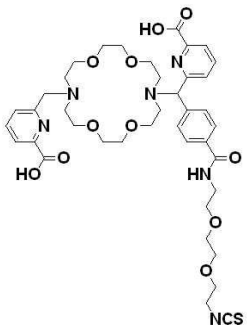
[0756] **단계 3:** 교반 막대, 메틸 6-(브로모(4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)메틸)피콜리네이트 (1.52 g, 3.69 mmol), 메틸 6-((1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (1.50 g, 3.69 mmol), Na_2CO_3 (1.17 g, 11.1 mmol), 및 아세토니트릴 (30 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 이종 혼합물을 90℃에서16시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 후속하여, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/다이클로로메탄)에 의해 정제하여 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보

닐)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트를 갈색 오일 (1.2 g, 44%)로서 수득하였다.

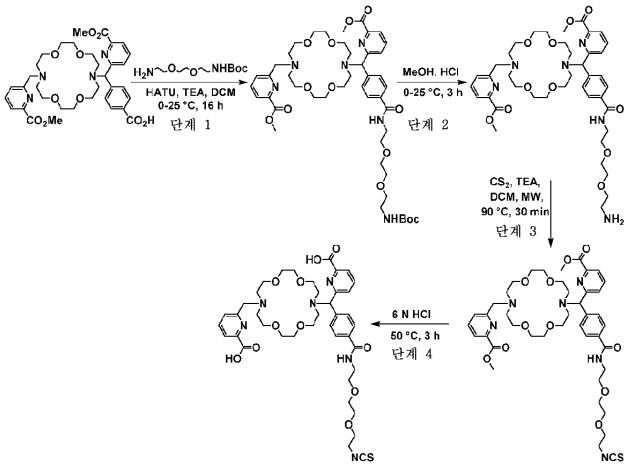
[0757] **단계 4:** 교반 막대, 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (1.2 g, 1.6 mmol), TFA (0.62 mL, 8.1 mmol) 및 DCM (20 mL)을 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 실온에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 생성된 미정제 생성물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 (19 X 150 mm) 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/ACN; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 TOPA-[C-7]-페닐-카르복실산 (0.8 g, 72%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{35}H_{44}N_4O_{10}$에 대한 산출치 680.31; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 681.5. LC-MS에 의한 순도: 99.87%. HPLC에 의한 순도: 97.14% (210 nm에서 97.01%, 254 nm에서 97.20% 및 280 nm에서 97.21%; 컬럼: Atlantis dC18 (250 X4.6 mm), 5 μm; 이동상 A: 0.1% 수중 TFA, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.0 mL/분.%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.12-8.07 (m, 4H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 8H), 3.56 (s, 8H), 3.52 (s, 8H).

[0758] **실시예 2**

[0759] 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-((2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산

[0760] 

[0761] 반응식 2

[0762] 

[0763] **단계 1:** 교반 막대, 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산 (0.40 g, 0.60 mmol), *tert*-부틸 (2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바메이트 (0.15 g, 0.60 mmol), 트라이에틸아민 (0.18 g, 0.76 mmol), HATU (0.33 g, 0.90 mmol), 및 DCM (4.0 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 처리하고, 다이클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ (10 mL), 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)에 의해

정제하여 메틸 6-((4-((2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.18 g)를 수득하였다.

[0764] **단계 2:** 교반 막대, 메틸 6-((4-((2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.18 g, 0.20 mmol), MeOH (1.8 mL), 및 메탄올 중 HCl (4 M, 1.0 mL, 4.0 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이후 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 메틸 6-((4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.15 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0765] **단계 3:** 교반 막대, 메틸 6-((4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.10 g, 0.12 mmol), 트라이에틸아민 (37 mg, 0.37 mmol), 건조 DCM (2 mL), 및 이황화탄소 (14 mg, 0.18 mmol)를 압력 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 바이알을 마이크로파 조사(150 W 전력)로 90℃에서 30분 동안 처리하였다. 이후 바이알을 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 이후 물 (5 mL), 1 M HCl (5 mL), 및 물 (5 mL)로 연속적으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 메틸 6-((4-((2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (100 mg)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0766] **단계 4:** 교반 막대, 메틸 6-((4-((2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.10 g, 0.12 mmol), 및 수성 HCl (6 N, 0.4 mL, 2.34 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 오일을 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-((2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (5.0 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{40}H_{52}N_6O_{11}S$에 대한 산출치: 824.34; 실측치 m/z $[M+H]^+$ 824.8. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 - 8.20 (m, 2H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.73 -7.67 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.93-4.00 (m, 8H), 3.59-3.70 (m, 27H), 3.47 - 3.44 (m, 2H).

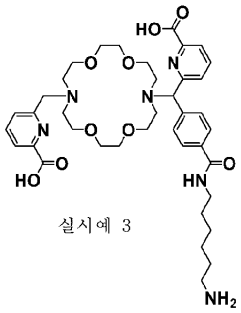
[0767] **실시예 3**

[0768] 6-((4-((6-아미노헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-카르복시피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산

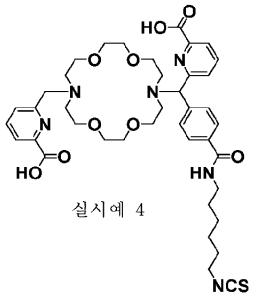
[0769] 및

[0770] **실시예 4**

[0771] 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-((6-아이소티오시아나토헥실)카르바모일)페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산



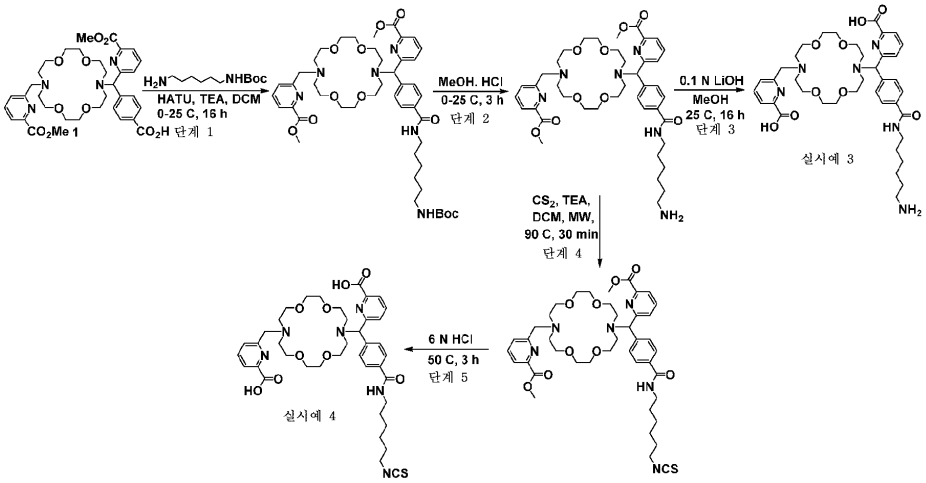
실시예 3



실시예 4

[0772]

[0773] 반응식 3



[0774]

[0775] **단계 1**: 교반 막대, 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산 (0.12 g, 0.18 mmol), *tert*-부틸 (6-아미노헥실)카르바메이트 (38 mg, 0.18 mmol), 트라이에틸아민 (54 mg, 0.54 mmol), HATU (0.10 g, 0.27 mmol), 및 DCM (4.0 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 하룻밤 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 처리하고, 다이클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 메틸 6-((4-((6-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (70 mg)를 고무질 오일로서 수득하였다.

[0776] **단계 2**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((6-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (70 mg, 0.080 mmol), MeOH (1.5 mL), 및 메탄올 중 HCl (4 M, 0.4 mL, 1.6 mmol)을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이를 후속하여 실온이 되게 하고 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 메틸 6-((4-((6-아미노헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (30 mg)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0777] **단계 3**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((6-아미노헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (30 mg, 0.038 mmol), 수성 LiOH (1.1 mL, 0.1 N, 0.11 mmol), 및 MeOH (1.0 mL)를 8 mL 반응 바이알에 첨가하고, 하룻밤 실온에서 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 아세트산으로 pH 약 6.5까지 처리하고, 후속하여 실온에서 진공 하에 농축 건조시켰다. 생성된 생성물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 x 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 10 mM 수중 암모늄 아세테이트/ACN; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 **실시예 3**: 6-((4-((6-아미노헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-카르복시피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (10 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{39}H_{54}N_6O_9$에 대한 산출치; 750.40; 실측치 m/z $[M+H]^+$ 751.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD):

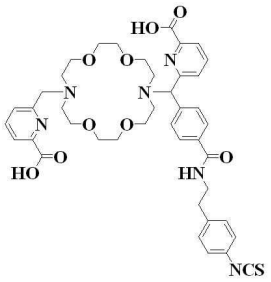
δ 8.22 (d, *J* = 1.60 Hz, 2H), 8.21-8.06 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 8H), 3.76-3.62 (m, 14H), 3.51-3.32 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 1.67-1.64 (m, 4H), 1.46-1.45 (m, 4H).

[0778] **단계 4**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((6-아미노헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.10 g, 0.13 mmol), 트라이에틸아민 (39 mg, 0.38 mmol), 건조 DCM (2 mL), 및 이황화탄소 (15 mg, 0.19 mmol)를 압력 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 바이알을 마이크로파 조사(150 W 전력)로 90℃에서 30분 동안 처리하였다. 이후 바이알을 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL), 1 M HCl (5 mL), 및 물 (5 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 메틸 6-((4-((6-아이소티오시아나토헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.1 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

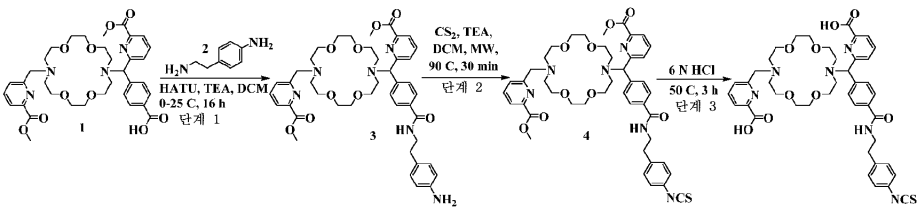
[0779] **단계 5**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((6-아이소티오시아나토헥실)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.10 g, 0.12 mmol), 및 수성 HCl (6 N, 0.4 mL, 2.4 mmol)을 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 이후 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm, 3.5 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 2.0 mL/분)에 의해 정제하여 **실시예 4:** 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-((6-아이소티오시아나토헥실)카르바모일)페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (15 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{40}H_{52}N_6O_9S$에 대한 산출치: 792.35; 실측치 m/z $[M+H]^+$ 792.8. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23-8.20 (m, 2H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 8H), 3.75-3.56 (m, 16H), 3.42-3.33 (m, 5H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 4H).

[0780] **실시예 5**

[0781] 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-((4-아이소티오시아나토페네틸)카르바모일)페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산

[0782] 

[0783] 반응식 4

[0784] 

[0785] **단계 1**: 교반 막대, 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산 (0.25 g, 0.37 mmol), 4-(2-아미노에틸)아닐린 (60 mg, 0.37 mmol), TEA (0.11 g, 0.15 mL, 1.1 mmol), HATU (0.21 g, 0.55 mmol), 및 DCM (5 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 이후 물 (10 mL)로 처리하고, 다이클로로메탄 (10 mL x3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 생성물을

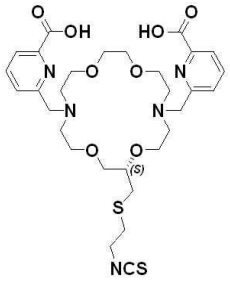
수득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 메틸 6-((4-((4-아미노페네틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.12 g)를 수득하였다.

[0786] **단계 2**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((4-아미노페네틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.12 g, 0.15 mmol), TEA (45 mg, 65 μL, 0.45 mmol), DCM (3 mL), 및 CS_2 (17 mg, 0.23 mmol)를 10 mL 마이크로파 압력 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 30분 동안 마이크로파 조사(150 W 전력)에 노출시켰다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL), 1 M HCl (5 mL), 및 물 (5 mL)로 연속적으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축 건조시켜 메틸 6-((4-((4-아이소티오시아나토페네틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트(0.12 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

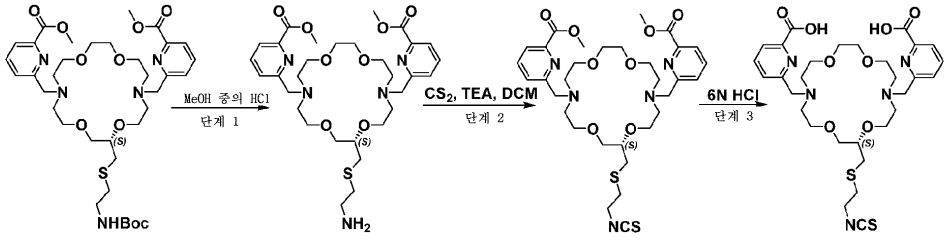
[0787] **단계 3**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((4-아이소티오시아나토페네틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.12 g, 0.14 mmol), 및 수성 HCl (0.50 mL, 6 N, 2.8 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시키고, 미정제 생성물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-((4-아이소티오시아나토페네틸)카르바모일)페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (30 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{42}H_{48}N_5O_{10}S$에 대한 산출치; 812.32; 실측치 m/z $[M+H]^+$ 812.9. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (d, J = 0.80 Hz, 2H), 8.06-8.21 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.70-4.00 (m, 7H), 3.60-3.67 (m, 16H), 3.44-3.49 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 3H).

[0788] **실시예 6**

[0789] (*S*)-6,6'-((2-(((2-아이소티오시아나토에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산

[0790] 

[0791] 반응식 5

[0792] 

[0793] **단계 1**: 교반 막대, 1 (메틸 6-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트) (0.10 g, 0.15 mmol), MeOH (0.5 mL) 및 메탄올 중 HCl (4 M, 0.6 mL, 4.0 mmol)을 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이후 실온이 되게 하고 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((2-(((2-아

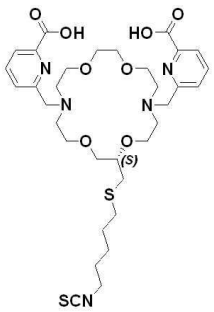
미노에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (55 mg)를 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0794] **단계 2**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-아미노에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (50 mg, 0.10 mmol), 트라이에틸아민 (24 mg, 0.24 mmol), DCM (2 mL) 및 이황화탄소 (12 mg, 0.16 mmol)를 마이크로파 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 바이알을 마이크로파 조사 (150 W 전력)로 90℃에서 30분 동안 처리하였다. 이후 바이알을 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL), 1M HCl (5 mL), 물 (5 mL)로 연속적으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)로 처리하여 다이메틸 6,6'-((2-(((2-아이소티오시아나토에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트를 황색 고체 (20 mg)로서 수득하였다.

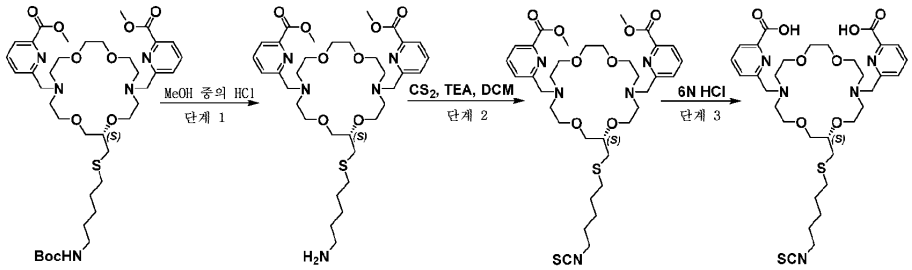
[0795] **단계 3**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-아이소티오시아나토에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (20 mg, 0.030 mmol) 및 수성 HCl (6 N, 0.1 mL, 0.6 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축 건조시키고, 생성된 잔류물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 (19 X 150 mm) 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 (*S*)-6,6'-((2-(((2-아이소티오시아나토에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산 (6 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{30}H_{41}N_5O_8S_2$에 대한 산출치: 663.24; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 664.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.78 (s, 1H), 8.10 (s, 4H), 7.78 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 4.69 (s, 4H), 3.96-3.52 (m, 23H), 2.85 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H) .

[0796] **실시예 7**

[0797] (*S*)-6,6'-((2-(((5-아이소티오시아나토펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산

[0798] 

[0799] 반응식 6

[0800] 

[0801] **단계 1**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g, 0.15 mmol), MeOH (0.5 mL), 및 메탄올 중 HCl (4 M, 0.6 mL, 4.0 mmol)을 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 실온이 되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 이후 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다

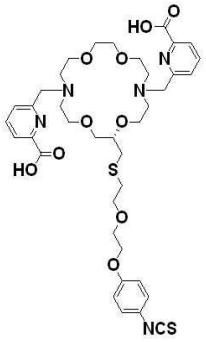
이피콜리네이트 (70 mg)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0802] **단계 2**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (70 mg, 0.10 mmol), 트라이에틸아민 (20 mg, 0.20 mmol) 건조 DCM (2 mL) 및 이황화탄소 (15 mg, 0.20 mmol)를 마이크로파 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 (150 W 전력)로 90℃에서 30분 동안 처리하였다. 바이알을 실온이 되게 하고, 반응 혼합물을 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL), 1M HCl (5 mL), 및 물 (5 mL)로 연속적으로 세정하고, 무수 황산나트륨 (Na_2SO_4) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)로 처리하여 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아이소티오시아나토펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(S)-다이피콜리네이트를 황색 고체 (30 mg)로서 수득하였다.

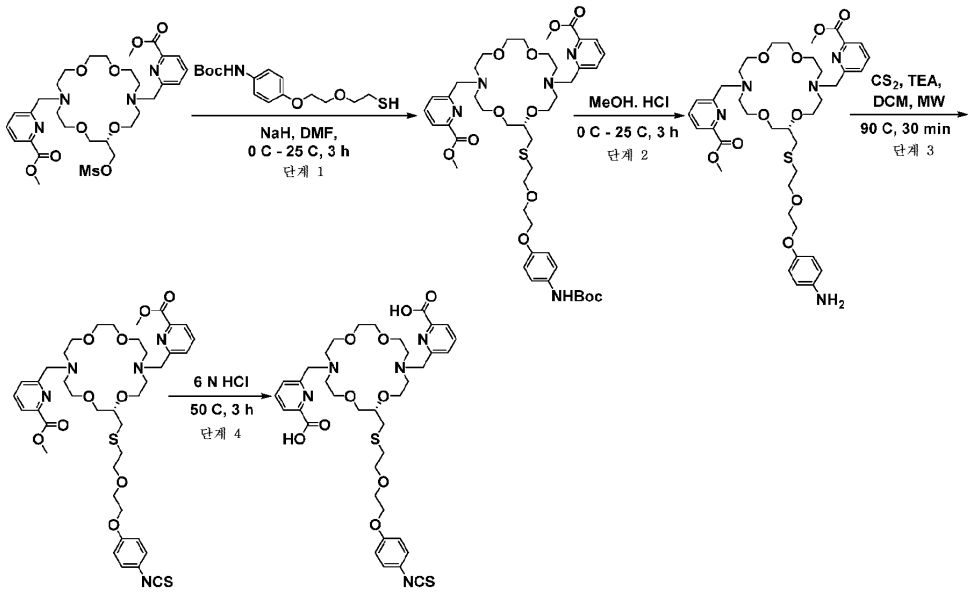
[0803] **단계 3**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아이소티오시아나토펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(S)-다이피콜리네이트 (30 mg, 0.040 mmol), 및 수성 HCl (6 N, 0.2 mL, 0.8 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 하룻밤 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축 건조시키고, 농축물을 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여 (*S*)-6,6'-((2-(((5-아이소티오시아나토펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산 (12 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{33}H_{47}N_5O_8S_2$에 대한 산출치: 705.29; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 706.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 4H), 7.78 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.93-3.17 (m, 27H), 2.68-2.67 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H)..

[0804] **실시예 8**

[0805] (*S*)-6,6'-((2-(((2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산

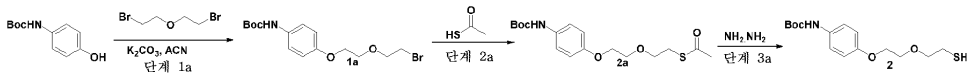
[0806] 

[0807] 반응식 7



[0808]

[0809] 반응식 7a



[0810]

[0811] **반응식 7a, 단계 1a:** 교반 막대, *tert*-부틸 (4-하이드록시페닐)카르바메이트 (4.5 g, 22 mmol), 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (5.0 g, 22 mmol), K_2CO_3 (4.6 g, 43 mmol) 및 ACN (45 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 생성물 *tert*-부틸 (4-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (2.0 g)를 수득하였다.

[0812] **단계 2a:** 교반 막대, *tert*-부틸 (4-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (2.0 g, 5.6 mmol), 에탄티오 S-산 (0.42 g, 5.6 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 11 mmol) 및 ACN (50 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 이후 실온으로 냉각시키고, Celite®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 농축물을 중성 알루미나 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/석유 에테르)를 사용하여 정제하여 *S*-(2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에틸) 에탄티오에이트 (1.8 g)를 수득하였다.

[0813] **단계 3a:** 교반 막대, *S*-(2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에틸) 에탄티오에이트 (1.8 g, 5.1 mmol), 에탄올 (20 mL) 및 하이드라진 일수화물 (0.24 g, 0.24 mL, 7.6 mmol)을 250 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 첨가하고, 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% EtOAc/석유 에테르)를 통해 정제하여 *tert*-부틸 (4-(2-(2-메르캅토에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (0.5 g)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0814] **반응식 7, 단계 1:** *tert*-부틸 (4-(2-(2-메르캅토에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (0.40 g, 1.0 mmol) 및 DMF (3.0 mL)로 이루어진 용액을 5분에 걸쳐 DMF (3.0 mL) 중의 수소화나트륨 (0.060 g, 광유 중 60%, 1.5 mmol)의 현탁액을 함유하는 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, 다이메틸 6,6'-((2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.5 g, 0.7 mmol) 및 DMF (3.0 mL)로 이루어진 용액을 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 천천히 포화 NH_4Cl (0.2 mL)로 처리하고, 이후 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(4-

((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.15 g)를 갈색 오일로서 수득하였다.

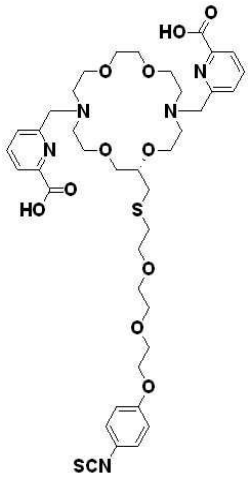
[0815] **단계 2**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.15 g, 0.16 mmol), MeOH (1.0 mL) 및 메탄올 중 HCl (4 M, 0.80 mL, 3.2 mmol)을 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이후 실온이 되게 하고, 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(S)-다이피콜리네이트(0.12 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0816] **단계 3**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g, 0.15 mmol), 트라이에틸아민 (46 mg, 0.46 mmol), 건조 DCM (3 mL) 및 이황화탄소 (17 mg, 0.22 mmol)를 압력 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 (150 W 전력)로 90℃에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL), 1M HCl (5 mL), 및 물 (5 mL)로 연속적으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축 건조시켜 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

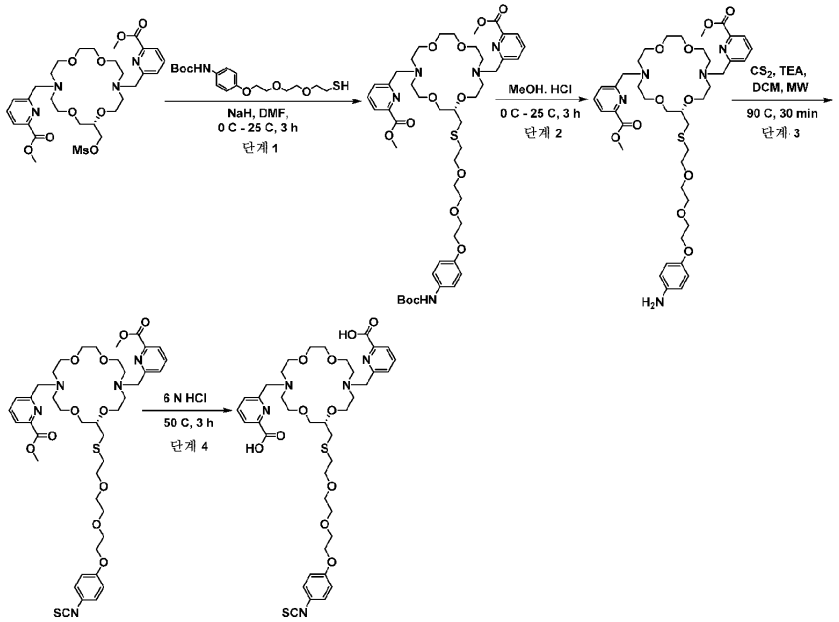
[0817] **단계 4**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g, 0.15 mmol) 및 수성 HCl (6 N, 0.51 mL, 3.1 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시키고, 농축물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)를 통해 정제하여 (*S*)-6,6'-((2-(((2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산 (40 mg, 37%)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{38}H_{49}N_5O_{10}S_2$에 대한 산출치: 799.29; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 799.9. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23-8.20 (m, 2H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.09-4.11 (m, 4H), 3.92-3.95 (m, 6H), 3.79 (t, *J* = 4.00 Hz, 3H), 3.66-3.71 (m, 16H), 2.70-2.76 (m, 4H).

[0818] **실시예 9**

[0819] (*S*)-6,6'-((2-(((2-(2-(2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산

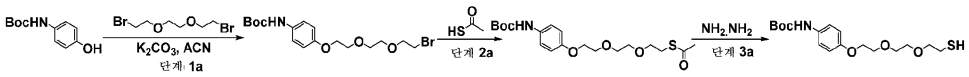
[0820] 

[0821] 반응식 8



[0822]

[0823] 반응식 8a



[0824]

[0825] **반응식 8a, 단계 1a**: 교반 막대, tert-부틸 (4-하이드록시페닐)카르바메이트 (3.5 g, 17 mmol), 1,2-비스(2-브로모에톡시)에탄 (4.6 g, 17 mmol), K_2CO_3 (4.6 g, 33 mmol) 및 ACN (40 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 이후 80℃에서 48시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 *tert*-부틸 (4-(2-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (4.0 g)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0826] **단계 2a**: 교반 막대, *tert*-부틸 (4-(2-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (4.0 g, 9.9 mmol), 에탄티오 S-산 (0.75 g, 9.9 mmol), K_2CO_3 (2.7 g, 20 mmol) 및 ACN (50 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축 건조시키고, 농축물을 알루미나 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 *S*-(2-(2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에틸) 에탄티오에이트 (3.0 g)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0827] **단계 3a**: 교반 막대, *S*-(2-(2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에틸) 에탄티오에이트 (3.0 g, 7.5 mmol), 에탄올 (50 mL) 및 하이드라진 일수화물 (0.36 g, 0.36 mL, 11 mmol)을 250 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 첨가하고, 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시키고, 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (4-(2-(2-(2-메르캅토에톡시)에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (1.0 g)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0828] **반응식 7, 단계 1**: *tert*-부틸 (4-(2-(2-(2-메르캅토에톡시)에톡시)에톡시)페닐)카르바메이트 (0.40 g, 1.0 mmol) 및 DMF (3.0 mL)로 이루어진 용액을 5분에 걸쳐 DMF (3.0 mL) 중의 수소화나트륨 (0.060 g, 광유 중 60%, 1.5 mmol)의 현탁액을 함유하는 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 연속하여 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, 다이메틸 6,6'-((2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.5 g, 0.7 mmol) 및 DMF (3.0 mL)로 이루어진 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다.

이후 반응 혼합물을 천천히 포화 수성 NH_4Cl (0.2 mL)로 처리하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 (19 X 150 mm) 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.15 g, 21%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0829] **단계 2**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.15 mg, 0.16 mmol), MeOH (1.0 mL) 및 메탄올 중 HCl (4 M, 0.80 mL, 3.2 mmol)을 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고,

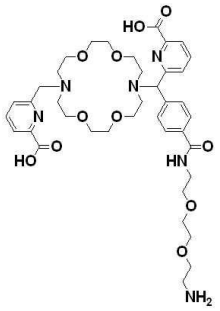
[0830] 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0831] **단계 3**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-아미노페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g, 0.14 mmol), 트라이에틸아민 (44 mg, 0.43 mmol) 건조 DCM (5 mL) 및 이황화탄소 (17 mg, 0.22 mmol)를 마이크로파 바이알에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 (150 W 전력)로 90℃에서 30분 동안 처리하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL), 1M HCl (5 mL), 및 물 (5 mL)로 연속적으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축 건조시켜 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

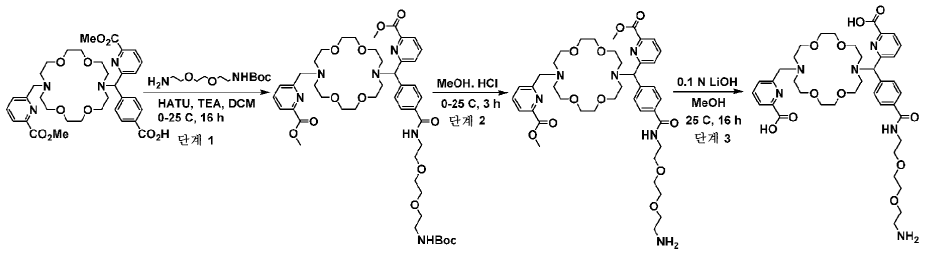
[0832] **단계 4**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 mg, 0.14 mmol) 및 수성 HCl (6 N, 0.50 mL, 2.8 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여 (*S*)-6,6'-((2-(((2-(2-(2-(4-아이소티오시아나토페녹시)에톡시)에톡시)에틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산 (50 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{40}H_{53}N_5O_{11}S_2$에 대한 산출치: 843.32; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 843.9. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24-8.21 (m, 2H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.60 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 4.84-4.79 (m, 5H), 4.14-4.12 (m, 4H), 3.97-3.94 (m, 6H), 3.83-3.59 (m, 23H), 2.75-2.67 (m, 4H).

[0833] **실시예 10**

[0834] 6-((4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-카르복시피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산

[0835] 

[0836] 반응식 9



[0837]

[0838] **단계 1**: 교반 막대, 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산 (0.40 g, 0.60 mmol), *tert*-부틸 (2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바메이트 (0.15 g, 0.60 mmol), 트라이에틸아민 (0.18 g, 0.76 mmol), HATU (0.33 g, 0.90 mmol), 및 DCM (4.0 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고, 다이클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 메틸 6-((4-((2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.18 g)를 수득하였다.

[0839] **단계 2**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.18 g, 0.20 mmol), MeOH (1.8 mL), 및 메탄올 중 HCl (4 M, 1.0 mL, 4.0 mmol)을 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이후 실온이 되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 메틸 6-((4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.15 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0840] **단계 3**: 교반 막대, 메틸 6-((4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (0.1 g, 0.1 mmol), 수성 LiOH (3 mL, 0.1 N, 0.3 mmol), 및 MeOH (1.0 mL)를 8 mL 반응 바이알에 실온에서 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산으로 pH 약 6.5로 조정하고, 이후 실온에서 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/ACN; 유량: 15.0 mL/분)를 통해 정제하여 6-((4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)(16-((6-카르복시피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (40 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{39}H_{54}N_6O_{11}$에 대한 산출치; 782.39; 실측치 m/z [M+H]+ 783.0.

[0841] **실시예 11**

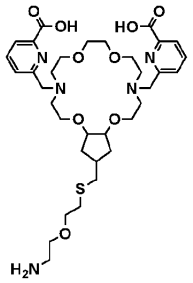
[0842] 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산

[0843] 및

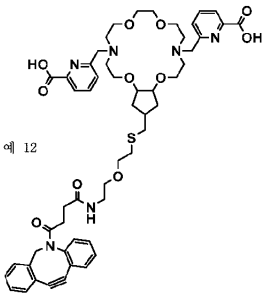
[0844] **실시예 12**

[0845] *N*-아실-DBCO 태깅된 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산

실시예 11

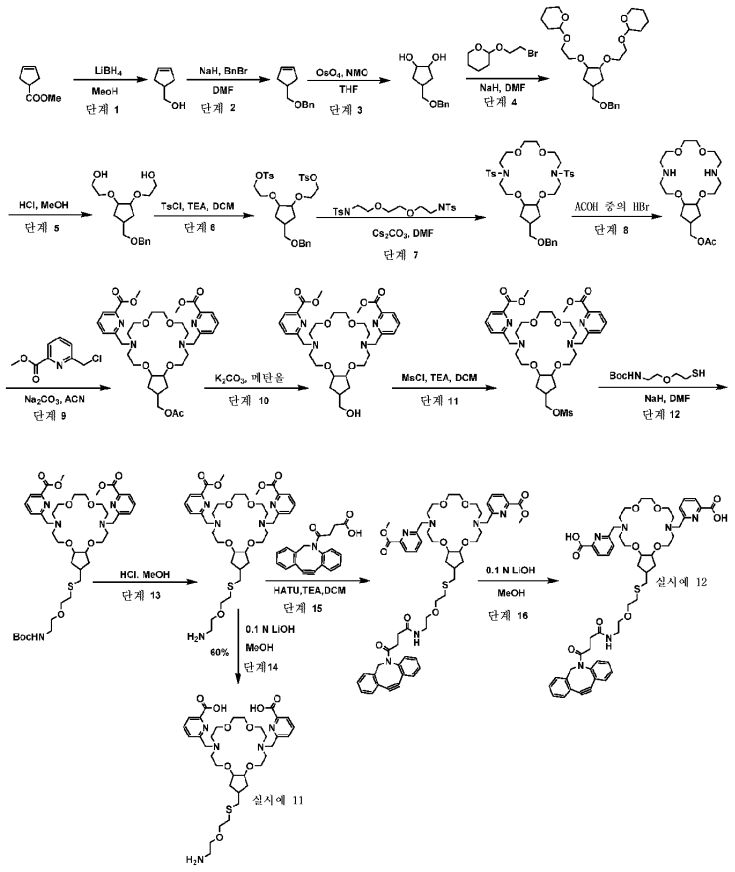


실시예 12



[0846]

[0847] 반응식 10



[0848]

[0849] **단계 1**: 교반 막대, 메틸 사이클로펜트-3-엔-1-카르복실레이트 (25.0 g, 198 mmol), THF (600 mL), 메탄올 (12.6 g, 16.0 mL, 397 mmol) 및 리튬 보로하이드라이드 (198 mL, THF 중 2.0 M, 397 mmol)를 3000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (250 mL)로 천천히 처리하고, 0℃로 추가로 냉각하고, 1.5 N HCl (pH~2)로 pH 약 2가 되게 하고, 이후 DCM (1000 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (500 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (50-80% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 사이클로펜트-3-엔-1-일메탄올 (13.8g)을 수득하였다.

[0850] **단계 2**: 사이클로펜트-3-엔-1-일메탄올 (13.7 g, 139 mmol) 및 DMF (50 mL)로 이루어진 용액을 0℃에서 질소 분위기 하에 DMF (50 mL) 중의 수소화나트륨 (6.69 g, 광유 중 60%, 167 mmol)의 현탁액을 함유하는 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 30분 동안 계속 교반하였다. 이후 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, 벤질 브로마이드 (19.8 g, 167 mmol) 및 DMF (50 mL)로 이루어진 용액을 15분에 걸쳐 적하 처리하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 이후 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 천천히 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)로 처리하고, 이후 에틸 아세테이트 (1000 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (500 mL x 3)로 세정하고, 무수

Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 농축물을 수득하였다. 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 ((사이클로펜트-3-엔-1-일메톡시)메틸)벤젠 (21.0 g)을 수득하였다.

[0851] **단계 3**: 교반 막대, NMO (38.0 g, H_2O 중 50중량%, 158 mmol), THF (180 mL) 및 오스뮴 테트라옥사이드 (16.2 g, 3.21 mL, t-부탄올 중 2.5중량%, 0.158 mmol)를 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 10분 동안 교반하고 0℃로 재냉각시켰다. 냉각되면, 혼합물을 ((사이클로펜트-3-엔-1-일메톡시)메틸)벤젠 (20.0 g, 158 mmol) 및 THF (180 mL) 의 용액으로 15분에 걸쳐 적하 처리하였다. 반응물을 실온이 되게 하고, 16시간 동안 교반하고, 이후 천천히 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)으로 처리하고, DCM (1000 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (500 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/석유 에테르)를 통해 정제하여 4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-디올의 이성질체 혼합물을 무색 오일로서 수득하였다. 이성질체를 SFC (기기: PIC 100; 컬럼: Chiralpak OXH (250 x 30) mm, 5 μm; 이동상: CO_2: IPA 중 0.5% 아이소프로필 아민 (60:40); 총 유량: 70 g/min; 배압: 100 bar; 파장: 220 nm; 사이클 시간: 8.0분)을 통해 분리하여 4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-디올의 *시*스-1,2 이성질체 둘 모두, 즉 1차 용출 이성질체 (10 g) 및 2차 용출 이성질체 (5 g)를 수득하였다.

[0852] **단계 4**: 1차 용출 이성질체인 4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-디올 (10.0 g, 45.0 mmol) 및 DMF (60 mL)로 이루어진 용액을 0℃에서 질소 분위기 하에 DMF (60 mL) 중의 수소화나트륨 (8.62 g, 광유 중 60%, 225 mmol)의 현탁액을 함유하는 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 30분 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2*H*-피란 (47.0 g, 225 mmol) 및 DMF (60 mL)로 이루어진 용액으로 15분에 걸쳐 적하 처리하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 천천히 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)로 처리하고, 이후 에틸 아세테이트 (500 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (500 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 2,2'-((((4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-다이일)비스(옥시))비스(에탄-2,1-다이일))비스(옥시))비스(테트라하이드로-2*H*-피란) (21.0 g)을 수득하였다.

[0853] **단계 5**: 교반 막대, 2,2'-((((4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-다이일)비스(옥시))비스(에탄-2,1-다이일))비스(옥시))비스(테트라하이드로-2*H*-피란) (29.0 g, 61.0 mmol), MeOH (200 mL) 및 1,4-다이옥산 중 HCl (4 M, 3.0 mL, 12.0 mmol)을 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 이후 1시간 동안 환류 하에 가열하였다. 이후 플라스크를 실온으로 냉각시키고, 휘발물을 진공 하에 제거하여 2,2'-((4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-다이일)비스(옥시))비스(에탄-1-올) (20.0 g)을 잔류물로서 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0854] **단계 6**: 교반 막대, 2,2'-((4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-다이일)비스(옥시))비스(에탄-1-올) (20.0 g) (20.0 g, 64.4 mmol), DCM (200 mL) 및 트라이에틸아민 (32.6 mL, 322 mmol)을 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 10℃로 냉각시켰다. 이후 혼합물을 pTsCl (36.9 g, 193 mmol)로 처리하고, 이를 적하 첨가하고, 이후 실온이 되게 하였다. 첨가가 완료되면 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고 이 동안 침전물이 형성되었다. 이후 혼합물을 DCM (500 mL)으로 희석하고, 저온 수성 HCl (1 M, 500 mL x 3) 및 얼음 냉각수 (500 mL x 2)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/석유 에테르)를 통해 정제하여 ((4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-다이일)비스(옥시))비스(에탄-2,1-다이일) 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (26.0 g)를 수득하였다.

[0855] **단계 7**: 교반 막대, *N,N'*-((에탄-1,2-다이일비스(옥시))비스(에탄-2,1-다이일))비스(4-메틸벤젠설폰아미드) (21.0 g, 42.0 mmol), Cs_2CO_3 (41.3 g, 126 mmol) 및 건조 DMF (250 mL)를 2000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 이종 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 2시간의 기간에 걸쳐 ((4-((벤질옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-다이일)비스(옥시))비스(에탄-2,1-다이일) 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (26.0 g, 42.0 mmol) 및 DMF (250 mL)로 이루어진 용액으로 적하 처리하였다. 교반을 20시간 동안 계속한 후, 혼합물을 진공 하에 농축 건조시켜 페이스트상 고체를 수득하였다. 페이스트를 DCM (1000 mL) 중에 현탁시키고, 30분 동안 교반하고, 진공 여과에 의해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축 건조시켜 농축

물을 수득하였고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 18-((벤질옥시)메틸)-4,13-다이토실테트라데카하이드로-2*H*,11*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신 (24 g)을 수득하였다.

[0856] **단계 8:** HBr (50%, 112 mL, 695 mmol)의 HOAc 용액을 질소 분위기 하에 교반 막대 및 18-((벤질옥시)메틸)-4,13-다이토실테트라데카하이드로-2*H*,11*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신 (24.0 g, 32.8 mmol)을 함유하는 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 균질해질 때까지 교반하고, 이후 페놀 (16.3 g, 174 mmol)로 처리하였다. 이후 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하였다. 농축물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (컬럼: Revelris C18-330 g; 이동상 A: 0.1% 수중 TFA, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 60 mL/분)를 통해 정제하여 (테트라데카하이드로-2*H*,11*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-18-일)메틸 아세테이트 (8.0 g)를 수득하였다.

[0857] **단계 9:** 교반 막대, (테트라데카하이드로-2*H*,11*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-18-일)메틸 아세테이트 (8.0 g, 21 mmol), 메틸 6-(클로로메틸)피콜리네이트 (12.2 g, 53.2 mmol), Na_2CO_3 (11.1 g, 106 mmol) 및 아세토니트릴 (100 mL)을 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 이종 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 이후 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하였다. 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)로 처리하여 다이메틸 6,6'-((18-(아세톡시메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (5.0 g)를 수득하였다.

[0858] **단계 10:** 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((18-(아세톡시메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (5.0 g, 7.4 mmol), K_2CO_3 (0.10 g, 0.74 mmol) 및 메탄올 (50 mL)을 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 진공 하에 농축 건조시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 6,6'-((18-(하이드록시메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (3.0 g)를 수득하였다.

[0859] **단계 11:** 교반 막대, 6,6'-((18-(하이드록시메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (2.0 g, 3.1 mmol), DCM (20 mL) 및 트라이에틸아민 (1.2 g, 9.5 mmol)을 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 10℃로 냉각하였다. 혼합물을 MsCl (0.48 g, 6.3 mmol)로 나누어 처리하고, 첨가가 완료되면, 반응 용기를 실온이 되게 하고 30분 동안 교반하고, 이 동안 침전물이 형성되었다. 이후 이종 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 저온 수성 HCl (1 M, 50 mL x 3) 및 얼음 냉각수 (50 mL x 2)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 고무질 고체를 수득하였다. 고무질 고체를 중성 알루미나 컬럼 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 다이메틸 6,6'-((18-(((메틸설포닐)옥시)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (1.5 g)를 수득하였다.

[0860] **단계 12:** 다이메틸 6,6'-((18-(((메틸설포닐)옥시)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (0.69 g, 3.2 mmol) 및 DMF (5 mL)로 이루어진 용액을 0℃에서 질소 분위기 하에 DMF (0.5 mL) 중 수소화나트륨 (162 mg, 광유 중 60%, 4.22 mmol)의 현탁액을 함유하는 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 15분 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, *tert*-부틸 (2-(2-메르캅토에톡시)에틸)카르바메이트 (1.50 g, 2.11 mmol) 및 DMF (3 mL)로 이루어진 용액을 5분에 걸쳐 적하 처리하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 이후 1시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 천천히 포화 NH_4Cl로 처리하고, 후속하여 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 m) 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)를 통해 정제하여 사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데

신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (0.2 g)를 수득하였다.

[0861] **단계 13**: 교반 막대, 사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (0.20 g, 0.24 mmol), MeOH (1.0 mL), 및 메탄올 중 HCl (4 M, 1.2 mL, 4.8 mmol)을 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온이 되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (150 mg)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0862] **단계 14**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (40 mg, 0.054 mmol), 수성 LiOH (1.6 mL, 0.1 N, 0.16 mmol) 및 MeOH (0.5 mL)을 8 mL 반응 바이알에 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 아세트산을 이용해 pH 약 6.5로 조정하고, 이후 실온에서 진공 하에 농축 건조시키고, 생성된 농축물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm 5.0 μm; 이동상: 10Mm 수중 암모늄 아세테이트/ACN; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여 **실시예 11**: 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산(23 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{34}H_{51}N_5O_9S$에 대한 산출치; 705.34; 실측치 m/z $[M+H]^+$ 706.4.

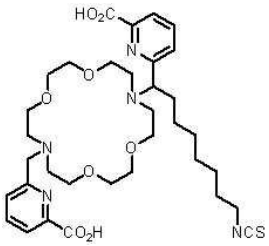
[0863] **단계 15**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (70 mg, 0.95 mmol), 11,12-다이데하이드로-γ-옥소다이벤즈[b,f]아조신-5(6H)-부탄산 (29 mg, 0.95 mmol), 트라이에틸아민 (29 mg, 0.76 mmol), HATU (54 mg, 0.14 mmol) 및 DCM (0.5 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온이 되게 하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 다이클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 *N*-아실-DBCO 태깅된 다이메틸 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (10 mg)를 수득하였다.

[0864] **단계 16**: 교반 막대, *N*-아실-DBCO 태깅된 다이메틸 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (10 mg, 0.01 mmol), 수성 LiOH (0.3 mL, 0.1 N, 0.03 mmol) 및 메탄올 (0.25 mL)을 8 mL 반응 바이알에 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산을 이용해 pH 약 6.5로 조정하고, 실온에서 진공 하에 농축 건조시키고, 생성된 농축물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 (19 X 150 mm) 5.0 μm; 이동상: 10Mm 수중 암모늄 아세테이트/ACN; 유량: 15.0 mL/분)에 의해 정제하여

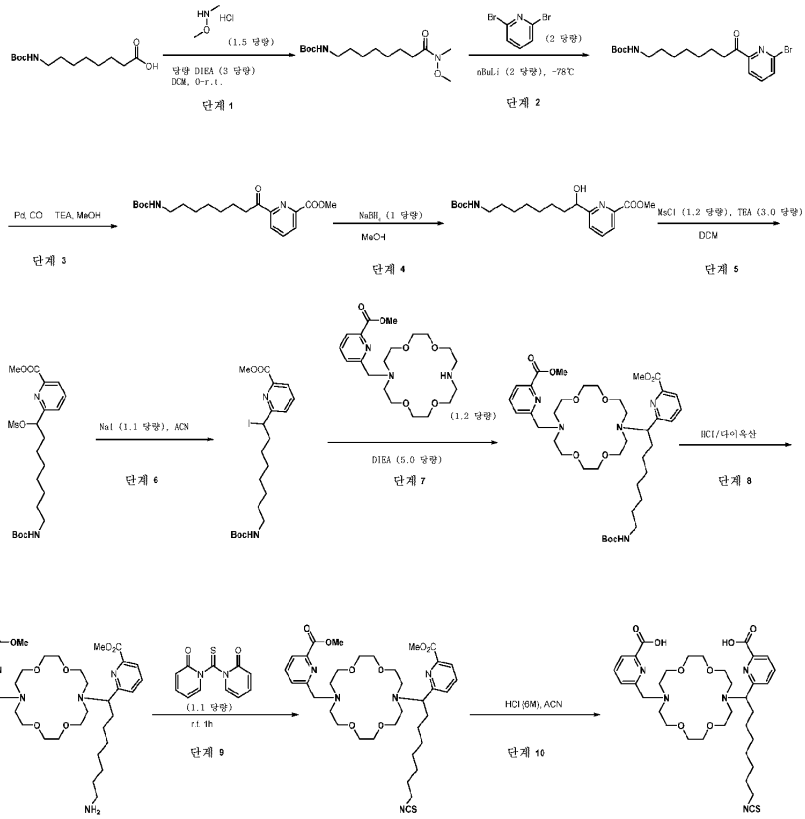
[0865] **실시예 12**: *N*-아실-DBCO 태깅된 6,6'-((18-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)티오)메틸)테트라데카하이드로-4*H*,13*H*,17*H*-사이클로펜타[*b*][1,4,10,13]테트라옥사[7,16]다이아자사이클로옥타데신-4,13-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산(3 mg)을 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{53}H_{64}N_6O_{11}S$에 대한 산출치; 992.44; 실측치 m/z $[M-H]^-$: 991.4.

[0866] **실시예 13**

[0867] 6-((16-(1-(6-카르복시피리딘-2-일)-8-아이소티오시아나토옥틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산

[0868] 

[0869] 반응식 11



[0870]

[0871] **단계 1**: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된, 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 다이클로로메탄 (200 mL) 중의 8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)옥탄산 (20.0 g, 77.1 mmol)의 용액, N, O-다이메틸하이드록실아민 (7.0 g, 115 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (29.90 g, 231 mmol)을 넣었다. 이어서 HATU (43.9 g, 115 mmol)를 교반하에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 200 mL의 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 용액을 다이클로로메탄 (100 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl (1 M) (300 mL X 2), NH_4CO_3 수용액 (400 mL X 3) 및 염수 (400 mL)로 연속적으로 세정하였다. 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 이를 농축시켜 *tert*-부틸 (8-(메톡시(메틸)아미노)-8-옥소옥틸)카르바메이트 (15.4 g, 66% 수율)를 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

[0872] **단계 2:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된, 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (400 mL) 중의 2,6-다이브로모피리딘 (23.0 g, 927 mmol)의 용액을 넣었다. 이를 -78℃로 냉각시키고, *n*-BuLi (60.4 mL, 927 mmol)을 재빨리 적가하였다. 10분 동안 교반 후, THF (40 mL) 중의 *tert*-부틸 (8-(메톡시(메틸)아미노)-8-옥소옥틸)카르바메이트 (14.0 g, 463.5 mmol)를 -78°C에서 교반하에 적가하였다. 생성된 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 500 mL의 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (200 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (400 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 실리카 겔 상 크로마토그래피(0-10% 석유 에테르 중 에틸 아세테이트)에 의해 *tert*-부틸 (8-(6-브로모피리딘-2-일)-8-옥소옥틸)카르바메이트 (11.8 g, 50% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0873] **단계 3**: 질소의 불활성 분위기로 유지한 1L 고압 반응기에, MeOH (500 mL) 중의 *tert*-부틸 (8-(6-브로모피리딘-2-일)-8-옥소옥틸)카르바메이트 (11.5 g, 28.8 mmol, 1.0 eq.)의 용액, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.1 g, 2.88 mmol), TEA (8.7 g, 86.4 mmol)를 넣었다. 이후 CO (20 atm)를 도입하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0874] **단계 4**: 상기로부터 입수한 MeOH 용액을 0℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ (1.08 g, 28.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 500 mL의 NH4CO_3 수용액을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (300 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (600 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축시켜 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-하이드록시옥틸)피콜리네이트 (10 g)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0875] **단계 5:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된, 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, DCM (100 mL) 중의 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-하이드록시옥틸)피콜리네이트 (10 g)의 용액을 넣었다. 이를 0℃로 냉각시킨 후, TEA (7.9 g, 78.9 mmol) 및 메실 클로라이드 (3.6 g, 31.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. MeCN (100 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물 메틸 6-(8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-((메틸설포닐)옥시)옥틸)피콜리네이트를 다음 단계에 바로 보냈다.

[0876] **단계 6:** ACN (100 mL) 중의 상기 미정제 생성물 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-((메틸설포닐)옥시)옥틸)피콜리네이트의 용액에 NaI (4.3 g, 28.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼 C18; 이동상, 30분 안에 H_2O/ACN=50/50%에서 H_2O/ACN=20/80%로; 4 g의 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-요오도옥틸)피콜리네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0877] **단계 7:** DCM (200 mL) 중의 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-요오도옥틸)피콜리네이트 (3.0 g, 6.12 mmol)의 용액에 메틸 6-((1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (3.0 g, 7.34 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (3.9 g, 30.61 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 미정제 생성물을 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼 C18; 이동상, A: H_2O (0.05% TFA), B: CAN; 20분 안에 20% B에서 40% B로. 1.9 g의 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)옥틸)피콜리네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0878] **단계 8:** 0℃에서 DCM (8.5 mL) 중의 메틸 6-(8-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)옥틸)피콜리네이트 (1.7 g, 2.19 mmol, LCMS 상 77%)의 교반된 용액에 HCl/다이옥산을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4CO_3 수용액 (20 mL X 3)을 나누어 첨가하여 켄칭시켰다. 생성된 용액을 다이클로로메탄 (100 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (400 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축시켜 1.3 g의 메틸 6-(8-아미노-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)옥틸)피콜리네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

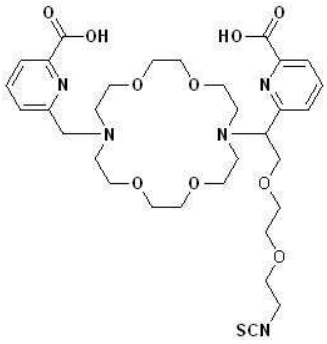
[0879] **단계 9:** DCM (17 mL) 중의 메틸 6-(8-아미노-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)옥틸)피콜리네이트 (1.0 g, 1.48 mmol)의 용액에 N_2 하에 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1H)-온) (0.38 g, 1.63 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 농축시켜 1.6 g의 메틸 6-((16-(1-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)-8-티오시아나토옥틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0880] **단계 10:** ACN (4 mL) 중의 메틸 6-((16-(1-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)-8-티오시아나토옥틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (1.40 g, 1.42 mmol)의 용액에 HCl (6 M) (7 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 오일욕에서 5시간 동안 50°C에서 교반하였다. 이를 10 mL의

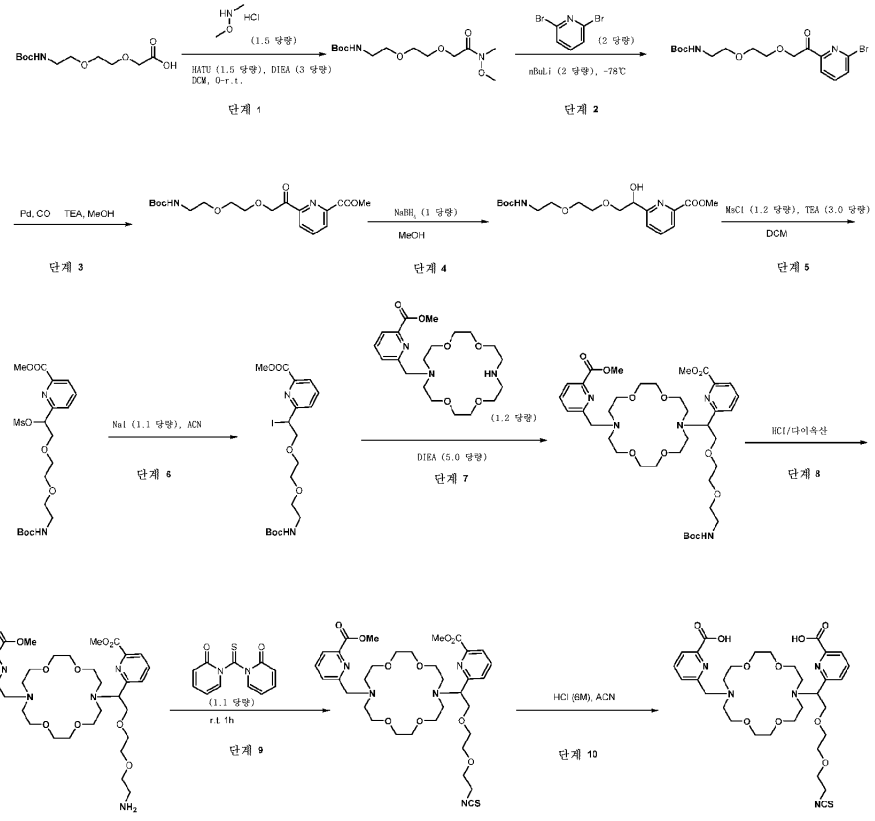
H_2O로 희석하였다. 미정제 생성물을 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, A: H_2O (0.05% TFA), B: ACN, 20분 안에 20% B에서 36% B로; 검출기 UV@210 nm. 생성물 분획을 농축시켜 ACN을 제거하였다. 수성층을 $NaHCO_3$ 수용액을 이용해 7 내지 8의 pH로 조정하였다. 이를 Flash-Prep-HPLC 상에서 다시 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, A: H_2O, B: ACN, 20분 안에 95% B에서 100% B로. 생성물 용액을 농축시켜 CAN을 제거하고 이후 동결건조시켰다. 190 mg의 6-((16-(1-(6-카르복시피리딘-2-일)-8-티오시아나토옥틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.91 (s, 4H), 7.54 (s, 2H), 4.52 (d, J = 17.9 Hz, 3H), 3.77 (d, J = 9.3 Hz, 8H), 3.56 - 3.41 (m, 18H), 2.11 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.17 (s, 7H), 0.97 (s, 1H). MS (ES, m/z): 688.3 ($M + H^+$).

[0881] **실시예 14**

[0882] 6-((16-(1-(6-카르복시피리딘-2-일)-2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)에틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산

[0883] 

[0884] 반응식 12



[0885]

[0886] **단계 1:** 0℃에서 다이클로로메탄 (100 mL) 중의 2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-오산 (10.00 g, 37.98 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (14.73 g, 113.94 mmol)의 교반된 용액에 질소

분위기 하에 [비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (15.16 g, 39.88 mmol), *N,O*-다이메틸 하이드록실아민 (5.55 g, 56.97 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 이를 포화 NH_4Cl (aq.)에 부었다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄 (100 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상 A: 0.05% TFA를 함유한 H_2O, B: ACN; 구배 20분 안에 20% B에서 40% B로; 검출기: UV@210 nm. *tert*-부틸 (3-메틸-4-옥소-2,6,9-트라이옥사-3-아자운데칸-11-일)카르바메이트 (9.90 g. 85% 수율)를 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

[0887] **단계 2:** 500 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에서 -78℃에서 질소 분위기 하에 THF (260 mL) 중의 2,6-다이브로모-피리딘 (13.3 g, 56.1 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (28.0 mL, 56.1 mmol)를 적가하였다. 용액을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. THF (30 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-메틸-4-옥소-2,6,9-트라이옥사-3-아자운데칸-11-일)카르바메이트 (7.0 g, 28.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 반응 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 물/얼음 (200 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 이동상 A: 0.05% TFA를 함유한 H_2O, B: ACN; 구배 20분 안에 38% B에서 58% B로; 검출기: UV@210 nm. *tert*-부틸 (2-(2-(2-(6-브로모피리딘-2-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)카르바메이트 (4.6 g, 50% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ES, *m/z*): 425, 427 ($M + Na^+$).

[0888] **단계 3:** 250 mL 고압 반응기에 *tert*-부틸 (2-(2-(2-(6-브로모피리딘-2-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)카르바메이트 (4.0 g, 18.1 mmol), 트라이에틸아민 (5.5 g, 54.3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.3 g, 1.8 mmol) 및 MeOH (40 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 배기시키고, N_2로 재충전하였다. 이후 CO (10 atm)를 도입하였다. 생성된 용액을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상 A: 0.05% TFA를 함유한 H_2O, B: ACN; 구배 20분 안에 38% B에서 58% B로; 검출기: UV@210 nm. 메틸 6-(2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-오일)피콜리네이트 (2.4 g, 63% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ES, *m/z*): 405 ($M + Na^+$).

[0889] **단계 4:** MeOH (46 mL) 중의 메틸 6-(2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-오일)피콜리네이트 (2.30 g, 6.01 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 0°C에서 $NaBH_4$ (0.23 g, 6.01 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 50 mL의 포화 NH_4HCO_3 (aq.)을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (60 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 2.2 g의 미정제 생성물 메틸 6-(13-하이드록시-2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)피콜리네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0890] **단계 5:** 다이클로로메탄 (22 mL) 중의 메틸 6-(13-하이드록시-2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)피콜리네이트 (2.2 g, 5.72 mmol)의 용액에 0°C에서 N_2 분위기 하에 트라이에틸아민 (1.74 g, 17.16 mmol) 및 MsCl (0.79 g, 6.86 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고, H_2O (22 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄 (20 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (40 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 2.2 g의 미정제 생성물 메틸 6-(2,2-다이메틸-13-((메틸설포닐)옥시)-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)피콜리네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0891] **단계 6:** ACN (22 mL) 중의 메틸 6-(2,2-다이메틸-13-((메틸설포닐)옥시)-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)피콜리네이트 (2.2 g, 4.75 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 NaI (0.78 g, 5.23 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상 A: H_2O, B: ACN; 구배 30분 안에 50% B에서 80% B로; 검출기: UV@210 nm. 메틸 6-(13-요오도-2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)피콜리네이트 (1.2 g)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ES, *m/z*): 517 ($M + Na^+$), 495 ($M + H^+$).

[0892] **단계 7:** ACN (16.8 mL) 중의 메틸 6-(13-요오도-2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)피콜리네이트 (840 mg, 1.69 mmol) 및 메틸 6-((1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (839 mg, 2.03 mmol)의 용액을 하룻밤 동안 80°C에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상 A: H_2O, B: ACN; 구배 20분 안에 40% B에서 60% B로; 검출기: UV@210 nm. 메틸 6-((16-(13-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)-2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (450 mg)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ES, *m/z*): 700 ($M + Na^+$), 678 ($M + H^+$).

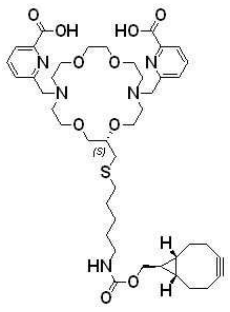
[0893] **단계 8:** 0°C에서 다이클로로메탄 (2.5 mL) 중의 메틸 6-((16-(13-(6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)-2,2-다이메틸-4-옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자트라이데칸-13-일)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (450 mg, 579 mmol)의 용액에 HCl/다이옥산 (2.5 ml, 4 M)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 포화 Na_2CO_3 (aq.)을 첨가하여 켄칭하였다. 수성층을 DCM: IPA (5: 1) (30 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 메틸 6-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)에틸)피콜리네이트 (330 mg)를 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0894] **단계 9:** 다이클로로메탄 (3 mL) 중의 메틸 6-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)에틸)피콜리네이트 (300 mg, 0.44 mmol) 및 1-(2-옥소피리딘-1-카르보티오일) 피리딘-2-온 (113.08 mg, 0.48 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 메틸 6-(2-(2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)에틸)피콜리네이트 (380 mg)를 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0895] **단계 10:** 다이클로로메탄 (1.9 mL) 중의 메틸 6-(2-(2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)-1-(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)에틸)피콜리네이트 (380 mg, 0.52 mmol) 및 HCl (1.9 mL, 6 M)의 용액을 3시간 동안 50℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 포화 $NaHCO_3$ (aq.)를 이용해 pH 6 내지 7로 염기화하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상 A: 0.05% TFA를 함유한 H_2O, B: ACN, 구배 20분 안에 20% B에서 36% B로; 검출기: UV@210nm. 이후, 생성물 분획을 진공 하에 농축시켜 MeCN을 제거하였다. 용액을 크로마토그래피에 의해 다시 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상 A: H_2O, B: ACN, 구배 20분 안에 95% B에서 100% B로. 용액을 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거하고, 수성 용액을 동결건조시켜 6-((16-(1-(6-카르복시피리딘-2-일)-2-(2-(2-아이소티오시아나토에톡시)에톡시)에틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (130 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 22.3, 7.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 0H), 4.59 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 23.4, 9.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 15.4 Hz, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 6H), 3.58 - 3.49 (m, 6H). MS (ES, *m/z*): 692.3 ($M + H^+$).

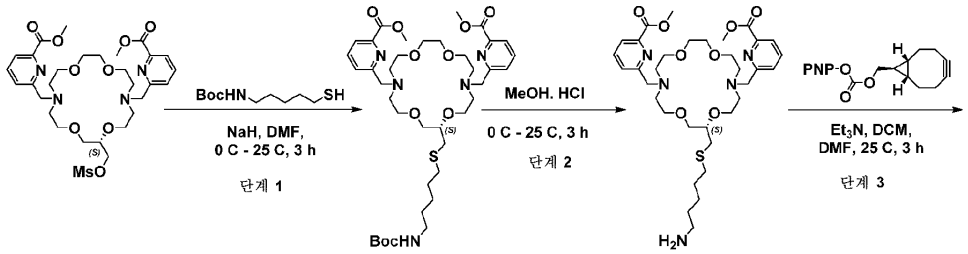
[0896] <u>실시예 15</u>

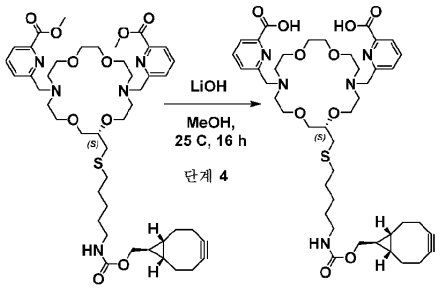
[0897] 6,6'-(((*S*)-2-(((5-(((((1*R*,8*S*,9*r*)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산



[0898]

[0899] 반응식 13





[0900]

[0901] **단계 1**: *tert*-부틸 (5-메르캅토펜틸)카르바메이트(0.30 g, 1.0 mmol) 및 DMF(3.0 mL)로 이루어진 용액을 0℃에서 질소 분위기 하에 DMF(3.0 mL) 중의 수소화나트륨(0.07 g, 광유 중 60%, 2 mmol)의 현탁액을 함유하는 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 15분 동안 계속 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, 다이메틸 6,6'-((2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.6 g, 0.9 mmol) 및 DMF (3.0 mL)로 이루어진 용액으로 10분에 걸쳐 적하 처리하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 조심스럽게 포화 수성 NH_4Cl (1.0 mL)로 처리하고 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 분취용 HPLC(컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/아세토니트릴; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 다이메틸 6,6'-((2-(((5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.25 g)를 수득하였다.

[0902] **단계 2**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(S)-다이피콜리네이트(0.25 g, 0.32 mmol), MeOH(1.0 mL), 및 메탄올 중 HCl(4 M, 1.5 mL, 6.3 mmol)을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이를 후속하여 실온이 되게 하고 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(S)-다이피콜리네이트(0.21 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

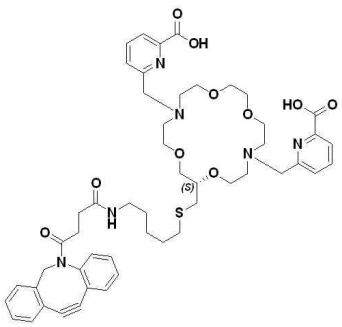
[0903] **단계 3**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.15 g, 0.22 mmol), ((1*R*,8*S*,9*r*)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (68 mg, 0.22 mmol), 트라이에틸아민 (66 mg, 0.65 mmol), 및 DCM (2 mL)과 DMF (0.1 mL)의 혼합물을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고 하룻밤 교반하였다. 이후 혼합물을 농축 건조시켜 다

이메틸 6,6'-(((*S*)-2-(((5-(((((1*R*,8*S*,9*r*)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (0.1 g)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0904] **단계 4**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-(((*S*)-2-(((5-(((((1*R*,8*S*,9*r*)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜리네이트 (0.10 g, 0.12 mmol), 수성 LiOH (3.5 mL, 0.1 N, 0.35 mmol), 및 MeOH (0.5 mL)를 8 mL 반응 바이알에 첨가하고, 생성된 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 pH 약 6.5까지 아세트산으로 처리하고, 후속하여 실온에서 진공 하에 농축 건조시켜 오일을 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 x 150 mm, 5.0 μm; 이동상: 0.1% H_2O 중의 포름산/ACN; 유량: 15.0 mL/분)를 통해 정제하여 6,6'-(((*S*)-2-(((5-(((((1*R*,8*S*,9*r*)-바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))다이피콜린산 (42 mg)을 수득하였다.

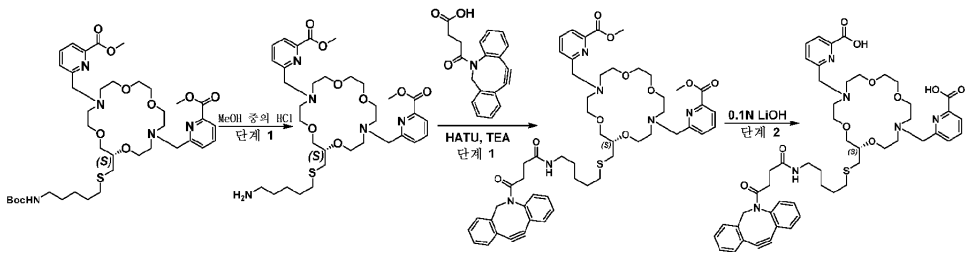
[0905] **실시예 16**

[0906] *N*-아실-DBCO 태깅된 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜린산



[0907]

[0908] 반응식 14



[0909]

[0910] **단계 1**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (0.12 g, 0.15 mmol), MeOH (0.5 mL), 및 메탄올 중 HCl (4 M, 0.75 mL, 3.0 mmol)을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 첨가하고, 이후 실온이 되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (70 mg)를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

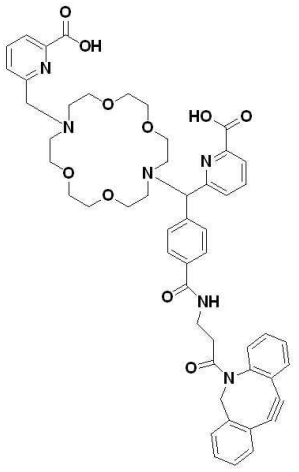
[0911] **단계 2**: 교반 막대, 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (50 mg, 0.070 mmol), 11,12-다이데하이드로-γ-옥소다이벤즈[b,f]아조신-5(6H)-부탄산(20 mg, 0.070 mmol), 트라이에틸아민 (21 mg, 0.21 mmol), HATU (38 mg, 0.10 mmol), 및 DCM (0.5 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 후속하여 실온이 되게 하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 처리하고 다이클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하고, 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 *N*-아실-DBCO 태깅된 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자

사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (16 mg)를 수득하였다.

[0912] **단계 3:** 교반 막대, *N*-아실-DBCO 태깅된 다이메틸 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜리네이트 (16 mg, 0.016 mmol), 수성 LiOH (0.49 mL, 0.1 N, 0.049 mmol), 및 MeOH (0.25 mL)를 8 mL 반응 바이알에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 pH 약 6.5까지 아세트산으로 처리하고, 실온에서 진공 하에 농축 건조시켜 농축물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 19 X 150 mm 5.0 μm; 이동상: 10 mM 수중 암모늄 아세테이트/ACN; 유량: 15.0 mL/분)를 통해 정제하여 N-아실-DBCO 태깅된 6,6'-((2-(((5-아미노펜틸)티오)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7,16-다이일)비스(메틸렌))(*S*)-다이피콜린산 (5 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS APCI: $C_{51}H_{62}N_6O_{10}S$에 대한 산출치; 950.42; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 951.4. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.81-7.75 (m, 4H), 7.52-7.17 (m, 10H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.80 (s, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.77-3.46 (m, 16H), 3.10 (s, 7H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 3H), 2.11-2.08 (m, 3H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 4H).

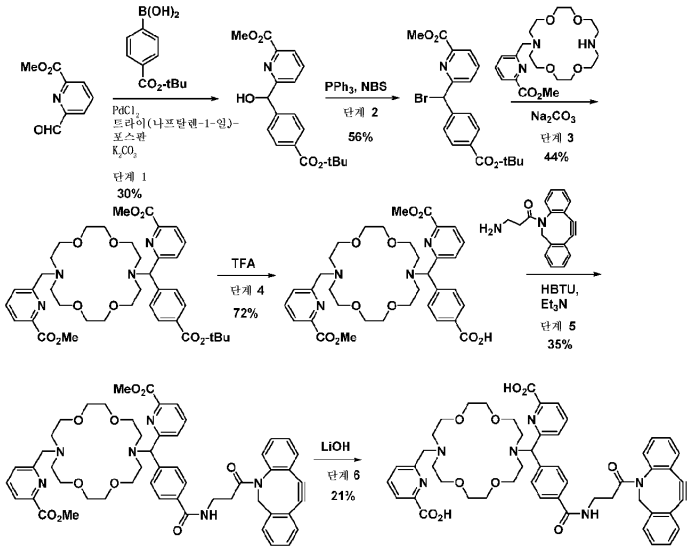
[0913] **실시예 17**

[0914] *N*-아실-DBCO 태깅된 6-((4-((6-아미노에틸)카르바모일)페닐)16-((6-카르복시피리딘-2-일)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (TOPA-[C7]-벤즈이미도-DBCO)



[0915]

[0916] 반응식 15



[0917]

[0918] **단계 1:** 메틸 6-포르밀피콜리네이트 (4.00 g, 24.2 mmol), (4-(*tert*-부톡시카르보닐)페닐)보론산 (10.7 g, 48.5 mmol), $PdCl_2$ (0.21 g, 1.2 mmol), 트라이(나프탈렌-1-일)포스핀 (0.50 g, 1.2 mmol) 및 탄산칼륨 (10.0

g, 72.7 mmol)의 혼합물에 질소 하에 -78℃에서 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후 65℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/석유 에테르)로 처리하여 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(하이드록시)메틸)피콜리네이트를 황색 오일 (2.5 g, 30%)로서 수득하였다.

[0919] **단계 2:** 교반 막대, 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(하이드록시)메틸)피콜리네이트 (2.50 g, 7.30 mmol), PPh_3 (3.43 g, 13.1 mmol), *N*-브로모석신이미드 (2.13 g, 12.0 mmol) 및 DCM (30 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 실온에서 넣고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 0-30% 석유 에테르 중 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 화합물 메틸 6-(브로모(4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)메틸)피콜리네이트 (1.65 g, 56%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0920] **단계 3:** 교반 막대, 메틸 6-((1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (1.52 g, 3.69 mmol), 6-(브로모(4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)메틸)피콜리네이트 (1.50 g, 3.69 mmol), Na_2CO_3 (1.17 g, 11.1 mmol), 및 아세토니트릴 (30 mL)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 이종 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 후속하여, 반응 물질을 실온으로 냉각시키고, Celite® 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)로 처리하여 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트를 갈색 오일 (1.2 g, 44%)로서 수득하였다.

[0921] **단계 4:** 교반 막대, 메틸 6-((4-(tert-부톡시카르보닐)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (1.2 g, 1.6 mmol), TFA (0.62 mL, 8.1 mmol) 및 DCM (20 mL)을 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 실온에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 생성된 미정제 생성물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 (19 X 150 mm) 5.0 μm; 이동상: 0.1% 수중 TFA/ACN; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산 (0.8 g, 72%)을 갈색 오일로서 수득하였다. **LC-MS APCI:** $C_{35}H_{44}N_4O_{10}$에 대한 산출치 680.31; 실측치 *m/z* $[M+H]^+$ 681.5. LC-MS에 의한 순도: 99.87%. **HPLC에 의한 순도:** 97.14% (210 nm에서 97.01%, 254 nm에서 97.20% 및 280 nm에서 97.21%; 컬럼: Atlantis dC18 (250 X4.6 mm), 5 μm; 이동상 A: 0.1% 수중 TFA, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.0 mL/분.%. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.12-8.07 (m, 4H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 8H), 3.56 (s, 8H), 3.52 (s, 8H).

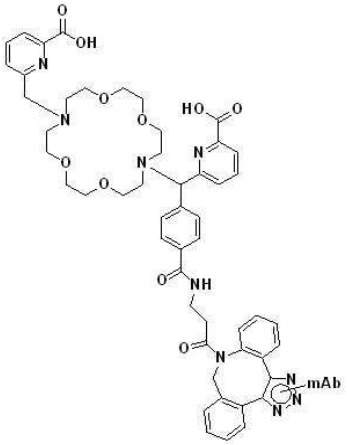
[0922] **단계 5:** 교반 막대, 4-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)벤조산 (0.25 g, 0.37 mmol), DBCO (0.10 g, 0.37 mmol), 트라이에틸아민 (0.16 mL, 1.1 mmol), HBTU (0.21 g, 0.55 mmol) 및 DCM (10 mL)을 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭시키고, 이것을 DCM (3 X 20 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 미정제 생성물을 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)로 처리하여 TOPA 다이메틸 에스테르-[C7]-페닐-DBCO (0.12 g, 35%)를 무색 고무질 오일로서 수득하였다.

[0923] **단계 6:** 교반 막대, TOPA 다이메틸 에스테르-[C7]-페닐-DBCO (0.1 g, 0.1 mmol), 수성 $LiOH.H_2O$ (3 mL, 0.1 N, 0.3 mmol) 및 THF/MeOH/H_2O (4:1:1 v/v/v, 2 mL)를 8 mL 반응 바이알에 실온에서 첨가하고, 이를 2시간 동안 교반하게 두었다. 반응 혼합물을 PH 약 6.5로 수성 HCl (1N)로 중성화하였다. 반응 혼합물을 실온에서 진공 하에 농축 건조시키고, 생성된 미정제 생성물을 분취용 HPLC (컬럼: XBRIDGE C18 (19 X 150 mm) 5.0 μm; 이동상: 10Mm 수중 암모늄 아세테이트/ACN; 유량: 15.0 mL/분)로 처리하여 TOPA-[C7]-페닐-DBCO (20 mg, 21%)를 회백색 고체로서 수득하였다. **LC-MS APCI:** $C_{51}H_{54}N_6O_{10}$에 대한 산출치 910.39; 실측치 *m/z* $[M-H]^+$ 909.3. LC-MS에 의한 순도: 92.47% . **HPLC에 의한 순도:** 90.68% (210 nm에서 88.04%, 254 nm에서 90.43% 및 280 nm에

서 93.56%; 컬럼: XBRIDGE C8 (50 X 4.6 mm), 3.5 μm; 이동상 A: 10mM 수중 중탄산암모늄, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 1.0 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.84-7.82 (m, 4H), 7.60-7.29 (m, 12H), 7.13-7.10 (m, 2H), 5.12-5.02 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.59-3.44 (m, 20H), 2.85 (s, 4H), 2.73-2.68 (m, 6H).

[0924] **실시예 18**

[0925] TOPA-[C7]-벤질이미도-DBCO-트라이아졸-PSMB-127 항체 접합체

[0926] 

[0927] **단계 1.** *mAb의 아지드 변형 및 클릭 반응*: PSMB127을 100x 몰 과량의 3-아지도 프로필아민 및 미생물 트랜스글루타미나제(MTG; Activa TI)로 37℃에서 부위-선택적으로 변형시켰다. Agilent G224 기기 상에서 원형 질량 ESI-TOF LC-MS에 의해 mAb의 중쇄에 대한 2개의 아지드의 첨가를 모니터링하였다. 과량의 3-아지도 프로필아민 및 MTG를 제거하고 아지드 변형 mAb(아지도-mAb)를 1mL GE Healthcare MabSelect 컬럼을 사용하여 정제하였다. 100 mM 소듐 시트레이트 pH 3.0을 사용하여 수지로부터 아지도-mAb를 용출시키고, 후속하여 7K Zeba ® 탈염 컬럼을 사용하여 20 mM Hepes, 100 mM NaCl pH 7.5로 교환한다. 37℃에서 1 시간 동안 진탕 없이 10x 몰 과량의 TOPA-[C7]-페닐-DBCO를 부위 특이적 아지드-PSMB127(DOL = 2)와 반응시켰다. 원형 질량 분석법에 의해 DBCO-아지드 클릭 반응의 완료를 모니터링하였다. Zeba ® 7K 탈염 컬럼 상에서 20 mM Hepes, 100 mM NaCl pH 7.5로 접합체를 탈염하는 단계에 이어서 3회의 순차적 15x 희석 및 3800 x g에서의 회전에 의해 30K MWCO Amicon 농축기 장치를 사용하는 20 mM Hepes, 100 mM NaCl pH 7.5 중의 농축 단계에 의해 과량의 유리 킬레이터를 제거하였다. 이는 CAR이 2인 최종 부위 특이적 TOPA-[C7]-페닐-DBCO-PSMB127 접합체를 제공하였다. 최종 접합체는 Tosoh TSKgel G3000SWxl 7.8 mm x 30 cm, 5 u 컬럼 상의 분석용 크기 배제 크로마토그래피에 의해 단량체성인 것으로 확인되었다; 컬럼 온도: 실온; 컬럼은 DPBS 완충액(1x, 칼슘 및 마그네슘 없음)으로 용출되었음; 유속: 0.7 mL/분; 18분 주행; 주입 부피: 18 μL.

[0928] **단계 2.** *킬레이트화:* 순수한 물에서 다음 금속염의 스톡 용액을 준비했다.

[0929]

염	카탈로그 번호	농도
염화 세륨(III)	Sigma Cat # 429406	10 mM
염화네오디뮴(III) 6수화물	Sigma Cat # 289183	10 mM
염화테르븀(III)	Sigma Cat # 451304	10mM
염화루테튬(III)	Sigma Cat # 450960	10mM
염화툴륨(III)	Sigma Cat # 451304	10mM
염화이트륨(III)	Sigma Cat # 451363	10mM
염화홀뮴(III)	Sigma Cat # 450901	10mM

[0930] 금속 용액을 pH 5.2의 10 mM 아세트산나트륨 완충액 중 5x 몰 과량(6.8 uM 항체, 34 uM 금속 이온)으로 TOPA-[C7]-페닐-DBCO-PSMB127에 첨가하고 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 과량의 금속은 Zeba ® 컬럼(ThermoFisher ®)으로 탈염한 후 10x 희석 및 50K MWCO Amicon 농축기(EMD Millipore ®)에서 농축하는 2회 사이클에 의해 제거되었다. 킬레이트화는 원형 및 감소된 질량 LC-MS에 의해 평가되었다.

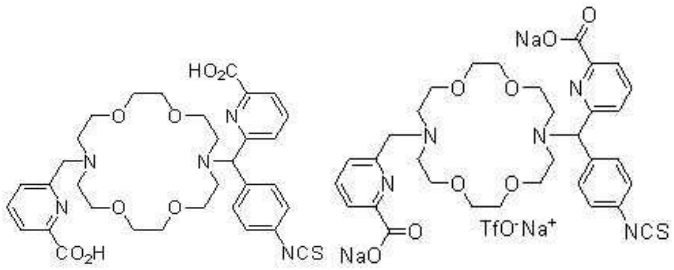
[0931] **단계 3.** *안정성 결정*: 킬레이트의 안정성을 결정하기 위해 DTPA 챌린지를 수행했다. 50 uL의 샘플(6.3 uM 항체)을 50 uL의 10mM DTPA pH 6.5와 합하고 37℃에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 킬레이트화는 원형 및 감소된

질량 LC-MS에 의해 평가되었다. LC-MS는 Agilent G6224 MS-TOF 질량 분석기에 연결된 Agilent 1260 HPLC 시스템에서 수행되었다. LC는 1 mL/분의 유량으로 Agilent RP-mAb C4 컬럼(2.1 x 50 mm, 3.5미크론)에서 실행되었으며 물 중 0.1% 포름산 이동상(A) 및 아세토니트릴(Sigma-Aldrich Cat# 34688) 중 0.1% 포름산(B) 및 20% B(0 내지 2분), 20 - 60% B(2 내지 3분), 60 - 80% B(3 내지 5.5분)의 구배를 사용하였다. 장비는 양성 전자 분무 이온화 모드에서 작동되었으며 m/z 600에서 6000까지 스캔되었다. 최대 엔트로피 알고리즘을 사용하여 질량 대전하 스펙트럼을 디컨볼루션하고 관련 종의 상대적인 양을 디컨볼루션된 질량의 피크 높이로 추정했다. 연관 기기 설정: 모세관 전압 3500 V; 프래그멘터 175 V; 스키머 65 V; 가스 온도 325℃; 건조 가스 유량 5.0 L/분; 네뷸라이저 압력 30 psig; 0.42 스캔 속도로 수집 모드 범위 100 내지 7000.

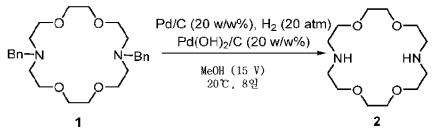
[0932] TOPA-[C7]-페닐-DBCO-PSMB127에 대한 MW의 변화가 세륨 및 네오디뮴 샘플에서 관찰되었다. 세륨과 함께 인큐베이션된 접합체의 원형 질량은 1 또는 2개의 세륨 이온의 첨가에 상응하는 139(피크 면적 기준 20%) 또는 276(77%) Da의 MW 증가를 나타냈다. DTPA 챌린지 후, 질량은 유사한 풍부도로 유사하게 유지되었다(+138 및 +274 종의 경우 30 및 67%).

[0933] **실시예 19**

[0934] 6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-아이소티오시아나토페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산 (H2bp18c6-벤질-페닐) (TOPA-[C7]-페닐아이소티오시아네이트 및 나트륨 염 형태

[0935] 

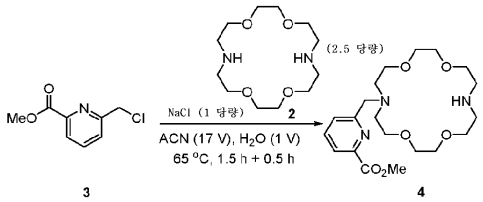
[0936] 기존의 문헌 방법과 유사한 방식으로 화합물 **2**을 제조하였다. 문헌[J. Org. Chem; 1987, 52, 5172] 참조.

[0937] 

[0938] 기존의 문헌 방법과 유사한 방식으로 화합물 **3**을 제조하였다. 문헌[Chemistry - a European Journal; 2015, 21, 10179] 참조.

[0939]

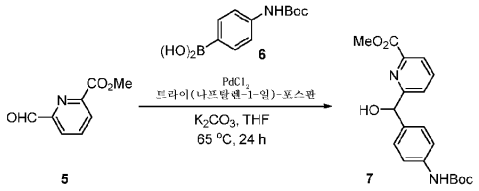
[0940] 화합물 4의 제조:

[0941] 

[0942] 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸 (494g, 1.88 mol, 2.5 당량), NaCl (44.1g, 0.75 mol, 1.0 당량), H_2O (140 mL, 화합물 **3**에 대해 1부피) 및 아세토니트릴 (2.1L, 15 volumes)을 10 L 반응기에 N_2 분위기 하에 15 내지 20℃에서 충전하고, 65℃로 가열하였다. 생성된 혼합물에 아세토니트릴(280ml, 2부피) 중의 화합물 **3**(140g, 0.75mol)의 용액을 65℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 용액을 65℃에서 0.5시간 동안 에이징

하였다. 혼합물의 LCMS 분석이 반응이 완결되었음을 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에서 농축시켰다. 아세톤 (700ml, 5부피)을 혼합물에 첨가하고 현탁액을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다(여과된 고체는 미반응 화합물 **2**였다). 여과액을 진공 하에 농축시키고, 이후 DCM (1.4L, 10부피)에 용해시켰다. 유기상을 물 (3 x 750 mL)로 세정하고, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이후 진공 하에 농축시켜 화합물 **4**, 212g(63% 수율, 분석: 85% w/w)을 수득하였다. LCMS: (ES,m/z): 412.15 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (300 ㎒, DMSO-d_6, *ppm*): δ 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.61 - 3.38 (m, 16H), 2.77 (dt, *J* = 19.0, 5.2 Hz, 8H).

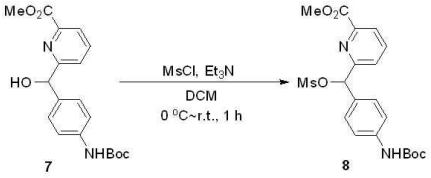
[0943] 화합물 7의 제조:



[0944]

[0945] 메틸 6-포르밀피콜리네이트 **5** (250g, 1.0 당량), (4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)보론산 **6** (538g, 1.5 equiv.) 및 탈기된 THF (6.5 L, **5**에 대해 26부피)를 10 L 반응기에 N_2 분위기 하에서 15 내지 20℃에서 충전하였다. 이후 $PdCl_2$ (14.0g, 0.05 당량), 트라이(나프탈렌-1-일)-포스판 (31 g, 0.05 당량) 및 K_2CO_3 (650 g, 3.1 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 65℃로 가열하고 17시간 동안 에이징하였다. LCMS에 의한 분석은 이 반응이 완료되었음을 나타냈다. 생성된 용액을 실온에서 냉각시키고, 빙수 (2.5L, 10부피) 및 에틸 아세테이트 (5L, 20부피)로 희석하였다. 혼합물을 교반하고, 이후 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용액을 분리하게 두고, 수성 하부 층을 폐기하였다. 유기상을 물 (2 x 1.5 L, 12부피)로 세정하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헵탄 (1.25L, 5부피)으로 처리하고, 생성된 현탁액을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 n-헵탄 (500ml, 2 부피)으로 세정하고, 530 g (98% 수율, LCAP 순도: 90%)의 원하는 생성물 **7**을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: (ES,m/z): 381.10 $[M+Na]^+$ ^{1}H-NMR (300 ㎒, DMSO-d_6, *ppm*): δ 9.27 (s, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

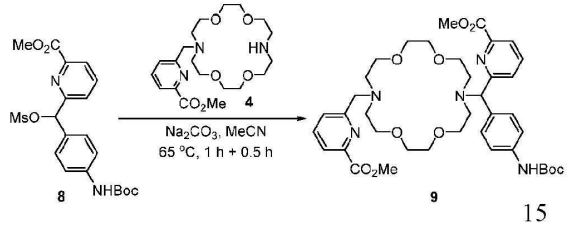
[0946] 화합물 8의 제조:



[0947]

[0948] 메틸 6-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)(하이드록시)메틸)피콜리네이트 **7** (310g, 1.0 당량), 트라이에틸아민 (219g, 2.5 당량) 및 DCM (6.2L, **7**에 대해 20 부피)을 10L 반응기에 질소 분위기 하에 15 내지 20℃에서 충전하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (99.2g, 1.0 당량)를 온도를 0℃로 유지하면서 30분에 걸쳐 적가하였다. 냉각조를 제거하고, 온도를 주위 온도에 도달하게 하고, 이후 이 온도에서 1시간 동안 에이징하였다. 용액을 15 내지 20℃에서 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 이후 아세토니트릴 (438ml, 2 부피)에 용해시켰다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 518g (미정제)의 원하는 생성물 **8**을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0949] 화합물 9의 제조:

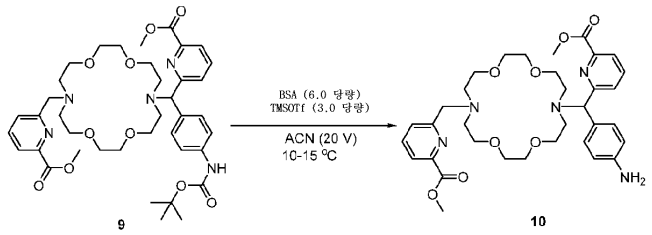


15

[0950]

[0951] 메틸 6-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)-((메틸설포닐)옥시)메틸)피콜리네이트 **8** (212g, 1.0 당량 Q-NMR에 의한 85% 순도), Na_2CO_3 (137.6 g, 3.0 당량) 및 아세토니트릴 (3.56 L, **8**에 대해 20부피)을 10L 반응기에 질소 분위기 하에 실온에서 충전하고, 이후 혼합물을 65℃에서 가열하고, 1시간 동안 에이징하였다. 아세토니트릴 (3L, 10부피) 중의 메틸 6-((1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 **4** (377.8g, 2.0 당량)의 용액을 65℃에서 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. HPLC 분석이 이러한 반응이 완료됨을 나타낼 때까지 이 온도에서 혼합물을 에이징하였다. 생성된 용액을 실온에서 냉각시키고, 이후 여과하고, 여과 케이크를 MeOH (2 x 1부피)에 의해 세정하였다. 여과액을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 EA (700 mL)에 용해시키고, 이후 실리카 겔 (800g, 유형: ZCX-2, 100-200 메쉬, 2.11 w/w)을 첨가하였다. 온도를 35℃ 미만으로 유지하면서 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 (9.6 kg, 유형: ZCX-2, 100-200 메쉬, 26.3 w/w)을 컬럼에 충전하고, 이어서 미정제물 **9**를 흡수한 건조 실리카 겔이 생성되었다. 컬럼을 에틸 아세테이트:석유 에테르:다이클로로메탄 (3:3:1) / 메탄올:다이클로로메탄 (1:1) (구배 100:0에서 90:10로, 4L ± 0.5L마다 샘플을 수집)으로 용출시켰다. 분획을 TLC에 의해 분석하였다(에틸 아세테이트:석유 에테르:다이클로로메탄:메탄올 = 4:4:1:1). 생성물 함유 분획을 합하고 농축하여 260g의 화합물 **9**를 황색 고체로서 수득하였다 (HPLC: 94%, QNMR: 92%). 추가의 70 g의 화합물 **9**를 황색 오일로서 수득하였다(HPLC: 75%, QNMR: 60%). LCMS (ES, m/z): 752.30 $[M+H]^+$ 실측치 *m/z* ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*): δ 7.53 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.44 (bs, 5H), 3.17 - 2.92 (m, 16H), 2.38 (dq, *J* = 25.0, 7.2, 6.8 Hz, 8H), 0.97 (s, 9H).

[0952] 화합물 10의 제조:

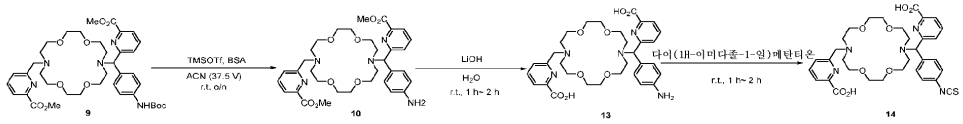


[0953]

[0954] 화합물 **9** (260g, QNMR: 92%, 1.0 당량), N,O-비스(트라이메틸실릴)아세트아미드 (BSA, 6.0 당량) 및 아세토니트릴 (4L, 15부피)을 10L 반응기에 질소 분위기 하에 15 내지 20℃에서 충전하였다. 혼합물을 20℃에서 40분 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (1.3L, 5부피) 중의 TMSOTf (212.9g, 3.0 당량)의 용액을 내부 온도를 15 내지 20℃에서 유지하면서 0.5시간에 걸쳐 적하 충전하였다. 용액을 15 내지 20℃에서 1시간 동안 에이징하였다. 공정 분석(시료 준비 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL ACN + 다이아이소프로필에틸아민 한 방울)에서 출발 물질의 완전한 전환이 확인되면 혼합물을 온도를 5 내지 10℃에서 유지하면서 다이아이소프로필에틸아민(617g, 15.0 당량)으로 켄칭하였다. 혼합물을 5 내지 10℃에서 20분 동안 교반하고, 이후 NH_4Cl 포화 수용액(2.6L, 10부피)을 온도를 5 내지 10℃에서 유지하면서 충전하였다. 혼합물을 이 온도에서 추가로 30분 동안 에이징하였다. 수성상(함유된 고체)을 수집하고 2-MeTHF (520ml, 2부피)로 추출하였다. 유기상을 합하고 KF (KF: 9.18%)로 수분 함량을 확인하고, 이후 무수 Na_2SO_4 (500 g, 10.0 당량)로 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과 케이크를 아세토니트릴 (2 x 520 ml, 2부피)로 세정하였다. 이후, 여과액을 무수 Na_2SO_4 (500 g, 10.0 당량)로 건조시켰다. 여과 후, 여과 케이크를 아세토니트릴 (2 x 520 ml, 2부피)로 세정하고, KF (KF: 8.15%)로 수분 함량을 확인하였다. **10**의 아세토니트릴/2-MeTHF 스트림을 다음 단계에 직접 사용하였다. (생성물은 LCMS 조건에

안정하지 않았다).

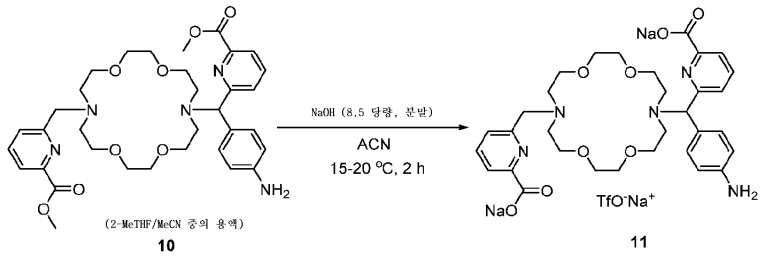
[0955] 화합물 14(유리 산)의 제조



[0956]

[0957] 메틸 6-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)(16-((6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜리네이트 (6.0g, 1.0 당량) 및 BSA (9.7g, 6.0 당량) 및 MeCN (120mL, **9**에 대해 20부피)을 500 mL 반응기에 질소 분위기 하에 실온에서 충전하였다. MeCN (120mL, 20부피) 중의 TMSOTf (5.4g, 2.3 당량)의 용액을 30분에 걸쳐 실온에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 에이징하였다. 혼합물의 분석(시료 준비 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL ACN + 다이아이소프로필에틸아민 한 방울)에서 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 온도를 0 내지 5℃에서 유지하면서 다이아이소프로필에틸아민(15.4g, 15.0 당량)으로 켄칭하였다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 5분 동안 교반하고, 이후 NH_4Cl 포화 수용액(60mL, 10부피)을 온도를 0 내지 5℃에서 유지하면서 적하 충전하였다. 수성상을 추출에 의해 제거하고 유기상을 수집하고 다음 단계에 직접 사용하였다. 유기상을 500 mL의 3구 둥근 병 바닥 병에 충전하고, 물 (60mL, 10 V) 중 LiOH (1.15g, 6.0 당량)의 용액을 실온에서 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물의 분석(시료 준비, 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL 아세토니트릴)은 완전히 전환되지 않았음을 나타내었다. LiOH (576 mg, 3.0 당량)의 다른 부분을 첨가하고, 용액을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물의 분석(시료 준비, 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL 아세토니트릴)은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이후, TCDI (5.6g, 3.9 당량)를 첨가하고, 용액을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물의 분석(시료 준비, 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL 아세토니트릴)은 완전히 전환되지 않았음을 나타내었다. TCDI (2.8 g, 2.0 당량)의 다른 부분을 첨가하고, 용액을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물의 분석(시료 준비, 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL 아세토니트릴)은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 역상 Combi-Flash에 의해 분리하였다. 방법: 컬럼 C18, A 용액 H_2O (0.01% 포름산 함유), B 용액 ACN. 40분 안에 5%에서 35%로, 유량(100 mL/분), 20분-25분 안에 생성물. 용액을 수집한다. 용액을 농축시켜 ACN을 제거하고 역상 Combi-플래시에 의해 다시 분리하였다. 방법: 컬럼 C18, A 용액 H_2O, B 용액 ACN. 5% 10분, 5%에서 35%로 5분, 95% 10분, 유량(100 mL/분), 13분-25분 안에 생성물. 용액을 수집한다. 용액을 <20℃에서 진공 하에 농축시키고, 동결건조에 의해 건조시켰다. 이 결과, 2.5g (47% 수율, 3단계) 화합물 **14**를 황색 고체로서 얻었다. 화합물 **14** (6-((16-((6-카르복시피리딘-2-일)(4-아이소티오시아나토페닐)메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-다이아자사이클로옥타데칸-7-일)메틸)피콜린산)는 -80℃에서 보관을 요구하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 666.3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR: (400 MHz, D_2O, *ppm*): 7.94-7.84 (m, 4H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.80-3.75 (m, 8H), 3.60-3.49 (m, 14H), 3.36-3.33 (m, 2H).

[0958] 화합물 11의 제조(나트륨 염):

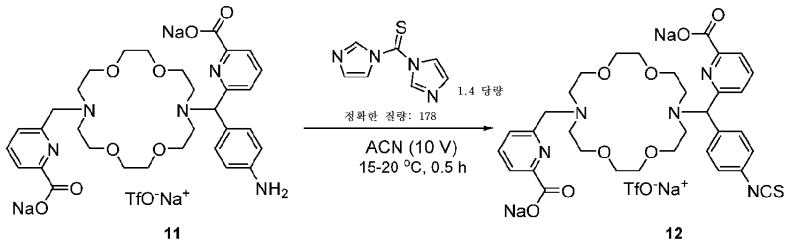


[0959]

[0960] ACN 및 2-MeTHF 중 화합물 **10**의 제조된 용액을 10L 4구 반응기에 충전하고 용액을 5 내지 10℃로 냉각시켰다. 분말형 NaOH (56.9g, 4.5 당량)를 온도를 5 내지 10℃에서 유지하면서 첨가했다. 용액을 15 내지 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물의 분석(시료 준비, 0.1 mL 시스템 + 0.9 mL 아세토니트릴)은 전환되지 않음을 나타내었다. 추가의 분말형 NaOH (25.3g, 2.0 당량)를 5 내지 10℃에서 첨가하였다. 용액을 15 내지 20℃에서 추가 0.5시간 동안 에이징하였다. 두 번째 IPC를 분석한 결과 전환율이 50%인 것으로 나타났다. 분말형 NaOH (25.3 g, 2.0 당량)의 최종 충전물을 5 내지 10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20℃에서 추가 0.5시간

동안 교반하였다. 분석은 출발 물질 **10**의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 아세토니트릴 (2 x 520ml, 2부피)로 세정하였다. 최종 용액 (약 7.5 L, 28.8부피)을 온도를 15 내지 20℃에서 유지하면서 1 내지 2부피로 농축시켰다. 이후, 잔류물을 아세토니트릴 (2L, 7.7부피)로 처리하고, KF (KF: 5.7%)로 수분 함량을 확인하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 ACN (2 x 520ml, 2부피)으로 세정하였다. 이후, 용액을 15 내지 20℃에서 진공 하에 1 내지 2 V로 농축시켰다. KF (KF: 5.5%)로 수분 함량을 다시 확인하였다. 용액을 아세토니트릴 (390ml, 1.5 부피)로 희석하고, 온도를 15 내지 20℃에서 유지하면서 MTBE (2.6L, 10부피)에 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 용매를 따라내어 점성 오일을 남기고, 이를 아세토니트릴 (520ml, 2부피)에 재용해하고 MTBE (2.6L, 10부피)에 첨가하였다. 이 공정을 추가로 4회 반복하였다. 점성 오일을 수득하고 이를 최종적으로 아세토니트릴 (520 ml, 2부피)에 용해시키고, 건조시키고, 이후 감압 하에 15-20℃에서 농축시켰다. 이후, 15-20℃에서 오일 펌프를 이용해 증발에 의해 잔류 용매를 제거하였다. 건조 후 335 g의 화합물 **11**을 회황색 고체 (QNMR: 70%, 2단계에 걸친 전체 수율 87%)로서 수득하였다. LCMS (ES,m/z): 624.3 [M-TfONa-2Na+3H]$^+$ ^{1}H-NMR (300 ㎒, 메탄올-d_4, *ppm*): δ 7.97 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.83-3.36 (m, 18H), 3.03 - 2.62 (m, 6H), 2.55 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H).

[0961] 화합물 12 (TOPA-[C7]-페닐아이소티오시아네이트 나트륨 염)의 제조:



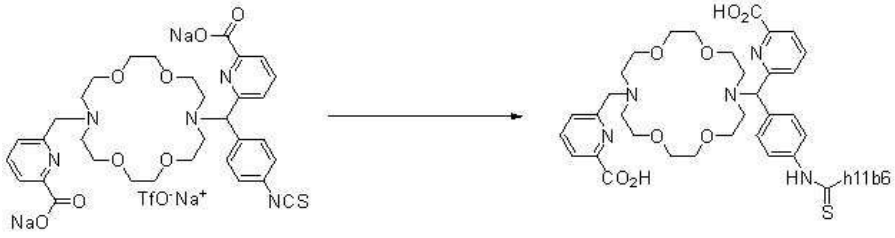
[0962]

[0963] TCDI (68.7g, 1.4 당량) 및 아세토니트릴 (2.6L, 8부피)을 15 내지 20℃에서 질소 분위기 하에서 10L 반응기에 충전하였다. 아세토니트릴 (660 mL, 2부피) 중의 화합물 **11**(330 g, Na^+ 염, QNMR: 70%, 1.0 당량)의 용액을 온도를 15 내지 20℃에서 유지하면서 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 15 내지 20℃에서 0.5시간 동안 에이징하였다. 혼합물의 분석(시료 준비:30 μL 시스템 + 300 μL ACN + 물 한방울)에서 반응이 완료되었음을 나타내었다. KF (KF: 0.19%)로 수분 함량을 확인하였다. 시스템을 건조시키고, 감압 하에 15 내지 20℃에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴 (945 ml, 2.9부피)에 용해시키고, KF (KF: 0.34%)로 수분 함량을 측정하였다. 아이소프로필 아세테이트 (660 ml, 2 부피)를 15 내지 20℃에서 40분에 걸쳐 용액에 충전하였다. 핵형성이 관찰되지 않았고, 추가 아이소프로필 아세테이트 (6.6L, 18부피)를 15 내지 20℃에서 40분 내에 천천히 적가하여 생성물 **12**를 침전시켰고, 이를 여과에 의해 회황색 고체로서 수집하였다. 고체를 아세토니트릴(330ml, 1부피)에 용해시키고, IPAc(6.6L, 20부피)를 15 내지 20℃에서 40분 내에 천천히 적하 충전하였다. 혼합물을 여과하여, 230 g의 생성물을 회황색 고체로서 수득하였다(LCAP: 80.99%, QNMR: 59%, 10% IPAc). 습윤 케이크를 15-20℃에서 2시간 동안 진공 건조하여 224g의 미정제물 **12**를 회황색 고체로서 수득하였다(LCAP: 80.9%, QNMR: 60.4%, 약 6% IPAc). 미정제물 **12**를 아세토니트릴(330ml, 1부피)에 용해시키고, 아이소프로필 아세테이트(412ml, 1.25 부피)를 15 내지 20℃에서 40분 내에 천천히 적하 충전하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, **12**를 수집하였다(30.5 g, HPLC = 60.9%, 검정: 25.5%). 모액을 아이소프로필 아세테이트(6.6L, 20부피)로 희석하고, 15 내지 20℃에서 40분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 건조시켜 173.5 g의 미정제 생성물 **12**를 회황색 고체로서 수득하였다(LCAP: 85.4%, QNMR: 66%, 3.9% IPAc, RRT1.19 = 3.9%). 190 g의 미정제 **12** 생성물을 760 mL의 아세토니트릴:아이소프로필 아세테이트 (2:1)에 용해시키고, 혼합물을 실리카 겔 컬럼(380g, 2 x)에 통과시켰다. 실리카를 아세토니트릴:아이소프로필 아세테이트 (2:1, 5.7L)로 플러싱하고, 이후 12L 아세토니트릴(매우 적은 생성물)로 플러싱하였다. 생성물 함유 분획을 농축시켜 118 g의 생성물 **12**를 회황색 고체로서 수득하였다(LCAP: 95%). 이후 실리카 패드를 MeCN/H_2O(12L, 10:1)로 플러싱하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 추가 60 g 미정제물 12를 회황색 고체로서 수득하고, 이를 아세토니트릴 (1.5 L)에 용해시키고, 30분 동안 교반한 다음에 여과하였다. 이후, 모액을 농축시켜 24g의 미정제 **12**를 회황색 고체(LCAP = 92%)로서 수득하고, 미정제물 **12** (118 g) 및 상기에서와 같이 제조된 미정제물 **12**(24 g)를 아세토니트릴 (330ml, 1부피)에 용해시키고 아이소프로필 아세테이트 (6.6L, 20부피)를 40분에 걸쳐 15 내지 20℃에서 적

하 충전하였다. 이후 혼합물을 여과하여 133g의 12 생성물을 적합한 순도의 회황색 고체로서 수득하였다(LCAP: 95%, QNMR: 60.8%, 7.8% IPAc). 화합물 **12**는 -20℃에서의 저장을 요구함에 유의한다. LCMS: (ES,m/z): 666.61 $[M-TfONa-2Na+3H]^+$ ^{1}H-NMR: (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*): δ 8.00 (ddd, *J* = 13.8, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.84 (dt, *J* = 20.4, 7.7 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.96 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 11H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.07 - 2.73 (m, 6H), 2.62 (dt, *J* = 15.1, 3.6 Hz, 2H).

[0964] **실시예 20**

[0965] TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 항체 접합체

[0966] 

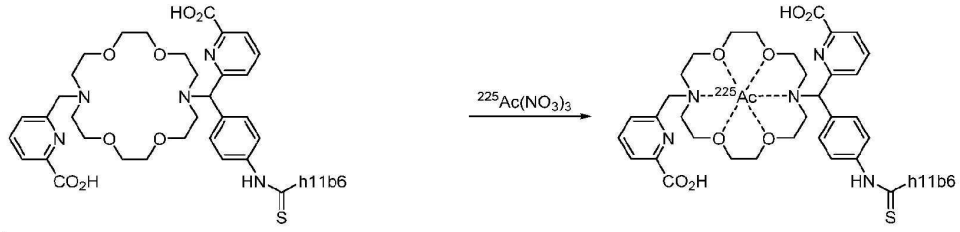
[0967] (상기 제시된 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 항체 접합체에서 구조는 페닐티오우레아 모이어티에 연결된 h11b6의 리신 잔기를 나타내지 않는다.)

[0968] TOPA-[C7]-페닐티오우레아 *mAb의 개질:*

[0969] *h11b6* mAb (10.2 mg/ml)를 10 mM 아세트산나트륨 pH 5.2 완충액 중에 1 mg/ml로 희석하였다. 접합 직전에, 중탄산나트륨 완충액(VWR 144-55-8)을 사용하여 pH를 pH 9로 조정하였다. pH를 pH 페이퍼로 확인하였다. 이후, 10x 몰 과량의 2나트륨 염 TOPA-[C7]-페닐아이소티오시아네이트 나트륨 염(물에 용해된 50mM 스톡)을 *h11b6* mAb에 첨가하고, 항체와 TOPA-[C7]-페닐아이소티오시아네이트 나트륨 염의 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 흔들지 않고 인큐베이션했다. TOPA-[C7]-페닐아이소티오시아네이트 나트륨 염의 첨가는 CAR 값이 1.5와 2.0 사이가 될 때까지 Agilent® G224 기기에서 원형 질량 ESI-TOF LC-MS에 의해 모니터링했다. 이후, 혼합물을 1M Tris pH 8.5(Teknova T1085)를 첨가하여 최종 농도 100 mM로 즉시 켄칭하였다. 7K Zeba® 탈염 컬럼을 사용하여 반응물을 pH 5.2인 10mM 아세트산나트륨으로 탈염하여 과량의 유리 킬레이터를 제거했다. 과량의 킬레이터가 존재하지 않는지 확인하기 위해, 샘플을 15ml로 3회 희석한 다음 50,000MWCO Amicon 농축기 장치를 사용하여 1ml로 농축했다. 이후 샘플을 방사성 표지를 위해 최종 농도로 농축했다. 최종 접합체는 Tosoh TSKgel G3000SWxl 7.8 mm x 30 cm, 5 u 컬럼 상의 분석용 크기 배제 크로마토그래피에 의해 단량체성인 것으로 확인되었다; 컬럼 온도: 실온; 컬럼은 0.2M 인산나트륨 pH 6.8로 용출되었음; 유속: 0.8 mL/분; 18분 주행; 주입 부피: 18 ul.

[0970] **실시예 21**

[0971] Ac-225로 표지된 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 항체 접합체

[0972] 

[0973] (상기 제시된 Ac-225 표지된 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 항체 접합체에서, 구조는 페닐티오우레아 모이어티에 연결된 h11b6의 리신 잔기를 나타내지 않는다.)

[0974] *(i) 3M NaOAc 완충액에서 Ac-225로 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 표지화:*

[0975] 플라스틱 바이알 내 NaOAc의 용액 (H_2O 중 3 M, 60 μL)에 Ac-225 (0.1 N HCl 중 10 mCi/mL, 15 μL) 및 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 (10 mM NaOAc 중 1.13 mg/mL, pH=5.5, 441 uL, 0.5 mg)를 순차적으로 첨가했다.

혼합 후에, pH는 pH 페이퍼에 의해 약 6.5였다. 바이알을 37℃에서 2시간 동안 그대로 두었다.

[0976] *표지화 반응 혼합물의 iTLC:*

[0977] 0.5 μL의 표지와 반응 혼합물을 iTLC-SG 상에 로딩하고, 이를 10 mM EDTA(pH 5-6)로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.9% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225를 나타냈다.

[0978] *표지화 반응 혼합물의 DTPA 챌린지*:

[0979] 0.5 uL의 표지화 반응 혼합물을 또한 37℃에서 10 mM DTPA(pH=6.5, 15 μL)와 혼합하였다. 30분 후, 10 uL의 혼합물을 iTLC-SG 상에 스폿팅하고 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.7% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225를 나타냈다.

[0980] *PD10 컬럼 상에서 정제*:

[0981] PD-10 수지는 5 mL X 3 NaOAc 완충액(25 mM NaOAc, 0.04% PS-20, pH 5.5)을 컬럼에 통과시키고 세척액을 버림으로써 NaOAc 완충액에서 컨디셔닝하였다. 전체 표지화 반응 혼합물을 컬럼의 저장소에 적용하고, 미리 번호가 매겨진 플라스틱 튜브에 용출액을 수집하였다. 반응 바이알을 0.2 mL X 3 NaOAc 완충액(25 mM NaOAc, 0.04% PS-20, pH 5.5)으로 세정하고, 세척액을 PD-10 컬럼의 저장소 내로 피펫팅하고 용출액을 수집하였다. 각각의 튜브는 약 1 mL의 용출액을 함유하였다. 10 mL의 총 용출 부피에 도달할 때까지, PD-10 컬럼의 저장소 내로 NaOAc 완충액(25 mM NaOAc, 0.04% PS-20, pH 5.5)이 지속적으로 적용되었다. 수집된 분획의 방사화학적 순도는 iTLC에 의해 확인되었다: 수집된 각 분획의 10 uL를 iTLC-SG 상에 스폿팅하고 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 순수한 분획은 iTLC-SG의 용매 전방에서 방사능 신호가 없어야 한다.

[0982] *정제된 ^{225}Ac-TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 DTPA 챌린지:*

[0983] PD-10 컬럼 후에 수집된 10 μL의 분획 #3을 15 μL의 10 mM DTPA 용액(pH 6.5)과 혼합하고, 30 분 동안 인큐베이션하였다. 10 μL의 혼합물을 iTLC-SG 상에 로딩하고, 이를 10 mM EDTA로 전개시키고 하룻밤 건조시켰다. 그것을 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 스캐닝하였다. iTLC-SG의 용매 전방에서는 방사능 신호가 관찰되지 않았으며, 이는 분획 #3에 유리 Ac-225가 없었음을 나타낸다.

[0984] *정제된 ^{225}Ac-TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 HPLC 분석:*

[0985] PD-10 컬럼 후에 수집된 분획 #3을 HPLC에 의해 분석하였다. HPLC 방법: Tosoh TSKgel G3000SWxl 7.8 mm x 30 cm, 5 μm 컬럼; 컬럼 온도: 실온; 컬럼은 DPBS 완충액(X1, 칼슘 및 마그네슘 없음)으로 용출되었음; 유속: 0.7 mL/분; 20분 주행; 주입 부피: 40 μL. HPLC 후에, 30 초 또는 1 분의 시간 간격으로 분획을 수집하였다. 수집된 HPLC 분획을 실온에서 하룻밤 방치하였다. 수집된 분획들 각각에서의 방사능을 감마 계수기에서 계수하였다. 각각의 HPLC 분획에서의 방사능으로부터 HPLC 방사선 트레이스를 작제하였다. HPLC 방사선 트레이스는 HPLC UV 트레이스 상의 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 피크에 상응하는 방사성 피크를 나타냈다.

[0986] *(ii) 1.5 M NaOAc 완충액에서 Ac-225로의 고농도의 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 표지화:*

[0987] 플라스틱 바이알 내 NaOAc의 용액 (0.04% PS-20를 함유한 H_2O 중 1.5 M, 63 μL)에 Ac-225 (0.1 N HCl 중 10 mCi/mL, 10 μL) 및 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 (10 mM NaOAc 중 9.36 mg/mL, pH=5.2, 0.04% PS-20, 36 uL, 337 μg)을 순차적으로 첨가했다. 혼합 후에, pH는 pH 페이퍼에 의해 약 6.5였다. 바이알을 37℃에서 2시간 동안 그대로 두었다.

[0988] *표지화 반응 혼합물의 iTLC:*

[0989] 이후 0.5 μL의 표지화 반응 혼합물을 iTLC-SG 상에 로딩하고, 이를 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225는 기점에서 머물렀고 임의의

유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.9% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225를 나타냈다.

[0990] *표지화 반응 혼합물의 DTPA 챌린지*:

[0991] 0.5 uL의 표지화 반응 혼합물을 또한 37℃에서 10 mM DTPA(pH=6.5, 15 μL)와 혼합하였다. 30분 후, 10 uL의 혼합물을 iTLC-SG 상에 스폿팅하고 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.9% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225를 나타냈다.

[0992] (iii) *1 M NaOAc 완충액에서 Ac-225로의 고농도의 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 표지화:*

[0993] 플라스틱 바이알 내 NaOAc의 용액 (0.04% PS-20를 함유한 H_2O 중 1.0 M, 63 μL)에 Ac-225 (0.1 N HCl 중 10 mCi/mL, 10 μL) 및 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 (10 mM NaOAc 중 9.36 mg/mL, pH=5.2, 0.04% PS-20, 36 uL, 337 μg)을 순차적으로 첨가했다. 혼합 후에, pH는 pH 페이퍼에 의해 약 6.5였다. 바이알을 37℃에서 2시간 동안 그대로 두었다.

[0994] *표지화 반응 혼합물의 iTLC:*

[0995] 이후 0.5 μL의 표지화 반응 혼합물을 iTLC-SG 상에 로딩하고, 이를 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.9% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225를 나타냈다.

[0996] *표지화 반응 혼합물의 DTPA 챌린지*:

[0997] 0.5 uL의 표지화 반응 혼합물을 또한 37℃에서 10 mM DTPA(pH=6.5, 15 μL)와 혼합하였다. 30분 후, 10 uL의 혼합물을 iTLC-SG 상에 스폿팅하고 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.9% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225를 나타냈다.

[0998] *0.4% tween-20를 포함하는 25 mM NaOAc, pH 5.5 중 Ac-225로의 고농도의 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 표지화:*

[0999] 플라스틱 바이알 내 NaOAc의 용액 (0.04% PS-20를 함유한 H_2O 중 25 mM, pH 5.5, 10 μL)에 Ac-225 (0.1 N HCl 중 10 mCi/mL, 5 μL) 및 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 (10 mM NaOAc 중 10.4 mg/mL, pH=5.2, 16 uL, 166 μg) 및 NaOH (0.1 M, 5 μL)를 순차적으로 첨가했다. 혼합 후에, pH는 pH 페이퍼에 의해 약 6.0였다. 바이알을 37℃에서 2시간 동안 그대로 두었다.

[1000] *표지화 반응 혼합물의 iTLC:*

[1001] 이후 0.5 μL의 표지화 반응 혼합물을 iTLC-SG 상에 로딩하고, 이를 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.9% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 결합된 Ac-225를 나타냈다.

[1002] *표지화 반응 혼합물의 DTPA 챌린지*:

[1003] 0.5 uL의 표지화 반응 혼합물을 또한 37℃에서 10 mM DTPA(pH=6.5, 15 μL)와 혼합하였다. 30분 후, 10 uL의 혼합물을 iTLC-SG 상에 스폿팅하고 10 mM EDTA로 전개시켰다. 건조된 iTLC-SG를 실온에서 하룻밤 동안 방치한 후에 Bioscan AR-2000 radio-TLC 스캐너 상에서 그것을 스캐닝하였다. 본 명세서에 기재된 용출 조건 하에서, TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225는 기점에 머물렀고 임의의 유리 Ac-225는 용매와 함께 용매 전방으로 이동하였다. iTLC의 스캐닝은 99.8% TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6 킬레이팅된 Ac-225를 나타냈다.

[1004] Ac-225로의 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6의 표지화를 위한 반응 조건

완충액 중의 TOPA-[C7]-페닐티오우레아-h11B6	표지화 반응을 위한 완충액	방사화학적 수율 (iTLC)	DTPA 챌린지
10 mM NaOAc 중 1.13 mg/mL, pH=5.5	3 M NaOAc	> 99%	> 99%
10 mM NaOAc 중 9.36 mg/mL, pH=5.2; 0.04% PS-20	1.5 M NaOAc, 0.04% PS-20	> 99%	> 99%
10 mM NaOAc 중 9.36 mg/mL, pH=5.2; 0.04% PS-20	1.0 M NaOAc, 0.04% PS-20	> 99%	> 99%
10 mM NaOAc 중 10.4 mg/mL, pH=5.2	NaOAc 중 25 mM, 0.04% PS-20, pH 5.5	> 99%	> 99%

[1005]

[1006] **실시예 22 - 항-KLK2 항체의 생성**

[1007] **인간 면역글로불린 유전자좌를 발현하는 유전자이식 마우스(Ablexis®) 및 유전자이식 래트(OmniRat®)를 사용하는 항체 생성**

[1008] OmniRat®는 키메라 인간/래트 IgH 유전자좌(22개의 인간 VH를 포함하며, 이들은 모두 래트 CH 유전자좌에 연결된 천연 구성의 인간 D 및 JH 세그먼트임)를 완전 인간 IgL 유전자좌(Jκ-Cκ에 연결된 12개의 Vκ 및 Jλ-Cλ에 연결된 16개의 Vλ)와 함께 함유한다(예를 들어, 문헌[Osborn, *et al.*, *J Immunol*, 2013, 190(4): 1481-90] 참조). 따라서, 래트는 래트 면역글로불린의 감소된 발현을 나타내고, 면역화에 반응하여, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 이식유전자는 클래스 전환 및 체세포 돌연변이를 겪어, 완전 인간 가변 영역을 갖는 고친화성 키메라 인간/래트 IgG 단일클론 항체를 생성한다. OmniRat®의 제조 및 사용, 및 그러한 래트에 의해 담지되는 게놈 변형은 국제 출원 공개 WO14/093908호에 기재되어 있다.

[1009] Ablexis® 마우스는 인간 CH1 및 CL 도메인, 키메라 인간/마우스 힌지 영역, 및 마우스 Fc 영역에 연결된 인간 가변 도메인을 갖는 항체를 생성한다. Alexis 카파 마우스 및 람다 마우스 균주는 중쇄 중 어느 것이 아래에 기술된 바와 같이 인간인지 또는 마우스인지에 따라 구별된다. 카파 마우스에 의해 생성된 항체에는 마우스 VH, DH, 및 JH 엑손 및 마우스 Vκ, Jκ, 및 Cκ 엑손으로부터 유래된 서열이 결여되어 있다. 내인성 마우스 Igλ는 카파 마우스에서 활성화된다. 인간 Igκ 사슬은 미접촉 레퍼토리의 대략 90 내지 95%를 구성하고 마우스 Igλ 사슬은 이러한 변종의 미접촉 레퍼토리의 대략 5 내지 10%를 구성한다. 람다 마우스에 의해 생성된 항체에는 마우스 VH, DH, 및 JH 엑손 및 마우스 Vλ, Jλ, 및 Cλ 엑손으로부터 유래된 서열이 결여되어 있다. 내인성 마우스 Igκ는 람다 마우스에서 활성화된다. 인간 Igλ 사슬은 미접촉 레퍼토리의 대략 40%를 구성하고 마우스 Igκ 사슬은 미접촉 레퍼토리의 대략 60%를 구성한다. Ablexis®의 제조 및 사용, 및 그러한 마우스에 의해 담지되는 게놈 변형은 국제 출원 공개 WO11/123708호에 기재되어 있다.

[1010] Ablexis® 마우스 및 OmniRats® 래트는 가용성 전장 KLK2 단백질(VPLIEGRIVGGWECEKHSQPWQVAVYSHGWAHCGGVLVHPQWVLTAAHCLKKNSQVWLGRHNLFEPEDTGQRVPVSHSFPHPLYNMSLLKHQSLRPDEDSSHDLMLLRLSEPAKITDVVKVLGLPTQEPALGTTCYASGWGSIEPEEFLRPRSLQCVSLHYSEKVTEFMLCAGLWTGGKDTCGGDSGGPLVCNGVLQGITSWGPEPCALPEKPAVYTKVVHYRKWIKDTIAANPHHHHHH(서열 번호 454)의 아미노산 서열을 갖는, 인간 칼리크레인-2 6-His 단백질)로 면역화되었다.

[1011] Ablexis 마우스 및 OniRats 래트로부터의 림프구를 림프절에서 추출하고 코호트 별로 융합을 수행하였다. CD138 발현을 위해 세포를 합치고 분류하였다. 하이브리도마 스크리닝은 가용성 hK2 항원을 사용하여 고효율 소형 MSD 포맷으로 수행되었다. 대략 300개 초과의 샘플이 hK2 결합제로 확인되었다. 인간 KLK2 단백질에 대한 300개 초과의 항-hKLK2 상청액 샘플의 결합은 Biacore 8K SPR에 의한 단일 주기 동역학 방법에 의해 측정되었다. 추가적으로 상청액 샘플은 또한 인간 KLK3 단백질에 대한 결합에 대해 시험되었다. 동시에, 상청액은 또한 유세포 분석에 의해 KLK2 발현 세포주 VCap 및 음성 세포주 DU145에 대한 결합에 대해 시험되었다. 선택된 세포 결합제는, 상기 기재된 바와 같이, VH-VL 및 VL/VH 배향 둘 모두의 scFv 전환 및 열 안정성 시험으로

이동되었다. KL2B413, KL2B30, KL2B53 및 KL2B242는 Ablexis 마우스 면역화 캠페인의 결과였다. KL2B467 및 KL2B494는 OmniRat 면역화 캠페인의 결과였다.

[1012] 위에서 설명한 다양한 면역화 및 인간화 캠페인을 통해 생성된 항체는 fab 형식, mAb 형식, VH-링커-VL 방향의 scFv 형식 또는 VL-링커-VH 방향의 scFv 형식으로 발현되었으며 아래에서 설명된 대로 추가 분석되었다. VH/VL 영역을 접합하기 위해 상기 기재된 서열 번호 7의 링커 서열을 사용하였다.

[1013] **실시예 23. 항 KLK2 항체의 구조적 특성화**

[1014] 세포내 분석에서 가장 높은 성능을 보였던 항체 가변 도메인 및 scFv 항체 단편의 서열이 본원에 제공된다. 가변 도메인은 Fab 형태, VH-링커-VL 배향의 scFv 형태 또는 VL-링커-VH 배향의 scFv 형태로 발현되었다.

[1015] 가변 도메인 VH, VL 및 CDR

[1016] **표 3**은 선택된 항-hK2 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열을 나타낸다. **표 4**는 선택된 항-hK2 선택된 항체의 Kabat HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 나타낸다. **표 5**은 선택된 항-hK2 항체의 카바트 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 나타낸다. **표 6**은 선택된 항-hK2 항체의 AbM HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 나타낸다. **표 7**은 항-hK2의 AbM LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 나타낸다. **표 8**은 선택된 hK2 항체의 가변 도메인 서열 및 서열 번호를 요약한다. **표 9**는 VH 및 VL 영역에 대한 단백질 및 DNA 서열 번호를 나타낸다.

[1017] [표 3]

선택된 항-hK2 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열.

Ab 명칭	VH 명칭	VH 아미노산 서열	VH 서열 번호	VL 명칭	VL 아미노산 서열	VL 서열 번호
m11B6	m11B6_VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	125	m11B6_VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFGGGTKLEIK	124
h11B6	hu11B6_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	5	hu11B6_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	2
HCF3-LCD6	HCF3_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	6	LCD6_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	1
HCG5-LCB7	HCG5_VH	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	4	LCB7_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIK	3
KL2B357	KL2B357_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159	KL2B357_VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	160
KL2B358	KL2B358_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYGSGFWGQGTLVTVSS	161	KL2B358_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B359	KL2B359_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	139	KL2B359_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140

[1018]

KL2B360	KL2B360_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSS	159	KL2B360_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIK	140
KL2B413	KL2B413_VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS	137	KL2B413_VL	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIK	138
KL2B30	KL2B30_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	162	KL2B30_VL	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK	163
KL2B53	KL2B53_VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	164	KL2B53_VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIK	165
KL2B242	KL2B242_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS	166	KL2B242_VL	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL	167
KL2B467	KL2B467_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS	168	KL2B467_VL	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTV	169
KL2B494	KL2B494_VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS	204	KL2B494_VL	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL	205
KL2B242LC_C33S	KL2B242_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSS	166	KL2B242LC_C33S_VL	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYASWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVL	444

[1019]

[1020] [표 4]

선택된 항-KLK2 항체의 카바트 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열.

	카바트 HCDR1		카바트 HCDR2		카바트 HCDR3	
Ab 명칭	서열	서열 번호	서열	서열 번호	서열	서열 번호
m11B6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYSPSLKS	64	GYYYGSGF	66
hu11B6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
HCF3-LCD6	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
HCG5-LCB7	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B357	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B358	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B359	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B360	SDYAWN	63	YISYSGSTTYNPSLKS	65	GYYYGSGF	66
KL2B413	SYWMT	141	NIKQDGSERYYVDSVKG	142	DQNYDILTGHYGMDV	143
KL2B30	SYYWS	170	YIYYSGSTNYNPSLKS	171	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
KL2B53	SYDIH	176	IISYDGSKKDYTDSVKG	177	ESGWSHYYYYGMDV	178
KL2B242	SYYWS	170	RLYVSGFTNYNPSLKS	183	DSGNYWGWFDP	184
KL2B467	YYGMH	188	FISYDGSNKYYADSVKG	189	LPYSGSYWAFDY	190
KL2B494	HYAMS	206	TIGGSGGSTYYADSVKG	207	PHIVMVTALLYDGMDV	208

[1021]

[1022] [표 5]

선택된 항-hK2 항체의 카바트 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열.

	카바트 LCDR1		카바트 LCDR2		카바트 LCDR3	
Ab 명칭	서열	서열 번호	서열	서열 번호	서열	서열 번호
m11B6	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
hu11B6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCF3-LCD6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCG5-LCB7	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
KL2B357	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B358	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B359	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B360	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B413	RASQGISSYLS	144	ATSTLQS	145	QQLNSYPRT	146
KL2B30	RASQGISSYLA	173	AASTLQS	174	QQLNSYPLT	175
KL2B53	RASQDISNYLA	179	AASTLHS	180	QKYNSAPYT	181
KL2B242	SGDQLGENYAC	185	QDSKRPS	186	QAWDNSIVV	187
KL2B467	GGDNIGSKSVH	191	DNSDRPS	192	QVWDSSSDHPVV	193
KL2B494	GGNNIGSKSVH	182	DDSDRPS	470	QVWDSSSDHVV	209

[1023]

[1024] [표 6]

선택된 항-hK2 항체의 AbM HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열.

	AbM HCDR1		AbM HCDR2		AbM HCDR3	
Ab 명칭	서열	서열 번호	서열	서열 번호	서열	서열 번호
m11B6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
hu11B6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
HCF3-LCD6	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
HCG5-LCB7	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B357	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B358	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B359	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B360	GNSITSDYAWN	72	YISYSGSTT	73	GYYYGSGF	66
KL2B413	GFTFSSYWMT	147	NIKQDGSERY	148	DQNYDILTGHYGMDV	143
KL2B30	GGSISSYYWS	194	YIYYSGSTN	195	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
KL2B53	GFTFSSYDIH	196	IISYDGSKKD	197	ESGWSHYYYYGMDV	178
KL2B242	GGSISSYYWS	198	RLYVSGFTN	199	DSGNYWGWFDP	184
KL2B467	GFTFSYY	200	FISYDGSNKY	201	LPYSGSYWAFDY	190
KL2B494	GFTFSHYAMS	216	TIGGSGGSTYY	217	PHIVMVTALLYDGMDV	218

[1025]

[1026] [표 7]

선택된 항-hK2 항체의 AbM LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열.

	AbM LCDR1		AbM LCDR2		AbM LCDR3	
Ab 명칭	서열	서열 번호	서열	서열 번호	서열	서열 번호
m11B6	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
hu11B6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCF3-LCD6	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
HCG5-LCB7	KASESVEYFGTSLMH	68	AASNRES	70	QQTRKVPYT	71
KL2B357	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B358	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B359	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B360	RASESVEYFGTSLMH	67	AASNVES	69	QQTRKVPYT	71
KL2B413	RASQGISSYLS	144	ATSTLQS	145	QQLNSYPRT	146
KL2B30	RASQGISSYLA	173	AASTLQS	174	QQLNSYPLT	175
KL2B53	RASQDISNYLA	179	AASTLHS	180	QKYNSAPYT	181
KL2B242	SGDQLGENYAC	185	QDSKRPS	186	QAWDNSIVV	187
KL2B467	GGDNIGSKSVH	191	DNSDRPS	192	QVWDSSSDHPVV	193
KL2B494	GGNNIGSKSVH	182	DDSDRPS	470	QVWDSSSDHVV	209

[1027]

[1028] [표 8]

선택된 항-hK2 항체의 가변 도메인의 아미노산 서열 및 서열 번호 요약

항체 명칭	영역	아미노산 서열	서열 번호
m11B6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYSPSLKS	64
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (m11B6_VH)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMG YISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSS	125
	VL (m11B6_VL)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFG GGTKLEIK	124
h11B6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (hu11B6_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGY ISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSS	5
	VL (hu11B6_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI YAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	2
HCF3-LCD6	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (HCF3_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGY ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSS	6
	VL (LCD6_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI YAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	1
HCG5-LCB7	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	KASESVEYFGTSLMH	68
	LCDR2	AASNRES	70
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (HCG5_VH)	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMG YISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYY GSGFWGQGTLVTVSS	4

[1029]

[1030]

	VL (LCB7_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI YAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	3
KL2B357	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B357_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGY ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSS	159
	VL (KL2B_357_VL)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIK	160
KL2B358	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B358_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGY ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSS	161
	VL (KL2B_358_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG GTKVEIK	140
KL2B359	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B359_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKRLEWIGYI SYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSS	139
	VL (KL2B_359_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG GTKVEIK	140
KL2B360	HCDR1	SDYAWN	63
	HCDR2	YISYSGSTTYNPSLKS	65
	HCDR3	GYYYGSGF	66
	LICDR1	RASESVEYFGTSLMH	67
	LCDR2	AASNVES	69
	LCDR3	QQTRKVPYT	71
	VH (KL2B360_VH)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWIGY ISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYG SGFWGQGTLVTVSS	159
	VL (KL2B_360_VL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLI YAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGG GTKVEIK	140
KL2B413	HCDR1	SYWMT	141
	HCDR2	NIKQDGSERYYVDSVKG	142
	HCDR3	DQNYDILTGHYGMDV	143

	LICDR1	RASQGISSYLS	144
	LCDR2	ATSTLQS	145
	LCDR3	QQLNSYPRT	146
	VH (KL2B413_VH)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVA NIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD QNYDILTGHYGMDVWGQGTTVTVSS	137
	VL (KL2B_413_VL)	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATST LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEI K	138
KL2B30	HCDR1	SYYWS	170
	HCDR2	YIYYSGSTNYNPSLKS	171
	HCDR3	TTIFGVVTPNFYYGMDV	172
	LICDR1	RASQGISSYLA	173
	LCDR2	AASTLQS	174
	LCDR3	QQLNSYPLT	175
	VH (KL2B30_VH)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIY YSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVV TPNFYYGMDVWGQGTTVTVSS	162
	VL (KL2B30_VL)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVE IK	163
KL2B53	HCDR1	SYDIH	176
	HCDR2	IISYDGSKKDYTDSVKG	177
	HCDR3	ESGWSHYYYYGMDV	178
	LICDR1	RASQDISNYLA	179
	LCDR2	AASTLHS	180
	LCDR3	QKYNSAPYT	181
	VH (KL2B53_VH)	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAII SYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRVED SAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	164
	VL (KL2B53_VL)	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAS TLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRL EIK	165
KL2B242	HCDR1	SYYWS	170
	HCDR2	RLYVSGFTNYNPSLKS	183
	HCDR3	DSGNYWGWFDP	184
	LICDR1	SGDQLGENYAC	185
	LCDR2	QDSKRPS	186
	LCDR3	QAWDNSIVV	187
	VH (KL2B242_VH)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRL YVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNY WGWFDPWGQGTLVTVSS	166
	VL (KL2B242_VL)	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDS KRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTK LTVL	167
KL2B467	HCDR1	YYGMH	188
	HCDR2	FISYDGSNKYYADSVKG	189
	HCDR3	LPYSGSYWAFDY	190
	LICDR1	GGDNIGSKSVH	191
	LCDR2	DNSDRPS	192
	LCDR3	QVWDSSSDHPVV	193
	VH (KL2B467_VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVA FISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLP YSGSYWAFDYWGQGTQVTVSS	168

[1031]

	VL (KL2B467_VL)	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDN SDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGG GTKVTV	169
KL2B494	HCDR1	HYAMS	206
	HCDR2	TIGGSGGSTYYADSVKG	207
	HCDR3	PHIVMVTALLYDGMDV	208
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	182
	LCDR2	DDSDRPS	470
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	209
	VH (KL2B494_VH)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVS TIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKP HIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSS	204
	VL (KL2B494_VL)	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDS DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGG TKLTVL	205

[1032]

[1033] [표 9]

선택된 hK2 항체의 VH 및 VL 도메인의 단백질 및 DNA 서열의 서열 번호.

항체	VH 단백질 서열 번호	VL 단백질 서열 번호	VH cDNA 서열 번호	VL cDNA 서열 번호
m11B6	125	124	225	237
hu11B6	5	2	226	238
HCF3-LCD6	6	1	227	239
HCG5-LCB7	4	3	228	240
KL2B357	159	160	229	241
KL2B358	161	140	230	242
KL2B359	139	140	231	242
KL2B360	159	140	229	242
KL2B413	137	138	232	243
KL2B30	162	163	233	244
KL2B53	164	165	234	245
KL2B242	166	167	235	246
KL2B467	168	169	236	247
KL2B494	204	205	263	271

[1034]

[1035] **서열 번호 225(m11B6 VH cDNA)**

[1036] GATGTGCAGCTTCAGGAGTCTGGACCCGGACTTGTTAAACCAAGTCAGTCTCTGTCCCTGACCTGTACCGTCACCGGCAACAGCATCACAAGCGATTACGCA
TGGAACTGGATCAGGCAGTTCCCTGGAAATCGACTCGAATGGATGGGCTACATTTCATACTCCGGTTCAACCACTTACTCTCCATCCTTGAAATCTAGGTTC
AGCATCACCCGTGATACCTCAAAGAACCAATTTTTTCTGCAACTGAATAGCGTAACTCCAGAGGACACAGCCACATATTTCTGCGCCACTGGGTATTACTAT
GGCTCAGGTTTCTGGGGTCAGGGCACTCTCGTCACCGTCAGCAGC

[1037] **서열 번호 226(hu11B6 VH cDNA)**

[1038] CAGGTCCAACTGCAAGAGAGCGGACCGGGCCTGGTAAAGCCATCCGACACATTGTCCCTGACGTGTGCGGTAAGTGGAAACTCTATCACTAGCGACTATGCG
TGGAATTGGATAAGACAACCGCCGGGCAAGGGGCTGGAATGGATAGGATATATCAGCTATTCCGGTTCTACGACATACAATCCTTCCCTGAAAAGCAGAGTC
ACTATGTCACGCGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCATTGAAATTGTCATCCGTAACGGCCGTTGACACTGCGGTTTATTATTGCGCAACCGGATATTACTAC
GGCTCTGGTTTTTGGGGACAGGGAACACTTGTTACTGTTAGTTCA

[1039] **서열 번호NO 227 (HCF3-LCD6 VH cDNA)**

[1040] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTACGCC
TGGAACTGGATCCGCCAGTTCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCAAGCCTGAAGAGCCGCGTC
ACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCGGCTACTACTAC
GGCAGCGGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

[1041] **서열 번호 228(HCG5-LCB7 VH cDNA)**

[1042] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCAAGCGACACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCAACAGCATCACCAGCGACTACGCC
TGGAACTGGATCCGCCAGTTCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTACATCAGCTACAGCGGCAGCACCACCTACAACCCAAGCCTGAAGAGCCGCGTC
ACCATCAGCCGCGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCCCTGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACCGGCTACTACTAC
GGCAGCGGCTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

[1043] **서열 번호 229(KL2B357, KL2B360 VH cDNA)**

[1044] CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGCC
TGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCTACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGGTC
ACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTAC
GGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

[1045] 서열 번호 230(KL2B358 VH cDNA)

[1046] CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGCC
TGGAACTGGATTCGGCAGCCACCTGGCAAGGGCCTTGAGTGGATCGGCTACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGGTC
ACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTAC
GGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

[1047] 서열 번호 231(KL2B359 VH cDNA)

[1048] CAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGACCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCCGGCAACTCCATCACCTCTGACTACGCC
TGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCTGGCAAGCGCCTTGAGTGGATCGGCTACATCTCCTACTCCGGTTCCACCACCTACAACCCCAGCCTGAAGTCCCGGGTC
ACCATCTCCCGCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCGGCTACTACTAC
GGCTCCGGCTTTTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTAGT

[1049] 서열 번호 232(KL2B413 VH cDNA)

[1050] GAGGTGCAACTTGTGGAGAGCGGCGGAGGTCTGGTCCAACCCGGAGGAAGTCTCCGTCTCTCCTGTGCTGCTAGTGGCTTCACTTTCAGCTCATATTGGATG
ACATGGGTGAGACAAGCCCCAGGAAAGGGGCTCGAGTGGGTAGCTAACATTAAACAGGACGGCTCCGAACGGTACTATGTTGATTCTGTGAAGGGACGGTTC
ACTATATCCAGGGATAATGCAAAAAATTCACTCTATCTTCAAATGAACTCACTCAGAGCAGAGGACACTGCCGTGTATTATTGCGCCAGGGATCAAAATTAT
GACATACTGACCGGTCATTATGGAATGGATGTTTGGGGCCAGGGAACAACCGTTACCGTCTCAAGT

[1051] 서열 번호 233(KL2B30 VH cDNA)

[1052] CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGG
AGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC
ATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGGACTACGATTTTTGGA
GTGGTTACCCCCAACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[1053] 서열 번호 234(KL2B53 VH cDNA)

[1054] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGACATA
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATTTCATATGATGGAAGTAAAAAAGACTATACAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGGACAGCCTGAGAGTTGAGGACTCGGCTGTGTATTCCTGTGCGAGAGAAAGTGGCTGG
TCCCACTACTACTATTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

[1055] 서열 번호 235(KL2B242 VH cDNA)

[1056] CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTATTGG
AGCTGGCTCCGGCAGCCCGCCGGGTCGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTTTATATGTCAGTGGGTTCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC
TTGTCACTAGACCCGTCCAGGAACCAGTTGTCCCTGAAACTGAGTTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTATATTATTGTGCGGGAGATAGTGGGAACTAC
TGGGGTTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[1057] 서열 번호 236(KL2B467 VH cDNA)

[1058] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCATG
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCCACCTCCCTTATAGT
GGGAGCTACTGGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCTTCA

[1059] 서열 번호 263(KL2B494 VH cDNA)

[1060] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTCATTATGCCATG
AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTGGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCTCATATTGTA
ATGGTGACTGCTCTTCTCTACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA

[1061] 서열 번호 237(m11B6 VL cDNA)

[1062] GACATTGTGCTGACACAGAGTCCAGCATCCTTGGCAGTATCTTTGGGGCAGCGGGCAACAATTTCATGCCGTGCATCTGAAAGTGTGGAGTATTTTGGAACT
TCTCTTATGCACTGGTATCGCCAGAAGCCTGGGCAGCCTCCCAAACTCCTTATATATGCCGCTTCCAACGTGGAGTCCGGAGTACCAGCACGCTTTTCCGGC

TCTGGGTCCGGCACAGACTTTTCCCTCAATATCCAACCTGTTGAAGAAGACGATTTTTCCATGTATTTTTGCCAACAGACACGCAAGGTTCCATATACATTC
GGCGGCGGCACTAAACTTGAGATCAAA

[1063] 서열 번호 238(hu11B6 VL cDNA)

[1064] GACATAGTCTTGACTCAGAGCCCGGATTCCCTTGCTGTGTCTCTGGGAGAACGAGCTACGATCAACTGCAAGGCAAGTGAATCCGTAGAATACTTCGGGACA
TCATTGATGCATTGGTATCAACAGAAACCGGGGCAACCGCCCAAATTGCTGATATATGCGGCTAGTAATAGAGAATCAGGAGTACCGGATAGGTTTAGTGGT
TCAGGATCAGGTACAGATTTCACCCTGACAATAAGTAGCTTGCAAGCCGAAGACGTAGCAGTGTATTACTGCCAACAAACCCGAAAGGTGCCATATACGTTT
GGACAGGGTACAAAGTTGGAAATCAAA

[1065] 서열 번호 239(HCF3-LCD6 VL cDNA)

[1066] GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGCGCGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGGCACC
AGCCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGC
AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCCAGAGCGTGCAGGCCGAGGACGTCTCCGTGTACTTCTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

[1067] 서열 번호 240(HCG5-LCB7 VL cDNA)

[1068] GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGCGCGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCGAGAGCGTGGAGTACTTCGGCACC
AGCCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCAACCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGC
AGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGGCCGAGGACGTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGACCCGCAAGGTGCCATACACCTTC
GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

[1069] 서열 번호 241(KL2B357 VL cDNA)

[1070] GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGACTCTCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGAGCCACCATCAACTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCACC
TCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACGTGGAATCTGGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGC
TCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCAGCTCTCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCGTGTACTTCTGTCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTACACATTT
GGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

[1071] 서열 번호 242(KL2B358, KL2B359, KL2B360 VL cDNA)

[1072] GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCCACCCTCTCTTGTAGAGCCTCCGAGTCCGTGGAATACTTCGGCACC
TCTCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACGTCGAATCTGGCATCCCCGCTAGATTCTCCGGC
TCTGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAACCCGAGGATTTCGCTGTGTACTTTTGCCAGCAGACCCGGAAGGTGCCCTACACATTT
GGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAG

[1073] 서열 번호 243(KL2B413 VL cDNA)

[1074] GAAATCGTACTGACCCAGTCCCCTTCTTTCTTGAGTGCATCAGTTGGGGATAGAGTGACCATTACTTGTAGAGCATCTCAAGGTATTTCTTCATACTTGTCT
TGGTATCAACAAAAACCTGGCAAGGCACCCAAACTCTTGATCTACGCCACCTCTACATTGCAAAGTGGGGTTCCTTCTAGGTTTTCAGGCTCCGGCTCTGGT
ACCGAGTTCACCCTCACTATAAGCAGTCTCCAACCTGAAGATTTCGCTACTTATTATTGTCAGCAGCTTAATTCTTATCCCCGAACCTTTGGTCAAGGAACT
AAGGTCGAGATCAAA

[1075] 서열 번호 244(KL2B30 VL cDNA)

[1076] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCC
TGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG
ACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGCTTAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACC
AAGGTGGAAATCAAA

[1077] 서열 번호 245(KL2B53 VL cDNA)

[1078] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCC
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCACTCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAAGGGACA
CGACTGGAGATTAAA

[1079] 서열 번호 246(KL2B242 VL cDNA)

[1080] TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATCAATTGGGGGAAAATTATGCTTGCTGG
TATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGTAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAAC
ACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTCTGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAACAGTATTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAG
CTGACCGTCCTA

[1081] **서열 번호 247(KL2B467 VL cDNA)**

[1082] CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCCGGGCAGACGGCCAGTATTACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGG
TACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATAATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGACC
ACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCTGTGGTATTCGGCGGA
GGGACCAAGGTCACCGTCCTA

[1083] **서열 번호 271(KLK2B494_VL DNA)**

[1084] TCTTCTGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGG
TACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAAC
ACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGG
ACCAAGCTGACCGTCCTA

[1085] Fab-Fc 및 scFv

[1086] hK2 특이적 VH/VL 영역은 VH-CH1-힌지 CH2-CH3 및 VL-CL로 조작되었고 IgG2 또는 IgG4로 발현되었거나 VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH 방향으로 scFv로 조작되었다. scFv에 사용되는 링커는 전술된 서열 번호 7의 링커였다. scFv를 사용하여 실시예 7에 기재된 바와 같이 이중특이적 항체를 생성하거나 실시예 11에 기재된 바와 같이 CAR을 생성하였다.

[1087] **표 10**은 mAb 형태의 선택된 항-hK2 항체의 HC 아미노산 서열을 나타낸다. **표 11**은 mAb의 선택된 항-hK2 항체의 LC 아미노산 서열을 나타낸다. **표 12**는 mAb 형태의 선택된 항-hK2 항체의 HC 및 LC DNA 서열 번호를 요약한다. **표 13**은 VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH 배향의 선택된 scFv의 아미노산 서열을 나타낸다.

[1088] [표 10]

mAb 형식의 선택된 항-hK2 항체의 HC(VH-CH1-힌지 CH2-CH3)의 아미노산 서열.

HK2 중쇄	HC 단백질 서열 번호	HC 아미노산 서열
m11B6_HC	202	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGNSITSDYAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTTYSPSLKSRFSITRDTSKNQF FLQLNSVTPEDTATYFCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLG GPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
h11B6_HC	203	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQ FSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
KL2B30_HC	210	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
K2B53_HC	211	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
KL2B242_HC	212	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLS LKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
KL2B467_HC	213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
KL2B494_HC	219	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1089]

[1090] [표 11]

mAb(Fab-Fc) 형태의 선택된 항-hK2 항체의 LC(VL-CL)의 아미노산 서열.

HK2 경쇄	LC 단백질 서열 번호	LC 아미노산 서열
m11B6_LC	214	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYFGTSLMHWYRQKPGQPPKLLI YAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIQPVEEDDFSMYFCQQTRKVPYTFG GGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKID GSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTS TSPIVKSFNRNEC
h11B6_LC	215	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLI YAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
KL2B30_LC	221	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
KL2B53_LC	222	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAAS TLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTRL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
KL2B242_LC	223	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDS KRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
KL2B467_LC	224	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDN SDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPVVFGG GTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
KL2B494_LC	220	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDS DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGG TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS

[1091]

[1092] [표 12]

선택된 hK2 항체의 HC 및 LC 의 cDNA 서열의 서열 번호

항체	HC 단백질 서열 번호	LC 단백질 서열 번호	HC cDNA 서열 번호	LC cDNA 서열 번호
m11B6	202	214	284	296
hu11B6	203	215	285	297
KL2B30	210	221	292	450
KL2B53	211	222	293	451
KL2B242	212	223	294	305
KL2B467	213	224	295	306
KL2B494	219	220	274	282

[1093]

[1094] [표 13]

VH-링커-VL(HL) 또는 VL-링커-VH(LH) 형태의 선택된 항-hK2 scFv 항체의 가변 도메인의 아미노산 서열.

scFv 명칭	두문자어	scFv 의 아미노산 서열	서열 번호
scFv1	HCG5_LDC6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGS EGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCK ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	8
scFv2	HCG5_hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGS EGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCK ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	9
scFv3	HCF3_hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGS EGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCK ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	10
scFv4	HCG5_LCB7_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGS EGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCK ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFG QGTKLEIK	11
scFv5	LCD6_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQS VQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGS GSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITS DYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQG TLVTVSS	12
scFv6	hu11B6_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSIT SDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQG TLVTVSS	13
scFv7	hu11B6_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSIT SDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTI SRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	14
scFv8	LCB7_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS	15

[1095]

		VQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSIT SDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQG TLVTVSS	
scFv9	LCB7_HCG5_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSIT SDYAWNWIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTTYNPSLKSRVTI SRDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	16
scFv10	LCD6_HCF3_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQS VQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGS GSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITS DYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTPVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQG TLVTVSS	17
scFv11	hu11B6_LCB7_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSL KLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK	18
scFv12	hu11B6_LCD6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSL KLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTIQSVQAEDVSVYFCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK	19
scFv13	hu11B6_HL	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMSRDTSKNQFSL KLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC KASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTRKVPYTF GQGTKLEIK	20
scFv14	LCD6_hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIQS VQAEDVSVYFCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGS GSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSITS DYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTMS RDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	21
scFv15	hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSIT SDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTM SRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	22

[1096]

scFv16	LCB7_hu11B6_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYCQQTRKVPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGNSIT SDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTM SRDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	23
scFv17	KL2B413_HL	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQ APGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMDVWG QGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPSFLSA SVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPGKAPKLLIYATSTL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYP RTFGQGTKVEIK	133
scFv18	KL2B413_LH	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLSWYQQKPG KAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCQQLNSYPRTFGQGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKS TGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMT WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSERYYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNYDILTGHYGMD VWGQGTTVTVSS	134
scFv19	KL2B359_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGGSE GKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS ESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARF SGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTK VEIK	135
scFv20	KL2B359_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQ QKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVE PEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY AWNWIRQFPGKRLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL VTVSS	136
scFv21	KL2B357_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINC RASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFG GGTKVEIK	318
scFv22	KL2B357_LH	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYFGTSLMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSIT SDYAWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQ GTLVTVSS	319
scFv23	KL2B358_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQ PPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL	320

[1097]

		KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG TKVEIK	
scFv24	KL2B358_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQ QKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVE PEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY AWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL VTVSS	321
scFv25	KL2B360_HL	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDYAWNWIRQ FPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTLVTVSSGG SEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASESVEYFGTSLMHWYQQKPGQPPRLLIYAASNVESGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGG TKVEIK	322
scFv26	KL2B360_LH	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYFGTSLMHWYQ QKPGQPPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSVE PEDFAVYFCQQTRKVPYTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGNSITSDY AWNWIRQFPGKGLEWIGYISYSGSTTYNPSLKSRVTISRDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGYYYGSGFWGQGTL VTVSS	323
scFv27	KL2B467_HL	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGMHWVR QAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAFDYWGQGT QVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPG QTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRP SGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSD HPVVFGGGTKVTV	324
scFv28	KL2B467_LH	QSVLTQPPSVSVAPGQTASITCGGDNIGSKSVHWYQQKPG QAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHPVVFGGGTKVTVGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYY GMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLPYSGSYWAF DYWGQGTQVTVSS	325
scFv39	KL2B494_HL	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYAMSWVRQ APGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLYDGMDVWG QGTMVTVSS GGSEGKSSGSGSESKSTGGSSSELTQPPSVSVAPGQTARIT CGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVL	308
scFv40	KL2B494_LH	SSELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPG QAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGS ESKSTGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHY AMSWVRQAPGKGLEWVSTIGGSGGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHIVMVTALLY DGMDVWGQGTMVTVSS	316

[1098]

scFv41	KL2B30_HL	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPP GKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVWGQGTT VTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSFLSASVG DRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF GGGTKVEIK	404
scFv42	KL2B30_LH	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKP GKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPED FATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESK STGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAGTTIFGVVTPNFYYGMDVW GQGTTVTVSS	405
scFv43	KL2B53_HL	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIHWVRQA PGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDVWGQGT MVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIVMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKFLIYAASTLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPY TFGQGTRLEIK	406
scFv44	KL2B53_LH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKP GKVPKFLIYAASTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED VATYYCQKYNSAPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGSGSESK STGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYDIH WVRQAPGKGLEWVAIISYDGSKKDYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMDSLRVEDSAVYSCARESGWSHYYYYGMDV WGQGTMVTVSS	407
scFv45	KL2B242_HL	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWLRQP AGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSRNQLSL KLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQGTLVTV SSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVSPGETASI TCSGDQLGENYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDNSIVVFGGG TKLTVL	408
scFv46	KL2B242_LH	SYELTQPPSVSVSPGETASITCSGDQLGENYACWYQQKPG QSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDE ADYYCQAWDNSIVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESK STGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WLRQPAGSGLEWIGRLYVSGFTNYNPSLKSRVTLSLDPSR NQLSLKLSSVTAADTAVYYCAGDSGNYWGWFDPWGQG TLVTVSS	409

[1099]

[1100] **실시예 24. 항-hK2 항체의 생물물리학 특성화**

[1101] 항-hK2 항체의 친화도 및 열 안정성.

[1102] 선택된 hK2 항체의 가용성 hK2에 대한 친화도를 표면 플라즈몬 공명(SPR)에 의해 측정하였다. SPR은 복합체 형성 및 해리 시에 질량의 변화를 측정함으로써 2개의 결합 파트너 사이의 상호작용의 강도를 연구하기 위한 무표지 기법이다. 항체는 항-Fc 항체로 코팅된 센서 칩에 포획된 후 다양한 농도 및 특정 결합 및 해리 시간에서 가용성 hK2를 주입하였다. 해리 후, 표면은 다음 상호작용을 준비하기 위해 적절한 용액으로 재생되었다. 센서그램을 1:1 랭뮤어(Langmuir) 모델에 피팅함으로써 속도론 정보(결합 속도(on-rate) 및 해리 속도(off-rate) 상수)를 추출하였다. 결합 친화도(K_D)는 속도 상수의 비(K_{off}/K_{on})로 보고된다. 선택된 hK2 항체의 K_D 값은 **표 14**에 나열되어 있다.

[1103] 열 안정성은 자동화된 Prometheus 기기를 사용하여 시차 주사 형광 측정법(NanoDSF)에 의해 결정되었다. NanoDSF를 사용하여 pH 7.4인 인산염 완충 식염수에서 0.5 mg/mL 농도의 분자 T_m을 측정하였다. 384웰 샘플 플레이트로부터 24웰 모세관으로 샘플을 로딩하여 측정을 수행하였다. 각각의 샘플에 대해 이중 실행을 수행하였다. 열 스캔은 1.0℃/분의 속도로 20℃ 내지 95℃에 걸쳐 이어진다. 330 nm 및 350 nm의 방출 파장에서 고유한 트립토판 및 티로신 형광을 모니터링하였고, F350/F330 nm 비를 온도에 대해 플롯팅하여 언폴딩 곡선을 생성하였다. 측정된 T_m 값은 **표 14**에 나열되어 있다.

[1104] [표 14]

선택된 분자의 K_D 및 T_m

분자	K_D(nM)	Tm(°C)
KL2B413(scFv-LH-Fc)	34.3	67
KL2B359(scFv-LH-Fc)	0.7 – 1	67
KL2B30(Fab)	0.460	>70
KL2B242(Fab)	0.040	>70
KL2B53(Fab)	0.080	>70
KL2B467(Fab)	0.078	>70
KL2B494(Fab)	0.053	>70

[1105]

[1106] Ablexis 면역화 캠페인으로부터 생성된 KL2B413 scFv는 Nano DSF에 의해 측정 시 열 안정성(T_m)이 67℃이고 인간 hK2에 대한 결합 친화도(K_D)가 약 34 nM이었다. 재인간화 캠페인을 위해 수득되고 뮤린 11B6과 유사한 결합 친화도를 유지한 클론 KL2B359는 추가 프로파일링을 위해 scFv-Fc 및 CAR-T로 전환되었다. KL2B359 scFv는 67℃의 T_m 및 약 0.7 내지 1 nM의 hK2에 대한 결합 친화도(K_D)를 나타낸다. KL2B30, KL2B242, KL2B53, KL2B467 및 KL2B494 Fab는 0.5 nM 미만의 결합 친화도 및 70℃ 초과의 T_m 값을 나타냈다.

[1107] **에피토프 맵핑**

[1108] 선택된 항-hK2 항체 및 항-hK2/CD3 이중특이적 항체의 에피토프 및 파라토프는 수소-중수소 교환 질량 분석법(HDX-MS)에 의해 결정되었다. 인간 KLK2 항원은 에피토프 및 파라토프 맵핑 실험에 사용되었다.

[1109] 간단히 말해서, 정제된 KLK2 항원은 중수소 산화물 표지 완충액에서 항-hK2 항체 또는 항-hK2/CD3 이중특이적 항체와 함께 및 이것 없이 배양되었다. 수소-중수소 교환(HDX) 혼합물은 8M 우레아, 1M TCEP, pH 3.0을 첨가하여 각기 다른 시점에서 켄칭되었다. 켄칭된 샘플을 실온에서 완충액 A(H2O 중 1% 아세토니트릴, 0.1% FA)로 평형화된 600 μL/분으로 고정된 펩신/FPXIII 컬럼에 통과시켰다. 펩신 단편을 완충액 A를 이용하여 600 μL/분으로 역상 트랩 컬럼 상에 로딩하고 1분 동안 탈염시켰다(600 μL 완충액 A). 탈염된 단편을 20분에 걸쳐 100 μL/분에서 8%에서 35% 완충액 B(95% 아세토니트릴, 5% H2O, 0.0025% TFA)의 선형 구배를 사용하여 C18 컬럼으로 분리하고 질량 분석기로 분석하였다. 질량 분석법적 분석은 275℃의 모세관 온도, 분해능 150,000, 및 질량 범위(m/z) 300 내지 1,800과 함께 LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos 질량 분석계(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행하였다. BioPharma Finder 3.0(Thermo Fisher Scientific)은 HDX 실험 전에 비-중수소화된 샘플의 펩티드 확인에 사용하였다. HDExaminer 버전 2.5(미국 캘리포니아주 모데스토 소재의 Sierra Analytics)를 사용하여, HDX 실험을 위하여 MS 원시 데이터 파일로부터 정확한 중심값(centroid value)을 추출하였다.

[1110] 가용성 hK2 단백질과, hK2 항체, hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B30, KL2B413 및 KL2B53의 인큐베이션은 상이한 패턴의 수소 교환 및 전체 보호를 야기하였다. 보호된 세그먼트는 hK2 항원의 서열 상에 맵핑되어 결합 에피토프를 가시화하였다. KL2B494, KL2B467 및 KL2B30은 하기의 공통 서열에 결합된다: (i) 잔기 174-178(**서열 번호 111**, KVTEF)(예를 들어, KL2B494, KL2B467 및 KL2B30은 적어도 3개의 서열 번호 111의 잔기, 즉 174-176에서의 KVT 잔기에 결합됨) 및 (ii) 잔기 230-234(**서열 번호 112**, HYRKW)(예를 들어, KL2B494, KL2B467 및 KL2B30은 적어도 3개의 서열 번호 112의 잔기, 즉 230-232에서의 HYR 잔기에 결합됨). KL2B413은 또한 서열 번호 111의 모든 잔기 및 서열 번호 112의 KW 잔기에 결합하였다. 본 발명의 일 실시 형태는 hK2에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 단리된 단백질을 제공하며, 상기 항원 결합 도메인은 서열 번호 111 및 서열 번호 112의 서열을 갖는 에피토프 내에서 hK2에 결합하며; 예를 들어, 상기 항원 결합 도메인은 서열 번호 111의 모든 잔기, 또는 적어도 4개의 잔기, 또는 적어도 3개의 잔기에 결합하고, 서열 번호 112의 모든 잔기, 또는 적어도 4개의 잔기, 또는 적어도 3개의 잔기에 결합한다.

[1111] KL2B53은 상이한 보호 패턴을 나타냈고 잔기 27-32(**서열 번호 113**, SHGWAH), 60-75(**서열 번호 114**, RHNLFEPEDTGQRVP) 및 138-147(**서열 번호 115**, GWGSIEPEE)로 이루어진 서열에 결합되었다.

[1112] 일 실시 형태에 따르면, 단리된 항-hK2/항-CD3 단백질(예를 들어, hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B30, KL2B413 또는 KL2B53)은 서열 번호 111, 112, 113, 114 및 115로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는 hK2의 불연속 에피토프(즉, 잔기가 서열에서 멀리 떨어진 에피토프)에 특이적으로 결합하는 hk2-특이적 항원 결합 도메인을 포함한다.

[1113] 항-hK2 항체 hu11B6, KL2B494, KL2B467, KL2B413 및 항-hK2/CD3 이중특이적 항체 KLCB113 및 KLCB80의 파라토프는 HDExaminer 잔기 플롯으로부터의 중수소 흡수의 유의한 차이에 기초하여 확인되었다. KL2BB494는 3개의 파라토프 영역을 포함하며 그 중 2개는 KL2B494 중쇄 가변 도메인(GFTFSH(서열 번호 455) 및 TAVYYCAKPHIVMVTAL(서열 번호 456))에 위치하고 단일 파라토프 영역은 경쇄 가변 도메인(YDDSDRPSGIPER(서열 번호 457)) 내에 위치한다. KL2B467은 3개의 파라토프 영역을 포함하며 그 중 2개는 KL2B467 중쇄 가변 도메인(FTFSY(서열 번호 458) 및 GSYWAFDY(서열 번호 459))에 위치하고 단일 파라토프 영역은 경쇄 가변 도메인(DNSD(서열 번호 460)) 내에 위치한다. Hu11B6은 중쇄(GNSITSDYA(서열 번호 461))에 위치한 단일 에피토프 영역을 포함한다. KL2B413은 중쇄 가변 도메인(GFTF(서열 번호 462) 및 ARDQNYDIL(서열 번호 463))에 위치한 2개의 파라토프 영역을 포함한다. 이중특이적 KLCB80의 KL2B30은 중쇄에 위치한 파라토프 영역(아미노산 잔기 TIF 및 VTPNF(서열 번호 464) 포함) 및 경쇄에 위치한 파라토프 영역(YAASTLQSG(서열 번호 465))을 포함한다. 이중특이적 KLCB113의 KL2B53은 중쇄에 위치한 단일 파라토프 영역을 포함한다(아미노산 잔기 ESGWSHY(서열 번호 466) 포함).

[1114] **실시예 25 - KL2B30 Fab에 대한 MMAF 접합**

[1115] 본 발명의 면역접합체는 KL2B30 Fab(KL2B997로 식별됨)를 MMAF에 접합시킴으로써 제조하였다. 접합은 무작위 접합 및 부위-특이적 접합을 통해 수행하였고; 그러한 방법은, 예를 들어 WO2020/229974호에 기재되어 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, KL2B997(KL2B30의 Fab)은 각각 서열 번호 170, 171, 172, 173, 174 및 175의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하고; KL2B997은 서열 번호 162의 VH 및 서열 번호 163의 VL을 포함한다.

[1116] 도 1에서, 용어 "DAR"은 "약물-대-항체 비"이며, 이는 항체 모이어티, 즉 KL2B997에 부착된 약물 분자, 즉 MMAF의 수를 지칭한다. 항체 모이어티당 결합된 약물 분자의 수 또는 표지화도는 당업계에서 일반적으로 사용되는 파라미터이며 "약물-항체 비"에 대해 "DAR"로 지정된다.

[1117] 상이한 접합 변이체와 KL2B30 Fab의 표적 세포 결합을 평가하기 위해, VCaP 세포를 hK2-양성 표적 세포로서 사용하고 DU145 세포를 hK2-음성 세포로서 사용하였다. KL2B30 모 항체(각각 서열 번호 210 및 서열 번호 221의 중쇄 및 경쇄를 포함함) 및 hu11B6(각각 서열 번호 203 및 서열 번호 215의 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 본 명세서에서 h11B6으로도 지칭되는 항-hK2 항체)을 양성 대조군으로 포함시켰다. h11B6 항체는 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제10,100,125호에 기재되어 있다. Fab-기반 결합을 검출하기 위해 항-인간 F(ab')2 단편 특이적 2차 검출 항체를 사용하였다. 시험 항체를 4℃에서 60분 동안 표적 세포와 함께 인큐베이션하고, 2차 염색으로 검출하였다. 세포 결합을 2차 항체 결합 신호에 기초하여 유세포 분석에 의해 정량화하고 살아있는 세포에서부터 게이팅하였다. 결과는 (도 1에서 KL2B997*, KL2B997 NHS 및 KL2B997 SORT로 도시된) 접합되지 않은 KL2B997, KL2B997의 무작위 접합 및 KL2B997의 부위-특이적 접합을 포함하는 3가지 시험된 방법 모두를 사용하여 양성 및 용량-의존적 세포 결합을 나타내었다. KL2B30 Fab는 hK2-양성 VCaP 세포에 특이적으로 결합하고 hK2-음성 DU145 세포에 결합하지 않는 것으로 나타났다. 도 1에 도시된 바와 같이, 결과는 KL2B30 Fab가 hK2-발현 VCaP 세포에 결합하고 있는 것을, 그리고 MMAF와 접합될 때 내재화-기반 세포 사멸을 내재화하고 트리거할 수 있는 것을 보여주었다.

[1118] 상기 기재된 면역접합체를 무작위 접합 및 부위-특이적 접합을 통해 제조하였다. 부위-특이적 접합을 위해, 1x dPBS(Thermo Fisher 14190144)에서 2 mg/mL의 h11B6의 2.1 mg을 37℃에서 밤새 5 ul의 Rapid PNGaseF(NEB # P0711S)로 탈글리코실화하였다. 박테리아 트랜스글루타미나제(bTG; Ajinomoto로부터의 Activa TI)를 1000x 몰 과량의 아미노-PEG4-(PEG3-아지드)2 분지형 기질(CP-2051 Conju-Probe LLC)과 함께 30% w/v로 첨가하고 실온에서 밤새 인큐베이션하였다. 아지드-변형된 mAb를 1ml Mabselect 컬럼(GE 11003493)이 장착된 AKTA Avant 기기에서 정제하고 10mL Zeba 탈염 컬럼(Thermo Fisher)을 사용하여 1x dPBS로 교환하였다. DBCO-PEG4-vc-PAB-MMAF(Levena Biopharma)를 10x 몰 과량으로 첨가하고 약물:항체 비가 4에 도달할 때까지 LC-MS로 반응을 모니터링하였다. 최종 h11B6-vcMMAF ADC를 Zeba 탈염 컬럼 상에서 정제한 다음, Amicon 농축기로 농축 및 투석 여과

하였다.

[1119] 무작위 접합을 위해, KL2B30을 먼저 NHS-PEG4-아지드(Thermo Fisher Cat#26130)와 반응시켰다. 1x dPBS 중 1 mg/ml의 KL2B30의 1.5 mg에 30 ul의 1 M pH 9 중탄산나트륨(BDH#144-55-8)을 첨가하고 이어서 즉시 7x 몰비의 NHS-PEG4-아지드를 첨가하였다. 표지화의 정도가 2 내지 2.5에 도달할 때까지 질량 분석법으로 반응을 모니터링한 다음, Tris pH 8.5(Teknova T1085)를 100 mM의 최종 농도로 첨가하여 켄칭하였다. 미반응 NHS-PEG4-아지드의 제거 후, 10x 몰 과량의 DBCO-PEG4-vc-PAB-MMAF를 첨가하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 최종 ADC(DAR = 2.7)를 10 ml Zeba 탈염 컬럼으로 정제한 다음, Amicon 농축기로 농축 및 투석 여과하였다.

[1120] 소르타제 태그를 통한 접합에 의해 KL2B997 부위-특이적 ADC(항체-약물 접합체)를 제조하였다. 1 mg/ml의 KL2B997의 1 mg을 S. 파이오게네스 소르타제 A 효소(2 uM)(문헌[Chen et al. PNAS 2011:11399] 참조), 및 50 mM Tris pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM CaCl2 완충액 중의 과량의 Gly3-vcMMAF(Levena Biopharma)와 함께 인큐베이션하였다. 반응을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. AKTA Avant 기기에서 1 mL HisTrap 컬럼(Cytiva 17524701) 상에서 접합체를 정제하였다. ADC를 1x dPBS에서 24 ml Superdex 75 10/300(Cytiva 29148721) 상에서 추가로 정제하여 임의의 응집체 또는 잔류 기질을 제거하였다.

[1121] NHS-PEG4-아지드를 첨가한 후 상기에 기재된 바와 같이 DBCO-vcMMAF와 반응시켜 KL2B997 무작위 접합된 ADC를 제조하였다.

[1122] **실시예 26 - TOPA-KL2B1251 Fab**

[1123] TOPA에 KL2B30 Fab(KL2B1251로 식별됨)를 접합하는 방법이 하기에 제공된다.

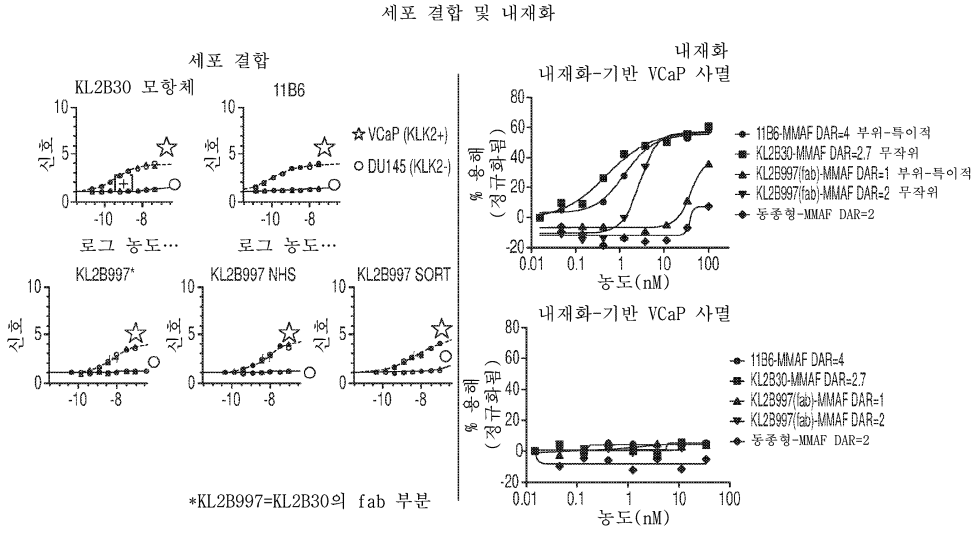
[1124] *TOPA-KL2B1251의 제조*

[1125] *Fab의 무작위 TOPA 변형: KL2B1251* Fab를 멸균 1xdPBS에서 1 mg/ml로 희석하였다. 중탄산나트륨 완충제 pH 9(VWR 144-55-8)로 mAb의 pH를 9.0으로 조정하였다. 이어서, 8x 몰 과량의 TOPA(TOPA-페닐-NCS(중간체); DMSO에 용해된 50mM 스톡)를 첨가하고, 이어서 풀을 대략 1시간 동안 흔들지 않고 실온에서 인큐베이션하였다. TOPA의 첨가는 CAR 값이 1.5와 2.0 사이가 될 때까지 Agilent G224 기기에서 원형 질량 ESI-TOF LC-MS로 모니터링하였다. 풀을 1M Tris pH 8.5(Teknova T1085)를 첨가하여 100 mM의 최종 농도로 켄칭하였다. 55ml HiPrep 26/10 탈염 컬럼(17508701 - Cytiva)을 통해 한 번에 접합체 풀의 15ml를 탈염하고 용출하는 연속 라운드에 의해 과량의 유리 킬레이터를 제거하였다. 평형화 및 용출 모두를 1xdPBS에서 수행하였다. 이어서, 샘플을 2ml로 농축시켰다. 과량의 킬레이터가 존재하지 않는지 확인하기 위해, 샘플을 15ml로 3회 희석한 다음 50,000MWCO Amicon 농축기 장치를 사용하여 1ml로 농축했다. 최종 접합체는 Tosoh TSKgel G3000SWxl 7.8 mm x 30 cm, 5 u 컬럼 상의 분석용 크기 배제 크로마토그래피에 의해 단량체성인 것으로 확인되었다; 컬럼 온도: 실온; 컬럼은 0.2M 인산나트륨 pH 6.8로 용출되었음; 유속: 0.8 mL/분; 18분 주행; 주입 부피: 18 ul.

[1126] 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시 형태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 본 발명의 광범위한 발명 개념으로부터 이탈하지 않으면서 상기 기재된 실시 형태에 대한 변경이 이루어질 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시 형태로 제한되는 것이 아니라, 첨부된 청구범위에 의해 한정되는 바와 같은 본 발명의 사상 및 범주 내의 변형들을 포함하도록 의도됨이 이해된다.

도면

도면1



도면2

KL2B997 및 KL2B1251의 중쇄(HC) 및 경쇄(LC) 서열

KL2B997

HC (서열 번호 472)

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SYYWSWIRQP PGKGLEWIGY IYYSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL
KLSSVTAADT AVYYCAGTTI FGVVTPNFYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTGSGSGSH
HHHHHGSGLP ETGG

LC (서열 번호 473)

DIQMTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLAWYQQKP GKAPKFLIYA ASTLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP
EDFATYYCQQ LNSYPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ
ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

KL2B1251

HC (서열 번호 474)

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SYYWSWIRQP PGKGLEWIGY IYYSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL
KLSSVTAADT AVYYCAGTTI FGVVTPNFYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSC

LC (서열 번호 475)

DIQMTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLAWYQQKP GKAPKFLIYA ASTLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP
EDFATYYCQQ LNSYPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ
ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

<120> IMMUNOCONJUGATES COMPRISING KALLIKREIN RELATED PEPTIDASE 2
ANTIGEN BINDING DOMAINS AND THEIR USES

<130> JBI6462WOPCT1

<140><141><150> 63/144,586

<151> 2021-02-02

<150> 63/142,147

<151> 2021-01-27

<160> 471

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 3

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 3

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 4

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 5

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 7

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 7

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser

1 5 10 15

Thr Gly Gly Ser

20

<210> 8

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

180 185 190

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

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val

210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 9

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 10

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

180 185 190
Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 11
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

100 105 110

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

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

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 12
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 12
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 13

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 14

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 14

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 15
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 15
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95
Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 16

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 17

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln
65                  70                  75                  80
Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95
Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
            100                 105                 110
Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

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

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
        195                 200                 205
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 18

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

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

<210> 19
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125
Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 20

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 20

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

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

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

225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 21
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 21
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 22

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 22

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

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 23

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 24
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 24
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15
Ile Gln Ala

<210> 25
<211> 45
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 25
Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

<210> 26

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 26

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 27

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 28

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 29
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 29
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

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

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

85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr

245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

260 265

<210> 30

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

260 265

<210> 31

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 31

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

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

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

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

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205
Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

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

<210> 32
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 32
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45
Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60

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

115 120 125

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 33
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 33
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30
Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 34

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 34

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

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

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 35

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 35

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160
Leu Val Lys Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
165 170 175

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 36
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 36
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 37

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 37

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

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110
Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

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

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

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 38

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 38

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 39

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 39

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn

85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

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

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

<210> 40

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 40

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

```
            20                  25                  30
Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
                245                 250                 255
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            260                 265
```

<210> 41

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 41

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

195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr

245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

260 265

<210> 42

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 43
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 43
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30
Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 44

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 44

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 45

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 45

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

35 40 45

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

50 55 60

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

65 70 75 80

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

85 90 95

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

100 105 110

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

115 120 125

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

130 135 140

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

145 150

<210> 46

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

180 185 190

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

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln Ser Val Gln Ala Glu Asp Val

210 215 220

Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 47

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 47

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

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

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

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

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

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 48

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 48

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

180 185 190

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

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 49

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

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

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

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 50
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 50
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 51

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95
Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

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

245 250 255

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

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

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470
<210> 52
<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 52

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Val Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 53
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 53

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

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

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

165 170 175

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 54

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 54

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

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

130 135 140

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

195 200 205

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

260 265 270

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

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 55

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 55

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

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

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

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

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

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 56
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

115 120 125

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

180 185 190

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

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 57

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 57

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270

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

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

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

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 58
<211> 471
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 58

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 59

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 59

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ser Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

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

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

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

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

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

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 60

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 60

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 61

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 61

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

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

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 62

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Met Trp Asp Leu Val Leu Ser Ile Ala Leu Ser Val Gly Cys Thr Gly
1 5 10 15

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

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala
35 40 45

His Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

His Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 63

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5

<210> 64

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 64

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

1 5 10 15

<210> 65

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 65

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 66

Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe

1 5

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 67

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His

1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 68

Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His

1 5 10 15

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 69

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 70

Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 71

Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 72

Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 73

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr

1 5

<210> 74

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D or A

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> A or S

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> V or L

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> L or P

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> I or L

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> N or S

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> R or K

<220><221> MOD_RES

<222> (49)..(49)

<223> K or R

<220><221> MOD_RES

<222> (58)..(58)

<223> V or R

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> V or I

<220><221> MOD_RES

<222> (64)..(64)

<223> A or D

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> Q or S

<220><221> MOD_RES

<222> (82)..(82)

<223> L or V

<220><221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> Q or E

<220><221> MOD_RES

<222> (85)..(85)

<223> P or A

<220><221> MOD_RES

<222> (88)..(88)

<223> F or V

<220><221> MOD_RES

<222> (89)..(89)

<223> A or S

<220><221> MOD_RES

<222> (92)..(92)

<223> Y or F

<220><221> MOD_RES

<222> (105)..(105)

<223> Q or G

<220><221> MOD_RES

<222> (109)..(109)

<223> L or V

<400> 74

Xaa Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Ser Xaa Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Xaa Xaa Cys Xaa Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

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

Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D or Q
<220><221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> A or T
<220><221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> P or F
<220><221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> G or R
<220><221> MOD_RES

<222> (49)..(49)
<223> I or M

<220><221> MOD_RES

<222> (70)..(70)

<223> I or M

<220><221> MOD_RES

<222> (88)..(88)

<223> A or P

<220><221> MOD_RES

<222> (89)..(89)

<223> V or A

<400> 75

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Xaa
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Xaa Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Lys Xaa Leu Glu Trp
35 40 45

Xaa Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Xaa Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Xaa Xaa Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 76

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 77

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 78

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 79

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 79

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 81

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 81

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 82

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 82

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 83

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 84

Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala
1 5 10

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 85

Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 86

Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser

1 5 10 15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 87

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 88

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 89

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 90

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

<210> 91

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 91

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 92

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 92

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly

1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser

20

<210> 93

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 93

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

1 5 10

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 94

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 95

Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 96

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 97

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 98

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly

1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser

20

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 99

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 100

<211

> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 100

Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala

1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 101

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 101

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 102

Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 103

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 104

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 104

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 105

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 106

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro

20

<210> 107

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 107

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala

1 5 10 15

Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala

20 25 30

<210> 108

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 108

Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

1 5 10 15

<210> 109

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 109

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

<210> 110
<211> 231
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 110

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

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

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

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

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Lys Val Thr Glu Phe

1 5

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

His Tyr Arg Lys Trp

1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser His Gly Trp Ala His

1 5

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Arg His Asn Leu Phe Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro

1 5 10 15

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Gly Trp Gly Ser Ile Glu Pro Glu Glu

1 5

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 116

Asn Asn Asn Ala Ala Trp Ser

1 5

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 117

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 118

Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 119

Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Lys Phe Val Ser

1 5 10

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 120

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 121

Val Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Thr Leu Leu

1 5 10

<210> 122

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Phe Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Leu

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 123

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 123

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr

20 25 30

Lys Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Lys Val

35 40 45

Leu Leu Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Gln Ala Asp Tyr His Cys Val Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Gly Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 124

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

<210> 125

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 125

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 126

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 127

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 127

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 128

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 128

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 129

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 129

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 130

<211> 330

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:
wild-type IgG1 sequence

<400> 130

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> 131

<211> 326

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

wild-type IgG2 sequence

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 132
<211> 327
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Description of Unknown:
wild-type IgG4 sequence

<400> 132

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

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

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

210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

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

<210> 133

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 133

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

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser

130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg

225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245 250

<210> 134

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 134

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 135
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 135

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 136
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 136

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95
Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160
Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 137

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 138

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 139

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 139

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

<210> 140
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 141

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 141

Ser Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 142

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 142

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 143

Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 144

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 145

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 146

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 147

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Thr

1 5 10

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 148

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr

1 5 10

<210> 149

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 149

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala

165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile

180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser

245 250 255

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

260 265 270

<210> 150

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 150

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile

35 40 45

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly
245 250 255
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 151

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 151

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

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

<210> 152

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 152

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

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

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 153

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 153

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

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
275 280 285
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
290 295 300
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
325 330 335

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
340 345 350

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
355 360 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 154

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 154

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr

275 280 285

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

290 295 300

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

305 310 315 320

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

325 330 335

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

340 345 350

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

355 360 365

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

370 375 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

385 390 395 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 155

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 155

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240

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

245 250 255

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

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

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470
<210> 156
<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 156

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

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

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

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

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> L or M

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> G or S

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> I or S

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> V or A

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> P or V

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> E or D

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223

> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> F or I

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> T or P

<220><221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> N or G

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> G or K

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> S or A

<220><221> MOD_RES

<222> (45)..(45)

<223> R or K

<220><221> MOD_RES

<222> (49)..(49)

<223> K or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (58)..(58)

<223> I or V

<220><221

> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> N or S

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> V or L

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> S or P

<220><221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> I or F

<220><221> MOD_RES

<222> (85)..(85)

<223> D or T

<220><221> MOD_RES

<222> (92)..(92)

<223> N or G

<220><221> MOD_RES

<222> (100)..(100)

<223> G or Q

<400> 157

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Leu Ser Xaa Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Xaa Arg Val Xaa Xaa Xaa Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
35 40 45

Xaa Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Xaa Ser Xaa Gln Xaa
65 70 75 80

Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Xaa Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 158

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 158

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 Ala Ala 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 Ser 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 Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met 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 Ala

275 280 285

Leu Val 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> 159

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 160

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

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

100 105 110

<210> 161
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 162

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 162

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 163
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 164
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 165

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 166

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

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

<210> 167
<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 167

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 168

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 169
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

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

<210> 170

<

211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 170

Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 171

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 171

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 172

Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 173

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 174

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 175

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 176

Ser Tyr Asp Ile His

1 5

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 177

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 178

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 178

Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 179

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 179

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 180

Ala Ala Ser Thr Leu His Ser

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 181

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 182

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 183

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

1 5 10 15

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 184

Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 185

Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 186

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 187

Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 188

Tyr Tyr Gly Met His

1 5

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 189

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

1 5 10 15

Gly

<210> 190

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 190

Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 191

Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 192

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 193

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 193

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val

1 5 10

<210>

194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 194

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 195

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn

1 5

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 197

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp

1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 198

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 199

Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 200

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 201

Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr

1 5 10

<210> 202

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 202

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser

245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser

290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro

340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met

355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn

405 410 415

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

420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 203

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 203

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

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

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

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

245 250 255

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

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 204
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 204

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

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

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 205

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 205

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 206
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 206
His Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 207
Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 208
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 208

Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 209

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 210

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 210

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

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

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Gly Lys
450

<210> 211
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 211
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

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

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 212

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 212

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

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

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 213

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 214

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 214

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

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

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215
<210> 215
<211> 218
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 215
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 216

Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 217

Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 218

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 218

Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 219

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 219

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 220

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 221

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 221

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 222

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 222

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 223

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 223

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser

165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser

180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro

195 200 205

Thr Glu Cys Ser

210

<210> 224

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 224

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 225
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 225
gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60
acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120
ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240
ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300
tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag c 351
<210> 226
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 226
caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60
acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180
aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc a 351

<210> 227

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 227

caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatcggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 228

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 228

caggtgcagc tgcaggagag cggcccaggc ctggtgaagc caagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcaa cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccgccag 120

ttcccaggca agggcctgga gtggatgggc tacatcagct acagcggcag caccacctac 180

aacccaagcc tgaagagccg cgtcaccatc agccgcgaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac ccctgtggac accgccgtgt actactgcgc caccggctac 300

tactacggca gcggcttctg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 229

<211> 351

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 229

caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 230

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 230

caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ccacctggca agggccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 231

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 231

caggttcagc tgcaagagtc tggaccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtctctg 60

acctgtaccg tgtccggcaa ctccatcacc tctgactacg cctggaactg gattcggcag 120

ttccctggca agcgccttga gtggatcggc tacatctcct actccggttc caccacctac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtcaccatc tcccgcgaca cctccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctgt cctccgtgac cgctgctgat accgccgtgt actactgtgc caccggctac 300

tactacggct ccggcttttg gggacagggc acactggtta ccgtgtctag t 351

<210> 232

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 232

gaggtgcaac ttgtggagag cggcggaggt ctggtccaac ccggaggaag tctccgtctc 60

tcctgtgctg ctagtggctt cactttcagc tcatattgga tgacatgggt gagacaagcc 120

ccaggaaagg ggctcgagtg ggtagctaac attaaacagg acggctccga acggtactat 180

gttgattctg tgaagggacg gttcactata tccagggata atgcaaaaaa ttcactctat 240

cttcaaatga actcactcag agcagaggac actgccgtgt attattgcgc cagggatcaa 300

aattatgaca tactgaccgg tcattatgga atggatgttt ggggccaggg aacaaccgtt 360

accgtctcaa gt 372

<210> 233

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 233

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttacccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 234

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 234

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 235

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 235

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 236

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 236

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 237

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 237

gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60

atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120

cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180

ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240

cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300

acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaa 333

<210> 238

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 238

gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaa 333

<210> 239

<211> 333

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 239

gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatccag 240

agcgtgcagg ccgaggacgt ctccgtgtac ttctgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 240

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 240

gacatcgtgc tgacccagag cccagacagc ctggccgtga gcctgggcga gcgcgccacc 60

atcaactgca aggccagcga gagcgtggag tacttcggca ccagcctgat gcactggtac 120

cagcagaagc caggccagcc accaaagctg ctgatctacg ctgccagcaa ccgcgagagc 180

ggcgtgccag accgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

agcgtgcagg ccgaggacgt cgccgtgtac tactgccagc agacccgcaa ggtgccatac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aag 333

<210> 241

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 241

gacatcgtgc tgacccagtc tccagactct ctggctgtgt ctctgggcga gagagccacc 60

atcaactgca gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctaagctg ctgatctacg ccgcctccaa cgtggaatct 180

ggcgtgcccg atagattttc cggctctggc tctggcaccg actttaccct gaccatcagc 240

tctctgcagg ccgaggatgt ggccgtgtac ttctgtcagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 242

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 242

gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagccacc 60

ctctcttgta gagcctccga gtccgtggaa tacttcggca cctctctgat gcactggtac 120

cagcagaagc ccggccagcc tcctagactg ctgatctacg ccgcctccaa cgtcgaatct 180

ggcatccccg ctagattctc cggctctggc tctggcacag actttaccct gaccatctcc 240

tccgtggaac ccgaggattt cgctgtgtac ttttgccagc agacccggaa ggtgccctac 300

acatttggcg gcggaacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 243

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 243

gaaatcgtac tgacccagtc cccttctttc ttgagtgcat cagttgggga tagagtgacc 60

attacttgta gagcatctca aggtatttct tcatacttgt cttggtatca acaaaaacct 120

ggcaaggcac ccaaactctt gatctacgcc acctctacat tgcaaagtgg ggttccttct 180

aggttttcag gctccggctc tggtaccgag ttcaccctca ctataagcag tctccaacct 240

gaagatttcg ctacttatta ttgtcagcag cttaattctt atccccgaac ctttggtcaa 300

ggaactaagg tcgagatcaa a 321

<210> 244

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 244

gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 245

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 245

gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 246

<211> 318

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 246

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 247

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 247

cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaaggtcac cgtccta 327

<210> 248

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 248

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 249

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 249

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 250

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 251

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 251

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 252

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 252

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 253
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 253

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 254
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 254

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 255

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 255

Arg Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 256

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 256

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

1 5 10 15

Gly

<210> 257

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 257

Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 258

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 258

Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His

1 5 10

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 259

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

1 5

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 260

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400

> 261

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 262

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 263

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 263

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 264

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 264

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 265

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 265

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 266

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 266

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 267

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 267

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 268

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 268

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 269
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 269
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

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

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 270

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 270

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

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

<210> 271
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 271
tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 272
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 272

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Gln Ala Asp Tyr His Cys Val Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Gly Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

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

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 273

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 273

gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 274

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 274

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt cattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaacctcat 300

attgtaatgg tgactgctct tctctacgac ggtatggacg tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tcccccTggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720

gaagccgccg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagagca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1365

<210> 275

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 275

caggtgcagc tgcagcagtc tggccctaga ctcgtgcggc cttcccagac cctgtctctg 60

acctgtgcca tctccggcga ctccgtgttc aacaacaacg ccgcctggtc ctggatccgg 120

cagagccctt ctagaggcct ggaatggctg ggccggacct actaccggtc caagtggctg 180

tacgactacg ccgtgtccgt gaagtcccgg atcaccgtga accctgacac ctcccggaac 240

cagttcaccc tgcagctgaa ctccgtgacc cctgaggaca ccgccctgta ctactgcgcc 300

agaggctact cctcctcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcctct 360

<210> 276

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 276

gatatacttc ttacccagag tcccggcatc ctctccgtta gccctgggga gagagtctca 60

ttctcatgcc gagccagaca gtcaattggt accgcaatac actggtatca acagcggacc 120

aatggttctc cccgacttct gataaagtac gcatcagaat caattagtgg aataccatca 180

agatttagtg gctcagggag tggaaccgat tttactctga ccatcaactc agtggaatct 240

gaggacattg ccgactacta ctgtcaacaa agcaatagtt ggccatatac cttcggaggc 300

ggaactaaat tggagataaa a 321

<210> 277

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 277

gacatccaga tgacacagtc accttctagt ttgtctgctt ctgtaggcga ccgtgtaact 60

atcacctgtc gagcccgtca aagtattggt actgccattc actggtacca acaaaaacct 120

ggcaaagctc caaaactctt gatctactat gcctccgaaa gcatatcagg ggtcccaagc 180

agattctcag gcagtggcag tggcactgac ttcactctca ccatttctag cgtgcaacca 240

gaggacttcg ccacttatta ctgccaacag tcagggagct ggccctacac cttcggccaa 300

ggtacaaaac tggagatcaa a 321

<210> 278

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 278

gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa g 321

<210> 279

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 279

gacatccaaa tgactcaatc acctagcagc ctctccgcct ccgttggaga tagagtgaca 60

ataacttgcc gagcccggca aagtatcgga actgctattc actggtatca acaaaaacct 120

ggaaaggcac ctaagctctt gattaaatac gcttctgagt ccatctccgg cgtgccttca 180

cgattcagcg gcagcggtag tggtactgac tttaccctca ctattagttc tgttcagcca 240

gaggacttcg caacttatta ctgccaacag agtggttcct ggccatacac ttttggccag 300

gggactaaat tggaaatcaa a 321

<210> 280

<211> 321

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 280

gacatccaaa tgactcaaag cccctctagt ttgagtgcat ctgtaggtga ccgggtaaca 60

atcacctgcc gtgcccggca aagtataggt actgcaatcc actggtacca gcaaaaaccc 120

ggcaaagcac caaagctgct catatactat gctagtgaga gcatttctgg cgttcctagt 180

cgattttctg gatcagggag tggaactgat tttacactga caatcagcag cctccaaccc 240

gaagacttcg ccacctacta ttgtcagcag tctgggtcct ggccttacac attcggtcaa 300

ggaactaaat tggagatcaa a 321

<210> 281

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 281

gacattttgc tgacacagag ccctggtatc ctctcagtca gtccagggga acgcgtttca 60

tttagctgcc gtgctcgaca gagcattggg accgcaatcc actggtacca acaaagaact 120

aacggttcac cacggctttt gattaagtat gcctccgaat ccatcagtgg cattcctagt 180

cgtttttctg gatcaggatc aggcaccgac tttactctca caattaatag tgtcgaaagt 240

gaggacattg cagactatta ttgtcagcaa tccggttcct ggccctatac ttttggtggt 300

ggtactaagt tggaaattaa a 321

<210> 282

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 282

tcttctgagc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cacccagtgt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggccgata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

<210> 283

<211> 329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 283

agtctgctct gacccagcct gcctccgtgt ctggctctcc cggccagtcc atcaccatca 60

gctgtaccgg cacctcctcc aacatcggca cctacaagtt cgtgtcctgg tatcagcagc 120

accccgacaa ggcccccaaa gtgctgctgt acgaggtgtc caagcggccc tctggcgtgt 180

cctccagatt ctccggctcc aagtctggca acaccgcctc cctgaccatc agcggactgc 240

aggctgagga ccaggccgac taccactgtg tgtcctacgc tggctctggc accctgctgt 300

ttggcggagg caccaagctg accgtgctg 329

<210> 284

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 284

gatgtgcagc ttcaggagtc tggacccgga cttgttaaac caagtcagtc tctgtccctg 60

acctgtaccg tcaccggcaa cagcatcaca agcgattacg catggaactg gatcaggcag 120

ttccctggaa atcgactcga atggatgggc tacatttcat actccggttc aaccacttac 180

tctccatcct tgaaatctag gttcagcatc acccgtgata cctcaaagaa ccaatttttt 240

ctgcaactga atagcgtaac tccagaggac acagccacat atttctgcgc cactgggtat 300

tactatggct caggtttctg gggtcagggc actctcgtca ccgtcagcag cgccaaaaca 360

acagcaccaa gtgtctatcc actggcccct gtgtgtggag atacaactgg ctcctcggtg 420

actctaggat gcctggtcaa gggttatttc cctgagccag tgaccttgac ctggaactct 480

ggatccctgt ccagtggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacacc 540

ctcagcagct cagtgactgt aacctcgagc acctggccca gccagtccat cacctgcaat 600

gtggcccacc cggcaagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgagcccag agggcccaca 660

atcaagccct gtcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg accatccgtc 720

ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catagtcaca 780

tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagatgtcc agatcagctg gtttgtgaac 840

aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 900

cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 960

tgcaaggtca acaacaaaga cctcccagcg cccatcgaga gaaccatctc aaaacccaaa 1020

gggtcagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagaagaaga gatgactaag 1080

aaacaggtca ctctgacctg catggtcacc gacttcatgc ctgaagacat ttacgtggag 1140

tggaccaaca acgggaaaac agagctaaac tacaagaaca ctgaaccagt cctggactct 1200

gatggttctt acttcatgta cagcaagctg agagtggaaa agaagaactg ggtggaaaga 1260

aatagctact cctgttcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccacac gactaagagc 1320

ttctcccgga ctccgggtaa a 1341

<210> 285

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 285

caggtccaac tgcaagagag cggaccgggc ctggtaaagc catccgacac attgtccctg 60

acgtgtgcgg taagtggaaa ctctatcact agcgactatg cgtggaattg gataagacaa 120

ccgccgggca aggggctgga atggatagga tatatcagct attccggttc tacgacatac 180

aatccttccc tgaaaagcag agtcactatg tcacgcgaca cgtccaagaa tcagttctca 240

ttgaaattgt catccgtaac ggccgttgac actgcggttt attattgcgc aaccggatat 300

tactacggct ctggtttttg gggacaggga acacttgtta ctgttagttc agcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagatg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 292

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggg gactacgatt 300

tttggagtgg ttacccccaa cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga aaacctacac ttgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccat gcccagcacc tgaggccgcc 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

agatggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 293

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 293

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agttatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atttcatatg atggaagtaa aaaagactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctgag agttgaggac tcggctgtgt attcctgtgc gagagaaagt 300

ggctggtccc actactacta ttacggtatg gacgtctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttcag cttccaccaa gggcccatcc gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acgaaaacct acacttgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagtcca aatatggtcc cccatgccca ccatgcccag cacctgaggc cgccgggggga 720

ccatcagtct tcctgttccc cccaaaaccc aaggacactc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc caggaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggatg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagttcaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccgtcct ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcagatgg 1260

caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1320

cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1350

<210> 294

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 294

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactatt ggagctggct ccggcagccc 120

gccgggtcgg gactggagtg gattgggcgt ttatatgtca gtgggttcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccttgtca ctagacccgt ccaggaacca gttgtccctg 240

aaactgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtatatt attgtgcggg agatagtggg 300

aactactggg gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagct 360

tccaccaagg gcccatccgt cttcccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420

acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac gaaaacctac 600

acttgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660

tatggtcccc catgcccacc atgcccagca cctgaggccg ccgggggacc atcagtcttc 720

ctgttccccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag agccacaggt gtacaccctg cccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcagatggca ggaggggaat 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1320

tccctgtctc tgggtaaa 1338

<210> 295

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 295

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc ccacctccct 300

tatagtggga gctactgggc ctttgactac tggggccagg gaacccaggt caccgtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgccggg 720
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggtca catgcgtggt ggtgagcgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353
<210> 296
<211> 654
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 296
gacattgtgc tgacacagag tccagcatcc ttggcagtat ctttggggca gcgggcaaca 60
atttcatgcc gtgcatctga aagtgtggag tattttggaa cttctcttat gcactggtat 120
cgccagaagc ctgggcagcc tcccaaactc cttatatatg ccgcttccaa cgtggagtcc 180
ggagtaccag cacgcttttc cggctctggg tccggcacag acttttccct caatatccaa 240
cctgttgaag aagacgattt ttccatgtat ttttgccaac agacacgcaa ggttccatat 300
acattcggcg gcggcactaa acttgagatc aaacgggctg atgctgcacc gactgtgtcc 360

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 654

<210> 297

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 297

gacatagtct tgactcagag cccggattcc cttgctgtgt ctctgggaga acgagctacg 60

atcaactgca aggcaagtga atccgtagaa tacttcggga catcattgat gcattggtat 120

caacagaaac cggggcaacc gcccaaattg ctgatatatg cggctagtaa tagagaatca 180

ggagtaccgg ataggtttag tggttcagga tcaggtacag atttcaccct gacaataagt 240

agcttgcaag ccgaagacgt agcagtgtat tactgccaac aaacccgaaa ggtgccatat 300

acgtttggac agggtacaaa gttggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 303

gatattcaaa tgacccagtc accatcattc ctgtccgcct cagtgggaga tcgcgtcact 60

attacttgtc gtgctagcca ggggatatca tcatatttgg cttggtatca acaaaagcca 120

ggaaaggccc caaaattcct tatatatgca gctagtacac tccagagtgg tgttcctagc 180

cggttctctg gcagcggctc agggaccgag ttcaccctga caatctccag cttgcagccc 240

gaagactttg caacctacta ttgccagcaa ctgaactcct atcctctgac tttcggggga 300

ggaaccaagg ttgagattaa acggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 304

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 304

gatattgtaa tgactcagtc accctcttca ctgagtgcat cagtaggtga tcgcgttacc 60

atcacttgcc gtgccagtca agacatttca aattaccttg catggtacca acaaaagccc 120

ggaaaagtgc caaagttttt gatttatgcc gcttcaacac tccattcagg agtgccctct 180

cgtttcagtg gatctggcag tggcaccgat tttactctca caataagcag tctccagcct 240

gaggatgtag ccacctatta ttgccaaaaa tataattcag ccccctatac ttttggacag 300

ggcacacgcc ttgagattaa acggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 305

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 305

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggagagac agccagcatc 60

acctgctctg gagatcaatt gggggaaaat tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agtaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctctg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacaacagta ttgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 306

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 306

cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc ccgggcagac ggccagtatt 60

acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgataat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc tgtggtattc 300
ggcggaggga ccaaggtcac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcacccag tgtcactctg 360
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggccg atagcagccc cgtcaaggcg 480
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600
gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645
<210> 307
<400> 307
000
<210> 308
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 308
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr

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

85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser

165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val

180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp

225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 309

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

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> 310

<400> 310

000

<210> 311

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 311

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 312

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 312

gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa gcggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 600

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 313

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 313

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 314

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 314

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 315

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 315

gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 316

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 316

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met

225 230 235 240

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

245 250

<210> 317

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 317

cagtctgctc tgacccagcc tgcctccgtg tctggctctc ccggccagtc catcaccatc 60

agctgtaccg gcacctcctc caacatcggc acctacaagt tcgtgtcctg gtatcagcag 120

caccccgaca aggcccccaa agtgctgctg tacgaggtgt ccaagcggcc ctctggcgtg 180

tcctccagat tctccggctc caagtctggc aacaccgcct ccctgaccat cagcggactg 240

caggctgagg accaggccga ctaccactgt gtgtcctacg ctggctctgg caccctgctg 300

tttggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggtcagccca aggctgcacc cagtgtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg ccgatagcag ccccgtcaag 480

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540

tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 318

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 318

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

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

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 319

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 319

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160
Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 320
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 320
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp

165 170 175

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

180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 321

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 321

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 322

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 322

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 323
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 323

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe

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

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

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 324

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 324

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser
115 120 125
Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val
130 135 140

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

Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220
Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
245

<210> 325
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 325
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu

100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 326

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 326

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

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

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 327

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 327

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

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

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

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

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 328

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 328

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser

115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 329
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 329
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 330

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 330

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 331
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 331

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ser

<210> 332
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 332

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

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160
Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 333

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 333

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

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

<210> 334
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 334
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

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

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

<210> 335
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 335

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

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

<210> 336

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 336

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
165 170 175

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

180 185 190

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

<210> 337
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 337
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

115 120 125

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

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

<210> 338
<211> 432
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 338
Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Asn Cys
1 5 10 15
Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Ser
20 25 30
Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly
35 40 45
Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Thr

50 55 60

Val Gln Val His Tyr Arg Met Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp
65 70 75 80
Ala Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly
85 90 95
Ser Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
100 105 110
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
115 120 125

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

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

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
305 310 315 320

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
385 390 395 400
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
405 410 415
Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
420 425 430
<210> 339
<211> 426
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 339
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
20 25 30
Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45
Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80
Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95
Val Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
100 105 110
Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly
115 120 125

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

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

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

305 310 315 320

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

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

<210> 340
<211> 805
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 340
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp

100 105 110

Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly

115 120 125

Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu

130 135 140

Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly

145 150 155 160

Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly

165 170 175

Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln

180 185 190

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

195 200 205

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

290 295 300

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

305 310 315 320

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

325 330 335

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

340 345 350

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

355 360 365

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

370 375 380

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

385 390 395 400

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

405 410 415

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

420 425 430

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

435 440 445

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

450 455 460

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

465 470 475 480

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

485 490 495

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

500 505 510

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

515 520 525

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

530 535 540

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

545 550 555 560

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

565 570 575

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

580 585 590

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

595 600 605

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

610 615 620

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

625 630 635 640

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

645 650 655

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

660 665 670

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

675 680 685

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

690 695 700

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

705 710 715 720

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

725 730 735

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

740 745 750

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

755 760 765

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

770 775 780

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser His His His

785 790 795 800

His His His His His

805

<210> 341

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 341

Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu
1 5

<210> 342

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 342

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser
130 135 140

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

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

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 343
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 343
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser

145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp

245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser

260

<210> 344

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 344

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp

245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser

260

<210> 345

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser

145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp

245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser

260

<210> 346

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 346

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp
245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 347

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 347

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser

145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly

210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp

245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser

260

<210> 348

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 348

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly

210 215 220

Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

225 230 235 240

Pro Gly Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr Pro Tyr Asp

245 250 255

Val Pro Asp Tyr Ala Ser

260

<210> 349

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 349

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu

115 120 125

Ser Lys Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser

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

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

<210> 350
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 350
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Thr Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
115 120 125

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

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

Val Pro Asp Tyr Ala Ser
260

<210> 351
<211> 479
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 351

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg
85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Arg
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser

260 265 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

275 280 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro

290 295 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470 475

<210> 352

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 352

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

260 265 270

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

275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His

290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Gly

<210> 353

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 353

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

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

100 105 110

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

195 200 205

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

260 265 270

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

325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly

<210> 354

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 354

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 355

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 355

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

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

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

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 356
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 356
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 357
<211> 484
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 357
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu

100 105 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met

225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys

245 250 255

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly

<210> 358

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 358

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

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

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 359
<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 359

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Arg Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Phe Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Leu Tyr Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Arg Asn
65 70 75 80

Gln Phe Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Leu
85 90 95

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

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

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

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

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

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

<210> 360

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 360

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125

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

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

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

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

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

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 361
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 361

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 362

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 362

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

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

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

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu

370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 363
<211> 1437
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 363

gagattgttc tcacccaatc cccagctact ctctctcttt cacccggtga gcgggcaacc 60
ctctcctgta gagccagcga gagcgtggag tattttggca catccctgat gcactggtat 120

cagcaaaaac caggacaacc ccccagactc ctcatatatg ccgcctcaaa tgtcgagagt 180
gggatacctg cacggttttc aggaagcggc agcggtactg acttcacatt gactatatcc 240
tctgtagagc cagaggattt tgcagtctac ttctgccagc aaactaggaa ggttccatat 300
acttttgggg gcggtacaaa agttgagata aagggcggct ccgagggcaa gagcagcggc 360
agcggcagcg agagcaagag caccggcggc agccaagtac agctccagga gtcaggacct 420
gggctcgtca aaccatctca gacattgtcc ctgacatgca cagtttccgg caacagtatt 480
acttccgact atgcttggaa ttggatcagg caattcccag gaaagcggct cgagtggata 540

ggttatattt cttactctgg atctactacc tacaatccca gtttgaagtc tcgcgtgaca 600
attagccggg acacatcaaa aaatcaattc tcacttaaac ttagttctgt aaccgctgcc 660

gatacagccg tgtactactg cgccactggt tattattatg gaagcggatt ttgggggcaa 720

ggaactttgg tgaccgtctc ttccgagccc aaatctagcg acaaaactca cacatgtcca 780

ccgtgcccag cacctgaagc agcaggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 840

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc 900

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 960

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1020

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1080

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1140

gtgtacgtgc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgctgtgc 1200

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1260

gagaacaact acctcacctg gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1320

agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1380

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1437

<210> 364

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 364

gaggtacaac ttgtcgaaag tggcggtgga gtcgtccagc ctgggcgatc acttcgcctc 60

tcctgtgtag cctctggttt cactttctca tcttacgaca tacactgggt ccgccaggca 120

cctggtaagg ggctggagtg ggttgccatc attagttacg atggctccaa aaaagattac 180

accgatagcg taaagggcag atttaccatt tccagggata attcaaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctccg cgtcgaagac tctgcagttt atagctgtgc cagggagtca 300

ggctggtccc attattacta ttatggtatg gacgtttggg gccagggaac catggtcact 360

gttagttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaagca 720

gcaggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg agcgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacgtgct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgctgtgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cctcacctgg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1356

<210> 365

<211> 1443

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 365

cagagcgtac ttacccagcc tcccagcgtg tctgtagccc caggacagac agccagtatt 60

acatgcggtg gtgacaatat aggttccaaa tccgtgcatt ggtaccagca gaagccaggg 120

caagctcccg tgctcgtggt atatgataat tccgaccgcc cttccggcat tcccgaacgg 180

tttagtggtt caaattcagg caccacagca actctgacca taagcagagt cgaagctgga 240

gacgaagccg actactactg tcaggtatgg gactctagta gtgaccaccc tgtcgtcttc 300

ggtgggggaa ccaaagtgac cgttctgggc ggctccgagg gcaagagcag cggcagcggc 360

agcgagagca agagcaccgg cggcagccag gtccagctcg tagaaagtgg gggcggcgta 420

gttcagccag gcaggagtct ccggctgagt tgtgcagcca gcggctttac tttttcctac 480

tatggaatgc actgggtacg tcaggcaccc ggcaaaggtt tggagtgggt cgcattcatt 540

tcttatgatg gatcaaataa gtattatgcc gatagtgtaa agggcagatt tacaataagt 600

cgagacaact caaagaacac tctctacctc caaatgaata gtcttcgggc agaggatact 660

gcagtgtact attgtgctca tcttccttat tccggttctt actgggcatt cgattattgg 720

gggcaaggga cacaagttac cgtgtctagc gagcccaaat ctagcgacaa aactcacaca 780

tgtccaccgt gcccagcacc tgaagcagca gggggaccgt cagtcttcct cttccccca 840

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtgagc 900

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 960

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1020

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1080

aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1140

ccacaggtgt acgtgctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1200

ctgtgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1260

cagccggaga acaactacct cacctggcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1320

ctctacagca agctcaccgt ggacaagtct agatggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1380

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1440

ggt 1443

<210> 366

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 366

agcagcgaat tgacccaacc accttccgtc agcgtcgcac cagggcaaac cgcccgcatc 60

acatgcggtg ggaacaatat aggaagcaaa tctgtccact ggtaccagca aaaaccagga 120

caagcccctg ttctggtcgt ctatgatgac agcgacagac caagtggtat tcccgagaga 180

ttctccggta gcaactctgg aaatacagct actttgacca tctccagagt tgaggctggt 240

gacgaggcag attactattg ccaggtctgg gacagctcca gcgaccacgt cgtattcggt 300

ggcgggacca agctgactgt gctgggcggc tccgagggca agagcagcgg cagcggcagc 360

gagagcaaga gcaccggcgg cagccaggtg cagttggtag agtcaggagg gggcctcgtt 420

caacctggtg gcagcctccg tttgtcttgt gctgccagtg gatttacttt cagtcactac 480

gcaatgagct gggtgagaca agcacctggc aagggccttg agtgggtctc cactatcggc 540

ggttcagggg ggagcactta ctacgctgac tctgtaaaag gtcgctttac tatatctaga 600

gataactcta aaaacacact ctacttgcag atgaacagcc tgcgagccga agatacagcc 660

gtgtactact gcgccaagcc tcatattgta atggtcactg ccctcttgta tgatggcatg 720

gatgtttggg gccaagggac aatggtgaca gtctcaagcg agcccaaatc tagcgacaaa 780

actcacacat gtccaccgtg cccagcacct gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc 840

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 900

gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140

ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200

gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260

agcaatgggc agccggagaa caactacctc acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc 1380

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440

ctgtctccgg gt 1452

<210> 367

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 367

caggttcaac ttcaagaatc cgggccaggt ctggtcaagc cttcagagac tttgtccctt 60

acttgcacag tgagcggtgg ctctatctca agttactact ggtcatggat acggcagccc 120

ccaggaaagg ggcttgagtg gattgggtac atttattact cagggtcaac aaactacaat 180

ccctccctca aatcccgagt gacaattagt gtcgatacat ctaaaaacca gttttccctg 240

aaattgagct cagtcaccgc agctgatact gcagtctatt attgtgctgg cacaacaatc 300

ttcggggtag taactccaaa cttctactac gggatggacg tgtgggggca aggaacaacc 360

gtaacagtaa gtagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 720

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacctc 1200

acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gt 1362

<210> 368

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 368

gaggtacaac ttgtcgaaag tggcggtgga gtcgtccagc ctgggcgatc acttcgcctc 60

tcctgtgtag cctctggttt cactttctca tcttacgaca tacactgggt ccgccaggca 120

cctggtaagg ggctggagtg ggttgccatc attagttacg atggctccaa aaaagattac 180

accgatagcg taaagggcag atttaccatt tccagggata attcaaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatgg acagcctccg cgtcgaagac tctgcagttt atagctgtgc cagggagtca 300

ggctggtccc attattacta ttatggtatg gacgtttggg gccagggaac catggtcact 360

gttagttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaagca 720

gcaggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg agcgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacgtgct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgctgtgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cctcacctgg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1356

<210> 369

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 369

caagtacaac ttcaagagtc tggccctggg cttgttaagc cctcagagac cttgtcactg 60

acctgtaccg tatcaggcgg gtcaatttca tcttactact ggagttggct tcgtcagcct 120

gccggatctg gactggagtg gataggtaga ctgtatgttt ccggctttac aaattacaac 180

ccatctttga aaagccgtgt gactctcagc ctcgaccctt ctcggaatca actttcactt 240

aaattgtctt ctgttacagc tgccgacact gcagtatatt attgtgcagg ggactcaggc 300

aactattggg gatggtttga tccttggggg caggggaccc tggtaaccgt gagttctgcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgtccaccg tgcccagcac ctgaagcagc aggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgag cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacgtgctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gctgtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactacc tcacctggcc tcccgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagtc tagatggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggt 1344

<210> 370
<211> 1365
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 370

caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc cttccgagac actgtctctg 60
acctgcaccg tgtctggcgg ctccatctcc tcctactact ggtcctggat cagacagcct 120
cctggcaaag gcctggaatg gatcggctac atctactact ccggctccac caactacaac 180
cccagcctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgtcct ccgtgaccgc tgctgatacc gccgtgtact attgtgctgg caccaccatc 300
ttcggcgtgg tcacccctaa cttctactac ggcatggacg tgtggggcca aggcacaaca 360
gtgacagtct cttctgcctc caccaagggt ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacactt gtccaccgtg cccagcacct 720
gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 780
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 840
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctgc tgtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacctc 1200

acctggcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagtcca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gtctctctcc ctgtctccgg gaaaa 1365

<210> 371

<211> 1335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 371

gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaagcag caggggGacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtga gcgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacgtgtac cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttcg ccctcgtgag caagctcacc gtggacaagt ctagatggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggt 1335

<210> 372

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 372

caggtgcagc tccaacagag tggtcccaga ctcgtgagac cctctcaaac actcagtttg 60

acttgtgcca tctcaggcga ttcagttttc aacaacaatg cagcttggag ctggattagg 120

cagtcaccta gtcgcggtct tgaatggctt gggcgtacat actatcgctc taaatggttg 180

tatgattacg ctgtgtccgt gaagagccga atcaccgtaa accctgatac ctccaggaat 240

cagttcacat tgcaactgaa tagtgtgact cccgaggata ctgcactcta ttattgtgcc 300

cgaggatata gcagtagctt cgactattgg ggacaaggga cactcgttac cgttagttca 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgtcca ccgtgcccag cacctgaagc agcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacgtgt acccccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cgccctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1347

<210> 373

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 373

gacatacaaa tgacacaatc accctcttct ctttctgcaa gcgttggcga ccgtgtcact 60

atcacttgtc gagcccgcca gtccataggt actgccattc actggtatca acagaagcct 120

ggcaaggctc ccaaactcct gattaagtat gccagcgaga gcatttccgg cgtaccttca 180

agattttccg gctccggtag tgggacagat ttcactctca ctatatctag cctccaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgtcaacaa tcaggttcat ggccttacac tttcggccag 300

gggacaaaat tggagatcaa gggcggctcc gagggcaaga gcagcggcag cggcagcgag 360

agcaagagca ccggcggcag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggccttttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctcag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gt 1422

<210> 374

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 374

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

attacctgcc gggccagaca gtctatcggc accgctatcc actggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gattaagtac gcctccgagt ccatctccgg cgtgccctcc 180

agattttctg gctctggatc tggcaccgac tttaccctga caatctccag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtcagcag tccggctctt ggccttacac ctttggtcag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggttgaat ctggcggagg actggttaag 420

cctggcggct ctctgagact gtcttgtgct gcttctggct tcaccttcag ccggtacaac 480

atgaactggg tccgacaggc tcctggcaaa ggcctggaat gggtgtcctc catctccacc 540

tccagcaact acatctacta cgccgactcc gtgaagggca gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actccctgga cctgcagatg tctggcctga gagctgagga caccgctatc 660

tactactgca ccagaggctg gggacccttc gattattggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtgtcatctg agcccaaatc tagcgacaaa actcacactt gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcca gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gtctctctcc ctgtctccgg gaaaa 1425

<210> 375

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 375

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

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

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

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 376

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110

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

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

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285
Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

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

<210> 377
<211> 475
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 377

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

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser

115 120 125

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475
<210> 378
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 378
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 Ala Ala 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 Ser 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 Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu 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 Leu Thr Trp 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> 379

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 379

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125
Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

145 150 155 160

Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu

370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 380
<211> 475
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 380

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly
100 105 110
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn
145 150 155 160
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu
195 200 205
Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220
Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285
Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 381
<211> 475
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 381
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125
Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
145 150 155 160
Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
165 170 175
Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
180 185 190
Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285
Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 382
<211> 475
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 382
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn

145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu

195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475
<210> 383
<400> 383

000
<210> 384
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 384

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 385

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 385

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 386

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 386

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 387

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 387

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360
agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420
ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480
atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600
aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660
tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720
gtgagcagc 729
<210> 388
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 388
gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240
ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300
ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360
ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420
acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540
aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600
agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660
acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 389

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 389

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 390

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 390

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaag 729

<210> 391

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 391

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagc 729

<210> 392

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 392

gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catcttgctg 420

actcagtctc caggcatcct gtctgtgagt ccaggagaaa gagtcagttt ctcctgcagg 480

gccagacaga gcattggcac agccatacac tggtatcagc aaagaacaaa tggttctcca 540

aggcttctca taaagtatgc ttctgagtct atctctggga tcccttccag gtttagcggc 600

agtggatcag ggacagattt tactcttacc atcaacagtg tggagtctga agatattgca 660

gattattact gtcaacaaag tgggagctgg ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg 720

gaaataaaa 729

<210> 393

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 393

gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa aggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggccttttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctca 729

<210> 394

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 394

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 395

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 395

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 396

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 396

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 397

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 397

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 398

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 398

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tcaagtacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcg tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 399

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 399

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cgtgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 400

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 400

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catccagatg 420

acccagagcc caagcagcct gagcgccagc gtcggcgacc gcgtgaccat cacctgtcgt 480

gcccgccaga gcatcggcac cgccatccac tggtaccagc agaagccagg caaggcccca 540

aagctgctga tctactacgc cagcgagagc atcagcggtg tgccaagccg cttcagcggc 600

agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc atcagcagcc tgcagccaga ggacttcgcc 660

acctactact gccagcagag cggcagctgg ccatacacct tcggccaggg caccaagctg 720

gagatcaagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 401

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 401

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcag ctggtggaga gcggtggcgg tctggtgaag 420

ccaggtggca gcctgcgcct gagctgtgcc gccagcggtt tcaccttcag ccgctacaac 480

atgaactggg tgcgccaagc cccaggcaag ggcctggagt gggtgagcag catcagcacc 540

agcagcaact acatctacta cgccgacagc gtgaagggcc gcttcacctt cagccgcgac 600

aacgccaaga acagcctgga cctgcagatg agcggtctgc gcgccgagga caccgccatc 660

tactactgca cccgcggttg gggcccattc gactactggg gccagggcac cctggtgacc 720

gtgagcagcg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 402

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 402

gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtaatta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccttc tccagagaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga gcggcctgag agccgaggac acggctattt attactgtac gagaggctgg 300

gggccttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg cggatctgag 360

ggaaagtcca gcggctccgg cagcgaaagc aagtccaccg gcggaagcga catcttgctg 420

actcagtctc caggcatcct gtctgtgagt ccaggagaaa gagtcagttt ctcctgcagg 480

gccagacaga gcattggcac agccatacac tggtatcagc aaagaacaaa tggttctcca 540

aggcttctca taaagtatgc ttctgagtct atctctggga tcccttccag gtttagcggc 600

agtggatcag ggacagattt tactcttacc atcaacagtg tggagtctga agatattgca 660

gattattact gtcaacaaag tgggagctgg ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg 720

gaaataaaag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccCaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 403

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 403

gacatcttgc tgactcagtc tccaggcatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagaca gagcattggc acagccatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagcg gcagtggatc agggacagat tttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtgggagct ggccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa aggcggatct gagggaaagt ccagcggctc cggcagcgaa 360

agcaagtcca ccggcggaag cgaggtgcaa ctggtggagt ctgggggagg cctggtcaag 420

cctgggggggt ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcaccttcag tagatataac 480

atgaactggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtctcatc cattagtact 540

agtagtaatt acatatacta cgcagactca gtgaagggcc gattcacctt ctccagagac 600

aacgccaaga actcactgga tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggctatt 660

tattactgta cgagaggctg ggggccttttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 720

gtctcctcag agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gtccaccgtg cccagcacct 780

gaagcagcag ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgagcg tgagccacga agaccctgag 900

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cgtgtacccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagtcta gatggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 404

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 404

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser

115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly

130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val

145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu

180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro

225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245 250

<210> 405

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 405

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160
Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220
Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 406

<211

> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 406

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
115 120 125
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
130 135 140
Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145 150 155 160
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
180 185 190
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
210 215 220
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 407
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 407

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
145 150 155 160
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

165 170 175
Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala
210 215 220
Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 408

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 408

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
130 135 140
Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145 150 155 160

Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 409

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 409

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys

100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp

145 150 155 160
Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175
Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190
Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205
Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp

210 215 220
Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 410
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 410
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45
Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175
Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240
Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 411

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 411

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30
Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140
Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160
Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205
Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 412

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 412

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu

180 185 190

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile

195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro

225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr

245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

260 265

<210> 413

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 413

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu

20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val

35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly

65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140
Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160
Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro
180 185 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205
Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 414
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 414
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile
35 40 45
Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
130 135 140

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu
180 185 190
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
225 230 235 240
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr
245 250 255
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 415

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 415

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45

Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
195 200 205
Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
210 215 220
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 416
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 416
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45
Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr

115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
145 150 155 160
Thr Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
165 170 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
180 185 190
Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
195 200 205

Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
245 250 255
Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265 270

<210> 417
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 417
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20 25 30
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile

35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60
Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
100 105 110

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125
Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
130 135 140
Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
145 150 155 160
Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
165 170 175

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
195 200 205
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
210 215 220
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr
245 250 255
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 418

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 418

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
180 185 190

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240
Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala
245 250 255
Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
260 265

<210> 419

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 419

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile
35 40 45

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
50 55 60
Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95
Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser
100 105 110

Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly
115 120 125
Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly

130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
145 150 155 160

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
165 170 175

Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
180 185 190

Trp Val Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp
195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr
225 230 235 240

Ser Cys Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
245 250 255

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 420

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 420

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln
85 90 95
Leu Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys
130 135 140

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr
145 150 155 160
Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala
165 170 175
Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser
210 215 220
Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu
225 230 235 240
Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly
245 250 255
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
260

<210> 421
<211> 264
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 421

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
20 25 30
Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu
35 40 45
Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
50 55 60
Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80
Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
85 90 95
Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser
100 105 110
Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser
115 120 125
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140
Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
145 150 155 160
Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
165 170 175
Tyr Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp
180 185 190
Ile Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
195 200 205
Lys Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser
210 215 220
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

Ala Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 422

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 422

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu

130 135 140

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
180 185 190
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
195 200 205
Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
225 230 235 240
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
245 250 255
Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
260 265

<210> 423
<211> 287
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400
> 423
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30
Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45
Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80
Ser Gly Ser Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val

85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser

100 105 110

Ser Asp His Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly

115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Gly Gly Ser Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala

145 150 155 160

Ala Gln Ser Ile Gln Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

180 185 190

Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

195 200 205

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

210 215 220

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

225 230 235 240

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

245 250 255

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp

260 265 270

Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

275 280 285

<210> 424

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 424

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175

Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240

His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 425

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 425

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Ile Gln Ala Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
20 25 30
Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser
35 40 45
Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80
Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
85 90 95
Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110
Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
145 150 155 160
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
165 170 175
Ser His Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

180 185 190

Glu Trp Val Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
195 200 205
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr
245 250 255

Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 426
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 426
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 427
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 427
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg

85 90 95

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile

145 150 155 160

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn

180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn

195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 428
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 428
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

```
        35                  40                  45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
        115                 120                 125
Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
                165                 170                 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
            180                 185                 190
Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220
Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
                245                 250                 255
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
            260                 265                 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
        275                 280                 285
```

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 429
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 429
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly

115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470
<210> 430
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 430

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
325 330 335
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 431

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 431

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
115 120 125

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Phe Gly Thr Ser Leu Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
180 185 190

Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe

210 215 220

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro

245 250 255

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

260 265 270

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

275 280 285

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

290 295 300

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

305 310 315 320

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

325 330 335

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

340 345 350

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

355 360 365

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

370 375 380

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

385 390 395 400

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

420 425 430

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 432

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 432

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
180 185 190
Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro
245 250 255
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470 475

<210> 433

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 433

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr
145 150 155 160
Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
210 215 220
Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
325 330 335
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
340 345 350
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475
<210> 434
<211> 473
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly
        115                 120                 125
Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp
    130                 135                 140

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
145                 150                 155                 160
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
                165                 170                 175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
            180                 185                 190
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
    210                 215                 220
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Ser Thr Pro Ala Pro
                245                 250                 255
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
            260                 265                 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
        275                 280                 285
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
    290                 295                 300
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305                 310                 315                 320
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
```

325 330 335

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 435
<211> 473
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 435
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp

145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

165 170 175

Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys Ala

210 215 220

Arg Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

260 265 270

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

275 280 285

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

290 295 300

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
305 310 315 320
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
325 330 335
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
340 345 350
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

355 360 365

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
405 410 415
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

420 425 430

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 436

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 436

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Gly Asp Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr
    130                 135                 140
Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Ser Ile Thr
145                 150                 155                 160
Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
        195                 200                 205
Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu Asp Glu Ala Asp Tyr
    210                 215                 220
Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240
Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
```

245 250 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
260 265 270
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
275 280 285
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
290 295 300
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
325 330 335
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
340 345 350
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
355 360 365
Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
385 390 395 400
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
405 410 415
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
420 425 430
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
450 455 460
Leu Pro Pro Arg
465
<210> 437
<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 437

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu Gly Lys
100 105 110

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Leu Arg Gln Pro Ala Gly Ser Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
165 170 175

Leu Tyr Val Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
180 185 190

Val Thr Leu Ser Leu Asp Pro Ser Arg Asn Gln Leu Ser Leu Lys Leu
195 200 205

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Asp

210 215 220

Ser Gly Asn Tyr Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

245 250 255

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

260 265 270

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

275 280 285

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

290 295 300

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

305 310 315 320

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

325 330 335

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly

340 345 350

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

355 360 365

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

370 375 380

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

385 390 395 400

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

405 410 415

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

420 425 430

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

450 455 460

Leu Pro Pro Arg

465

<210> 438

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 438

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser

115 120 125

Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Ser Val

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser

145 150 155 160

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asn Ser
180 185 190
Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
195 200 205
Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
210 215 220
Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 439
<211> 472
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 439
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45
Asp Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95
Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Gly Gly Ser Glu
100 105 110
Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

145 150 155 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

165 170 175

Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala His Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr Pro Ala Pro Arg

245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 440

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 440

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser
115 120 125
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
130 135 140
Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
165 170 175
Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
180 185 190
Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
195 200 205
Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
225 230 235 240
His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
260 265 270
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
275 280 285

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
290 295 300
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 441

<

211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 441

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

```
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
                85                  90                  95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Glu
            100                 105                 110

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser
        115                 120                 125
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
    130                 135                 140
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
145                 150                 155                 160
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
        195                 200                 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220
Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala Leu Leu Tyr Asp Gly Met
225                 230                 235                 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Ser Thr
                245                 250                 255
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
            260                 265                 270
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
        275                 280                 285
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
```

290 295 300

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
305 310 315 320
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475
<210> 442
<211> 207
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 442
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys

50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu

100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met

115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu

130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys

145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn

165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg

180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

195 200 205

<210> 443

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val

1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly

20 25 30

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu

35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu

50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly

65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val

85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp

100

<210> 444

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 444

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 445

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 445

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Gly Glu Asn Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Ser Ile Val Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn

115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val

130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu

145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser

165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser

180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro

195 200 205

Thr Glu Cys Ser

210

<210> 446

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 446

agttatgagc tgactcaacc acccagtgtc agcgtatccc caggagaaac tgcctctata 60

acatgcagcg gagaccagtt gggagaaaat tacgcctcct ggtaccaaca gaagcctgga 120

caaagtcctg tcctcgttat ttatcaagat tctaaacgtc cctctgggat ccccgaacga 180

ttctccggct ctaactctgg gaataccgct accttgacaa taagtggtac acaggcactt 240

gatgaagctg attattactg ccaggcatgg gataacagca ttgtggtttt cgggggcggc 300

accaaactca cagttctcgg tcagcccaag gctgcaccca gtgtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 447

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 448

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu

1 5

<210> 449

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Pro Arg Gly Ser Lys Pro
1 5

<210> 450

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 450

gacatccaga tgacccagtc tccttccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 451

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 451

gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagttcct gatctatgct gcatccactt tgcactctgg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 452

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 452

gacatccaga tgacccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgtc gtgcccgcca gagcatcggc accgccatcc actggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc caaagctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg tgtgccaagc 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcggcagct ggccatacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 453

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 453

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Gln Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly

100 105 110

Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asn

145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp Leu

195 200 205

Gln Met Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr

210 215 220

Arg Gly Trp Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

275 280 285

Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu

370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

420 425 430

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 454

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 454

Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys

1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His

20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His

35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe

50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro

65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro

100 105 110

Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln Glu

115 120 125

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu

130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His

145 150 155 160

Tyr Ser Glu Lys Val Thr Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr

165 170 175

Gly Gly Lys Asp Thr Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys

180 185 190

Asn Gly Val Leu Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala

195 200 205

Leu Pro Glu Lys Pro Ala Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys

210 215 220

Trp Ile Lys Asp Thr Ile Ala Ala Asn Pro His His His His His His

225 230 235 240

<210> 455

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 455

Gly Phe Thr Phe Ser His

1 5

<210> 456

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 456

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro His Ile Val Met Val Thr Ala
1 5 10 15
Leu

<210> 457

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 457

Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
1 5 10

<210> 458

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 458

Phe Thr Phe Ser Tyr
1 5

<210> 459

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 459

Gly Ser Tyr Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 460

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 460

Asp Asn Ser Asp

1

<210> 461

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 461

Gly Asn Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala

1 5

<210> 462

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 462

Gly Phe Thr Phe

1

<210> 463

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 463

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu

1 5

<210> 464

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 464

Val Thr Pro Asn Phe

1 5

<210> 465

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 465

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly

1 5

<210> 466

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 466

Glu Ser Gly Trp Ser His Tyr

1 5

<210> 467

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 467

Val Pro Leu Ile Glu Gly Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys

1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Ala Val Tyr Ser His Gly Trp Ala His

20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His

35 40 45

Cys Leu Lys Lys Asn Ser Gln Val Trp Leu Gly Arg His Asn Leu Phe

50 55 60

Glu Pro Glu Asp Thr Gly Gln Arg Val Pro Val Ser His Ser Phe Pro

65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys His Gln Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Asp Glu Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro

100 105 110

Ala Lys Ile Thr Asp Val Val Lys Val Leu Gly Leu Pro Thr Gln Glu

115 120 125

Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu

130 135 140

Pro Glu Glu Phe Leu Arg Pro Arg Ser Leu Gln Cys Val Ser Leu His

145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Asp Met Cys Ala Arg Ala Tyr Ser Glu Lys Val Thr

165 170 175

Glu Phe Met Leu Cys Ala Gly Leu Trp Thr Gly Gly Lys Asp Thr Cys

180 185 190

Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln Gly

195 200 205

Ile Thr Ser Trp Gly Pro Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Lys Pro Ala

210 215 220

Val Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr Ile

225 230 235 240

Ala Ala Asn Pro

<210> 468

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<

400> 468

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Phe Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gln Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly His Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 469
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 469
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 470

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 470

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 471

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 471

gaggtgcagc tggtggagag cggtggcggt ctggtgaagc caggtggcag cctgcgcctg 60

agctgtgccg ccagcggttt caccttcagc cgctacaaca tgaactgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcacca gcagcaacta catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg cttcaccttc agccgcgaca acgccaagaa cagcctggac 240

ctgcagatga gcggtctgcg cgccgaggac accgccatct actactgcac ccgcggttgg 300

ggcccattcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaagcag caggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtga gcgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacgtgtac cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttcg ccctcgtgag caagctcacc gtggacaagt ctagatggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 472

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> KL2B997 HC

<400> 472

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser His
225 230 235 240
His His His His His Gly Ser Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly
245 250

<210> 473

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> KL2B997 LC

<400> 473

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 474

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> KL2B1251 HC

<400> 474

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Thr Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Pro Asn Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys
225

<210> 475
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> KL2B1251 LC
<400> 475

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210