РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 698 697**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 47/68 (2017.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 47/68 (2019.05); C07D 233/64 (2019.05); C07D 207/335 (2019.05); A61K 35/00 (2019.05)

(21)(22) Заявка: **2016130121, 10.12.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.12.2014

Дата регистрации:
29.08.2019

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
23.12.2013 EP 13199358.6;
30.05.2014 EP 14170585.5

(43) Дата публикации заявки: **30.01.2018** Бюл. № **4**

(45) Опубликовано: **29.08.2019** Бюл. № **25**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **25.07.2016**

(86) Заявка PCT:
EP 2014/077144 (10.12.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2015/096982 (02.07.2015)

Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):
ЛЕРХЕН Ханс-Георг (DE),
ВИТТРОК Свен (FR),
ГРИБЕНОВ Нильс (DE),
ШТЕЛЬТЕ-ЛУДВИГ Беатрикс (DE),
ЗОММЕР Анетте (DE),
БЕРНДТ Зандра (DE),
МАЛЕРТ Кристоф (DE),
ЛОБЕЛЛЬ Марио (DE),
ТЕРЮНГ Карстен (DE),
ГРЕВЕН Зимоне (DE),
КАНЧО ГРАНДЕ Иоланда (DE)

(73) Патентообладатель(и):
БАЙЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2427572 C2, 27.08.2011. WO 2007021794 A1, 22.02.2007. US 7662581 B1, 16.02.2010. WO 2008086122 A2, 17.07.2008.**

(54) Конъюгаты связующего (ADC) с ингибиторами KSP

(57) Реферат:

Изобретение относится к конъюгатам связующее-активное соединение (ADC), где молекула активного соединения представляет собой ингибитор кинезинового белка веретена, присоединенный к связующему через линкер, причем связующее представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Также предложены способы получения этих ADC. Конъюгаты предназначены для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, таких как гиперпролиферативные и/или ангиогенные заболевания. 15 н. и 60 з.п. ф-лы, 7 ил., 40 табл., 256 пр.

RU 2698697 C2

RU 2698697 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 698 697**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 47/68 (2019.05); C07D 233/64 (2019.05); C07D 207/335 (2019.05); A61K 35/00 (2019.05)

(21)(22) Application: **2016130121, 10.12.2014**

(24) Effective date for property rights:
10.12.2014

Registration date:
29.08.2019

Priority:
(30) Convention priority:
23.12.2013 EP 13199358.6;
30.05.2014 EP 14170585.5

(43) Application published: **30.01.2018** Bull. № **4**

(45) Date of publication: **29.08.2019** Bull. № **25**

(85) Commencement of national phase: **25.07.2016**

(86) PCT application:
EP 2014/077144 (10.12.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/096982 (02.07.2015)

Mail address:
105064, Moskva, a/ya 88, "Patentnye poverennye Kvashnin, Sapelnikov i partnery"

(72) Inventor(s):
LERKHEN Khans-Georg (DE),
VITTROK Sven (FR),
GRIBENOV Nils (DE),
SHTELTE-LUDVIG Beatriks (DE),
ZOMMER Anette (DE),
BERNDT Zandra (DE),
MALERT Kristof (DE),
LOBELL Mario (DE),
TERYUNG Karsten (DE),
GREVEN Zimone (DE),
KANCHO GRANDE Iolanda (DE)

(73) Proprietor(s):
BAJER FARMA AKTSIENGEZELSHAFT (DE)

(54) CONJUGATES OF BINDER (ADC) WITH KSP INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to binder-active compound conjugates (ADC), where the molecule of the active compound is a spindle kinesin protein inhibitor bound to the binder through the linker, wherein the binder is an antibody or its antigen-binding fragment. Also disclosed are methods of producing said ADC.

EFFECT: conjugates are intended for preparing a drug for treating and/or preventing diseases, such as hyperproliferative and/or angiogenic diseases.

75 cl, 7 dwg, 40 tbl, 256 ex

RU 2698697 C2

RU 2698697 C2

Введение и уровень техники

Настоящее изобретение относится к конъюгатам антитело-лекарственное средство (ADC) ингибиторов кинезинового белка веретена, к активным метаболитам этих ADC, способам получения этих ADC, к применению этих ADC для лечения и/или профилактики заболеваний, а также к применению этих ADC для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных и/или ангиогенных заболеваний, таких как, например, раковые заболевания. Такие терапии могут проводиться в виде монотерапии или также в комбинации с другими лекарственными средствами или дополнительными терапевтическими мерами.

Раковые заболевания являются следствием неконтролируемого клеточного роста различных тканей. Во многих случаях, новые клетки проникают в существующие ткани (инвазивный рост), или они метастазируют в отдаленные органы. Раковые заболевания встречаются в различных органах и часто имеют ткани-специфическое происхождение заболевания. Поэтому «рак» в качестве общего термина описывает большую группу определенных заболеваний различных органов, тканей или клеточных типов.

Опухоли на ранних стадиях можно удалять посредством хирургических и радиотерапевтических мер. Метастазированные опухоли, как правило, можно лечить только паллиативно посредством химиотерапии. Задачей является достижение оптимальной комбинации улучшения качества и увеличения срока жизни.

Конъюгаты связующих белков с одной или более молекулами активного соединения известны, в частности в форме так называемых «конъюгатов антитело-лекарственное средство» (ADC), в которых интернализирующее антитело, направленное против опухоль-связанного антигена, ковалентно присоединяется посредством связывающей единицы ("линкера") к цитотоксическому агенту. После введения ADC в опухолевую клетку и последующего диссоциирования конъюгата, либо цитотоксический агент сам по себе, либо цитотоксический метаболит, образованный из него, высвобождается внутри опухолевой клетки и может развивать свое действие в ней непосредственно и селективно. В этом случае, в отличие от обычной химиотерапии, повреждение нормальной ткани происходит в значительно более узких пределах [смотрите, например, J.M. Lambert, Curr. Opin. Pharmacol. 5, 543-549 (2005); A.M. Wu и P.D. Senter, Nat. Biotechnol. 23, 1137-1146 (2005); P.D. Senter, Curr. Opin. Chem. Biol. 13, 235-244 (2009); L. Ducry и B. Stump, Bioconjugate Chem. 21, 5-13 (2010)]. Таким образом, в WO 2012/171020 описываются ADC, в которых множество токсофорных молекул присоединяются посредством полимерного линкера к антителу. В качестве возможных токсофоров в WO 2012/171020 упоминаются среди прочего вещества SB 743921, SB 715992 (Испинесиб), MK-0371, AZD8477, AZ3146 и ARRY-520.

Вещества, упомянутые последними, представляют собой ингибиторы кинезинового белка веретена. Кинезиновый белок веретена (KSP, также известный как Eg5, HsEg5, KNSL1 или KIF11) представляет собой кинезин-подобный моторный белок, который является существенным для функции биполярного митотического веретена. Ингибирование KSP приводит к митотическому блоку и, через относительно длительный период, к апоптозу (Tao et al., Cancer Cell 2005 Jul 8(1), 39-59). После открытия первого проникающего в клетку ингибитора KSP, Монастрол, ингибитор KSP были признаны как класс новых химиотерапевтических средств (Mayer et al., Science 286: 971-974, 1999), и они стали объектом ряда заявок на патент (например, WO 2006/044825; WO 2006/002236; WO 2005/051922; WO 2006/060737; WO 03/060064; WO 03/040979; и WO 03/049527). Однако, так как KSP развивает свое действие только в течение относительно короткого периода в ходе фазы митоза, ингибиторы KSP должны

быть представлены в достаточно высокой концентрации в ходе этих начальных фаз.

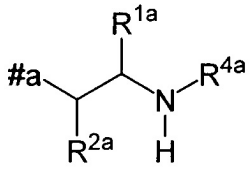
Сущность изобретения

В отличие от уровня техники, задачей настоящего изобретения является обеспечение веществ, которые, после введения при относительно низкой концентрации, проявляют апоптозное действие и, поэтому, могут быть предпочтительными для лечения рака.

Для решения данной задачи настоящее изобретение обеспечивает конъюгаты связующего или его производных с одной или более молекулами активного соединения, причем молекула активного соединения представляет собой ингибитор кинезинового белка веретена (Ингибитор KSP), присоединенный к связующему через линкер L. Связующее предпочтительно представляет собой связующий белок или пептид, особенно предпочтительно человеческое, гуманизированное или химерное моноклональное антитело или его антиген-связывающий фрагмент, в частности анти-TWEAKR антитело или его антиген-связывающий фрагмент, или анти-EGFR антитело или его антиген-связывающий фрагмент. Особенно предпочтительным является анти-TWEAKR антитело, которое специфически связывается с аминокислотой D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), в частности анти-TWEAKR антитело TPP-2090, или анти-EGFR антитела Цетуксимаб или Нимотузумаб.

Авторы настоящего изобретения обнаружили ряд путей присоединения связующего к ингибитору KSP для решения указанной выше задачи.

Согласно настоящему изобретению ингибиторы кинезинового белка веретена могут иметь следующую подструктуру I (sub), показанную далее:



I(sub),

в которой

#a обозначает связь с остальной частью молекулы;

R^{1a} представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$, причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^{2a} и R^{4a} независимо друг от друга представляют собой H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^{2a} и R^{4a} вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, COOH,

SO_3H, SH, или OH, и причем Z представляет собой -H, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

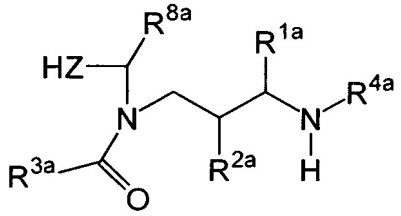
причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$ причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

Согласно настоящему изобретению ингибитор кинезинового белка веретена может быть присоединен к связующему посредством линкера путем замещения атома водорода при R^{1a}, R^{2a}, R^{4a} или R^{10}.

Ингибитор KSP, который присоединен к этому связующему (или ингибиторы KSP, так как часто более одного ингибитора KSP присоединяется к связующему), предпочтительно представляет собой соединение следующей формулы (Ia) или (IIa):

Формулы (Ia):



(Ia),

в которой

R^{1a} представляет собой H, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^{2a} и R^{4a} независимо друг от друга представляют собой H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^{2a} и R^{4a} вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, SO_3H, NH_2,

COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^{3a} представляет собой -MOD или необязательно замещенную алкил-, циклоалкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил- или гетероциклоалкил-группу,

предпочтительно C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

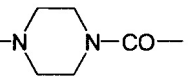
(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

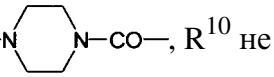
R^{8a} представляет собой C_{1-10}-алкил или $-(CH_2)_{0-2}-(HZ^2)$, причем HZ^2 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

HZ представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, который может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10}-алкильных групп, C_{6-10}-арильных групп или C_{6-10}-аралкильных групп, которые необязательно могут быть замещены галогеном;

причем -MOD представляет собой $-(NR^{10})_n-(G1)_o-G2-H$, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем

когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

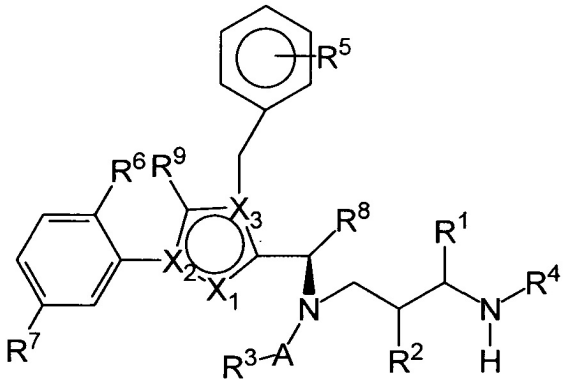
n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, $-NR^y-$, $-NR^yCO-$, $CONR^y-$, $-NR^yNR^y$, $-SO2NR^yNR^y-$, $-CONR^yNR^y-$, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, $-CR^x=N-O-$ (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере группу -COOH;

причем ингибитор кинезинового белка веретена присоединяется к линкеру путем замещения атома водорода при R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{8a} или R^{10} или через один из заместителей HZ, в частности через R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} или R^{10}, а также его соли, сольваты и соли сольватов.

Формулы (IIa):



(IIa),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

(причем предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и

X_3 представляет собой N предпочтительно

R^1 представляет собой H, -L-#1, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 представляет собой -L-#1, H, -MOD, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой -L-#1, H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_3)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-#1, -MOD, или необязательно замещенную алкил-, циклоалкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами

или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-#1, H, NH_2, NO_2, галоген (в частности F, Cl, Br), -CN, CF_3, $-OCF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2F$, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген (в частности F, Cl, Br),

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или $-(CH_2)_{0-2}-(HZ^2)$, причем HZ^2 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем каждая из этих групп может быть замещена -OH, CO_2H или NH_2, или -L-#1;

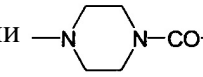
причем один или ни одного из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4 R^5, R^8 и R^{10} представляют

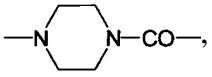
собой -L-#1 или (в случае R^8) содержат,

L представляет собой линкер, и #1 представляет собой связь со связующим или его производным,

причем -MOD представляет собой $-(NR^{10})_n-(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем

когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, $-NR^y-$, $-NR^yCO-$, $CONR^y$, $-NR^yNR^y-$, $-SO2NR^YNR^Y-$, $-CONR^yNR^y-$, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, $-CR^x=N-O-$ (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также его соли, сольваты и соли сольватов.

Конъюгаты согласно настоящему изобретению могут иметь химически лабильные линкеры, ферментативно лабильные линкеры или стабильные линкеры. Особенно предпочтительными являются стабильные линкеры и линкеры, которые могут отщепляться посредством катепсина.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы получения конъюгатов согласно настоящему изобретению, а также предшественники и промежуточные соединения для получения.

Получение конъюгатов согласно настоящему изобретению, как правило, включает следующие стадии:

(i) получение предшественника линкера, который необязательно несет защитные группы и имеет реакционноспособную группу, которая способна связываться со связующим;

(ii) конъюгация предшественника линкера с производным, которое необязательно несет защитные группы, низкомолекулярного ингибитора KSP (предпочтительно ингибитора KSP, имеющего подструктуру I (sub), особенно предпочтительно формулы (Ia) и в частности формулы (IIa), причем в этих формулах еще нет связи с линкером), с получением реакционноспособного конъюгата ингибитор KSP-линкер, который необязательно несет защитные группы;

(iii) удаление любых защитных групп, присутствующих в конъюгате ингибитор KSP-

линкер, и

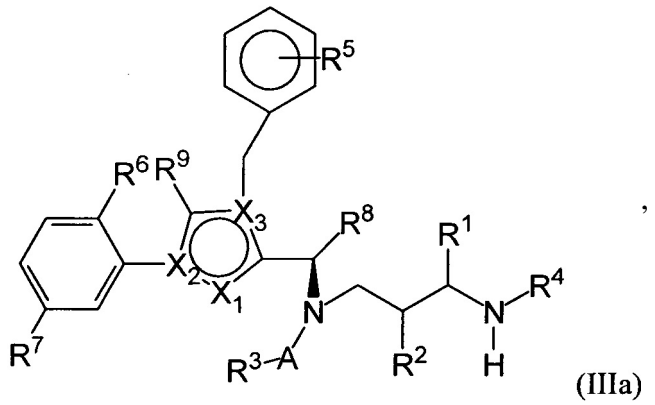
(iv) конъюгация связующего с конъюгатом ингибитор KSP - Линкер, с получением конъюгата связующее-ингибитор KSP согласно настоящему изобретению.

Присоединение реакционноспособной группы может также осуществляться после получения необязательно защищенного конъюгата ингибитор KSP-предшественник линкера.

В зависимости от линкера, связанные с сукцинимидом ADC могут, после конъюгации, быть превращены согласно схеме 26 в сукцинамиды с открытой цепью, которые имеют предпочтительный профиль стабильности.

Как показано выше, конъюгация предшественника линкера с низкомолекулярным ингибитором KSP может осуществляться путем замещения атома водорода при R^{1a}, R^{2a}, R^{4a} или R^{10} в подструктуре I(sub), R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{8a} или R^{10} в формуле (Ia), или R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8 или R^{10} в формуле (IIa) на линкер. На стадиях синтеза до конъюгации любые присутствующие функциональные группы могут также присутствовать в защищенной форме. Перед стадией конъюгации эти защитные группы удаляются известными способами пептидной химии. Конъюгация может осуществляться химически различными путями, как показано примерным образом на схемах 7-31 в примерах. В частности, необязательно возможно модифицировать низкомолекулярный ингибитор KSP для конъюгации с линкером, например, путем введения защитных групп или уходящих групп для облегчения замещения.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает новые низкомолекулярные ингибиторы KSP, которые необязательно могут быть конъюгированы со связующим. Эти ингибиторы KSP или их конъюгаты со связующим имеют следующую общую формулу (IIIa):



(IIIa)

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

(причем предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N);

R^1 представляет собой H, -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z

представляет собой -H, -NHY^3, -OY^3, -SY^3, галоген, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, -$(CH_2CH_2O)_{0-3}$-$(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, -$(CH_2)_{0-3}Z'$), или -$CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH или -$(CO\text{-}NH\text{-}CHY^4)_{1-3}$COOH; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

R^2 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, -MOD, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}Z$, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, -MOD, или необязательно замещенную алкил-, циклоалкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, предпочтительно -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(Алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NHCOCH_3)Z'$, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NH_2)Z'$, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, NH_2, NO_2, галоген (в частности F, Cl, Br), -CN, CF_3, -OCF_3, -CH_2F, -CH_2F, SH или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, -OY^3, -SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или -$(CH_2)_{0-2}$-(HZ^2), причем HZ^2 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S (предпочтительно оксетан), причем каждая из этих групп может быть замещена -OH, CO_2H или NH_2 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ;

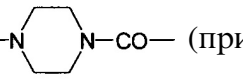
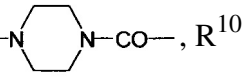
причем L представляет собой линкер, и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее или его производное, причем связующее необязательно может быть присоединено к множеству молекул активного соединения,

причем самое большее один представитель из R^1, R^2, R^3 R^4, R^5, R^8 и R^{10} представляет собой -L-Связующее;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген (в частности F, Cl, Br),

причем -MOD представляет собой -$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y-, -NR^yCO-, $CONR^y$, -NR^yNR^y-, -SO2NR^yNR^y-, -$CONR^yNR^y$-, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем предпочтительно группа -MOD имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также его соли, сольваты или соли сольватов.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: Выравнивание TWEAKR цистеин-обогащенного домена (аминокислоты 34-68) различных видов. (Числа показывают положение аминокислоты в конструкциях полной длины, включая сигнальные последовательности; SEQ ID NO: 169).

Фиг. 2: A - схематический рисунок структуры TWEAKR (SEQ ID NO: 169). Рисунок показывает внеклеточный домен (аминокислоты 28-80) (SEQ ID NO: 168), включая цистеин-обогащенный домен (36-67), трансмембранный домен - TM (81-101) и внутриклеточный домен (102-129). TPP-2202 - полный эктодомен (28-80), сопряженный с Fc доменом hIgG1. TPP-2203 - внеклеточный домен с N- и C-концевым усечением (34-68), сопряженный с Fc доменом hIgG1. Дисульфидные мостики Cys36-Cys49, Cys52-Cys67 и Cys55-Cys64 показаны черными полосами. N-конец TPP-2203 содержит на две аминокислоты больше, и C-конец содержит на одну аминокислоту больше по сравнению с немодифицированным цистеин-обогащенным доменом, для обеспечения надлежащей складчатой структуры. TPP-1984 - внеклеточный домен, имеющий C-концевое усечение (28-68), сопряженный с HIS6 меткой. Все три конструкции показывают сопоставимое связывание с антителами согласно настоящему изобретению и PDL-192 (TPP-1104). P4A8 (TPP-1324) связывается только с внеклеточным доменом полной длины (TPP-2202).

B - Аминокислотная последовательность внеклеточного домена: было опубликовано, что аминокислота 64 является существенной для связывания лиганда TWEAK; и аминокислота 47 является существенной для связывания антител согласно настоящему изобретению, как было определено в настоящей заявке.

Фиг. 3: взаимодействие эктодомена TWEAKR с антителами и контрольными антителами. Показаны результаты теста ELISA со слоем TWEAKR-Fc-сопряженного

белка (TPP-2202, 1 мкг/мл) и с 0,08 мкг/мл (белые столбики) и с 0,03 мкг/мл (черные столбики) биотинилированного IgG в качестве растворимого партнера связывания. Обнаружение осуществляли с помощью стрептавидин-HRP и субстрата Amplex-Red. На оси Y показана "Интенсивность сигнала ELISA-[Rfu]"; На оси X показаны "тестируемые конструкции антител": a обозначает "TPP-2090"; b обозначает "TPP-2084"; c обозначает "PDL-192(TPP-1104)"; d

обозначает "P4A8(TPP-1324)"; e обозначает "P3G5(TPP-2195)"; f обозначает "136.1 (TPP-2194)"; h обозначает "ITEM1"; i обозначает "ITEM4"; j обозначает контроль мышиного изотипа; k обозначает контроль человеческого изотипа. Все протестированные антитела показывают насыщенное связывание при концентрации 80 нг/мл.

Фиг. 4; взаимодействие цистеин-обогащенного домена TWEAKR с антителами и контрольными антителами. Показаны результаты теста ELISA со слоем TWEAKR (34-68)-Fc-сопряженного белка (TPP-2203, 1 мкг/мл) и с 0,08 мкг/мл (белые столбики) и с 0,03 мкг/мл (черные столбики) биотинилированного IgG в качестве растворимого партнера связывания. Обнаружение осуществляли с помощью стрептавидин-HRP и субстрата Amplex-Red. На оси X показаны "протестированные конструкции антител": a обозначает "TPP-2090"; b обозначает "TPP-2084"; c обозначает "PDL-192(TPP-1104)"; d обозначает "P4A8(TPP-1324)"; e обозначает "P3G5(TPP-2195)"; f обозначает "136.1 (TPP-2194)"; h обозначает "ITEM1"; i обозначает "ITEM4"; j обозначает контроль мышиного изотипа; k обозначает контроль человеческого изотипа. Все протестированные антитела показывают насыщенное связывание при концентрации 80 нг/мл.

Фиг. 5: взаимодействие TWEAKR (28-68) с антителами и контрольными антителами. Показаны результаты теста ELISA со слоем TWEAKR (28-68)-HIS-(TTP-1984, 1 мкг/мл) и с 0,08 мкг/мл (белые столбики) и с 0,03 мкг/мл (черные столбики) биотинилированного IgG в качестве растворимого партнера связывания. Обнаружение осуществляли с помощью стрептавидин-HRP и субстрата Amplex-Red. На оси X показаны "протестированные конструкции антител": a обозначает "TPP-2090"; b обозначает "TPP-2084"; c обозначает "PDL-192(TPP-1104)"; d обозначает "P4A8(TPP-1324)"; e обозначает "P3G5(TPP-2195)"; f обозначает "136.1(TPP-2194)"; h обозначает "ITEM1"; i обозначает "ITEM4"; j обозначает контроль мышиного изотипа; k обозначает контроль человеческого изотипа. Все протестированные антитела показывают насыщенное связывание при концентрации 80 нг/мл.

Фиг. 6: A - Аланиновый скан цистеин-обогащенного домена. Мутеины TWEAKR(34-68)-Fc были проанализированы на PDL-192(TPP-1104) (X)- и TPP-2090 (Y)-связывание. S37A-, R38A-, S40A-, W42A-, S43A-, D45A-, D47A-, K48A-, D51A-, S54A-, R56A-, R58A-, P59A-, H60A-, S61A-, D62A-, F63A- и L65A-мутеины были экспрессированы в HEK293 клетках (черные ромбики). PFL192(TPP-1104) и TPP-2090 были нанесены (1 мкг/мл), и 8-ми кратно разбавленный супернатант ферментационного бульона HEK293 был добавлен для TWEAKR-белкового связывания. На оси X показана "ELISA интенсивность PDL-192/TTP-1104) взаимодействия [Rfu]", На оси Y показана "ELISA интенсивность TPP-2090 взаимодействия [Rfu]". TPP-2090 (Y) показывает ухудшение связывания для D74A-TWEAKR мутеина (закрытый квадрат), и PDL-192(TPP-1104) (X) показывает ухудшение связывания для R56A (пунктирный квадрат).

B - На оси Y показано "связывание в %, нормализованное к сигналу связывания дикого типа [%]", 1 обозначает "TPP-2090"; 2 обозначает "PDL-192(TPP-1104); 3 обозначает "P4A8(TPP-1324)". (1 мкг/мл), вариант TWEAKR добавили при 250 нг/мл,

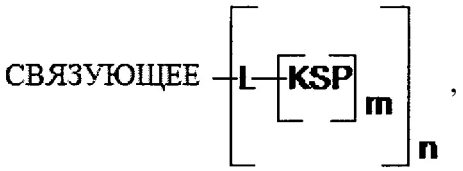
обнаружение осуществляли посредством анти-HIS HRP. TTP-2090 показывает менее чем 5% связывания.

Фиг. 7: ЯМР структура эктодомена TWEAKR, как опубликовано Pellegrini et al. (FEBS 280:1818-1829). Связывание TWEAK зависит от L46 (Pellegrini et al.), связывание TTP-2090 зависит от D47, и PDL-192 связывается с R56. PDL-192 связывается противоположно сайту связывания лиганда TWEAK, TPP-2090 связывается непосредственно с сайтом лиганда TWEAK.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает конъюгаты связующего или его производного с одной или более молекулами активного соединения, причем молекула активного соединения представляет собой ингибитор кинезинового белка веретена (ингибитор KSP), который присоединен к связующему через линкер L.

Конъюгат согласно настоящему изобретению может быть представлен общей формулой



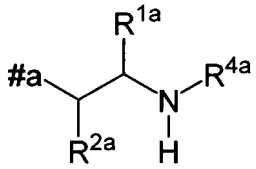
в которой СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее, предпочтительно антитело, L представляет собой линкер, KSP представляет собой ингибитор KSP, m равно числу от 1 до 2, предпочтительно 1, и n равно числу от 1 до 50, предпочтительно от 1,2 до 20 и особенно предпочтительно от 2 до 8. Согласно настоящему изобретению m обозначает число ингибиторов KSP на линкер, и n обозначает среднее число конъюгатов ингибитор KSP-Линкер на СВЯЗУЮЩЕЕ. Сумма всех KSP, присутствующих в конъюгате, таким образом, представляет собой произведение m и n. KSP-L предпочтительно имеет Формулу (I) или (II). Предпочтительно связующим является связующий пептид или белок, такой как, например, антитело. Кроме того, линкер предпочтительно присоединяется к различным аминокислотам связующего пептида или белка или его производного. Особенно предпочтительным является связывание с различными цистеиновыми остатками связующего.

Связующие, подходящие согласно настоящему изобретению, ингибиторы KSP, подходящие согласно настоящему изобретению, а также линкеры, подходящие согласно настоящему изобретению, которые могут применяться в комбинации, описаны далее, без какого-либо ограничения. В частности, связующие, представленные в каждом случае в качестве предпочтительных или особенно предпочтительных, могут применяться в комбинации с ингибиторами KSP, представленными в каждом случае в качестве предпочтительных или особенно предпочтительных, необязательно в комбинации с линкерами, представленными в каждом случае в качестве предпочтительных или особенно предпочтительных.

Ингибитор KSP и их конъюгаты со связующим

Низкомолекулярные ингибиторы KSP известны, например, из WO 2006/044825; WO 2006/002236; WO 2005/051922; WO 2006/060737; WO 03/060064; WO 03/040979; и WO 03/049527.

Как правило, ингибитор KSP имеет следующую подструктуру I (sub):



I(sub),

в которой

#a обозначает связь с остальной частью молекулы;

R^{1a} представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

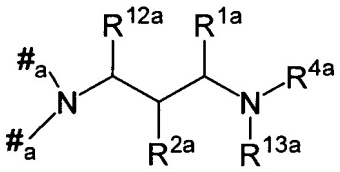
R^{2a} и R^{4a} независимо друг от друга представляют собой H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^{2a} и R^{4a} вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, COOH, SO_3H, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH^2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

Особенно часто встречается следующая структура II(sub)



II(sub),

в которой #a, R^{1a}, R^{2a}, R^{4a} имеют такие же значения, как указано для I(sub), и R^{12a} и R^{13a} представляют собой H, или R^{12a} и R^{13a} вместе представляют собой (при образовании пиперидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, COOH, SO_3H, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

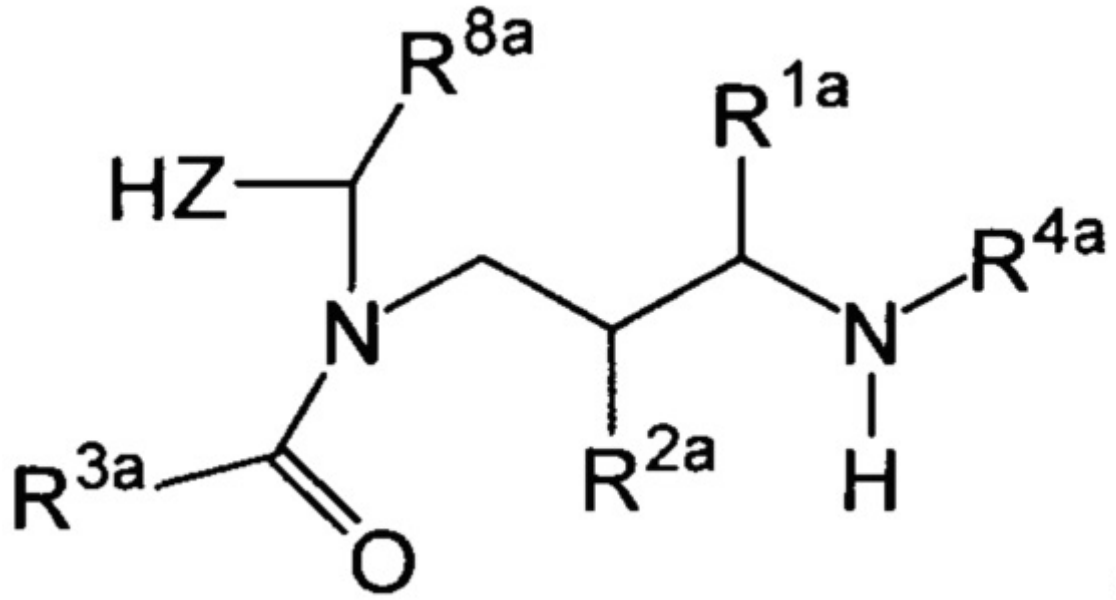
причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил.

В частности, ряд ингибиторов KSP имеет подструктуру II(sub), причем R^{1a}, R^{2a}, R^{4a}, R^{12a} и R^{13a} представляют собой H.

Согласно настоящему изобретению могут применяться ингибиторы KSP подструктуры I(sub) или подструктуры II(sub). Ингибитор KSP, которые применяются согласно настоящему изобретению, также включают, например, Испинесиб (цитокинетики/GSK), MK-0731 (Merck), AZD4877 (AstraZeneca), ARRY-520 (Array BioPharma) и ARQ 621 (ArQule).

Ингибиторы KSP, которые являются особенно предпочтительными согласно настоящему изобретению, имеют следующую основную структуру:

Формула (I):



(I)

в которой

R^{1a} представляет собой H, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$(например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^{2a} и R^{4a} независимо друг от друга представляют собой H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^{2a} и R^{4a} вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y_1 и Y_2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный

C_{1-6} алкил.

R^{3a} представляет собой -MOD или необязательно замещенную алкил-, циклоалкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил- или гетероциклоалкил-группу, предпочтительно C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-CH$(NHCOCH_3)Z'$, -$(CH_2)_{0-3}$-CH$(NH_2)Z'$, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

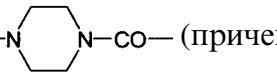
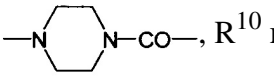
(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^{8a} представляет собой C_{1-10}-алкил;

HZ представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, который может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10}-алкильных групп, C_{6-10}-арильных групп или C_{6-10}-аралкипъных групп, которые необязательно могут быть замещены галогеном;

причем -MOD представляет собой -$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y, -NR^yCO-, $CONR^y$, -NR^yNR^y, -SO2NR^yNR^y-, -$CONR^yNR^y$-, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем

группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также их соли, сольваты или соли сольватов

Согласно настоящему изобретению ингибитор кинезинового белка веретена может быть присоединен к линкеру путем замещения атома водорода при R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{8a} или R^{10} или необязательно посредством одного из заместителей HZ, в частности через R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} или R^{10}.

Заместители формулы (I) предпочтительно имеют следующие значения, причем эти предпочтительные значения предпочтительно объединяются друг с другом:

R^{1a} предпочтительно представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил.

R^{2a} и R^{4a} предпочтительно независимо друг от друга представляют собой H, $-COCHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^{2a} и R^{4a} вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, SO_3H, NH_2, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH; причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно

замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

R^{3a} представляет собой предпочтительно необязательно замещенную алкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными

группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -$N(Алкил)_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NHCOCH_3)Z'$, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NH_2)Z'$, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем „алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил).

R^{8a} предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил.

HZ предпочтительно представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, который может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10}-алкильных групп, C_{6-10}-арильных групп или C_{6-10} аралкильных групп, которые необязательно могут быть замещены галогеном.

C_{1-10}-алкил в контексте настоящего изобретения представляет собой (т.е. в приведенной выше формуле, а также в последующих формулах) неразветвленный или разветвленный алкильный остаток, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Примерами, которые можно упомянуть в качестве предпочтительных, являются: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил и трет.-бутил.

C_{6-10}-арил- в контексте настоящего изобретения представляет собой моно- или бициклический ароматический гомоцикл, например, фенил и нафтил.

C_{6-10}-аралкил-группа в контексте настоящего изобретения представляет собой моноциклический ароматический гомоцикл, например, фенил, к которому присоединена C1-C4-алкильная группа. Примерной C_{6-10}-аралкил-группой является бензил.

C_{5-10}-гетероарил в контексте настоящего изобретения представляет собой моно- или бициклический, ароматический гетероцикл, имеющий в общем от 6 до 10 кольцевых атомов, причем кольцо или кольца содержит/содержат один или два кольцевых гетероатома из группы N, O, S, SO и/или SO_2, и который присоединяется через кольцевой атом углерода или необязательно через кольцевой атом азота. Примерами, которые могут быть упомянуты, являются пиридил, фуранил, пиримидил, имидазолил, тиенил, тиофенил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, фуразанил, 1,2,3-триазоил, 1,2,4-триазоил, пиридазил, пирролил, триазинил, индолил, хинолинил, хиназолинил, 1,3-бензодиоксол, изоиндолил, индазолил, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидил, бензотриазолил, изохинолинил, синолинил, фталазинил, птеридинил, нафтинидинил, бензимидазолинил, бензотиазолинил, бензоксазолинил, 3,4-метилендиоксифенил и бензо[6]фуранил.

Моно- или бициклический гетероцикл в контексте настоящего изобретения представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, имеющий в общем от 5 до 10 кольцевых атомов углерода, причем кольцо или кольца содержит/содержат от одного до трех кольцевых гетероатомов из группы, состоящей из N, O, S, SO и/или SO_2, и который присоединяется через кольцевой атом углерода или необязательно кольцевой атом азота. Примерами, которые можно упомянуть, являются пиперидил, пирролинил, морфолинил, 3,4-метилендиоксифенил и тетрагидрофуранил.

Атом галогена в контексте настоящего изобретения представляет собой F, Cl, Br или I.

Посредством замещения атома водорода при R^{1a}, R^{2a}, R^{4a} или R^{10} в подструктуре I (sub) или подструктуре II(sub), или R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{8a} или R^{10} при HZ в Формуле (I), соединение Формулы (I) может быть присоединено к линкеру способом, известным специалисту в данной области техники. Особенно предпочтительно замещение атома водорода происходит при R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, или при пирролидиновом кольце, образованном R^{2a} и R^{4a}. Эта конъюгация может происходить химически различными путями, как показано примерным образом на Схемах 7-31 в примерах. В частности, необязательно возможно модифицировать низкомолекулярный ингибитор KSP для конъюгации с линкером, например, путем введения защитных групп или уходящих групп для облегчения замещения (так что в реакции указанная уходящая группа, а не атом водорода, замещается на линкер). Молекулы ингибитор KSP-линкер, полученные таким образом (причем линкер имеет реакционноспособную группу для связывания со связующим), могут затем реагировать со связующим, с получением конъюгата связующего согласно настоящему изобретению. В экспериментальной части эта методика проиллюстрирована примерным образом посредством большого числа примеров.

R^{1a} предпочтительно представляет собой H, -COOH, $-CONHNH_2$, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-CONZ''(CH_2)_{1-3}NH_2$ и $-CONZ''CH_2COOH$, причем Z'' представляет собой H или NH_2.

R^{2a} и R^{4a} предпочтительно представляют собой H, или R^{2a} и R^{4a} вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой H.

R^{3a} предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил-, который может быть замещен -OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, O-CO-алкилом, O-CO-NH-алкилом, NH-CO-алкилом, NH-CO-NH-алкилом, $S(O)_n$-алкилом, SO_2-NH-алкилом, NH-алкилом, N(алкилом)$_2$, или NH2 (причем алкил предпочтительно представляет собой C_{1-3} алкил).

R^{8a} предпочтительно представляет собой разветвленную C_{1-5}-алкильную группу, предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил и трет.-бутил.

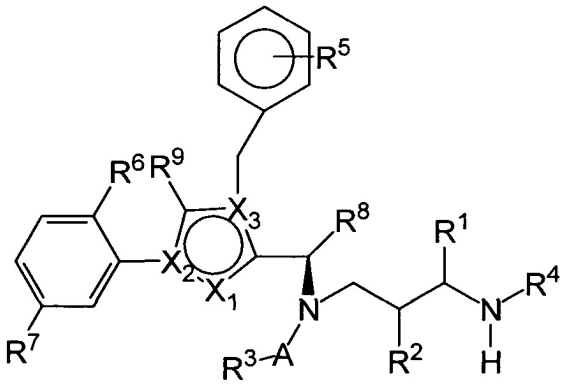
HZ предпочтительно представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, который может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10}-алкильных групп, C_{6-10}-арильных групп или C_{6-10}-аралкильных групп, которые необязательно могут быть замещены галогеном.

Особенно предпочтительно HZ представляет собой замещенный пиррол, пиразол, имидазол, хиназолин или дигидрохиназолин, которые замещены в орто-положении (в отношении заместителей с R1a и т.д.) необязательно замещенной бензильной группой. Кроме того, замещенный пиррол, пиразол, Имидазол или хиназолин могут предпочтительно быть замещены заместителем оксо (в случае дигидрохиназолина) или фенильной группой, замещенной 1 или 2 атомами галогена. Особенно предпочтительно HZ представляет собой замещенный пиррол.

Ингибитором KSP, который предпочтительно применяется, является Испинесиб. Другим предпочтительным ингибитором KSP является Arry-520.

Другие особенно предпочтительные соединения имеют следующую Формулу (IIa) или (II):

Формула (IIa):



(IIa),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

(причем предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N);

R^1 представляет собой H, -L-#1, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 представляет собой -L-#1, H, -MOD, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой -L-#1, H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-#1, -MOD или необязательно замещенную алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, предпочтительно C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-Алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH((CH_2CH_2O)_{1-20}H)$-группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$,

$-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH, (причем „алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-#1, H, -MOD, NH_2, NO_2, галоген (в частности F, Cl, Br), -CN, CF_3, $-OCF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2F$, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-OY^3$,

-SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген (в частности F, Cl, Br),

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или -$(CH_2)_{0-2}$-(HZ^2), причем HZ^2 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S (предпочтительно оксетан), причем каждая из этих групп может быть замещена -OH, CO_2H или NH_2 или -L-#1;

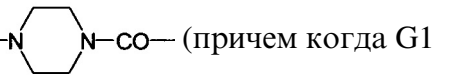
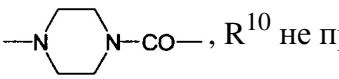
причем один или ни одного из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4 R^5, R^8 и R^{10} представляют собой -L-#1 (или, в случае R^8, содержит),

L представляет собой линкер, и #1 представляет собой связь со связующим или его производным,

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

причем -MOD представляет собой -$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

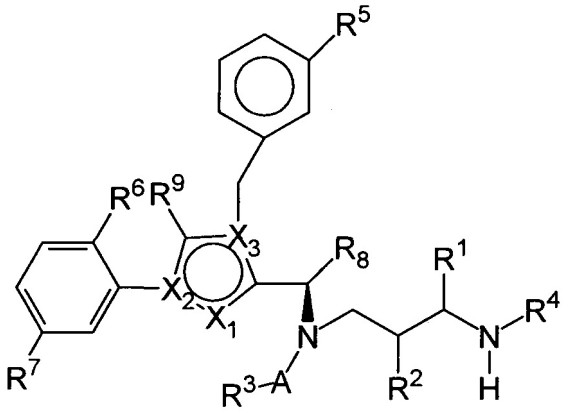
n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y-, -NR^yCO-, $CONR^y$, -NR^yNR^y-, -SO2NR^YNR^Y-, -$CONR^yNR^y$-, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также их соли, сольваты или соли сольватов.

Формула (II):



(II),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

R^1 представляет собой H, -L-#1, или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} Алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил.

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой H, -L-#1, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, -L-#1, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2

или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$

арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой необязательно замещенную алкил-, арил-, гетероарил-гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(Алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также их соли, сольваты или соли сольватов.

Путем замещения атома водорода при R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 или R^8 или при

пирролидиновом кольце (R^{10}), образованном R^2 и R^4, образом, известным специалистам в данной области техники, соединение Формулы (IIa) или (II), в котором ни один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4 R^5, R^8 и R^{10} не представляет собой -L-#1, может быть присоединено к линкеру. Это обеспечивает конъюгаты Формулы (IIa) или (II), в которых один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8 или R^{10} представляет собой -L-#1, L представляет собой линкер, и #1 представляет собой связь со связующим или его производным. Если ингибитор KSP согласно Формуле (IIa) или (II) объединяется со связующим, один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8 или R^{10}, таким образом, представляет собой -L-#1, причем L представляет собой линкер, и #1 представляет собой связь со связующим или его производным. То есть, в случае конъюгатов, один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8 и R^{10} представляет собой -L-#1, причем -L-#1 присоединяется к связующему, например, антителу. Особенно предпочтительно один из заместителей R^1 и R^3 представляет собой -L-#1. Связующее предпочтительно представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное моноклональное антитело или его антиген-связывающий фрагмент, в частности анти-TWEAKR антитело или его антиген-связывающий фрагмент, или анти-EGFR антитело или его антиген-связывающий фрагмент. Особенно предпочтительным является анти-TWEAKR антитело, которое специфически связывается с

аминокислотой D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), в частности анти-TWEAKR антитело TPP-2090, или анти-EGFR антитело Цетуксимаб или Нимотузумаб.

Вместо -L-#1 группа -L-#3 также может присутствовать в соединении, причем L представляет собой линкер, и #3 представляет собой реакционноспособную группу для связывания со связующим или его производным. Соединения, содержащие -L-#3, представляют собой реакционноспособные соединения, которые реагируют со связующим или его производным. #3 предпочтительно представляет собой группу, которая реагирует с амино- или тиольной группой с образованием ковалентной связи, предпочтительно с цистеиновым остатком в белке. Цистеиновый остаток в белке может, конечно, присутствовать естественным образом в белке, может быть введен биохимическими способами или, предпочтительно, может быть получен путем предварительного восстановления дисульфидов связующего.

Особенно предпочтительными являются соединения Формулы (IIa) или (II), в которой заместители R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^{10} представляют собой -L-#1, и в которой

X^1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N;

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

в частности те, в которых

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N.

Особенно предпочтительными являются соединения, в которых X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N.

A предпочтительно представляет собой CO (карбонил).

R^1 предпочтительно представляет собой -L-#1, H, -COOH, $-CONHNH_2$, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-CONZ''(CH_2)_{1-3}NH_2$ и $-CONZ''CH_2COOH$, причем Z'' представляет собой H или NH_2.

R^2 и R^4 предпочтительно представляют собой H, -L-#1, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой H или -L-#1.

R^3 предпочтительно представляет собой -L-#1 или C_{1-10}-алкил-, который необязательно может быть замещен -OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, O-CO-алкилом, O-CO-NH-алкилом, NH-CO-алкилом, NH-CO-NH-алкилом, $S(O)_n$-алкилом, SO_2-NH-алкилом, NH-алкилом, N(алкилом)$_2$, или NH_2 (причем алкил предпочтительно представляет собой C_{1-3} алкил).

R^5 предпочтительно представляет собой -L-#1, H или F.

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой предпочтительно H, (необязательно фторированный) C_{1-3}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-4}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-4}-алкинил, гидрокси или галоген.

R^8 предпочтительно представляет собой разветвленную C_{1-5}-алкильную группу, в частности группу формулы $-C(CH_3)_2-(CH_2)_{0-2}-R_y$, причем R_y представляет собой -H, -OH, CO_2H, NH_2 или -L-#1. Особенно предпочтительной является группа формулы $-C(CH_3)_2-(CH_2)-R_y$, причем R_y представляет собой -H или -L-#1.

R^9 предпочтительно представляет собой H или F.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы (IIa) или (II), в которых ни один или один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8 и R^{10} представляет собой -L-#1, и

в которых

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N;

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

A представляет собой CO (карбонил);

R^1 представляет собой H, -COOH, $-CONHNH_2$, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-CONZ''(CH_2)_{1-3}NH_2$ и $-CONZ''CH_2COOH$, причем Z'' представляет собой H или NH_2;

R^2 и R^4 представляют собой H, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH2-, причем R^{10} представляет собой H или -L-#1,;

R^3 представляет собой фенильную группу, которая может быть моно- или полизамещенной галогеном (в частности F) или необязательно фторированным C_{1-3} алкилом, или представляет собой необязательно фторированную C_{1-10}-алкильную

группу, которая может быть необязательно замещена $-OY^4$, $-SY^4$, $-O-CO-Y^4$, $-O-CO-NH-Y^4$, $NH-CO-Y^4$, $-NH-CO-NH-Y^4$, $S(O)_n-Y^4$ (причем n равно 0, 1

или 2), $-SO_2-NH-Y^4$, $NH-Y^4$, или $N(Y^4)_2$, причем Y^4 представляет собой H, Фенил (необязательно моно- или полизамещенный галогеном (в частности F) или необязательно фторированным C_{1-3} алкилом), или алкил (причем алкильная группа может быть замещена -OH, -COOH, и/или $-NHCO-C_{1-3}$-алкилом, и причем алкил предпочтительно представляет собой C_{1-3} алкил);

причем особенно предпочтительно R^3 может быть замещен -OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, O-CO-алкилом, O-CO-NH-алкилом, NH-CO-алкилом, NH-CO-NH-алкилом, $S(O)_n$-алкилом, SO_2-NH-алкилом, NH-алкилом, $N(алкилом)_2$, или NH_2 (причем алкил предпочтительно представляет собой C_{1-3} алкил);

R^5 представляет собой H или F;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, (необязательно фторированный) C_{1-3}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-4}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-4}-алкинил, гидрокси или галоген;

R^8 представляет собой разветвленную C_{1-5}-алкильную группу; и

R^9 представляет собой H или F.

Кроме того, предпочтительно, когда (сами по себе или в комбинации)

- R^1 представляет собой -L-#1, COOH или H,
- R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-#1 или H, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H или -L-#1,
- A представляет собой CO,
- R^3 представляет собой $-(CH_2)OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2SCH_2CH(COOH)NHCOCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, фенильную группу, которая может быть замещена 1-3 атомами галогена, 1-3 аминогруппами

или 1-3 алкильными группами (которые необязательно могут быть галогенированы), или представляет собой -L-#1,

- R^5 представляет собой -L-#1 или H,
- R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, C_{1-3}-алкил или галоген, в частности R^6 и R^7 представляют собой F;
- R^8 представляет собой C_{1-4}-алкил (предпочтительно трет.-бутил); и/или
- R^9 представляет собой H,
- причем один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^{10} представляет собой -L-#1.

Кроме того, согласно настоящему изобретению, предпочтительно, когда

- R^1 представляет собой -L-#1, COOH или H,
- R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-#1 или H, или R^2 и R^4

вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H или -L-#1,

- A представляет собой CO,

- R^3 представляет собой $-(CH_2)OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2SCH_2CH(COOH)NHCOCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, фенильную группу, которая может быть замещена 1-3 атомами галогена, 1-3 аминогруппами или 1-3 алкильными группами (которые могут быть необязательно галогенированы), или представляет собой -L-#1,

- R^5 представляет собой -L-#1 или H,

- R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, C_{1-3}-алкил или галоген, в частности R^6 и R^7 представляют собой F;

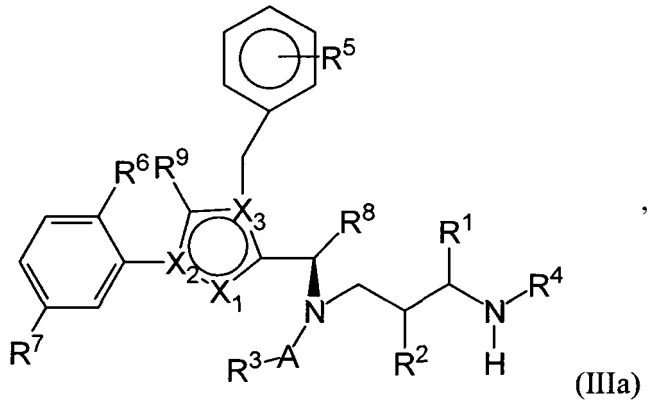
- R^8 представляет собой C_{1-4}-алкил (предпочтительно трет.-бутил); и

- R^9 представляет собой H,

- причем заместители R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^{10} представляют собой -L-#1.

Другие особенно предпочтительные соединения имеют следующую Формулу (IIIa) или (III):

Формулы (IIIa):



(IIIa)

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

(причем предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N);

R^1 представляет собой H, -L-Связующее, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или -

$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, -COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH или -(CO-NH-CHY^4)$_{1-3}$COOH; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

R^2 представляет собой H, -L-Связующее, -MOD, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил,

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^4 представляет собой H, -L-Связующее, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой -L-Связующее, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-Связующее, -MOD, или необязательно замещенную алкил-, циклоалкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-Гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $S(O)_n$-алкильными группами, 1-3

-SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NHCOCH_3)Z'$, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NH_2)Z'$, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-Связующее, H, NH_2, NO_2, галоген (в частности F, Cl, Br), -CN, CF_3, -OCF_3, -CH_2F, -CH_2F, SH или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, -OY^3, -SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

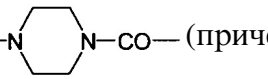
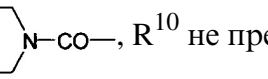
R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген (в частности F, Cl, Br),

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или -$(CH_2)_{0-2}$-(HZ^2), причем HZ^2 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем каждая из этих групп может быть замещена -OH, CO_2H или NH_2 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ;

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

причем -MOD представляет собой -$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем когда G1 -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

N равно 0 или 1;

O равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y-, -NR^yCO-, $CONR^y$-, -NR^yNR^y, -SO2NR^yNR^y-, -$CONR^yNR^y$-, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-Алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон,

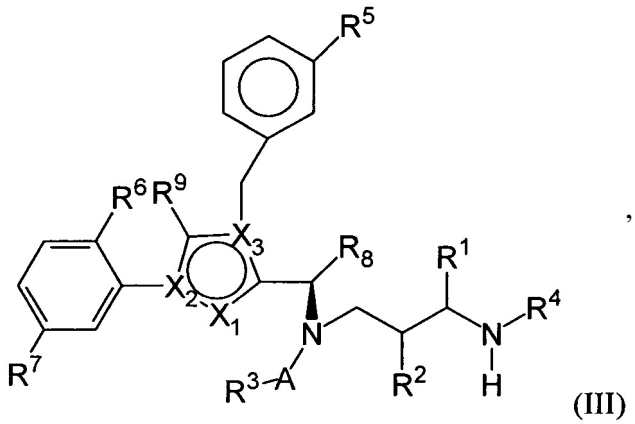
сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, -$NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно содержит по меньшей мере одну группу -COOH;

а также их соли, сольваты или соли сольватов.

В случае конъюгатов связующего и ингибиторов KSP Формулы (IIIa), самое большее один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8 и R^{10} (альтернативно одному из приведенных выше условий) может представлять собой -L-связующее, причем L представляет собой линкер, и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее или

его производное, причем связующее необязательно может быть присоединено к множеству молекул активного соединения.

Формулы (III):



(III)

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C, или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N, или X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C, или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

R1 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, -NHY^3, -OY^3, -SY^3, галоген, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH2, -$(CH_2CH_2O)_{0-3}$-$(CH_2)_{0-3}Z'$, или -$CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-$CH(NH_2)$COOH или -(CO-$NH-CHY^4)_{1-3}$COOH; причем W представляет собой H или OH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}Z$, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет

собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или необязательно замещенную Алкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными

группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем L представляет собой линкер, и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее или его производное, причем связующее необязательно может быть присоединено к множеству молекул активного соединения,

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил,

(необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

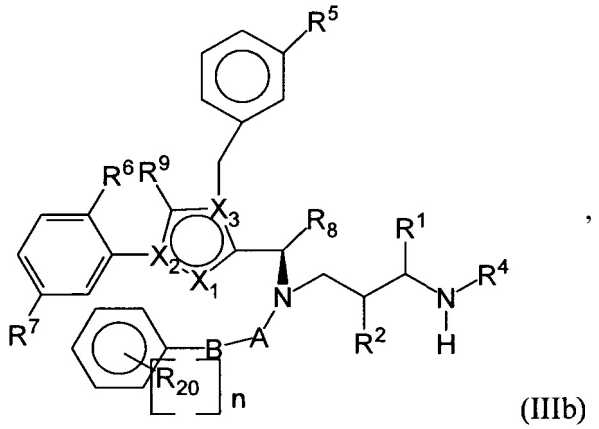
R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также их соли, сольваты или соли сольватов.

Кроме того, предпочтительными согласно настоящему изобретению являются следующие ингибиторы KSP и их конъюгаты со связующим:

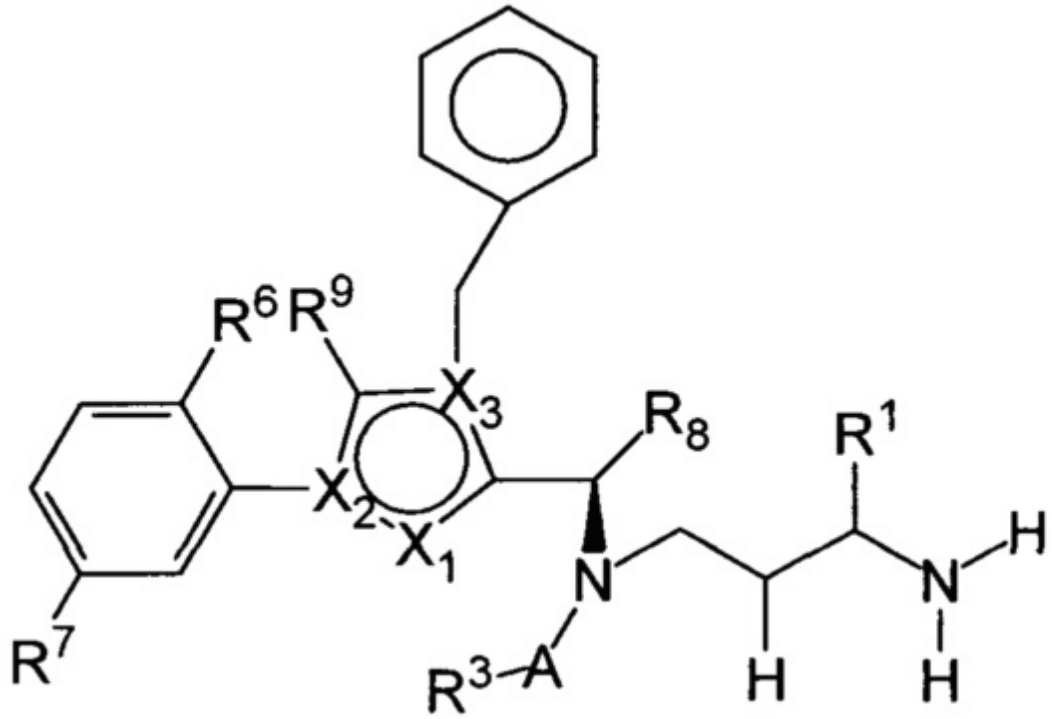
Формулы (IIIb):



(IIIb)

причем X_1, X_2, X_3 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III) (где предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N), R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 и R^9 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III), A представляет собой CO, B представляет собой простую связь, -O-CH_2- или -CH_2-O-, и R^{20} представляет собой NH_2, F, CF3, или CH_3, и n равно 0, 1 или 2.

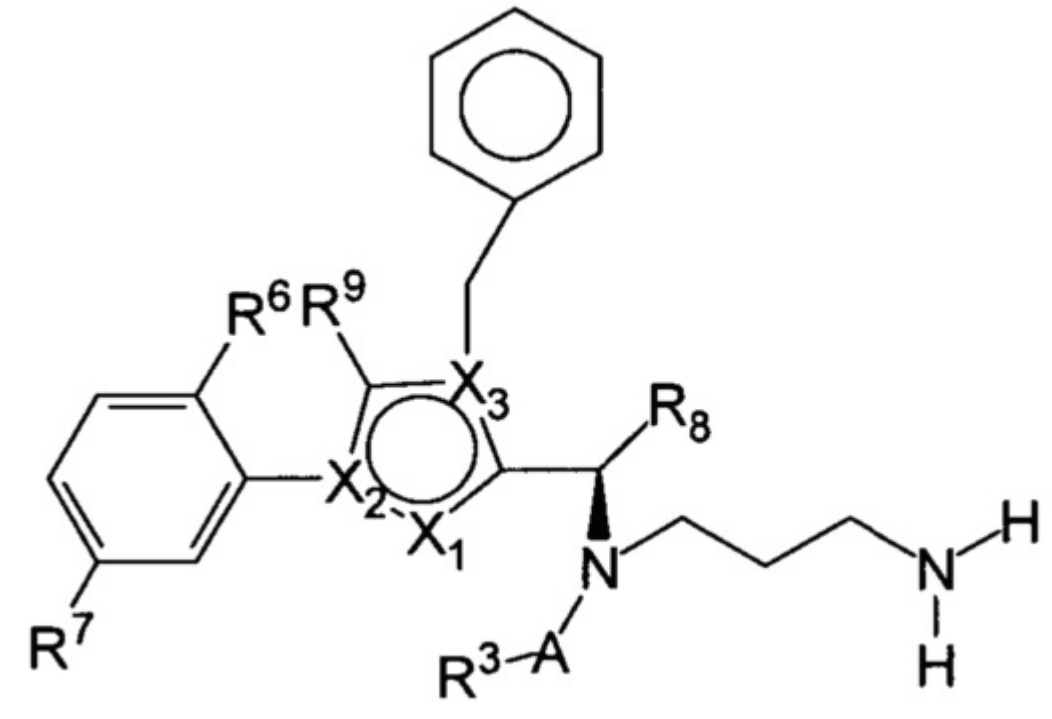
Формулы (IIIc):



(IIIc),

причем X_1, X_2, X_3 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III) (где предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N), A, R^1, R^3, R^6, R^7, R^8, и R^9 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III), причем A предпочтительно представляет собой CO, и R^3 представляет собой $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, CH(CH3)OH или $CH(CH_3)OCH_3$.

Формулы (IIId):

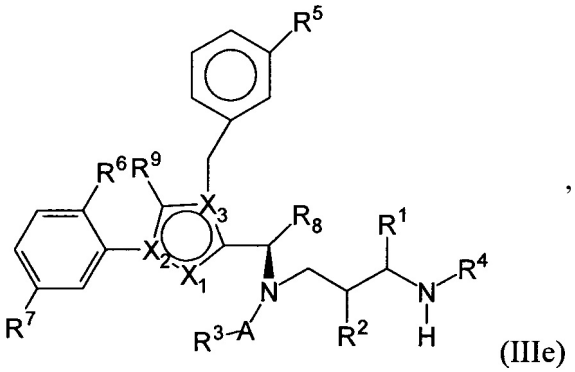


(IIId),

причем X_1, X_2, X_3 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III)

(где предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N), A, R^3, R^6, R^7, R^8 и R^9 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III), причем A предпочтительно представляет собой CO, и R^3 представляет собой $-CH_2-S_x-(CH_2)_{0-4}-CHY^5-COOH$, причем x равно 0 или 1, и Y^5 представляет собой H или NHY^6, причем Y^6 представляет собой H или $-COCH_3$.

Формула (IIIe):



(IIIe)

в которой X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N, A, R^3, R^6, R^7, R^8 и R^9 имеют такие же значения, как указано для Формулы (IIIa) или (III), и R^1 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ.

Кроме того, предпочтительно, когда в соединениях Формулы (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) и (IIIe) (сами по себе или в комбинации):

- Z представляет собой Cl или Br;

- R^1 представляет собой $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой $-CO-NY^1Y^2$, причем Y^2 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^1 представляет собой H, NH2, или $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2Z'$, и Z' представляет собой -COOH;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, и Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$, и один из радикалов Y^4 представляет собой изо-пропил, а другой представляет собой $-(CH_2)_3-NHCONH_2$;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$, и один из радикалов Y^4 представляет собой $-CH_3$, а другой представляет собой $-(CH_2)_3-NHCONH_2$;

- Y^4 представляет собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил;

- По меньшей мере один радикал из Y^4 выбирается из изо-пропила или $-CH_3$.

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой -CH_2CH_2Z', Z' представляет собой -$CONHCHY^4COOH$, и Y^4 представляет собой необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

- Y^4 представляет собой аминобензил;

- R^2 представляет собой -$(CH_2)_{0-3}Z$, и Z представляет собой -SY^3;

- R^4 представляет собой -CO-CHY^4-NHY^5, и Y^5 представляет собой H;

- R^4 представляет собой -CO-CHY^4-NHY^5 и Y^5-CO-CHY^6-NH_2;

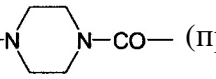
- Y^4 представляет собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6} алкил.

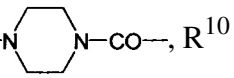
Кроме того, предпочтительно, когда R^1, R^2 или R^3 в Формуле (IIa) или (IIIa) представляют собой -MOD, в частности когда R^4 представляет собой -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ (в частности когда -L представляет собой расщепляемый линкер, который отщепляется непосредственно при -N-R^4 или -N-L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, так что R^4 или L замещается на H).

Особенно предпочтительно R^3 представляет собой -MOD, и R^1 или R^4 представляют собой -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ,

причем -MOD представляет собой -$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем

когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

n равно 0 или 1;

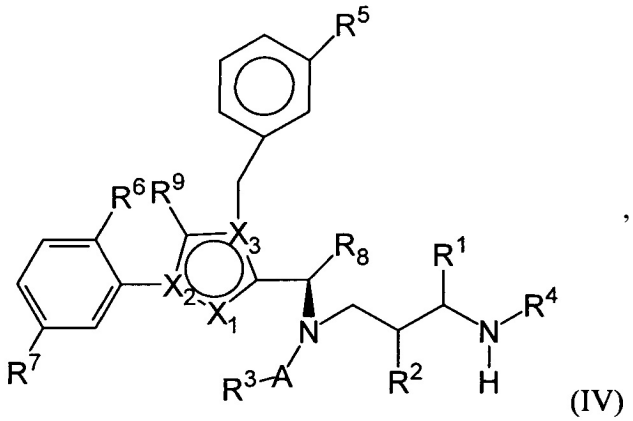
o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y-, -NR^yCO-, $CONR^y$-, -NR^yNR^y, -SO2NR^yNR^y-, -$CONR^yNR^y$-, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно содержит по меньшей мере одну группу -COOH;

Особенно предпочтительно группа -MOD содержит (предпочтительно концевую) -COOH- группу, например, в бетаиновой группе. Предпочтительно группа -MOD имеет

Формулу $-CH_2-S_x-(CH_2)_{0-4}-CHY^5-COOH$, где x равно 0 или 1, и Y^5 представляет собой H или NHY^6, причем Y^6 представляет собой H или $-COCH_3$.

Другие особенно предпочтительные соединения имеют следующую Формулу (IV):



(IV)

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N;

R1 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный

C_{1-6} алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, необязательно замещенную алкил-, арил-, гетероарил- гетероалкил-, гетероциклоалкил-группу, или $-CH_2-S_x-(CH_2)_{0-4}-CHY^5-COOH$, причем x равно 0 или 1, и Y^5 представляет собой H или NHY^6, причем Y^6 представляет собой H или $-COCH_3$, предпочтительно -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

(причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем L представляет собой линкер, и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее или его производное, причем связующее необязательно может быть присоединено к множеству молекул активного соединения,

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также их соли, сольваты или соли сольватов;

при условии, что R^1, R^2 и R^4 одновременно не представляют собой H.

Кроме того, предпочтительно, когда в Формуле (IIa), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), или (IV) (сами по себе или в комбинации):

- Z представляет собой Cl или Br;

- R^1 представляет собой $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой $-CO-NY^1Y^2$, причем

Y^2 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^1 представляет собой H, NH2, или $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2Z'$, и Z' представляет собой -COOH;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, и Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$, и один из Y^4 представляет собой изо-пропил, а другой представляет собой $-(CH_2)_3-NHCONH_2$;

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$, и один из Y^4 представляет собой $-CH_3$, а другой представляет собой $-(CH_2)_3-NHCONH_2$;

- Y^4 представляет собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил;

- По меньшей мере один из Y^4 выбирается из изо-пропила или $-CH_3$.

- Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-CONHCHY^4COOH$, и Y^4 представляет собой необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

- Y^4 представляет собой аминобензил;

- R^2 представляет собой $-(CH_2)_{0-3}Z$, и Z представляет собой $-SY^3$;

- R^4 представляет собой $-CO-CHY^4-NHY^5$, и Y^5 представляет собой H;

- R^4 представляет собой $-CO-CHY^4-NHY^5$, и Y^5 представляет собой $-CO-CHY^6-NH_2$;

- Y^4 представляет собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил.

Кроме того, предпочтительными являются соединения Формул (IIa), (II), (III), (IIIa) или (IV),

В которых

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

(причем предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N);

R^1 представляет собой H, -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 представляет собой H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой H;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, -MOD или необязательно замещенную алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, предпочтительно C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(Алкил)$_2$ группами, 1-3 $-NH((CH_2CH_2O)_{1-20}H)$-группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3

представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$,

причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH, (причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой H, -MOD, NH_2, NO_2, галоген (в частности F, Cl, Br), -CN, CF_3, $-OCF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2F$, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$, или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген (в частности F, Cl, Br),

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, или (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил;

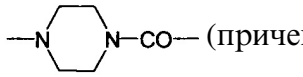
причем один или ни один из заместителей R^1 и R^3 не представляет собой -L-#1-L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ,

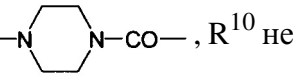
L представляет собой линкер, и #1 представляет собой связь со связующим или его производным, и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее,

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

причем -MOD представляет собой $-(NR^{10})_n-(G1)_o-G2-H$, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем

когда G1 представляет собой -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, $-NR^y$, $-NR^yCO-$, $CONR^y-$, $-NR^yNR^y$, $-SO2NR^yNR^y-$, $-CONR^yNR^y-$, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил, или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, $-CR^x=N-O-$ (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$,

$NH\text{-}CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также их соли, сольваты или соли сольватов.

Кроме того, предпочтительными являются соединения Формулы (IIa), (II), (III), (IIIa) или (IV), в которых

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N;или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой C;

(причем предпочтительно X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой N);

R^1 представляет собой H, -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO\text{-}NY^1Y^2$, или $-CO\text{-}OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}\text{-}(CH_2)_{0-3}Z'$ (например, $-(CH_2)_{0-3}Z'$), или $-CH(CH_2W)Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)COOH$ или $-(CO\text{-}NH\text{-}CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH,

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 представляет собой H, $-CO\text{-}CHY^4\text{-}NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$,

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO\text{-}NY^1Y^2$, или $-CO\text{-}OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6} алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил, и Y^5 представляет собой H или $-CO\text{-}CHY^6\text{-}NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой H,

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, -MOD или необязательно

замещенную алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, предпочтительно C_{1-10}-алкил-, C_{6-10}-арил- или C_{6-10}-аралкил-, C_{5-10}-гетероалкил-, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арил- или C_{5-10}-гетероциклоалкил-группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(Алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH($(CH_2CH_2O)_{1-20}$H)-группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}$Z группами, причем Z

представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}$Z', и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NHCOCH_3)$Z', -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NH_2)$Z', или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH, (причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой H, -MOD, NH_2, NO_2, галоген (в частности F, Cl, Br), -CN, CF_3, -OCF_3, -CH_2F, -CH_2F, SH или -$(CH_2)_{0-3}$Z, причем Z представляет собой -H, -OY^3, -SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^1Y^2, или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, или -$(CH_2)_{0-3}$Z', и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H или галоген (в частности F, Cl, Br),

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил;

причем один или ни одного из заместителей R^1 и R^3 представляет собой -L-#1 или -L-СВЯЗУЮЩЕЕ,

L представляет собой линкер, и #1 представляет собой связь со связующим или его производным, и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее,

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

причем -MOD представляет собой -CH_2-S_x-$(CH_2)_{0-4}$-CHY^5-COOH, причем x равно 0 или 1, и Y^5 представляет собой H или NHY^6, причем Y^6 представляет собой H или -$COCH_3$,

а также их соли, сольваты или соли сольватов.

Кроме того, предпочтительными являются следующие соединения, которые необязательно могут присутствовать вместе с кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота. Эти соединения могут быть присоединены через положения, соответствующие положениям R^1, R^2, R^3 R^4, R^5, R^8 и R^{10}, в частности R^1 и R^3, посредством линкера к связующему (причем атом водорода замещается на линкер):

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид;

(2S)-2-амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]-N-метилбутанамид(1:1);

N-(3-Аминопропил)-N-{(1S)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}ацетамид.

(15S,19R)-15-Амино-19-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-18-гликолоил-20,20-диметил-14-оксо-4,7,10-триокса-13,18-диазагенэйкозан-1-овая кислота;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-валил-N^5-карбамоил-L-орнитин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-аланил-N^5-карбамоил-L-орнитин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-4-амино-L-фенилаланин;

N-{(1R)-1-[1-(3-аминобензил)-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-N-(3-аминопропил)-2-гидроксиацетамид(1:1);

(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутановая кислота;

N-[(3S)-3-амино-4-гидразино-4-оксобутил]-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид(1:1);

N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-N-[(3S)-3,4-диаминобутил]-2-гидроксиацетамид(1:1);

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланин;

(2S)-2-амино-N-(2-аминоэтил)-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутанамид(2:1);

(1-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}гидразино)уксусная кислота;

N-[3-Амино-2-(сульфанилметил)пропил]-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамидгидрохлорид(1:1);

4-амино-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}бензамид(2:1);

N-{3-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил)(гликолоил)амино]пропил}-N5-карбамоил-L-орнитинамид(1:1);

L-валил-N-{3-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]пропил}-N5-карбамоил-L-орнитинамид(1:1);

L-валил-N-{3-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]пропил}-N5-карбамоил-L-орнитинамид(1:1);

N-(3-Аминопропил)-N-{(1S)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид;

S-(1-{2-[(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)амино]этил}-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-L-цистеин;

S-[1-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин:

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-аланил-N-[4-(3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)фенил]-N^5-карбамоил-L-орнитинамид;

S-(1-{2-[(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)амино]этил}-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-L-цистеин;

S-[1-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-аланил-N-[4-(3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)фенил]-N^5-карбамоил-L-орнитинамид;

S-(1-{2-[(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)амино]этил}-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-L-цистеин;

N-[6-(3-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)гексаноил]-L-валил-N^5-карбамоил-L-омитил-N^6-{(2S)-2-амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-L-лизин;

S-[1-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

S-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-L-цистеин;

S-{1-[6-(2-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}гидразино)-6-оксогексил]-2,5-диоксопирролидин-3-ил}-L-цистеин;

N-[19-(3(R/S)-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)-17-оксо-4,7,10,13-тетраокса-16-азанонадекан-1-оил]-R/S-{2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}гомоцистеин;

S-{(3R/S)-1-[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]-2,5-диоксопирролидин-3-ил}-L-цистеин;

N-[19-(3(R/S)-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)-17-оксо-4,7,10,13-тетраокса-16-азанонадекан-1-оил]-R/S-{2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}гомоцистеин;

S-[(3R/S)-1-(2-{[6-({2-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)гексаноил]амино}этил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

S-{1-[2-({[(1R,3S)-3-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)циклопентил]карбонил}амино)этил]-2,5-диоксопирролидин-3-ил}-L-цистеин;

S-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-L-цистеин;

N^6-(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-D-аланил)-L-лизин;

N^6-(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)-N^2-{N-[6-(3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)гексаноил]-L-валил-L-аланил}-L-лизин;

N-[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]-L-глутамин;

N^6-(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)-L-лизин;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}ацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-метоксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2,4-дифторобензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-4-метилбензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-этоксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-3,3,3-трифторпропанамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-фторбензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}ацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-(трифторметил)бензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-этоксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-этоксиацетамид

(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутановая кислота;

(2S)-2-амино-N-(2-аминоэтил)-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутанамид;

4-[(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)амино]-3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

4-[(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)амино]-2-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-L-серин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-L-аланин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}глицин;

N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-метилбензамид;

N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-(метилсульфанил)бензамид;

(2S)-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксипропанамид;

N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-(метилсульфанил)ацетамид;

(2S)-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)- 1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксипропанамид;

Метил-4-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-4-оксобутаноат;

4-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-4-оксобутановая кислота;

(2R)-22-[(3R/S)-3-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил]-2-[({2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}сульфанил)метил]-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-диазадокозан-1-овая кислота;

4-амино-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}бензамид;

N-Ацетил-S-{2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}-L-цистеин;

N-Ацетил-S-[2-([3-(L-аланиламино)пропил]{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино)-2-оксоэтил]-L-цистеин;

(2S)-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}тетрагидрофуран-2-карбоксамид;

3-({2-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}сульфанил)пропановая кислота;

S-{2-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}гомоцистеин;

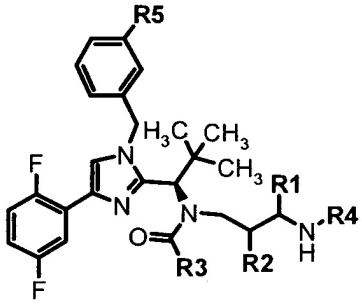
4-амино-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}бензамид;

4-[(2-{[(2R)-2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)-2-карбоксиэтил]амино}-2-оксоэтил)амино]-3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

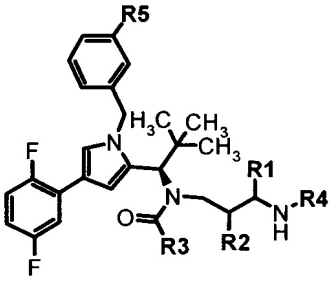
4-[(2-{[(2R)-2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)-2-карбоксиэтил]амино}-2-оксоэтил)амино]-2-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

Особенно предпочтительными согласно настоящему изобретению являются следующие соединения формул V, VI или VII, в которых R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 имеют

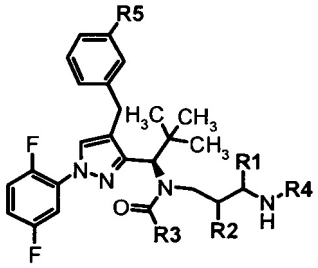
значения, указанные выше (как например, для приведенных выше формул (IIa) или (IIIa)):



Формула V



Формула VI



Формула VII

Особенно предпочтительными являются соединения формул V, VI, VII, в которых R^1, и R^5 представляет собой H или -L-#1; R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-#1 или H, или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H или -L-#1; и R^3 представляет собой CH_2OH, $CH(CH_3)OH$ или -L-#1, причем один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^{10}

представляет собой -L-#1. Особенно предпочтительными являются соответствующие соединения формулы VI.

Линкер

В литературе раскрываются различные пути ковалентного связывания (конъюгации) органических молекул со связующим, как например, антитело (смотрите, например, K.

Lang and J.W. Chin. Chem. Rev. 2014, 114, 4764-4806, M. Rashidian et al. Bioconjugate Chem. 2013, 24, 1277-1294). Предпочтительным согласно настоящему изобретению является конъюгация ингибиторов KSP с антителом через один или более атомов серы или остатков цистеина антитела, которые либо уже присутствуют в виде свободных тиолов, либо образуются путем восстановления дисульфидных мостиков, и/или через одну или более NH группу лизиновых остатков антитела. Однако возможно присоединить ингибитор KSP к антителу через тирозиновые остатки, через глютаминовые остатки, через остатки неприродных аминокислот, через свободные карбоксильные группы или через остатки сахара антитела. Для связывания применяется, так называемый, линкер. Линкеры могут разделяться на группу линкеров, которые расщепляются in vivo, и группу линкеров, которые стабильны in vivo (смотрите L. Ducry и B. Stump, Bioconjugate Chem. 21, 5-13 (2010)). Линкеры, которые расщепляются in vivo, имеют группу, которая может расщепляться in vivo, причем в свою очередь различаются группы, которые химически расщепляются in vivo, и группы, которые ферментативно расщепляются in vivo. "Химически расщепляемый in vivo" или "ферментативно расщепляемый in vivo" означают, что линкер или группы стабильны в системе кровообращения и расщепляются только при или в целевой клетке с химически или ферментативно отличающейся средой (более низкое значение pH; повышенная концентрация глутатиона; присутствие лизосомальных ферментов, таких как катепсин или плазмин, или гликозидазы, такие как, например, β-глюкуронидазы), таким образом, обеспечивая низкомолекулярный ингибитор KSP или его производную. Группами, которые могут химически расщепляться in vivo, в частности, являются дисульфидная, гидразон, ацеталь и аминаль; группами, которые могут ферментативно расщепляться in vivo, являются в частности 2-8-олигопептидная группа, в

частности дипептидная группа или гликозид. Сайты пептидного расщепления раскрываются в Bioconjugate Chem. 2002, 13, 855-869, а также Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 3341-3346, а также Bioconjugate Chem. 1998, 9, 618-626. Сюда относятся, например, валин-аланин, валин-лизин, валин-цитруллин, аланин-лизин и фенилаланин-лизин (необязательно с дополнительной амидной группой).

Линкеры, которые стабильны in vivo, отличаются высокой стабильностью (менее 5% метаболитов через 24 часа в плазме) и не имеют химически или ферментативно расщепляемые группы, упомянутые выше.

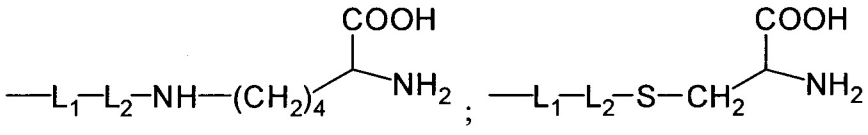
Линкер -L- предпочтительно имеет одну из основных структур (i)-(iv), приведенных далее:

(i)	$-(CO)_m$-SG1-L1-L2-
(ii)	$-(CO)_m$-L1-SG-L1-L2-
(iii)	$-(CO)_m$-L1-L2-
(iv)	$-(CO)_m$-L1-SG-L2

где m равно 0 или 1; SG представляет собой (химически или ферментативно) in vivo расщепляемую группу (в частности, дисульфид, гидразон, ацеталь и аминаль; или 2-8-олигопептидная группа, которая может расщепляться катепсином или плазмином), SG1 представляет собой олигопептидную группу или предпочтительно дипептидную группу, L1 независимо друг от друга представляют собой in vivo стабильные органические группы, и L2 представляет собой связывающую группу для связующего или простую связь. Связывание предпочтительно осуществляется с цистеиновым остатком или лизиновым остатком связующего. Альтернативно связывание может осуществляться с тирозиновым остатком, глутаминовым остатком или неприродной

аминокислотой связующего. Неприродные аминокислоты могут содержать, например, альдегидные или кето группы (как например, формилглицин) или азидные или алкиновые группы (смотрите Lan & Chin, Cellular Incorporation of Unnatural Amino Acids and Bioorthogonal Labeling of Proteins, Chem. Rev. 2014, 114, 4764-4806).

Предпочтительной согласно настоящему изобретению является основная линкерная структура (iii), в частности, когда связующее представляет собой анти-TWEAKR-антитело или анти-EGFR-антитело. Введение конъюгата согласно настоящему изобретению, имеющего основную структуру линкера (iii), и связывание линкера с цистеиновым или лизиновым остатком связующего белка или пептида, посредством метаболизации, приводит к цистеиновым или лизиновым производным приведенных далее формул:



причем L1 в каждом случае присоединяется к низкомолекулярному ингибитору KSP, как например, соединения формул (I), (IIa), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), или (IV).

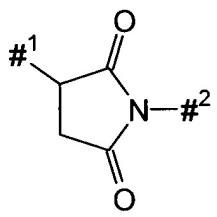
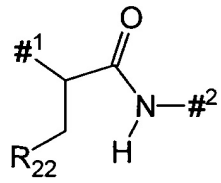
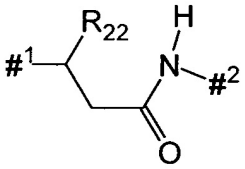
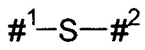
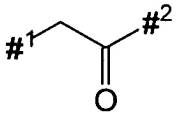
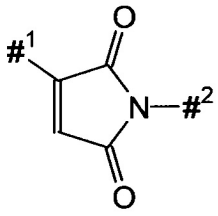
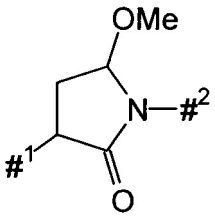
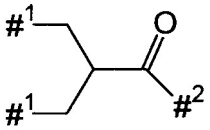
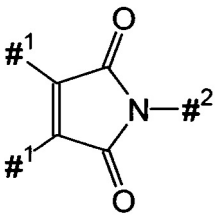
Предпочтительными согласно настоящему изобретению также являются основные структуры линкера (ii) и (iv), в частности при присоединении в положении (iii), в частности когда группа L1 имеет одну из следующих структур:

(a) -NH-$(CH_2)_{0-4}$-$(CHCH_3)_{0-4}$-CHY^5-CO-Y^7, причем Y^5 представляет собой H или NHY^6, причем Y^6 представляет собой H или -$COCH_3$, и Y^7 представляет собой простую связь или -NH-$(CH_2)_{0-4}$-$CHNH_2$-CO-, так что посредством расщепления соответствующей структуры образуется -NH-$(CH_2)_{0-4}$-$(CHCH_3)_{0-4}$-CHY^5-COOH или -NH-$(CH_2)_{0-4}$-$(CHCH_3)$-CHY^5-CO-NH-$(CH_2)_{0-4}$-$CHNH_2$-COOH.

(b) -CH_2-S_x-$(CH_2)_{0-4}$-CHY^5-CO-, где x равно 0 или 1, и Y^5 представляет собой H или NHY^6, причем Y6 представляет собой H или -$COCH_3$, так что посредством расщепления соответствующей структуры образуется -CH_2-S_x-$(CH_2)_{0-4}$-CHY^5-COOH.

Согласно настоящему изобретению предпочтительно, когда L1 в каждом случае представляет собой низкомолекулярный ингибитор KSP, например, соединение формулы (I), (IIa), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), или (IV), в частности в положении R_4. Связующее предпочтительно представляет собой анти-TWEAKR антитело или анти-EGFR антитело.

Если связующее присоединяется к цистеиновой боковой цепи или цистеиновому остатку, L2 предпочтительно образуется из группы, которая реагирует с сульфгидрильной группой цистеина. Сюда относятся галоацетил, малеимид, азиридин, акрилоил, арилирующие соединения, винилсульфон, пиридилдисульфид, TNB-тиол и дисульфид-восстанавливающие агенты. Эти группы в общем реагируют электрофильным образом с сульфгидрильной связью, образуя сульфидный (например, простой тиоэфир) или дисульфидный мостик. Предпочтительными являются стабильные сульфидные мостики. L2 предпочтительно представляет собой

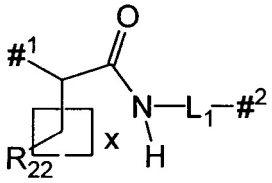
где

$\#^1$ обозначает точку присоединения атома серы связующего,

$\#^2$ обозначает точку присоединения к группе L^1, и

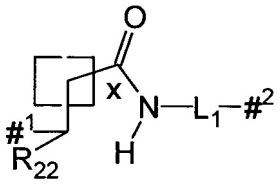
R_{22} представляет собой COOH, COOR, COR, CONHR, $CONR_2$ (R в каждом случае представляет собой C1-3-Алкил), CONH2, предпочтительно COOH.

Особенно предпочтительно L2 представляет собой:



Формула A3

или



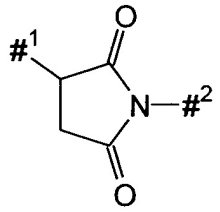
Формула A4

причем $\#^1$ обозначает точку присоединения атома серы связующего, $\#^2$ обозначает точку присоединения к активному соединению, x равно 1 или 2, и R^{22} представляет собой COOH, COOR, COR, CONHR (R в каждом случае представляет собой C1-3-алкил), CONH2, предпочтительно COOH. Предпочтительно, когда x=1, и R^{22} представляет собой COOH.

В конъюгате согласно настоящему изобретению или в смеси согласно настоящему изобретению, связи с цистеиновым остатком связующего присутствуют в количестве,

предпочтительно до 80%, особенно предпочтительно до 90% (в каждом случае на основе общего числа связей линкера со связующим), особенно предпочтительно в виде одной из двух структур формул A3 или A4. Согласно настоящему изобретению структуры формул A3 или A4, как правило, присутствуют вместе, предпочтительно при отношении от 60:40 до 40:60, на

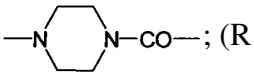
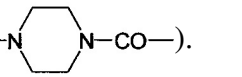
основе числа связей со связующим. Оставшиеся связи тогда присутствуют в виде структуры



Согласно настоящему изобретению L1 предпочтительно имеет Формулу

$\#^1$-$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-$\#^2$, причем

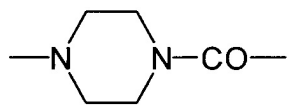
R^{10} представляет собой H, NH_2 или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или ; (R^{10} предпочтительно не представляет собой NH_2, когда G1 представляет собой NHCO или ).

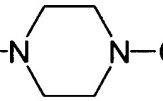
n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

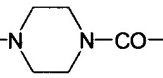
G2 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y-, -NR^yCO-, -C(NH)NR^y-, -$CONR^y$-, -NR^yNR^y-, -SO2NR^yNR^y-, -$CONR^yNR^y$-, (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил,

или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), и/или 3-10-членного, ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, -SO- или -SO2- (предпочтительно ), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота.

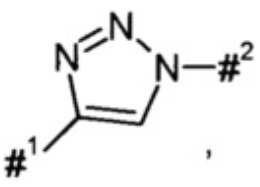
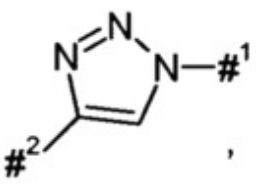
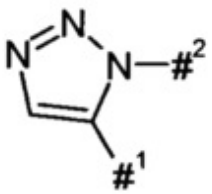
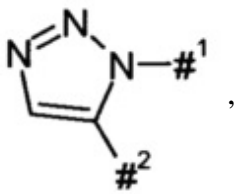
G2 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, -CONHNH-, и 5-10-членного, ароматического или

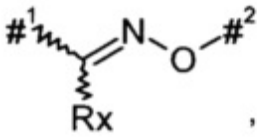
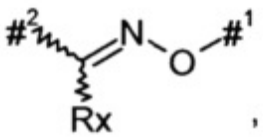
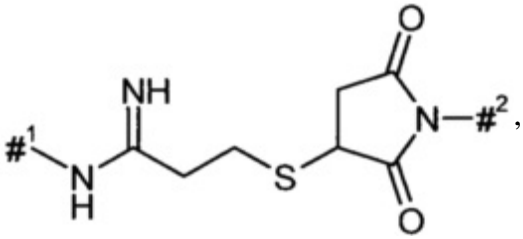
неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или -SO- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

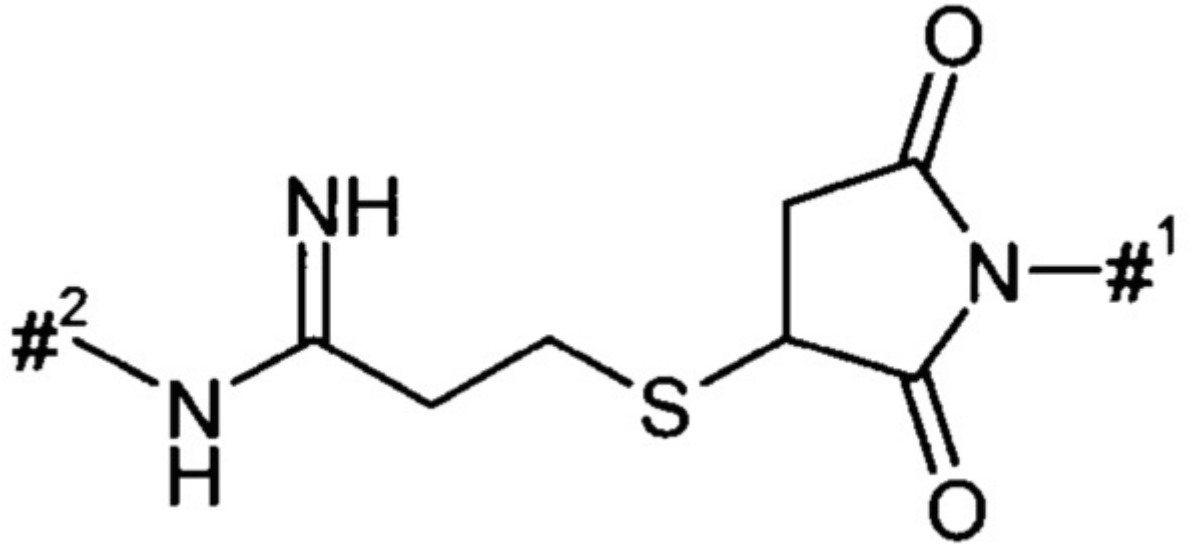
G2 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, -CONHNH-, $-CR^x=N-O-$ (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), и 3-10-членного, например, 5-10-членного, ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов, выбранных из

группы, состоящей из N, O и S, -SO- или -SO2- (предпочтительно ), причем углеводородная цепь, включающая боковые цепи, если присутствует, может быть замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота.

Другими прерывающими группами в G2 предпочтительно являются


,

,

,

,


,

,

,



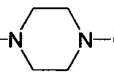
причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил.

Согласно настоящему изобретению #[1] обозначает связь с ингибитором KSP, и #[2] обозначает связь со связывающей группой для связующего (например, L2).

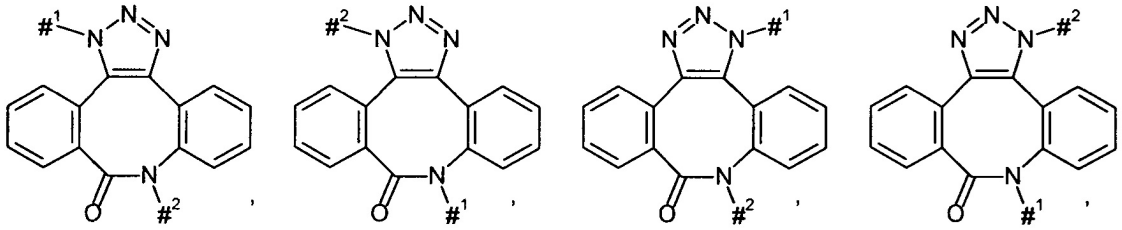
Неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь ариленовых групп и/или неразветвленных и/или разветвленных и/или циклических алкиленовых групп в общем содержит α,ω-двухвалентный алкильный радикал, имеющий соответствующее установленное число атомов углерода. Примерами, которые могут быть упомянуты в качестве предпочтительных, являются: метилен, этан-1,2-диил (1,2-этилен), пропан-1,3-диил (1,3-пропилен), бутан-1,4-диил (1,4-бутилен), пентан-1,5-диил (1,5-пентилен), гексан-1,6-диил (1,6-гексилен), гептан-1,7-диил (1,7-гексилен), октан-1,8-диил (1,8-октилен), нонан-1,9-диил (1,9-нонилен),

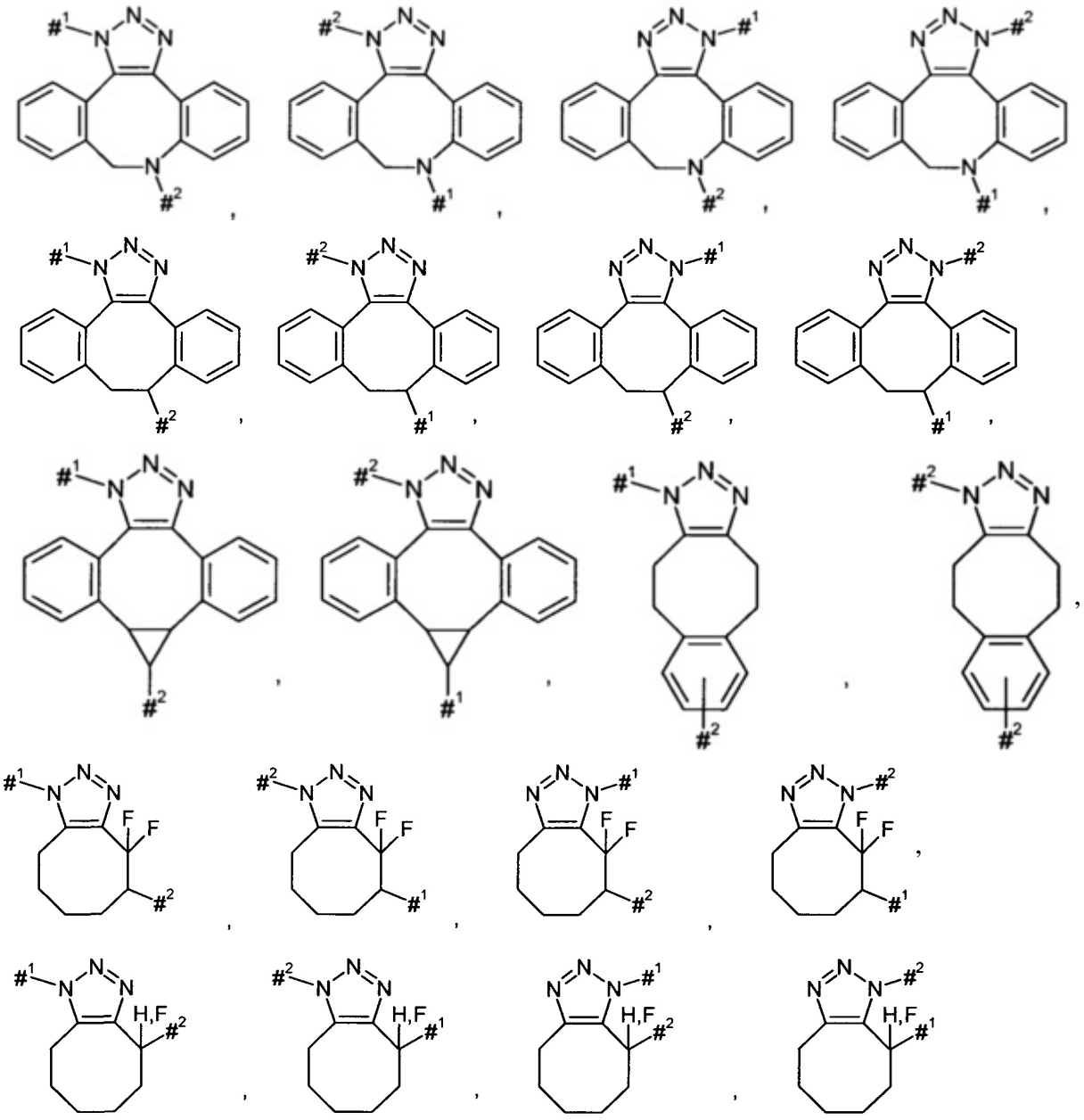
декан-1,10-диил (1,10-децилен). Однако алкиленовые группы в углеводородной цепи также могут быть разветвленными, т.е. один или более атомов водорода неразветвленных алкиленовых групп, упомянутых выше, необязательно могут быть замещены C1-10-алкильными группами, таким образом образую боковые цепи. Углеводородная цепь может, кроме того, содержать циклические алкиленовые группы (циклоалкандиил), как например, 1,4-циклогександиил или 1,3-циклопентандиил. Эти циклические группы могут быть ненасыщенными. В частности, ароматические группы (ариленовые группы), например, Фенилен, могут присутствовать в углеводородной группе. В свою очередь, в циклических алкиленовых группах и ариленовых группах, также, один или более атомов водорода необязательно могут быть замещены C1-10-алкильными группами. Таким образом, образуется необязательно разветвленная углеводородная цепь. Такая углеводородная цепь имеет в общем от 0 до 100 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 50, особенно предпочтительно от 2 до 25 атомов углерода.

Боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем - $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота.

Углеводородная цепь может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, -CONHNH- и 5-10-членного, ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, -SO- или -SO2- (предпочтительно ).

Другими прерывающими группами в G2 предпочтительно являются





Предпочтительно линкер имеет следующую Формулу:

§-(CO)m-L1-L2-§§,

где

m равно 0 или 1;

§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и

§§ обозначает связь со связующим пептидом или белком, и

L1 и L2 имеют значения, приведенные выше.

Особенно предпочтительно L1 имеет Формулу $-NR^{11}B-$, в которой

R^{11} представляет собой H или NH_2;

B представляет собой $-[(CH_2)_x-(X^4)_y]_w-(CH_2)_z-$,

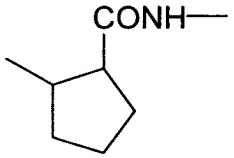
w=0-20;

x=0-5;

x=0-5;

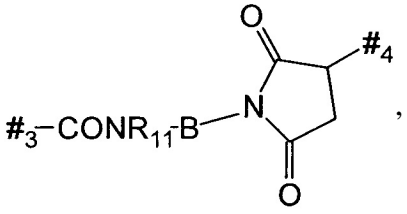
y=0 или 1;

z=0-5; и

X^4 представляет собой -O-, -CONH-, -NHCO- или 

.

Линкер L, который является предпочтительным согласно настоящему изобретению, имеет следующую формулу:



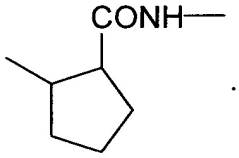
,

в которой
#3 обозначает связь с молекулой активного соединения,
#4 обозначает связь со связующим пептидом или белком,

R^{11} представляет собой H или NH2;

B представляет собой $-[(CH_2)_x-(X^4)_y]_w-(CH_2)_z-$,

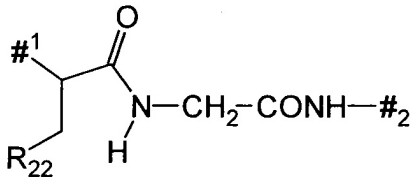
w=0-20;
x=0-5;
y=0 или 1;
z=1-5; и

X^4 представляет собой -O-, -CONH-, -NHCO- или 

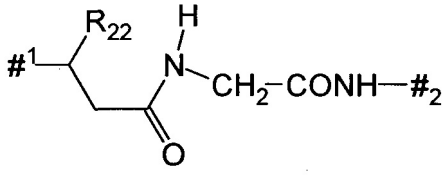
.

Упомянутые выше линкеры особенно предпочтительно находятся в конъюгатах формулы (I) или (II), в которых линкер присоединяется путем замещения атома водорода при R1, или в комбинации с расщепляющим линкером SG1 при R4, т.е. R1 представляет собой -L-#1, или R4 представляет собой -SG1-L-#1, причем #1 обозначает связь со связующим.

Кроме того, предпочтительными согласно настоящему изобретению являются следующие линкеры: В конъюгате согласно настоящему изобретению или в смеси согласно настоящему изобретению, связи с цистеиновым остатком связующего присутствуют в количестве, предпочтительно до 80%, особенно предпочтительно до 90% (в каждом случае на основе общего числа связей линкера со связующим), особенно предпочтительно в виде одной из двух структур формул A5 или A6:



Формула A5



Формула A6

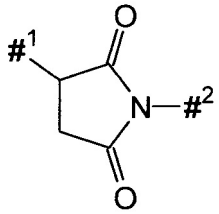
причем

$\#^1$ обозначает точку присоединения к атому серы связующего,

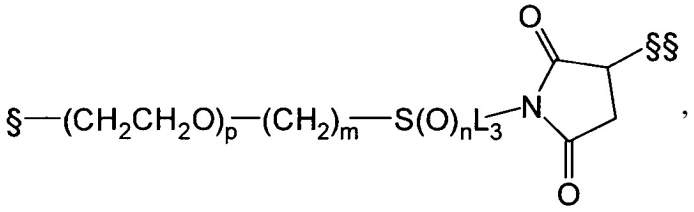
$\#^2$ обозначает точку присоединения к группе L^1, и

R^{22} представляет собой COOH, COOR, COR, CONHR (где R в каждом случае представляет собой C1-3-Алкил), $CONH_2$, предпочтительно COOH.

Согласно настоящему изобретению структуры формул A5 или A6, как правило, присутствуют вместе, предпочтительно при отношении от 60:40 до 40:60, на основе числа связей со связующим. Оставшиеся связи тогда присутствуют в виде структуры



Другие линкеры -L-, присоединенные к цистеиновой боковой цепи или цистеиновому остатку, имеют следующую формулу:



в которой

§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и

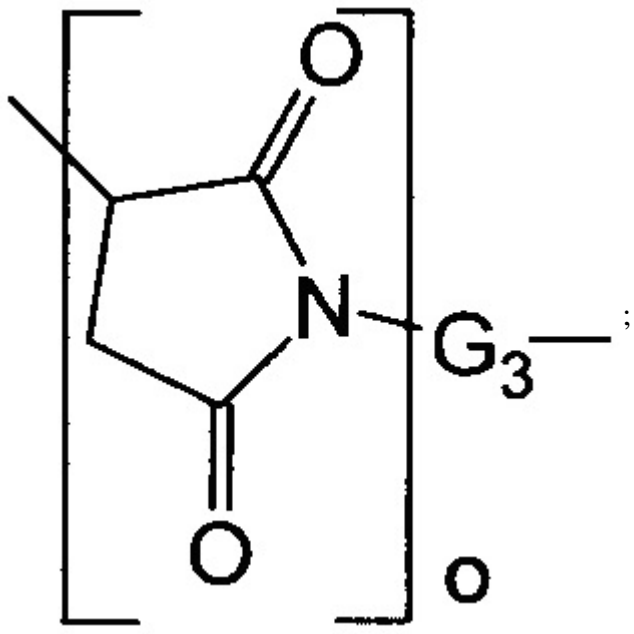
§§ обозначает связь со связующим пептидом или белком,

m равно 0, 1, 2, или 3;

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0-20; и

L3 представляет собой

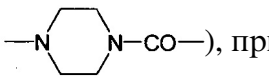


в которой

o равно 0 или 1;

и

G_3 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, -CONHNH- и 3-10-членного (предпочтительно 5-10-членного), ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, -SO- или -SO2- (предпочтительно



), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

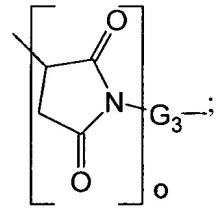
В приведенной выше формуле предпочтительно

m равно 1;

p равно 0;

n равно 0;

и L3 представляет собой



в которой

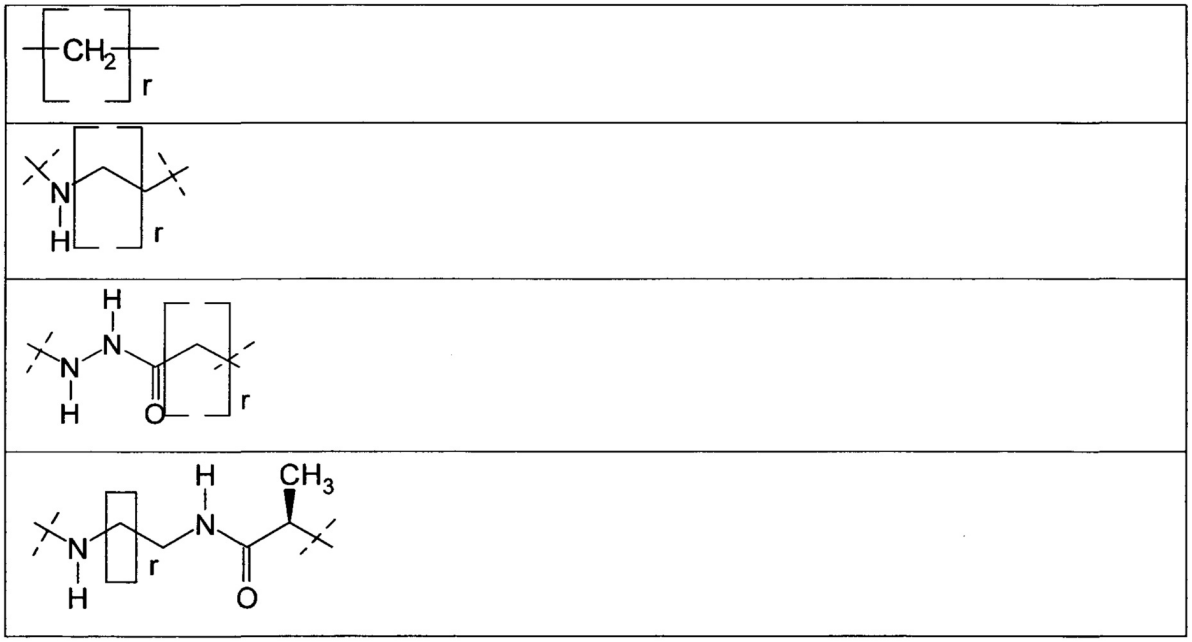
o равно 0 или 1; и

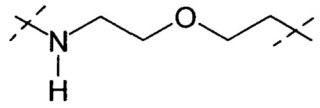
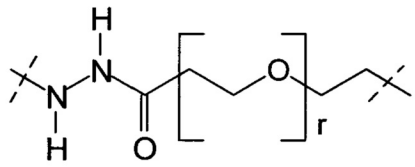
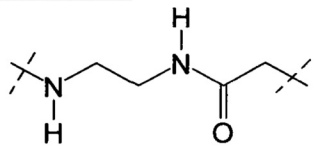
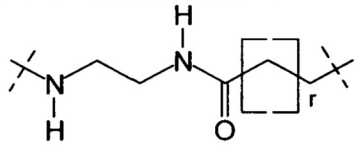
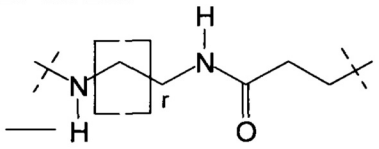
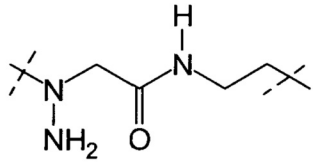
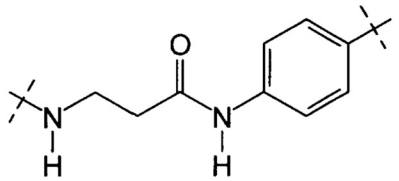
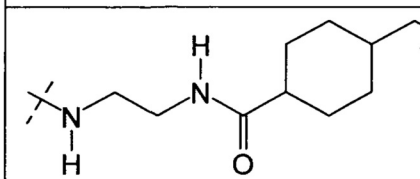
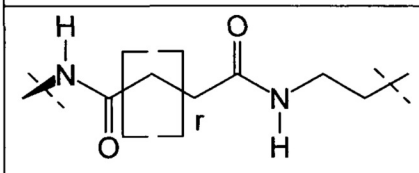
G_3 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_s(CH_2)_t(CONH)_uCH_2CH_2O)_v(CH_2)_w-$, причем

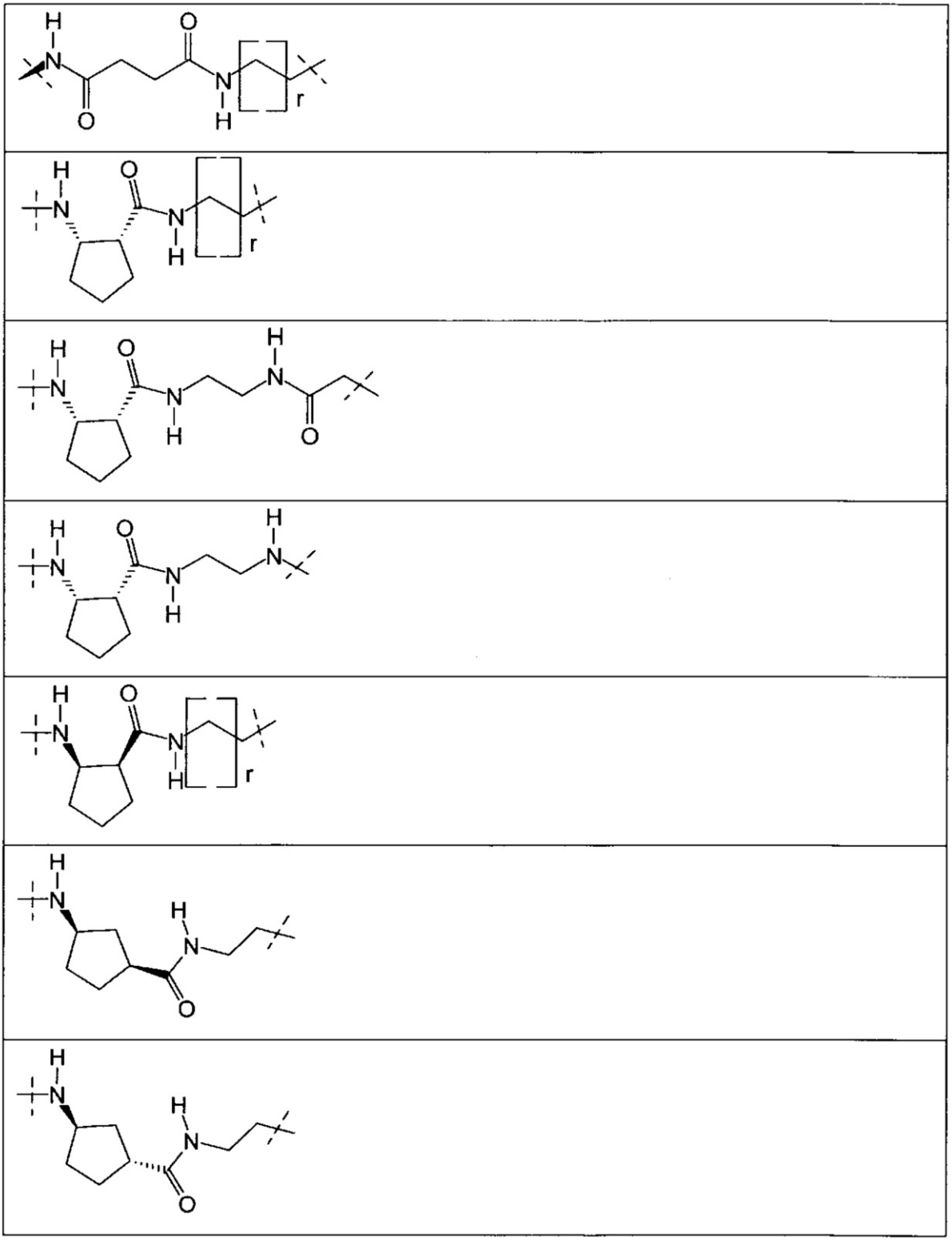
s, t, v и w, в каждом случае, независимо друг от друга представляют собой от 0 до 20, и u равно 0 или 1.

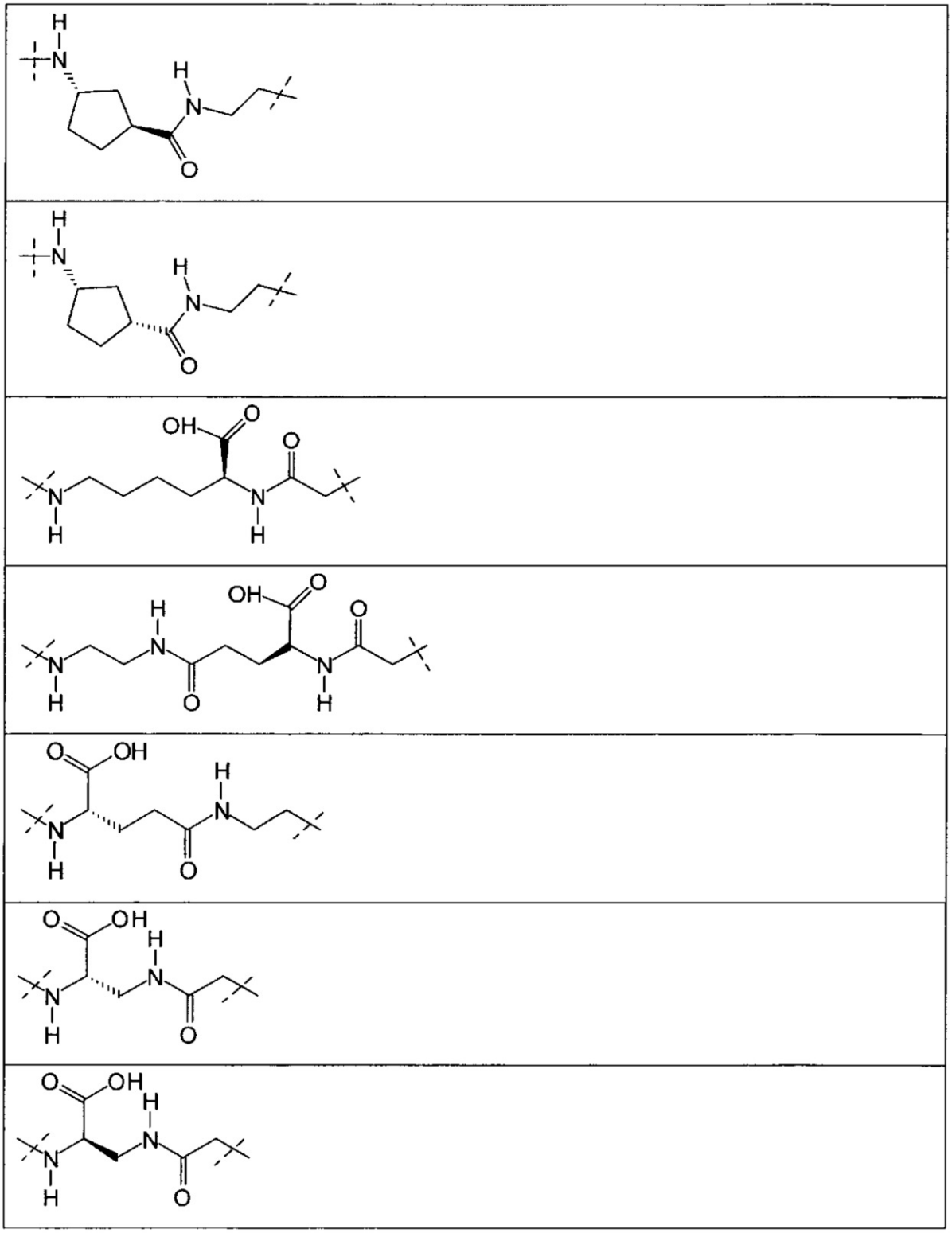
Предпочтительно группами L1 в вышеуказанной формуле §-(CO)m-L1-L2-§§ являются

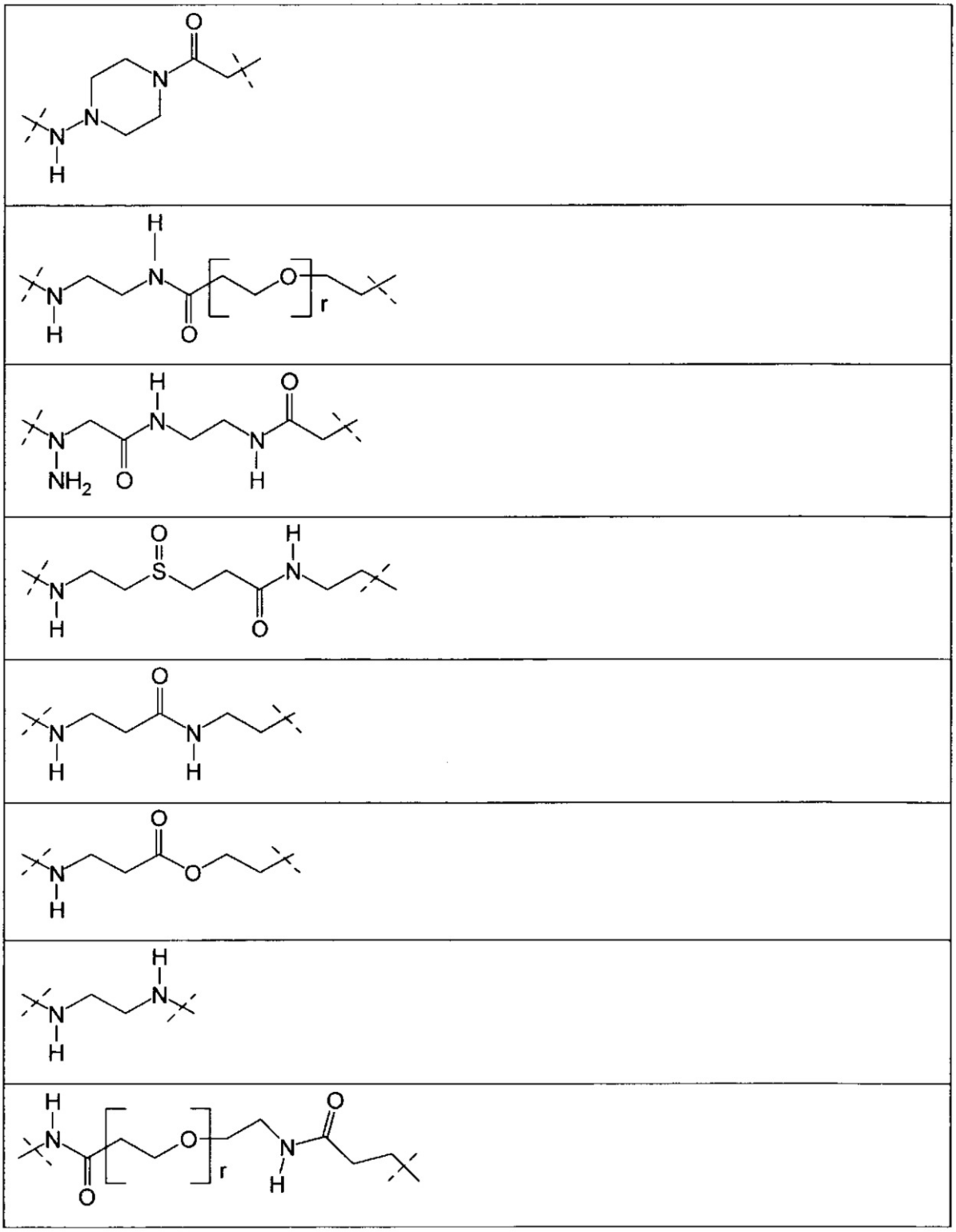
приведенные далее, причем r, в каждом случае, независимо друг от друга представляют собой число от 0 до 20, предпочтительно от 0 до 15, особенно предпочтительно от 1 до 20, в частности предпочтительно от 2 до 10:

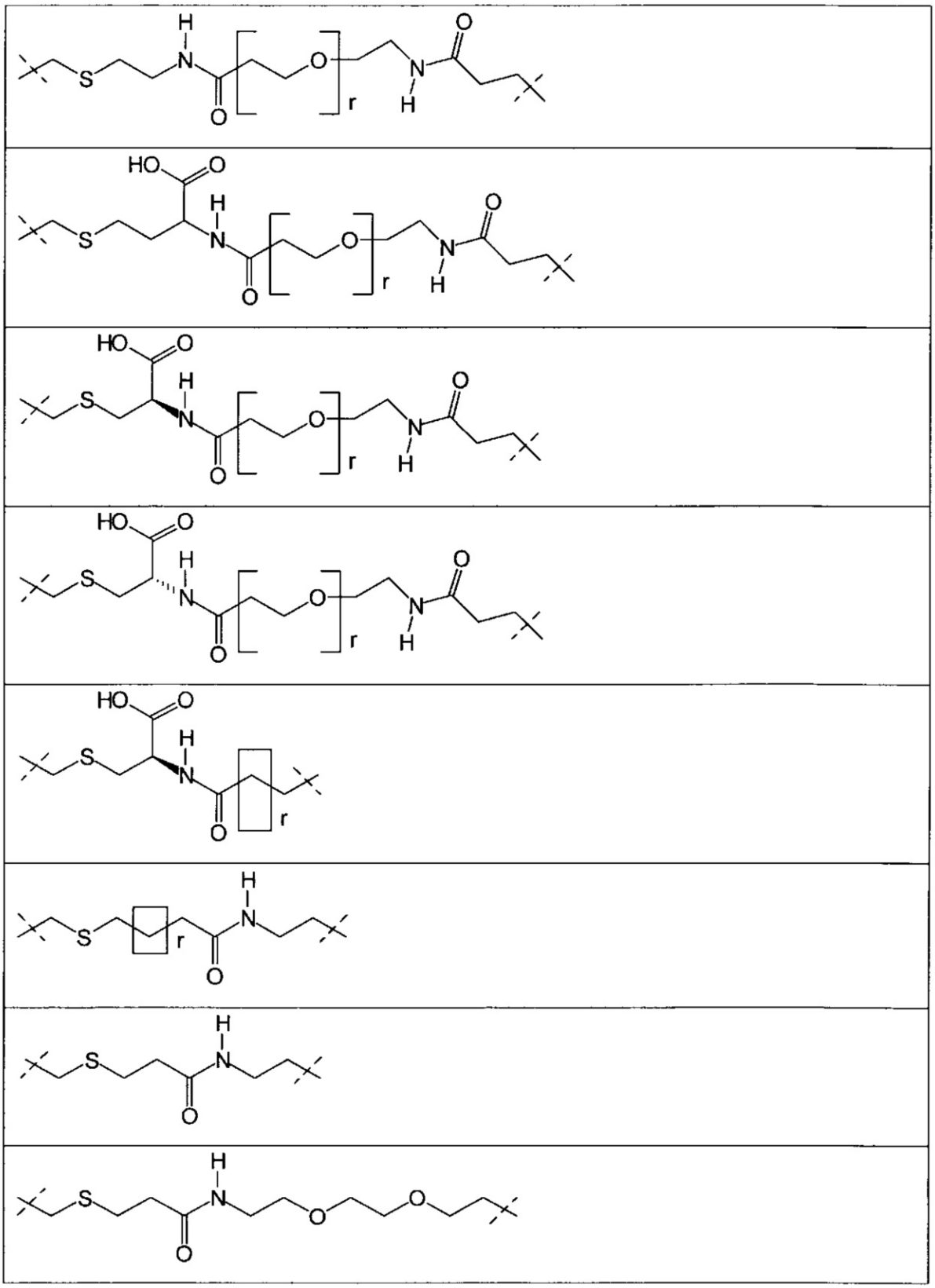


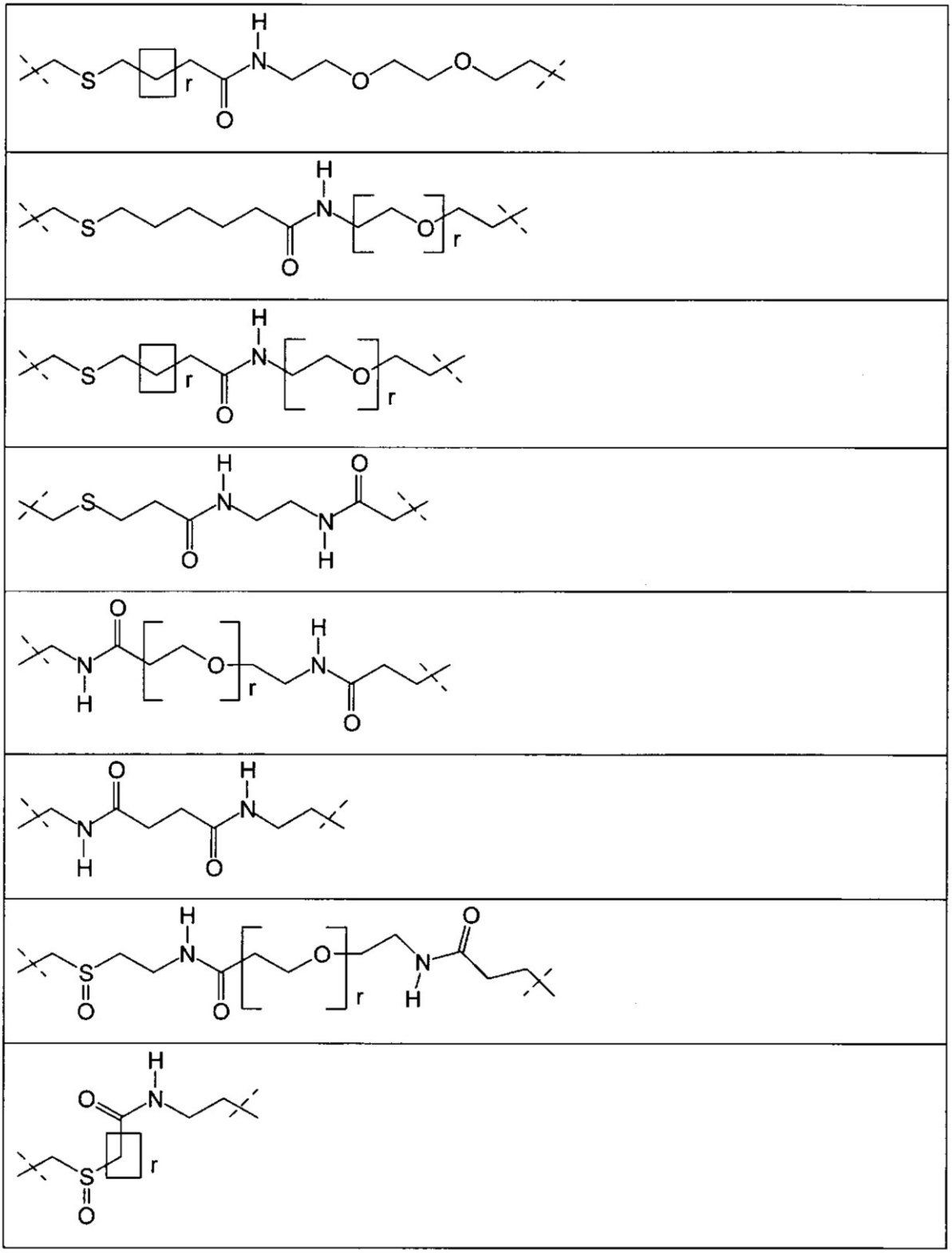










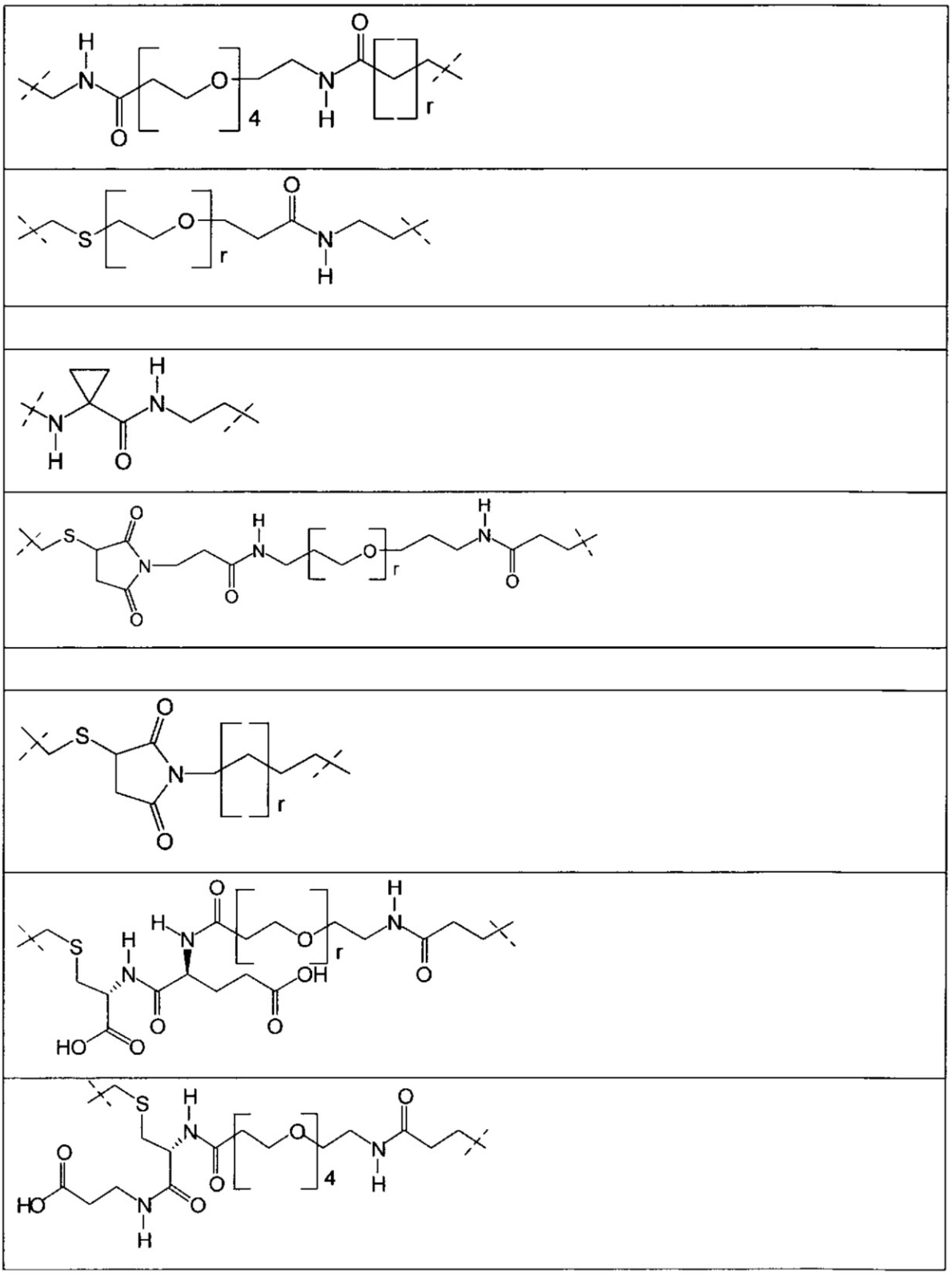


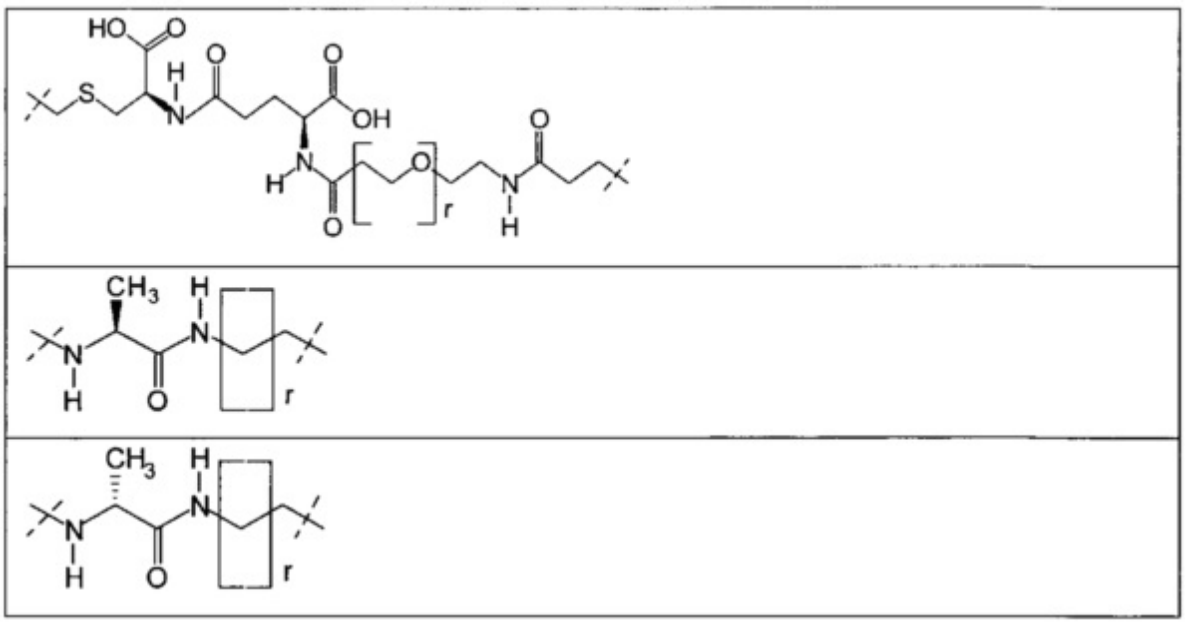








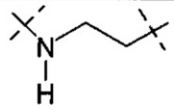
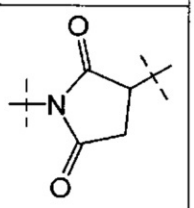
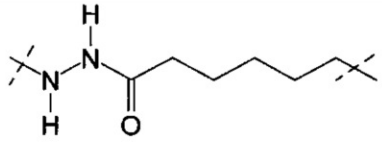
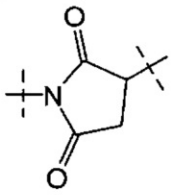
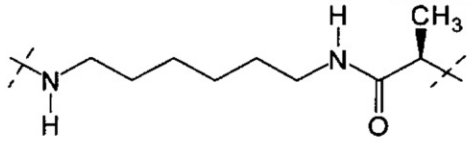
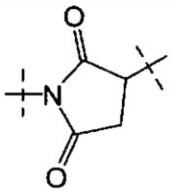
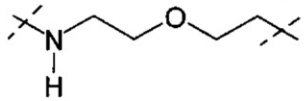
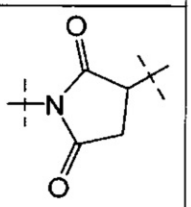
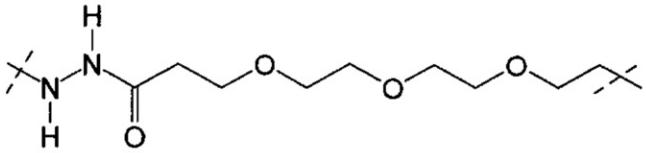
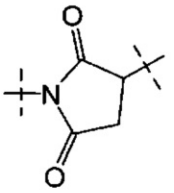


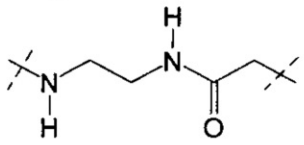
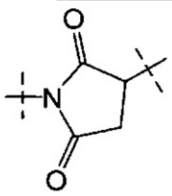
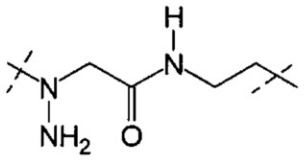
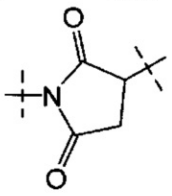
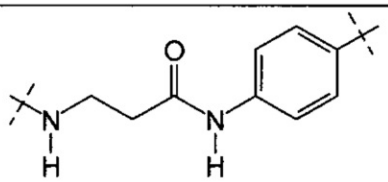
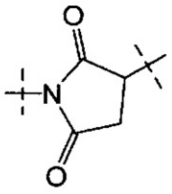
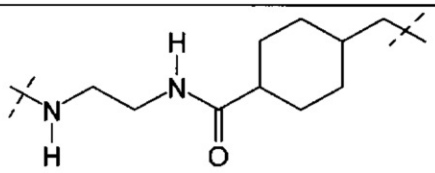
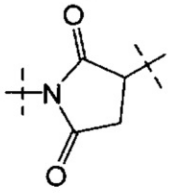
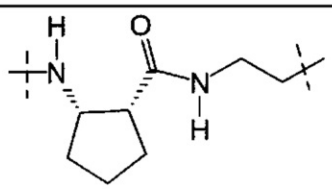
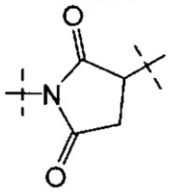
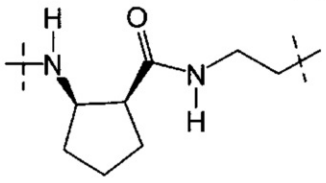
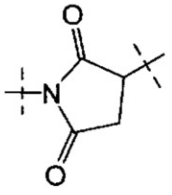


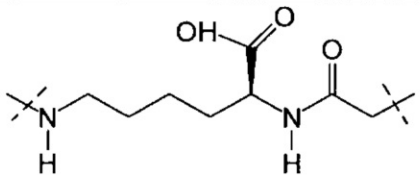
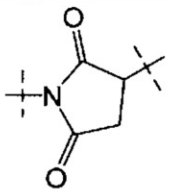
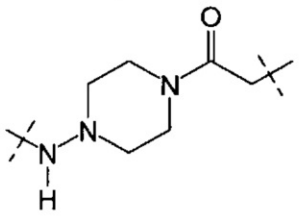
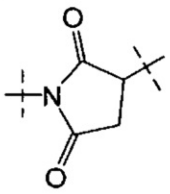
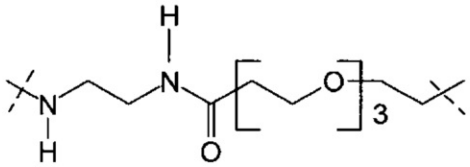
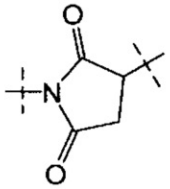
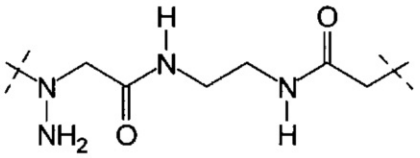
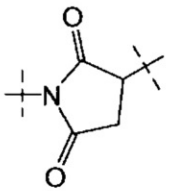
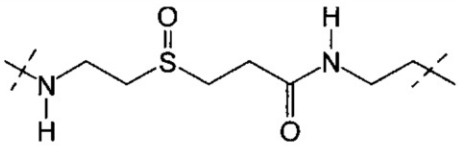
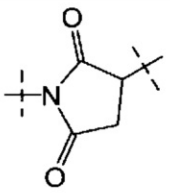
Следующие примеры L1 приводятся в Таблице C, в которой эта группа выделена квадратом.

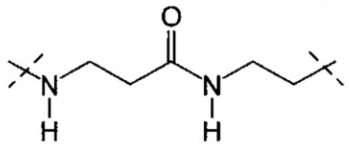
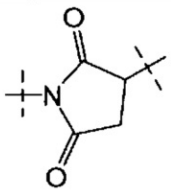
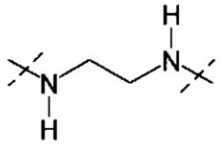
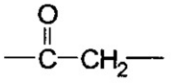
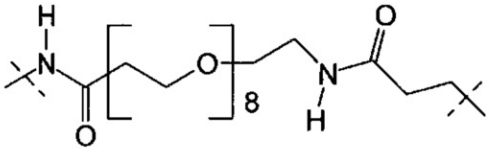
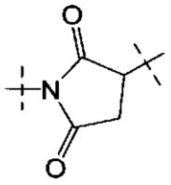
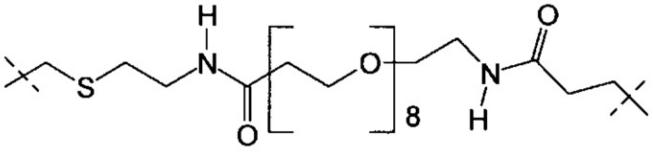
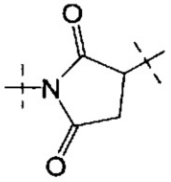
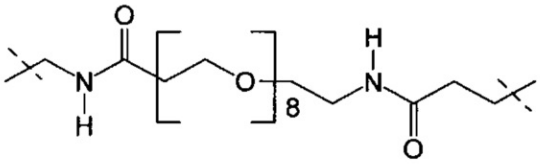
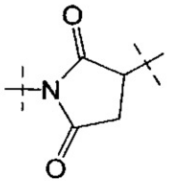
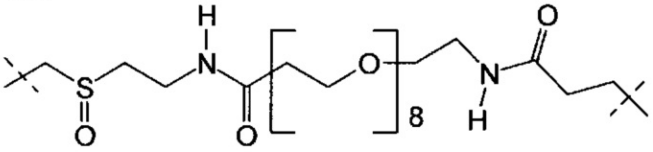
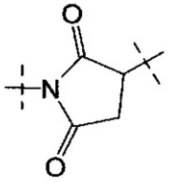
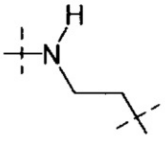
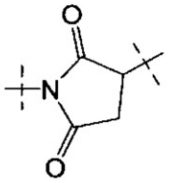
В следующих таблицах A и A' приводятся примеры линкерной составляющей L1. В таблицах, кроме того, приводится группа L2, с которой эти примеры L1 предпочтительно объединяются, а также предпочтительная точка связывания (R^1-R^5), а также предпочтительное значение m, а также указывается находится ли перед L1 карбонильная группа или нет (§-(CO)m-L1-L2-§§). Эти линкеры предпочтительно связываются с цистеиновым остатком. В первой колонке, кроме того, приводятся номера примеров для ADC Цетуксимаба, в которых применяются рассматриваемые линкеры, но которые, равным образом, в каждой строке для ADC, применяются с другими антителами. Если L2 представляет собой сукцинамид или его производную, этот амид полностью или частично может быть в форме гидролизованного сукцинамида с открытой цепью, как описано выше. В зависимости от L1, этот гидролиз до сукцинамидов с открытой цепью может быть более или менее выраженным или вообще не происходить.

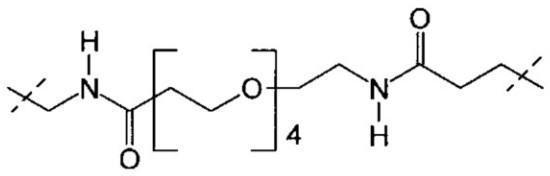
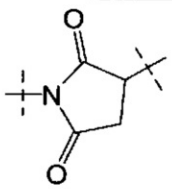
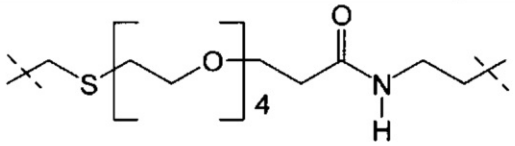
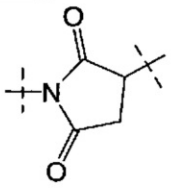
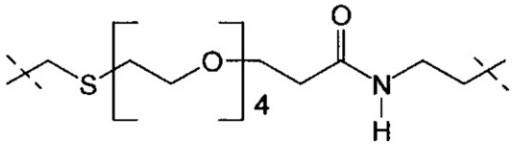
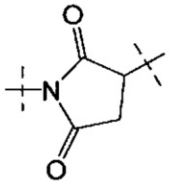
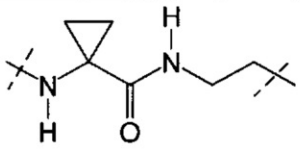
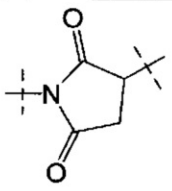
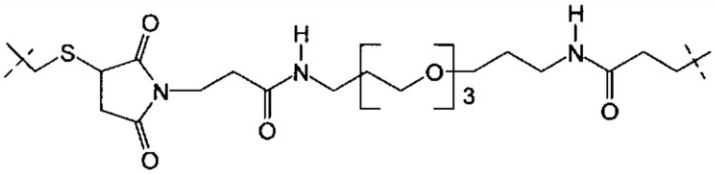
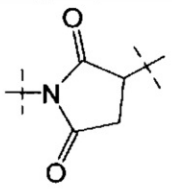
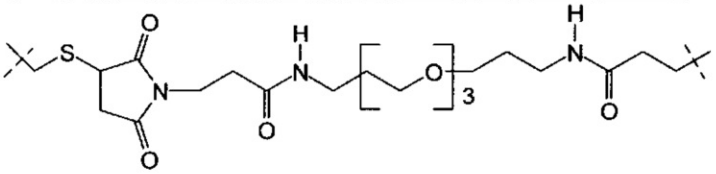
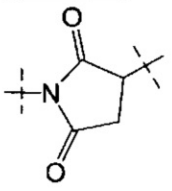
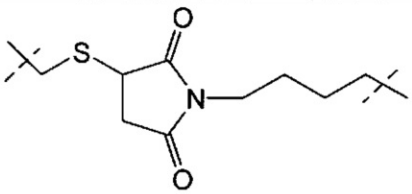
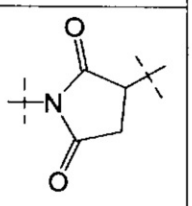
Таблица A

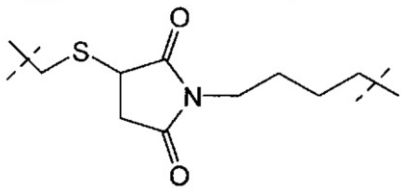
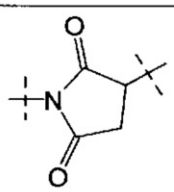
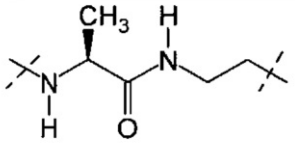
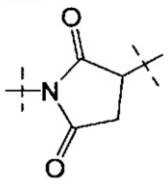
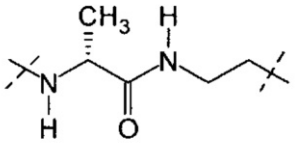
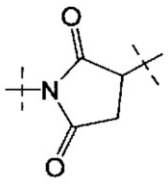
Пр.	Под-стр.	m	L1	L2
2	R^1	1		
3	R^1	1		
4	R^1	1		
5	R^1	1		
6	R^1	1		

7	R^1	1		 Смотрите сноску **
9	R^1	1		
10	R^1	1		
11	R^1	1		
12	R^1	1		
13	R^1	1		

19	R^1	1		 Смотрите сноску **
20	R^1	1		 Смотрите сноску **
21/ 176	R^1	1		
22	R^1	1		 Смотрите сноску **
30	R^1	1		

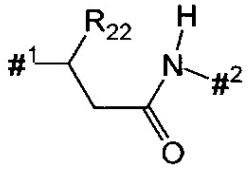
32	R^1	1		
33	R^1	1		
37	R^2-R^4 *	0		
38	R^3	0		
40	R^2-R^4 *	0		
41	R^3	0		
42	R^2-R^4 *	1		

44	R^2-R^4 *	0		
48	R^3	0		
49	R^3	0		
50	R^1	1		
51	R^2	0		
52	R^2	0		
53	R^2	0		

54	R^2	0		
56	R^1	1		
57	R^1	1		

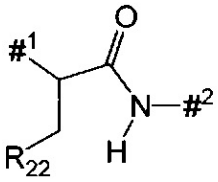
*R^2 и R^4 образуют пирролидиновое кольцо, которое замещено линкером.

**Особенно предпочтительно приведенные в этих строках линкеры L1 присоединяются к линкеру L2, выбранному из:



Формула A7

и/или



Формула A8

причем #[1] обозначает точку присоединения к атому серы связующего, #[2] обозначает точку присоединения к группе L^1, R^{22} предпочтительно представляет собой COOH. В конъюгате согласно настоящему изобретению или в смеси согласно настоящему изобретению, связи с цистеиновым остатком связующего присутствуют в количестве, предпочтительно до 80%, особенно предпочтительно до 90% (в каждом случае на основе общего числа связей линкера со связующим), особенно предпочтительно в виде одной из двух структур формул A7 или A8. Согласно настоящему изобретению структуры формул A7 или A8, как правило, присутствуют вместе, предпочтительно при отношении от 60:40 до 40:60, на основе числа связей со связующим.

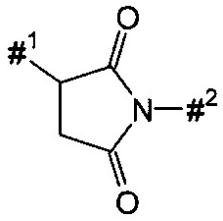
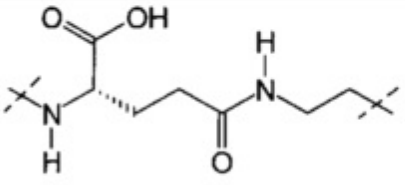
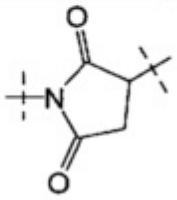
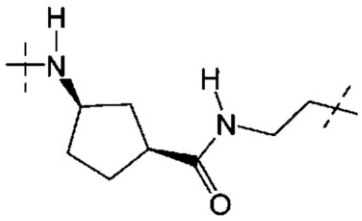
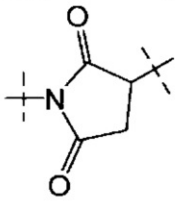
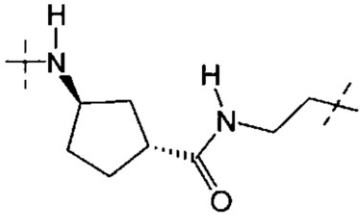
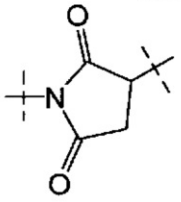
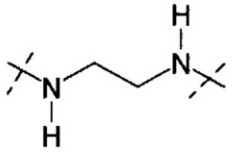
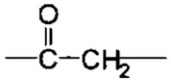
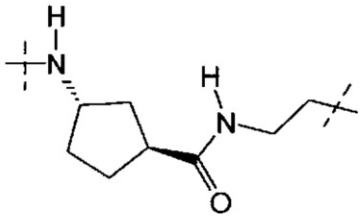
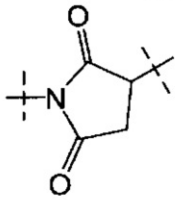
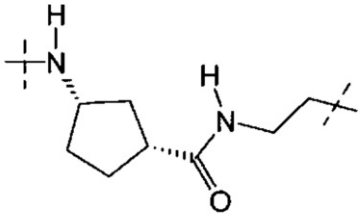
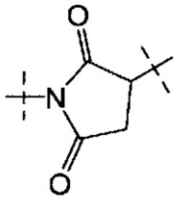
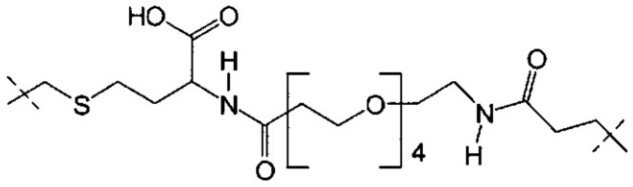
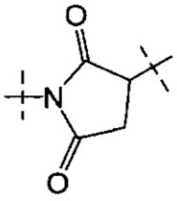
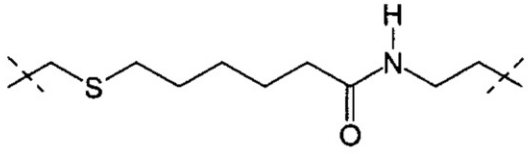
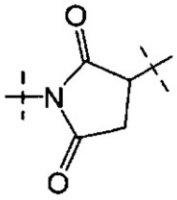
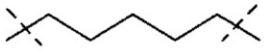
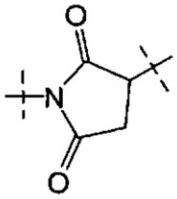
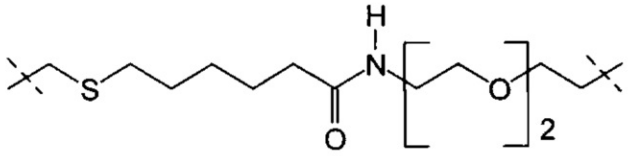
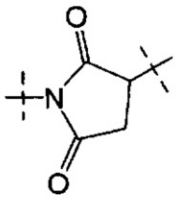
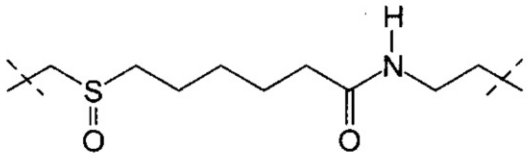
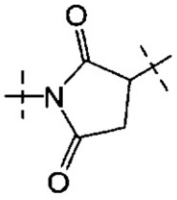
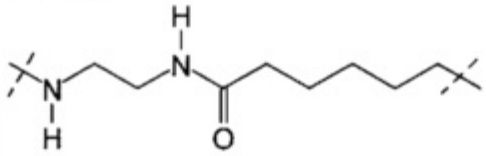
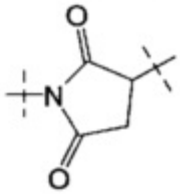
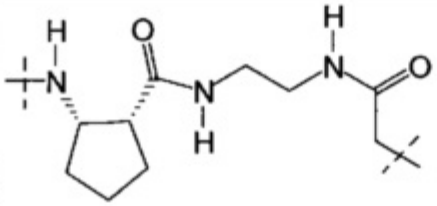
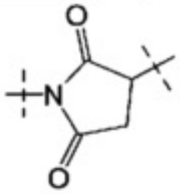
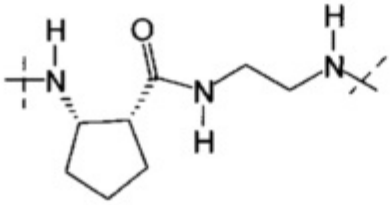
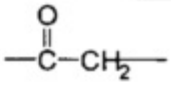
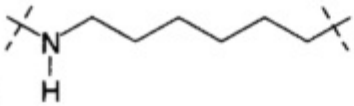
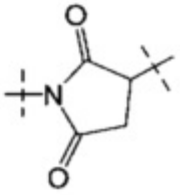
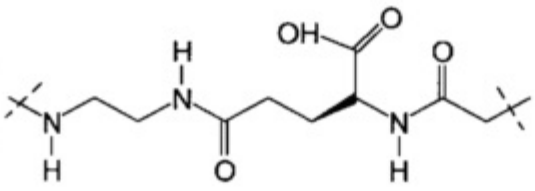
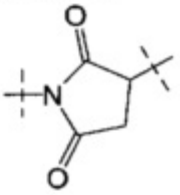


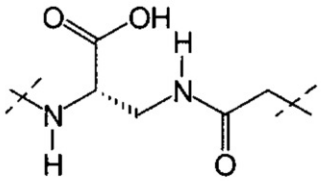
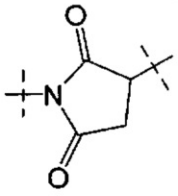
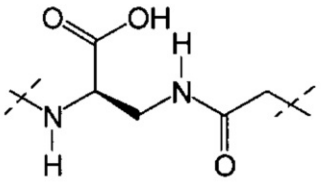
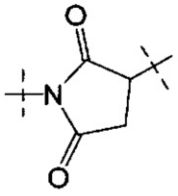
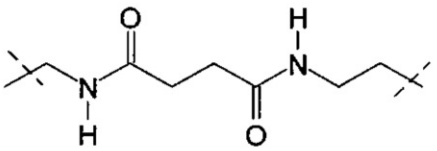
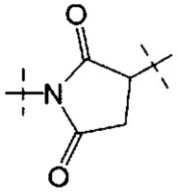
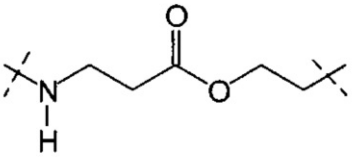
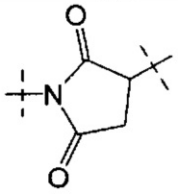
Таблица A'

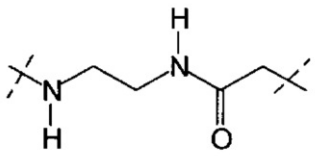
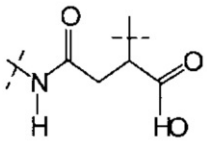
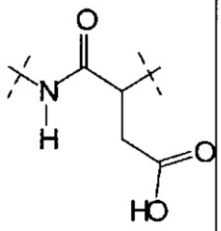
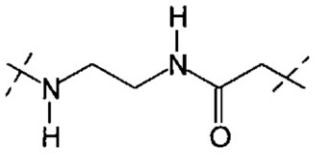
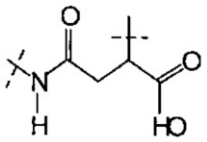
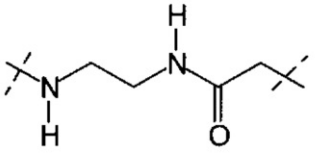
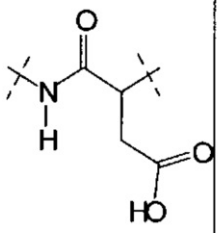
Пр.	Подстр.	M	L1	L2
105	R^1	1		

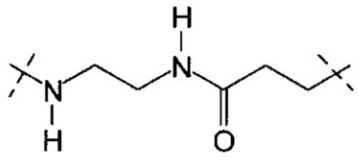
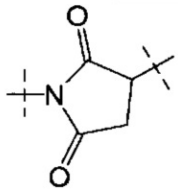
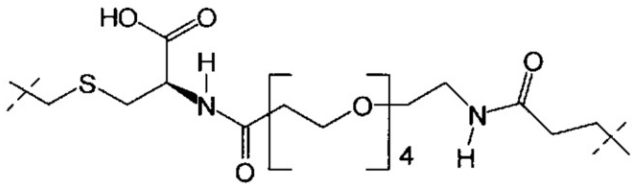
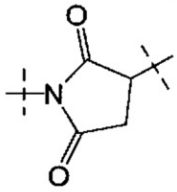
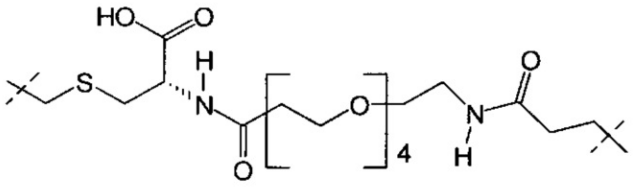
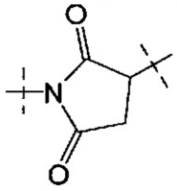
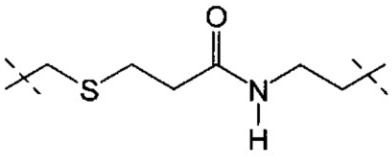
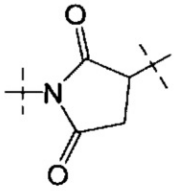
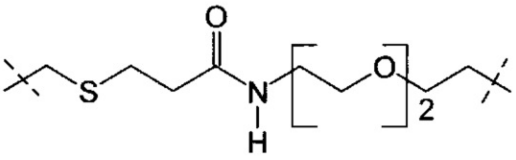
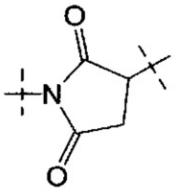
111	R^1	1		
114	R^1	1		
119/ 158	R^1	1		
120	R^1	1		
123/ 157 / 125	R^1	1		

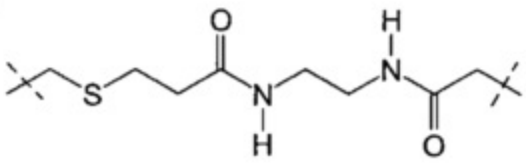
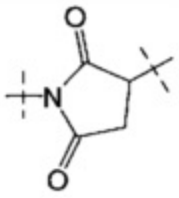
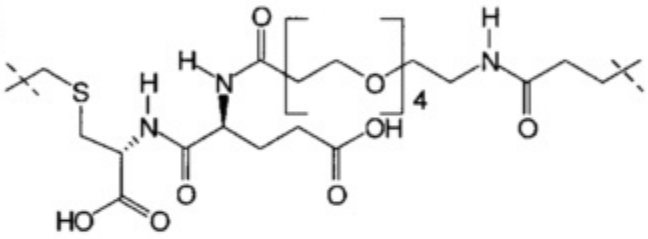
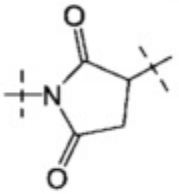
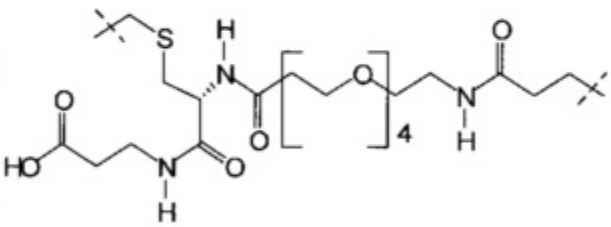
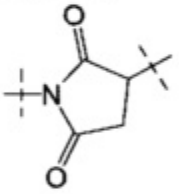
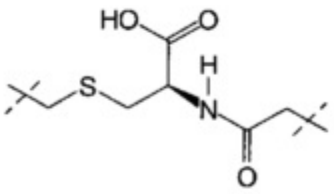
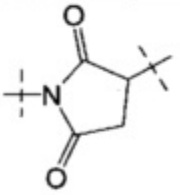
138 / 142	R^3	0		
141 / 143	R^3	0		
144	R^3	0		
147	R^3	0		
148	R^3	0		

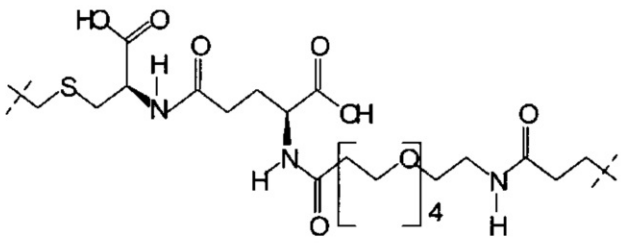
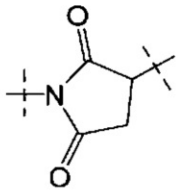
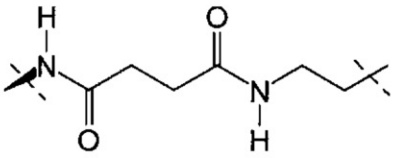
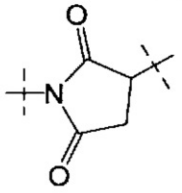
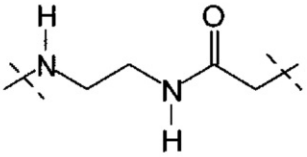
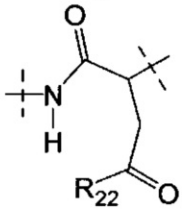
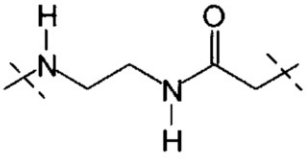
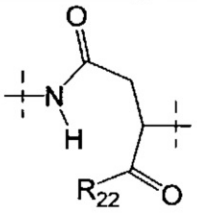
175	R^1	1		
177	R^1	1		 смотрите сноску **
178	R^1	1		
179	R^1	1		
180	R^1	1		 смотрите

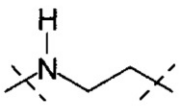
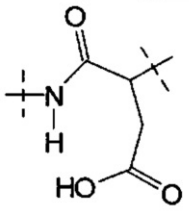
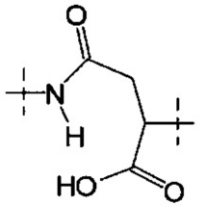
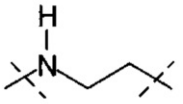
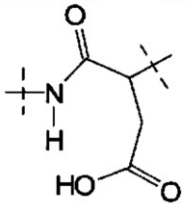
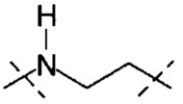
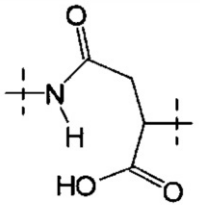
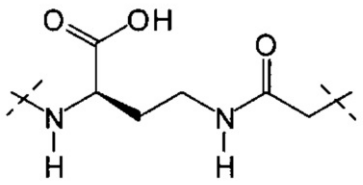
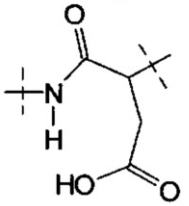
				сноску **
192	R^1	1		 смотрите сноску **
193	R^1	1		 Смотрите сноску **
195	R^1	0		
196	R^1	1		

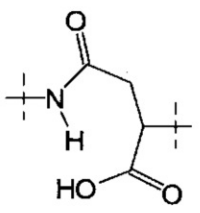
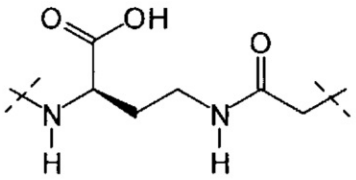
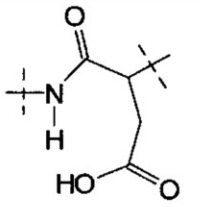
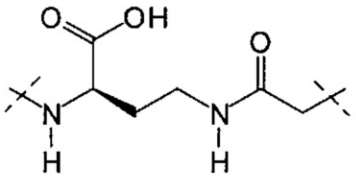
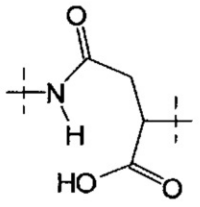
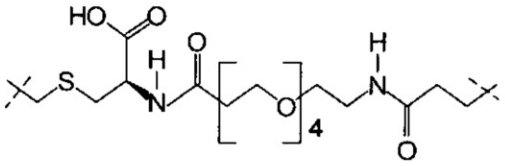
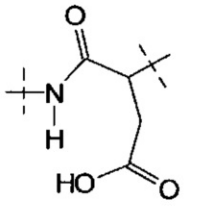
208/ 199	R^1	1		 и  смотрите сноску ***
208/ 199	R^1	1		
208/ 199	R^1	1		

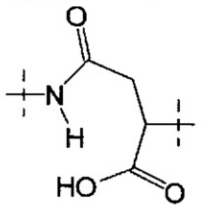
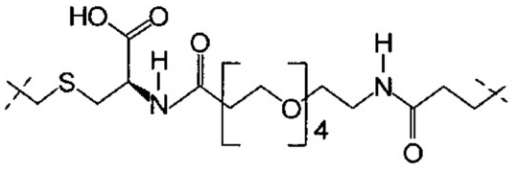
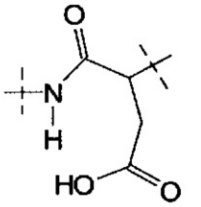
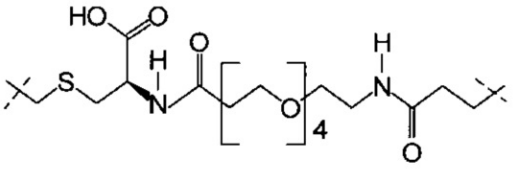
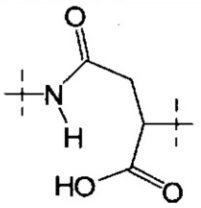
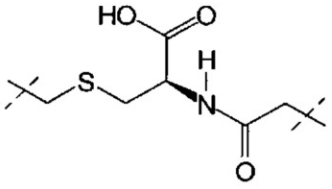
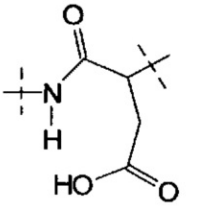
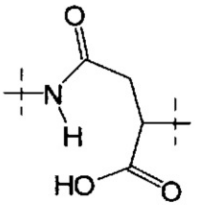
204	R^1	1		
209/ 226	R^3	0		
210	R^3	0		
211	R^3	0		
212	R^3	0		

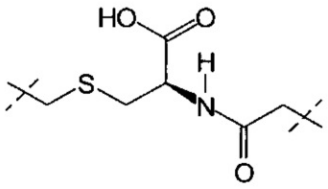
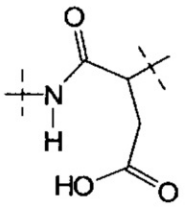
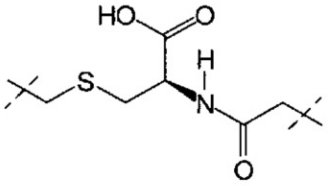
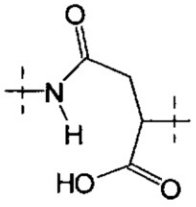
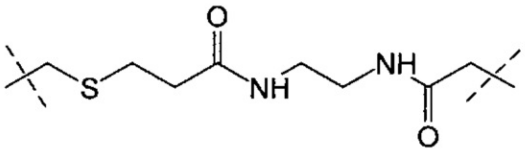
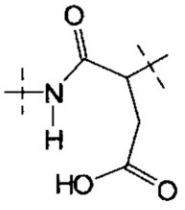
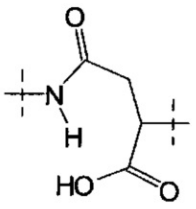
213	R^3	0		 смотрите сноску **
214	R^3	0		
216	R^3	0		
217	R^3	0		 Смотрите сноску **

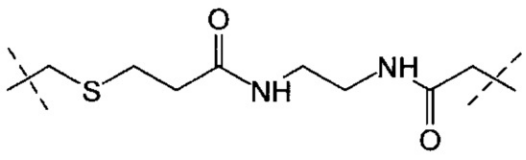
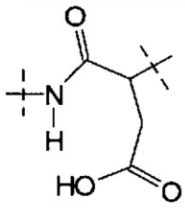
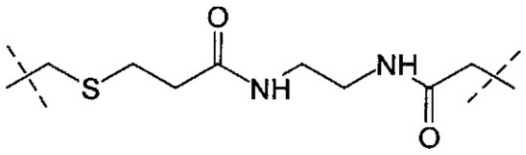
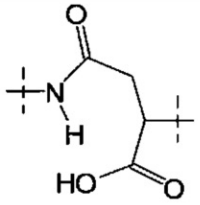
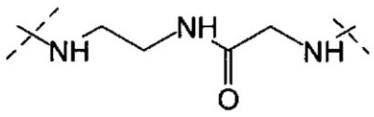
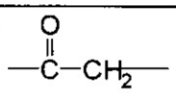
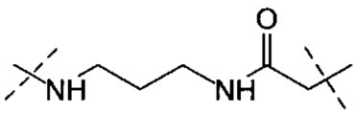
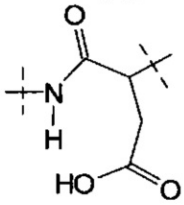
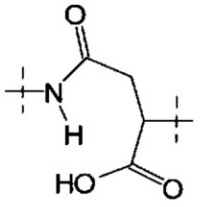
218	R^3	0		
238	R^2	0		
	R^1	1		 где R_{22} = -OH или _NH_2
	R^1	1		 где R_{22} = -OH или _NH_2

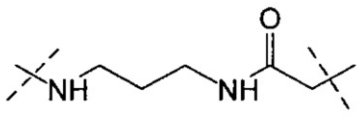
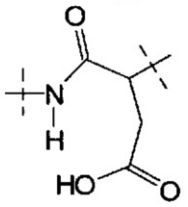
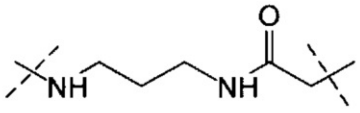
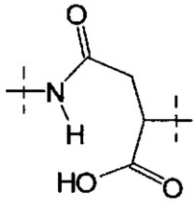
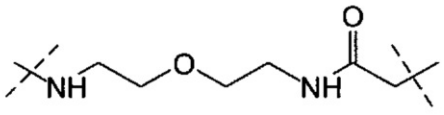
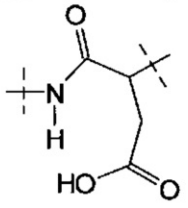
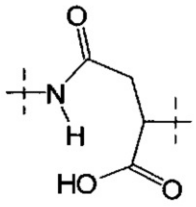
234	R^1	1		 и  смотрите сноску ***
234	R^1	1		
234	R^1	1		
236	R^1	1		

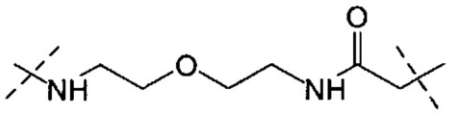
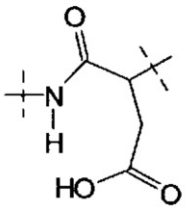
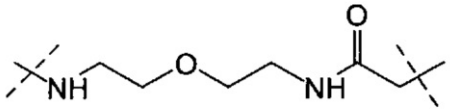
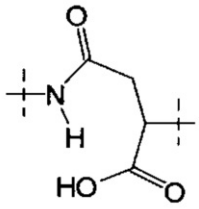
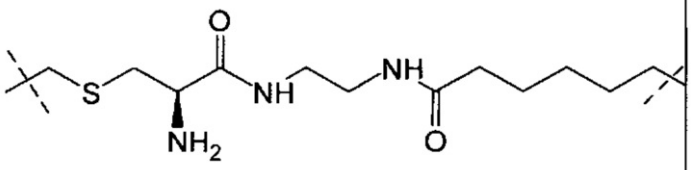
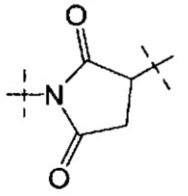
				и  смотрите сноску ***
236	R^1	1		
236	R^1	1		
237	R^3	0		 и

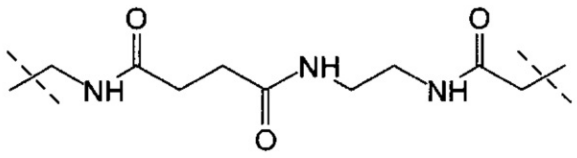
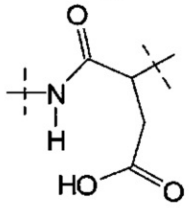
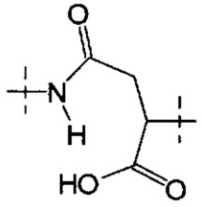
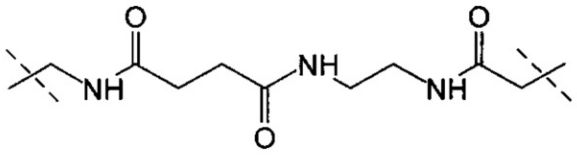
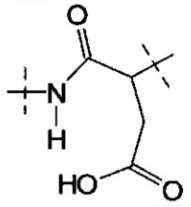
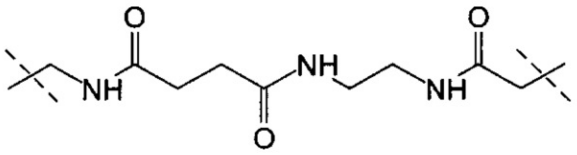
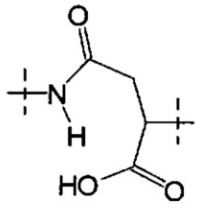
				 смотрите сноску ***
237	R^3	0		
237	R^3	0		
239	R^3	0		 и 

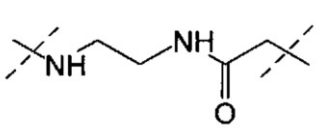
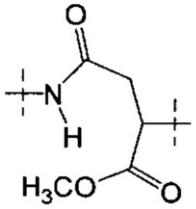
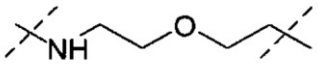
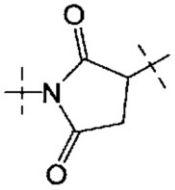
				смотрите сноску ***
239	R^3	0		
239	R^3	0		
240	R^3	0		 и  смотрите сноску ***

240	R^3	0		
240	R^3	0		
241	R^1	1		
242	R^1	1		 и  смотрите сноску ***

242	R^1	1		
242	R^1	1		
243	R^1	1		 и 

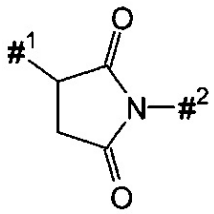
				смотрите сноску ***
243	R^1	1		
243	R^1	1		
244	R3	0		

245	R1	0		 и  смотрите сноску ***
245	R1	0		
245	R1	0		

247	R1	1		
248	R1	1		

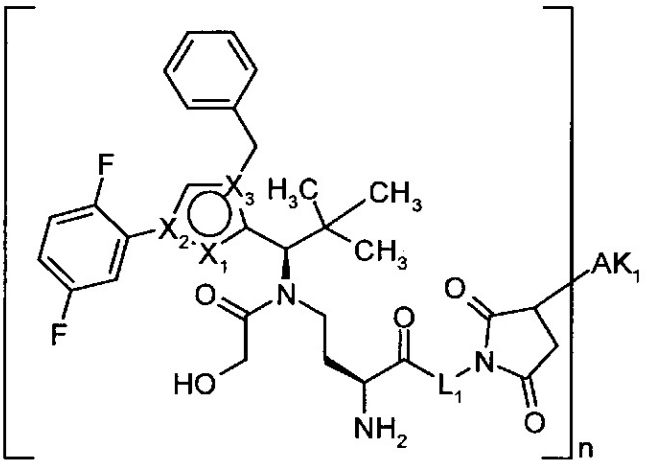
**: Смотрите сноску ** к Таблице А.

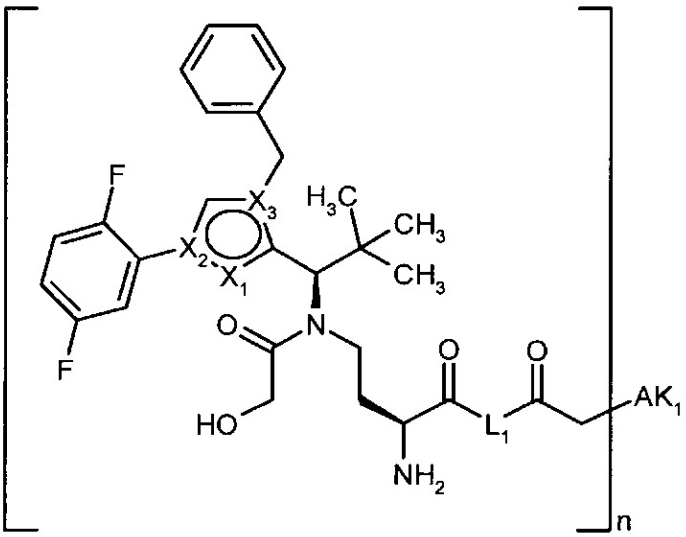
***: Когда эта структура L2 присутствует, она одновременно может представлять собой структуру L2 следующей формулы:

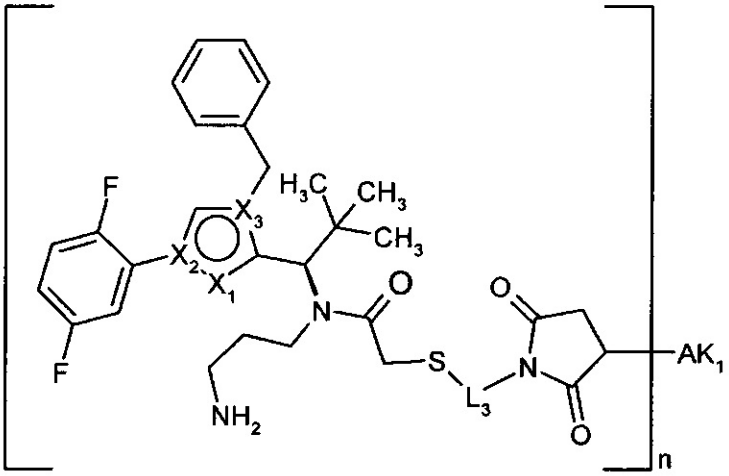


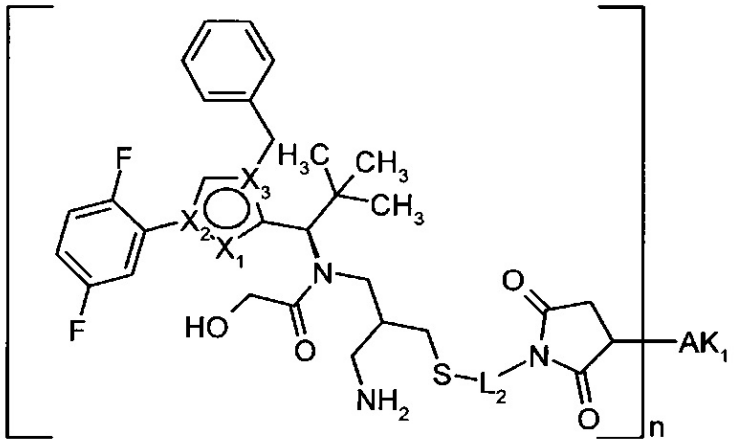
Примеры конъюгатов, содержащих соответствующие линкеры, имеют следующие структуры, причем X1, X2, X3, и L1 имеют значения, приведенные выше, L2 и L3 имеют такие же значения как L1, AK1 представляет собой антитело, присоединенное через цистеиновый остаток, и n равно числу от 1 до 10. Особенно предпочтительно AK1 представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное моноклональное антитело или его антиген-связывающий фрагмент, в частности анти-TWEAKR антитело или его антиген-связывающий фрагмент, или анти-EGFR антитело или его антиген-связывающий фрагмент.Особенно предпочтительным является анти-TWEAKR антитело, которое специфически связывается с аминокислотой D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID

NO: 169), в частности анти-TWEAKR антитело TPP-2090, или анти-EGFR антитела Цетуксимаб или Нимотузумаб.









Если линкер присоединяется к лизиновой боковой цепи или лизиновому остатку, он предпочтительно имеет следующую формулу:

-§-$(SG)_x$-L4-CO-§§,

причем

§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и

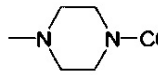
§§ обозначает связь со связующим пептидом или белком,

x равно 0 или 1,

SG представляет собой расщепляемую группу, предпочтительно 2-8 олигопептид, особенно предпочтительно дипептид,

и

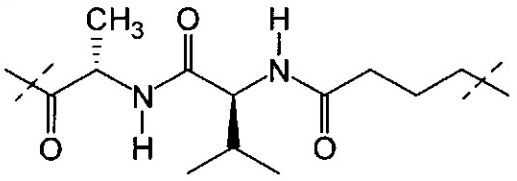
L4 представляет собой простую связь или группу -$(CO)_y$-G4-, причем y равно 0 или 1, и

G4 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп и/или неразветвленных и/или разветвленных и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, -CONHNH- и 5-10-членного, ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, -SO- или -SO2- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

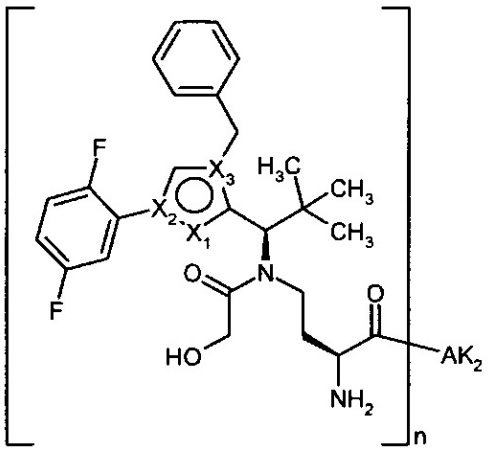
В следующей Таблице B приводятся примеры линкеров для лизинового остатка. Кроме того, в таблице приводится предпочтительная точка связывания (R^1-R^5). В первой колонке, кроме того, приводятся номера примеров, в которых соответствующие линкеры применяются.

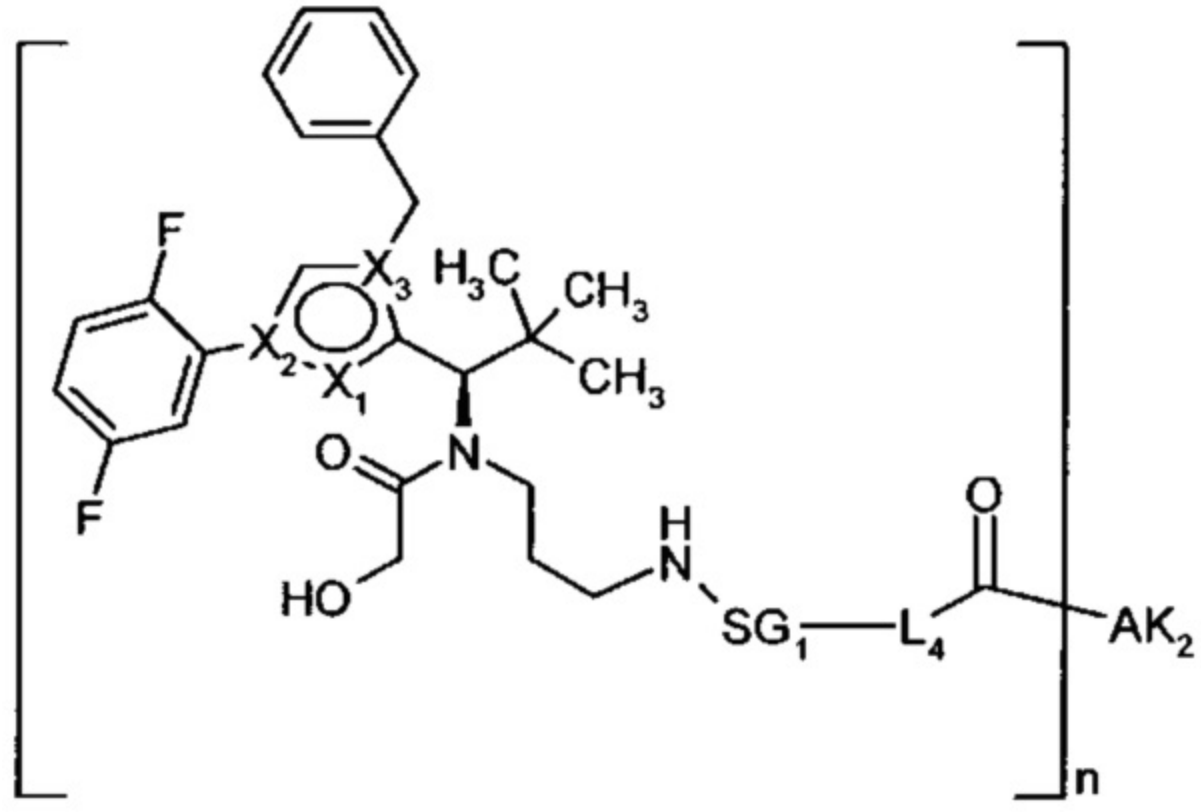
Таблица B: линкер лизина

-§-$(SG)_x$-L4-CO-§§,

Пр.	Подстр.	$(SG)_x$-L4
1A	R^1	Простая связь
58/ 194	R^4	

Примеры конъюгатов, содержащих соответствующие линкеры, имеют следующие структуры, в которых X1, X2, X3, и L4 имеют значения, приведенные выше, AK2 представляет собой антитело, присоединенное через лизиновый остаток, n равно от 1 до 10. Особенно предпочтительно AK2 представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное моноклональное антитело или его антиген-связывающий фрагмент, в частности анти-TWEAKR антитело или его антиген-связывающий фрагмент, анти-EGFR антитело или его антиген-связывающий фрагмент. Особенно предпочтительным является анти-TWEAKR антитело, которое специфически связывается с аминокислотой D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO:169), в частности анти-TWEAKR антитело TPP-2090, или анти-EGFR антитело Цетуксимаб или Нимотузумаб.

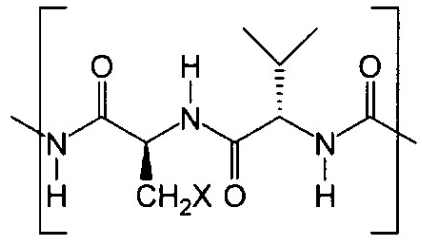




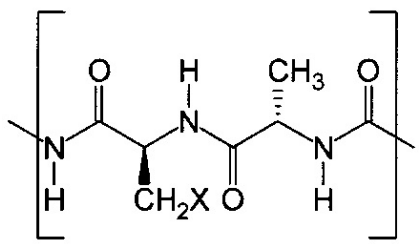
Кроме того, предпочтительными согласно настоящему изобретению являются основные структуры (i), (ii), или (iv), в которых SG1 или SG представляют собой группу, которая может расщепляться катепсином, и L1 и L2 имеют значения, приведенные выше. Особенно предпочтительными являются следующие группы:

- -Val-Ala-CONH- (расщепление амидной связи при С-терминальном амиде аланина)
- -NH-Val-Lys-CONH- (расщепление амидной связи при С-терминальном амиде лизина)
- -NH-Val-Cit-CONH- (расщепление амидной связи при С-терминальном амиде цитруллина)
- -NH-Phe-Lys-CONH (расщепление амидной связи при С-терминальном амиде лизина)
- -NH-Ala-Lys-CONH- (расщепление амидной связи при С-терминальном амиде лизина)
- -NH-Ala-Cit-CONH- (расщепление амидной связи при С-терминальном амиде цитруллина)

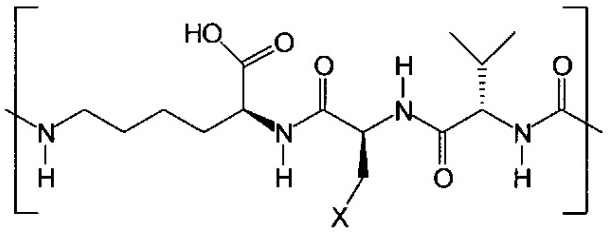
SG1 или SG особенно предпочтительно представляет собой



или



или

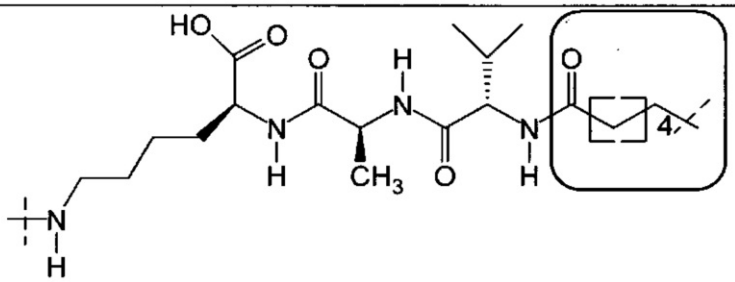
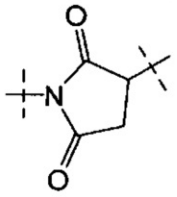
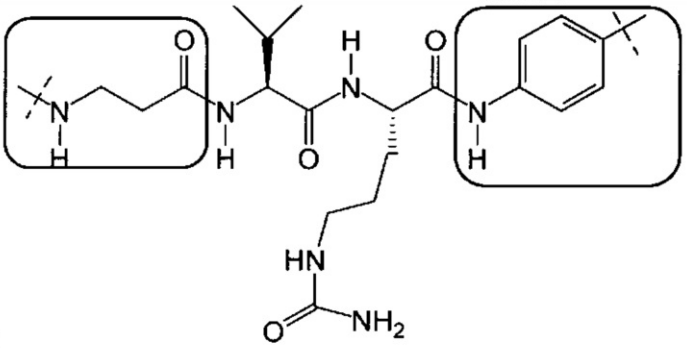
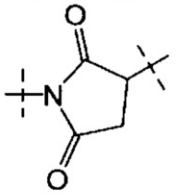


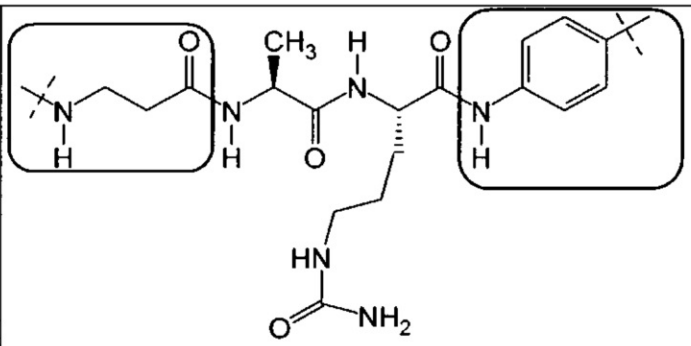
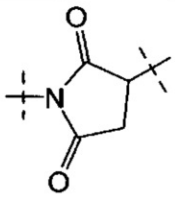
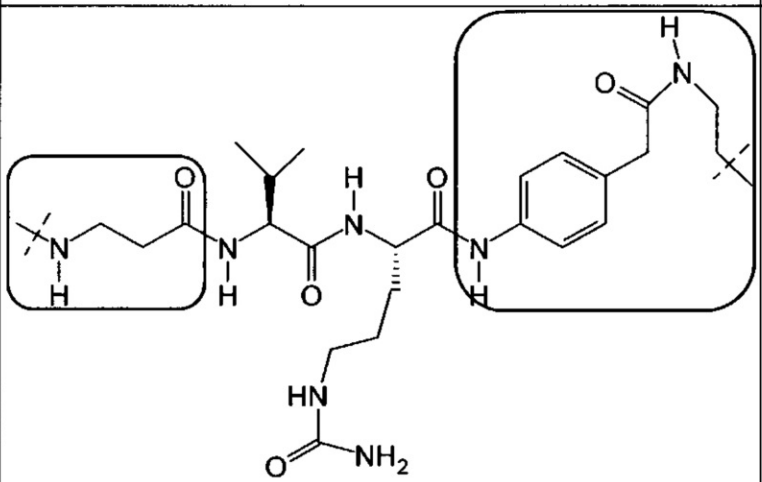
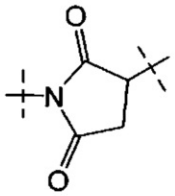
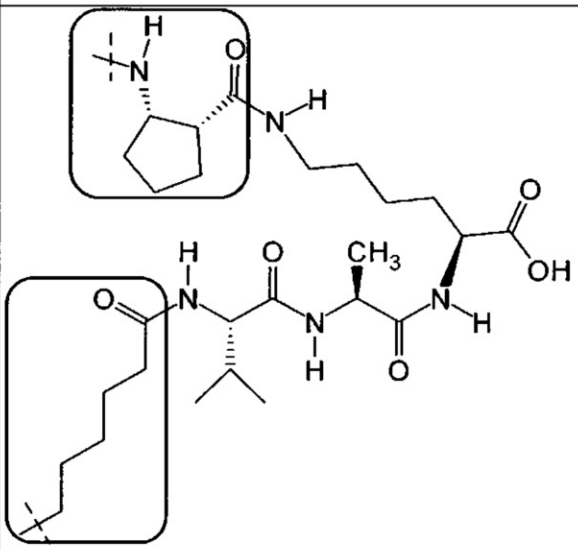
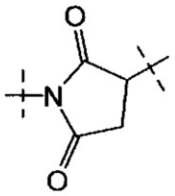
причем X представляет собой H, C_{1-10}-алкильную группу, необязательно замещенную заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, NH_2, $-NH-CNNH_2$, или сульфоновая кислота.

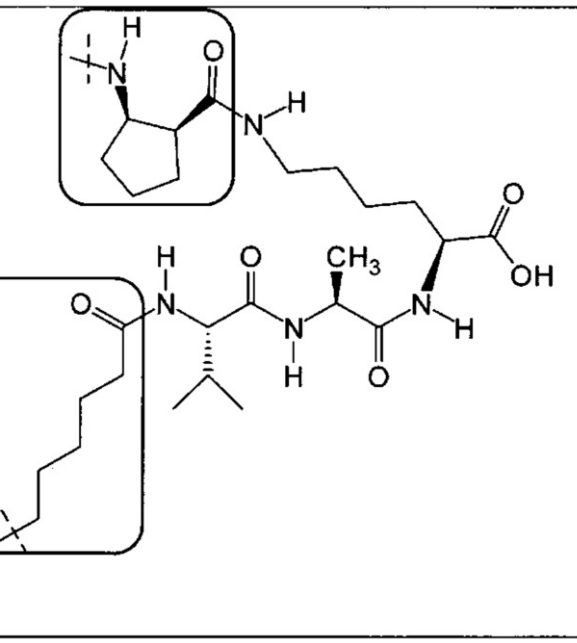
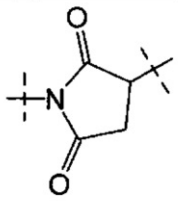
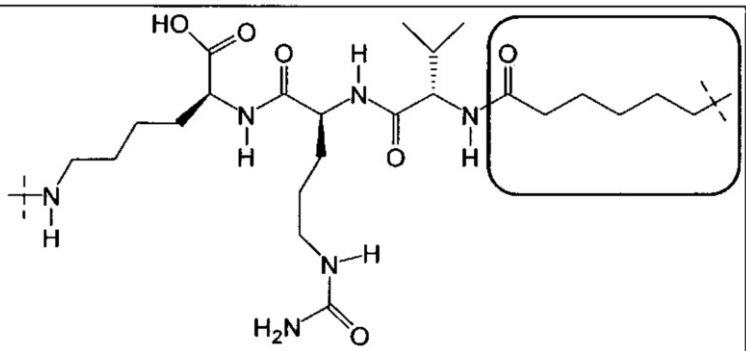
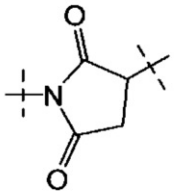
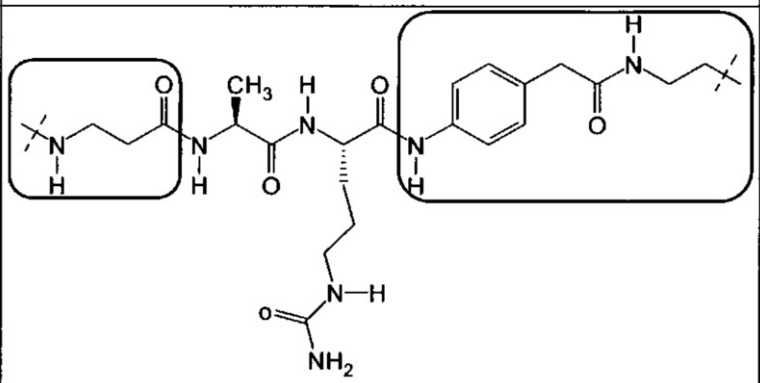
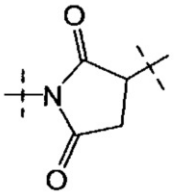
В следующей таблице C приводятся примеры линкерной составляющей -SG1-L1-или -L1-SG-L1-, в которой SG1 или SG представляет собой расщепляемую катепсином группу. В таблице C, кроме того, приводится группа L2, с которой эти примеры -SG1-L1- и -L1-SG-L1-предпочтительно объединяются, а также предпочтительная точка связывания (R^1-R^5), а также предпочтительное значение т, а также указывается находится ли перед L1 карбонильная группа или нет (§-(CO)m-L1-L2-§§). Эти линкеры предпочтительно связываются с цистеиновым остатком. В первой колонке, кроме того, приводятся номера примеров для ADC Цетуксимаба, в которых применяются рассматриваемые линкеры. Они

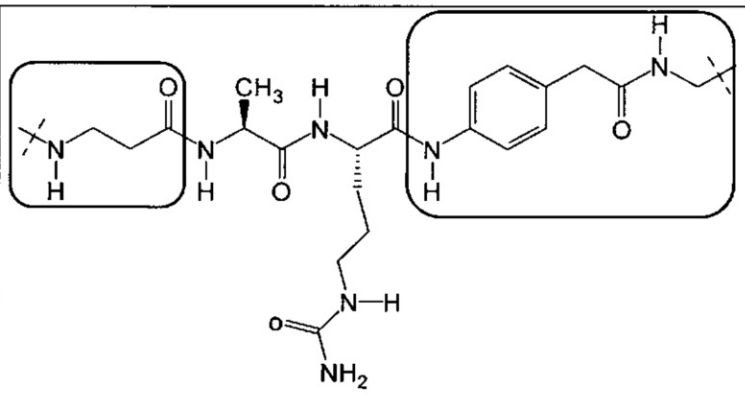
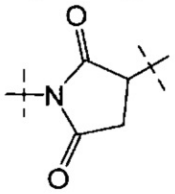
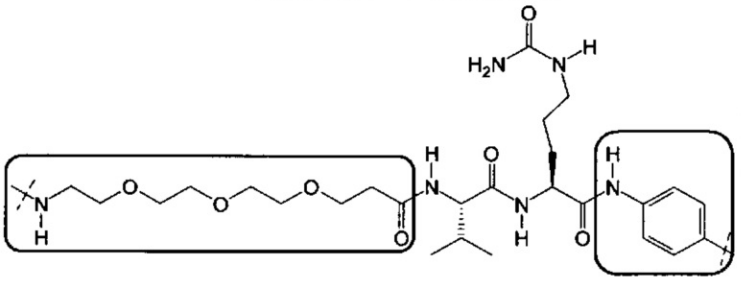
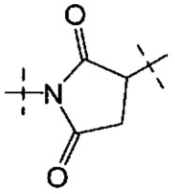
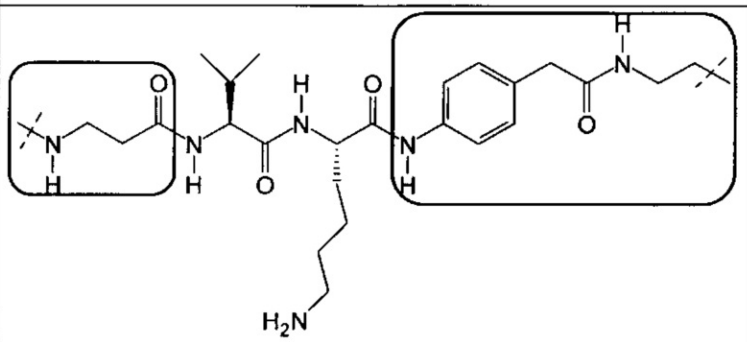
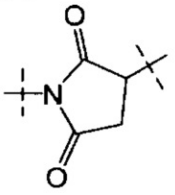
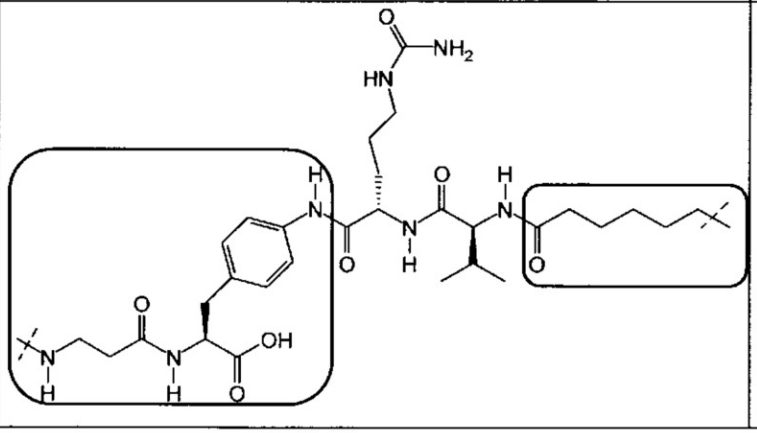
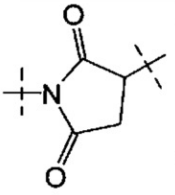
применяются, равным образом, для соответствующих ADC, с другими антителами. Группа L1 выделена в квадрате. Однако эти группы L1 могут быть замещены на одну из групп L1, приведенных для формулы §-(CO)m-L1-L2-§§. Если L2 представляет собой сукцинамид или его производную, этот амид полностью или частично может быть в форме гидролизованного сукцинамида с открытой цепью, как описано выше.

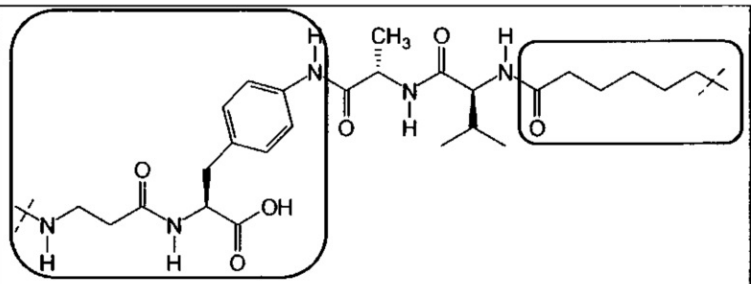
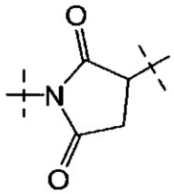
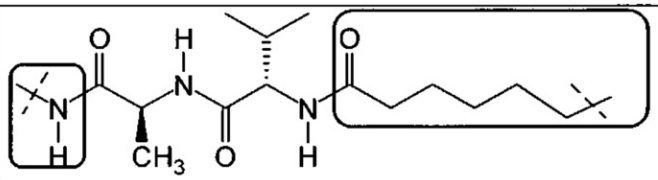
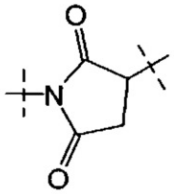
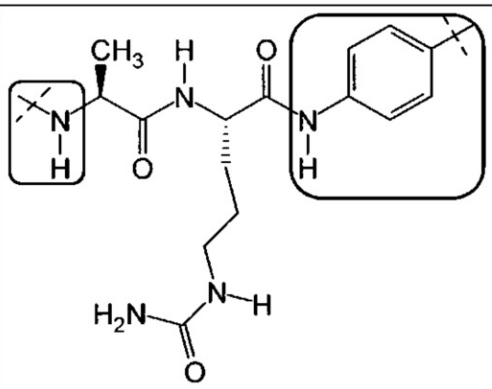
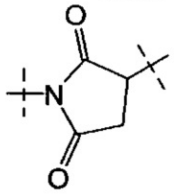
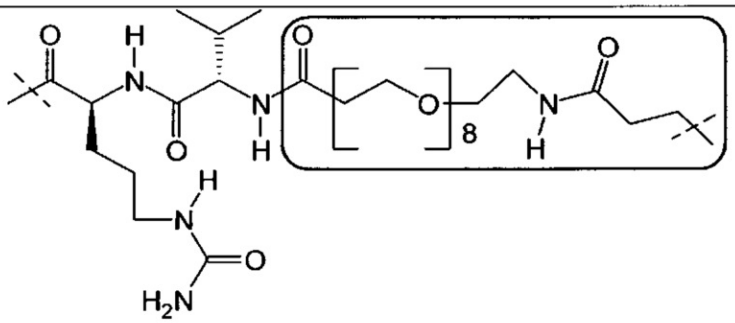
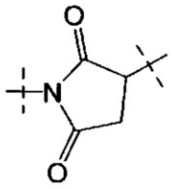
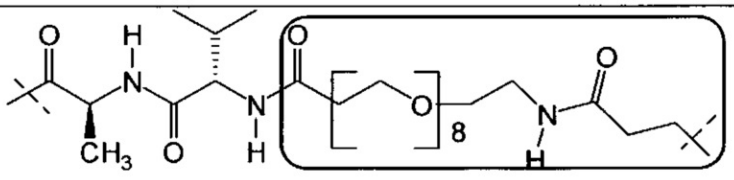
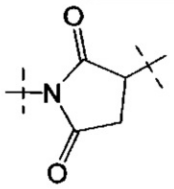
Таблица C

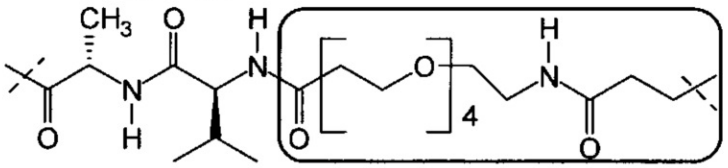
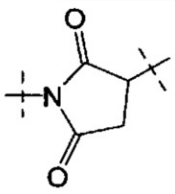
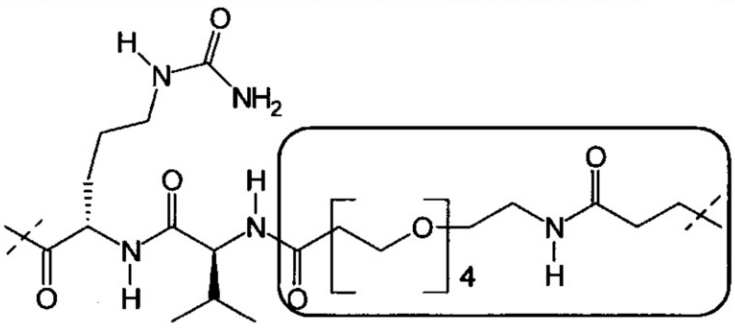
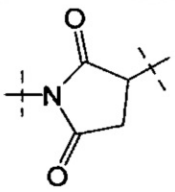
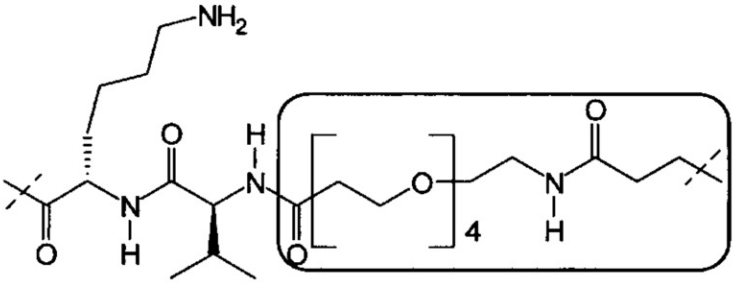
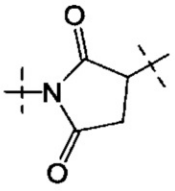
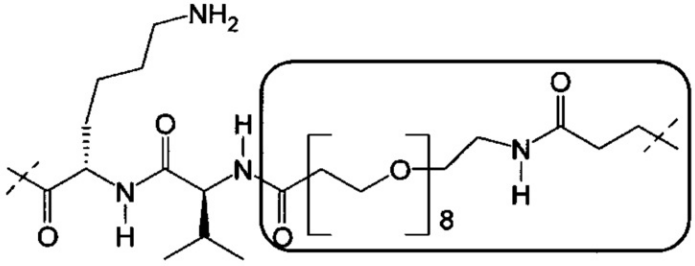
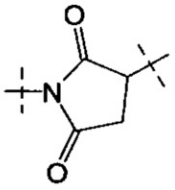
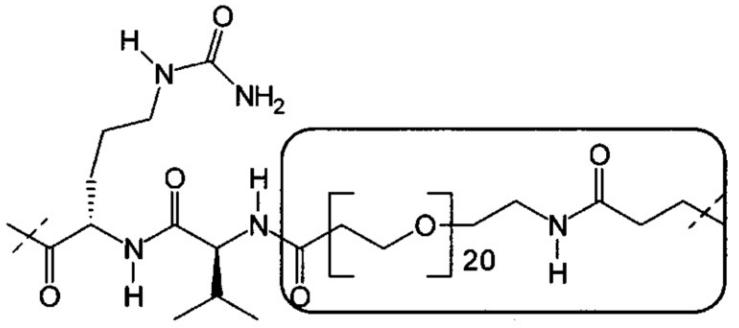
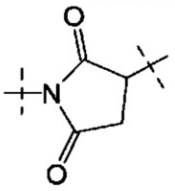
Пр.	Под-стр.	m	-SG1-L1- или –L1-SG-L1-	L2
8A /163 A	R^1	1		
14A	R^1	1		

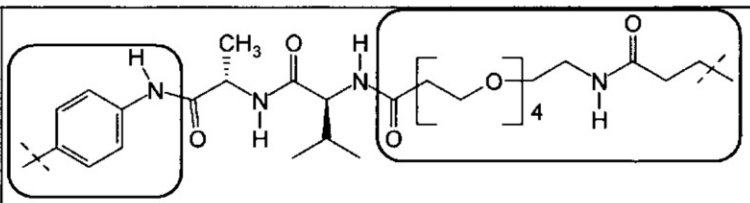
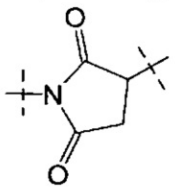
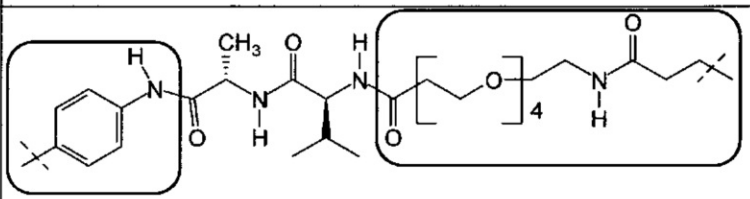
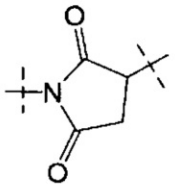
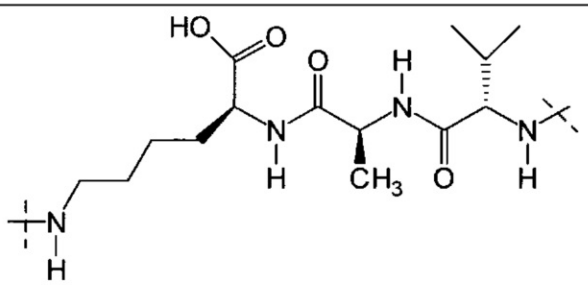
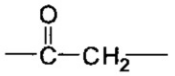
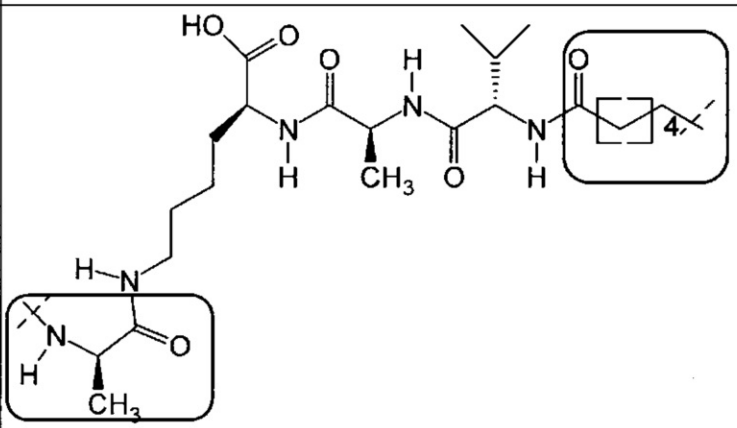
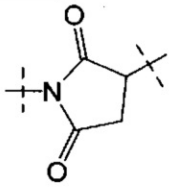
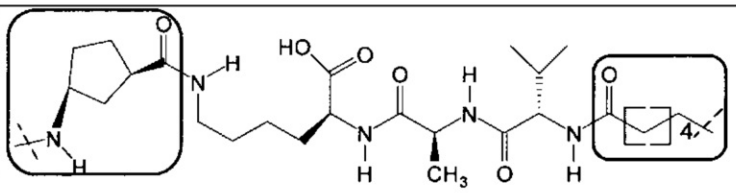
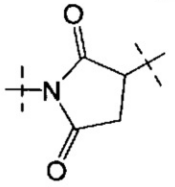
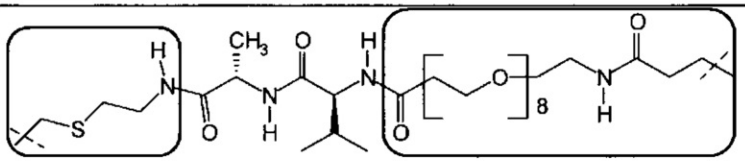
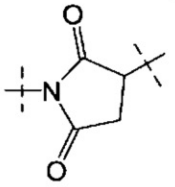
15A	R^1	1		
16A	R^1	1		
17A / 168 A	R^1	1		

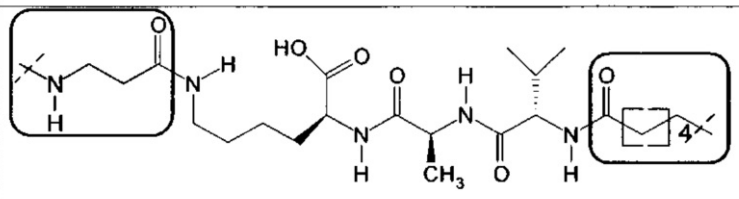
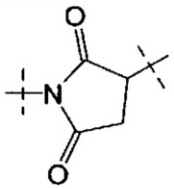
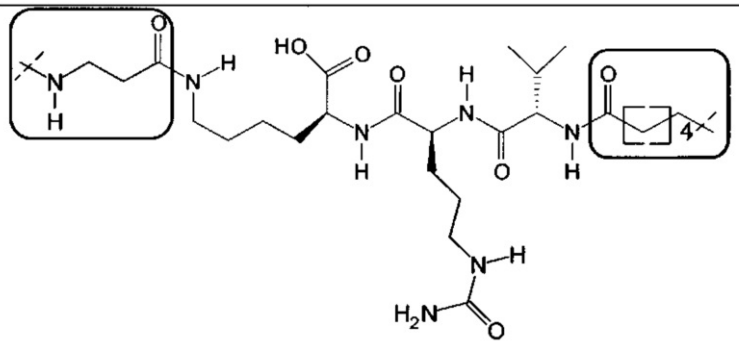
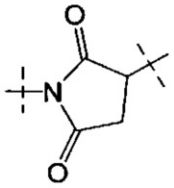
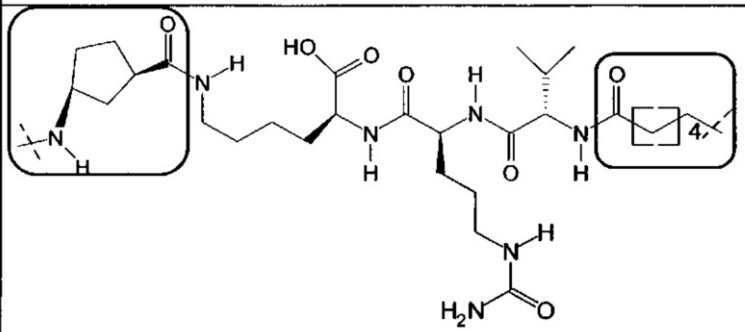
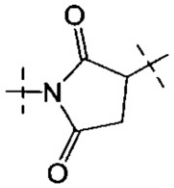
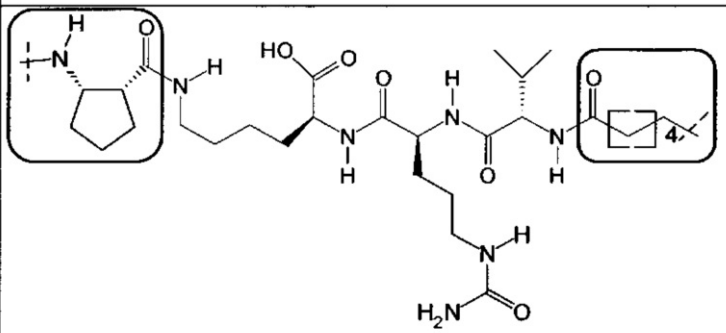
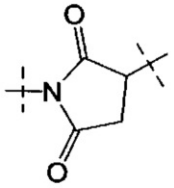
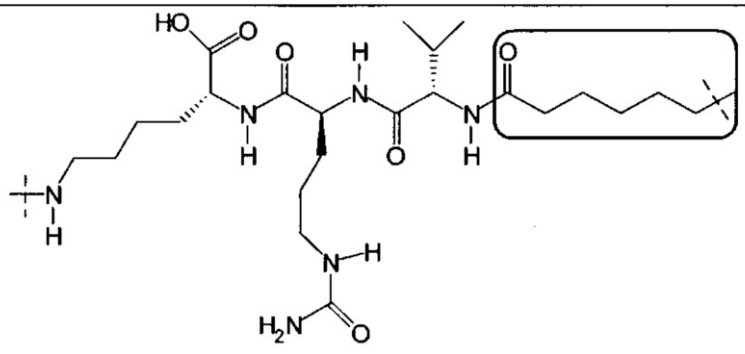
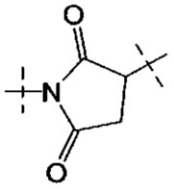
18A	R^1	1		
23A/ 164 A	R^1	1		
24A	R^1	1		

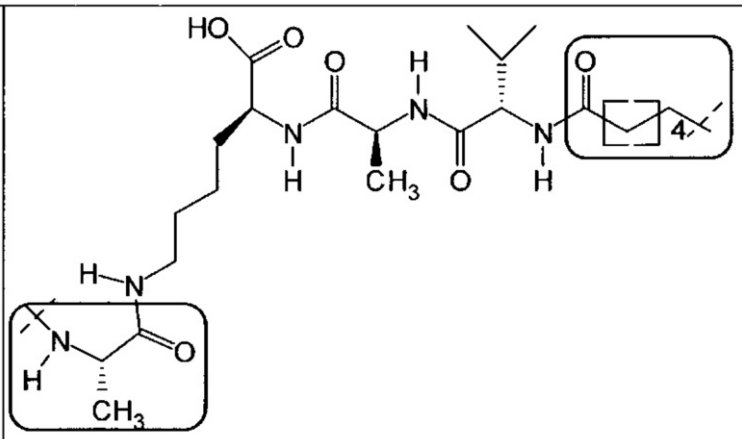
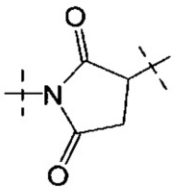
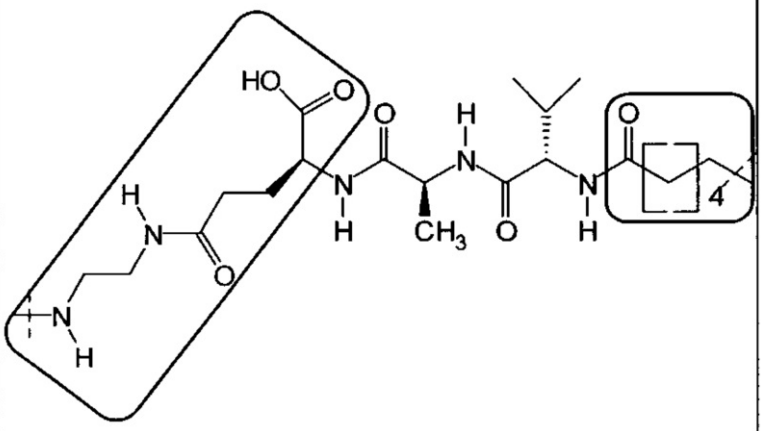
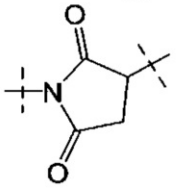
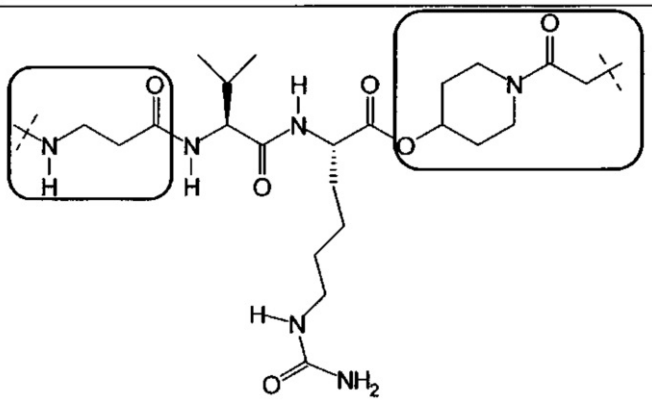
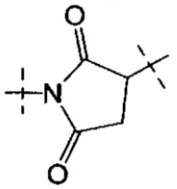
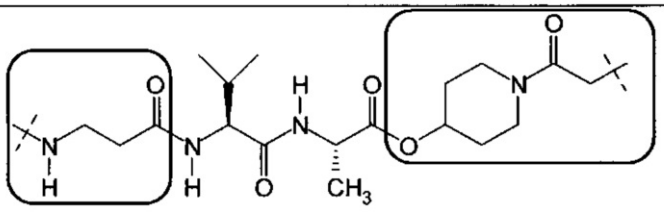
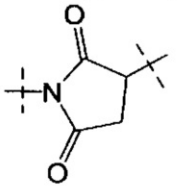
25A	R^1	1		
26A	R^1	1		
27A	R^1	1		
28A	R^1	1		

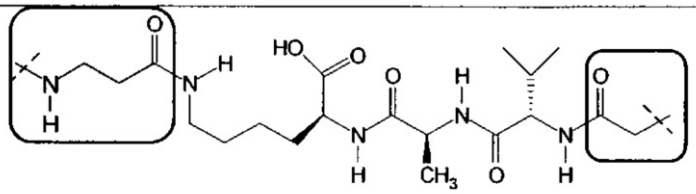
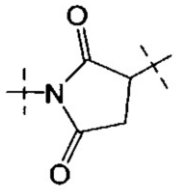
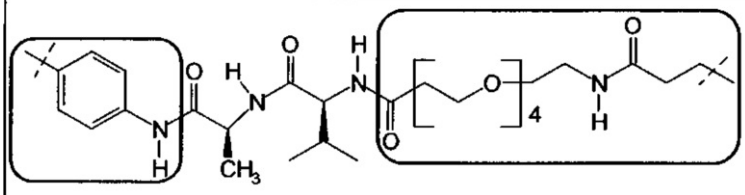
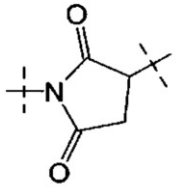
29A	R^1	1		
31A	R^5 (m)	0		
34A	R^1	1		
35A	R^4	0		
36A	R^4	0		

39A/ 215A	R^4	0		
43A	R^4	0		
45A	R^4	0		
46A	R^4	0		
47A	R^4	0		

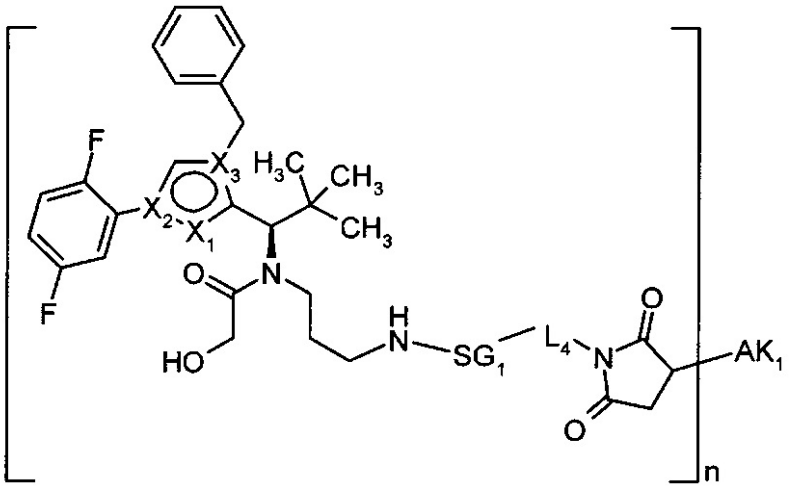
55A	R^3	0		
55B	R^3	0		
110A / 156 A	R^1	1		
128A	R^1	1		
129A /167 A	R^1	1		
150A	R^3	0		

154 A / 155 A /160	R^1	1		
165 A	R^1	1		
166 A	R^1	1		
169A	R^1	1		
170A	R^1	1		

171A	R^1	1		
172A/ 173A/ 174A	R^1	1		
205A	R^1	1		
206A	R^1	1		

207A	R^1	1		
235A	R^3	0		

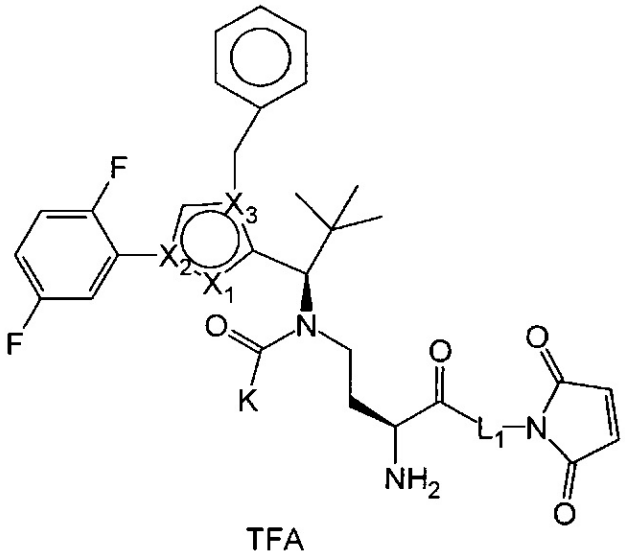
Примеры конъюгатов, содержащих основную структуру (i), имеют следующую структуру, в которой X1, X2, и X3 имеют значения, приведенные выше, L4 имеет такие же значения как L1, AK1 представляет собой антитело, присоединенное через цистеиновый остаток, и n равно числу от 1 до 10. Особенно предпочтительно AK1 представляет собой анти-TWEAKR антитело, особенно специфически связывающееся с аминокислотой D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), в частности анти-TWEAKR антитело TPP-2090.



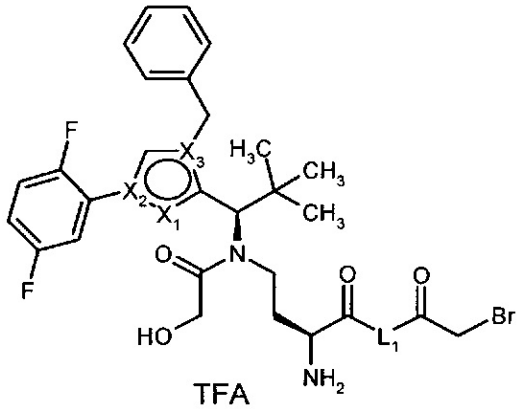
Ингибитор KSP - Линкер-Промежуточные соединения и получение конъюгатов

Конъюгаты согласно настоящему изобретению получают путем сначала обеспечения низкомолекулярного ингибитора KSP с линкером. Промежуточное соединение, полученное таким образом, затем вступает в реакцию со связующим (предпочтительно антителом).

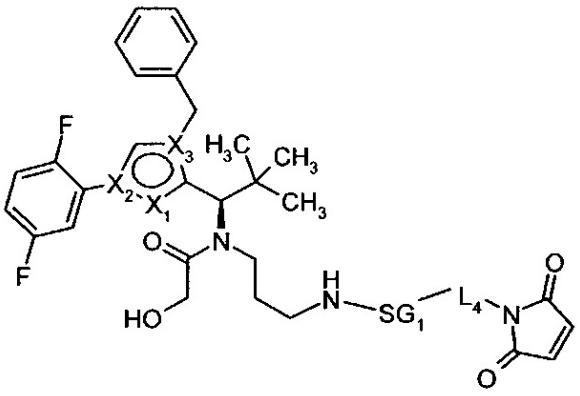
Предпочтительно, для конъюгации с цистеиновым остатком, одно из приведенных далее соединений вступает в реакцию с цистеин-содержащим связующим, таким как антитело, которое необязательно частично редуцируется для этой цели:

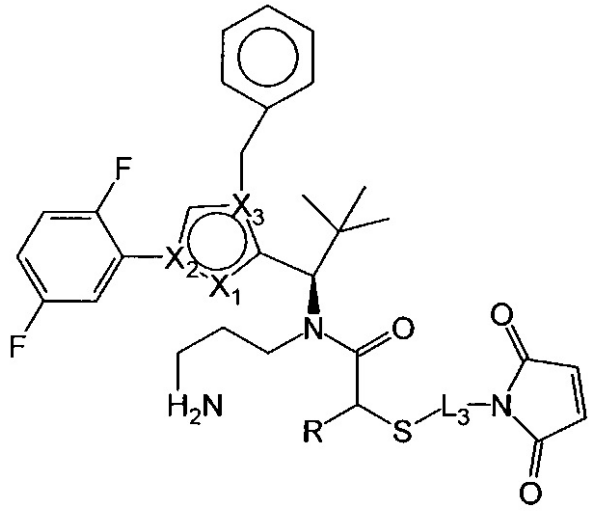

F
F
X3
X2
X1
O
N
K
O
O
L1
N
O
NH2
O

TFA

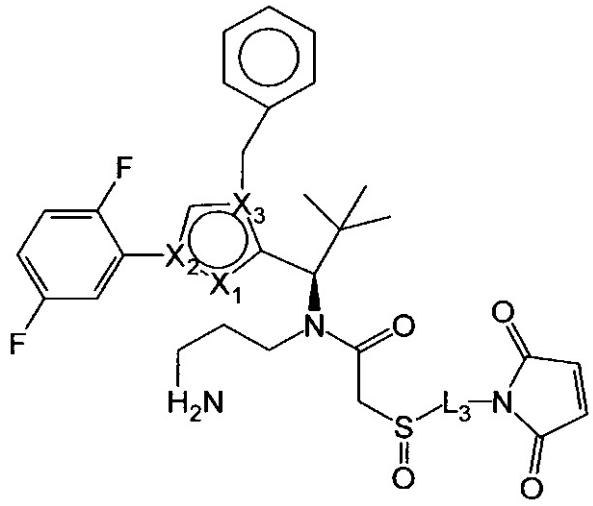

F
F
X3
X2
X1
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
O
L1
Br
NH2

TFA

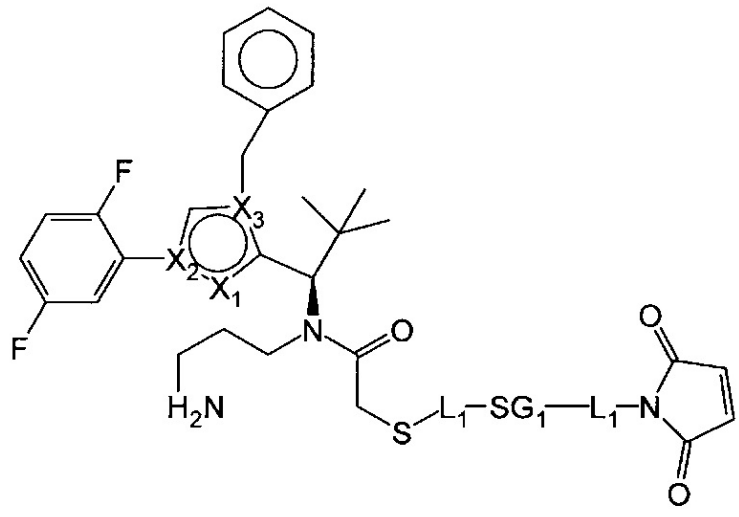

F
F
X3
X2
X1
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
H
N
SG1
L4
N
O
O



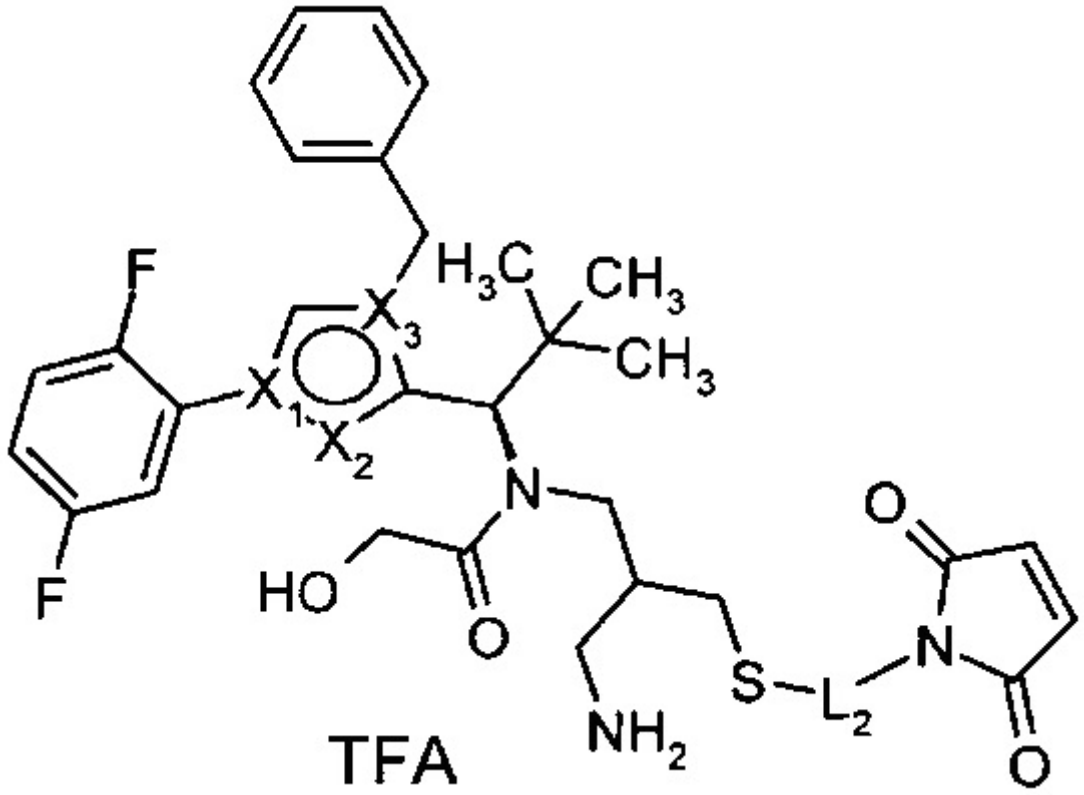
TFA

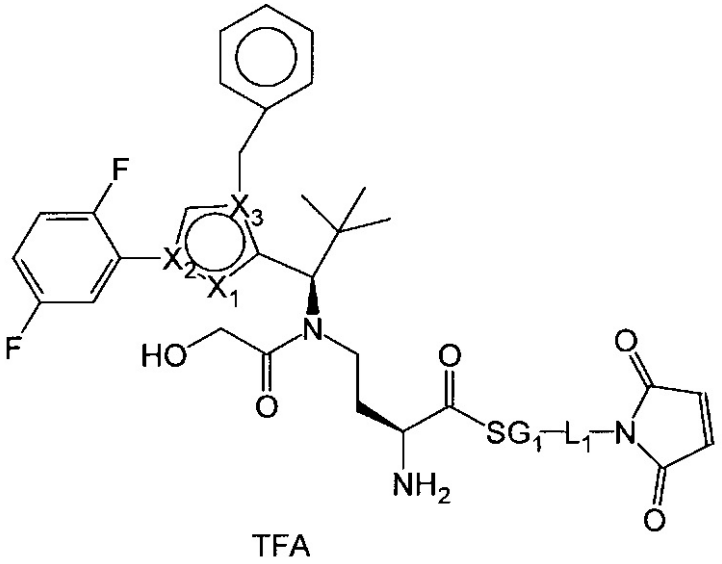


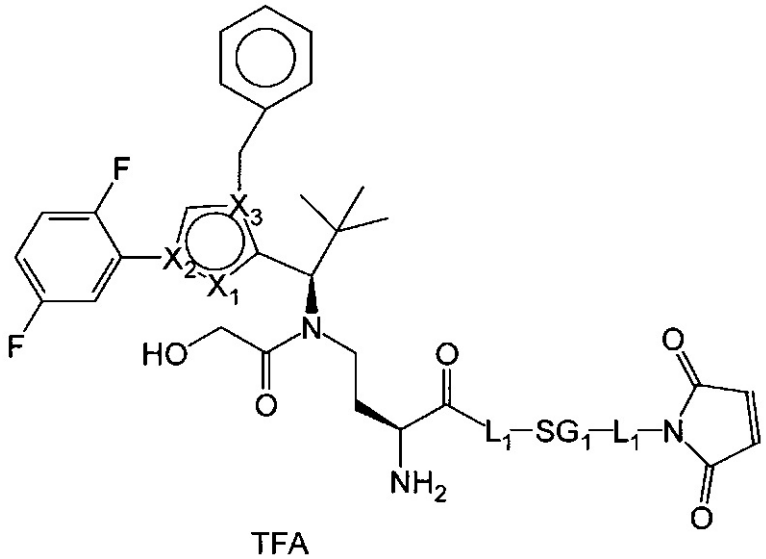
TFA



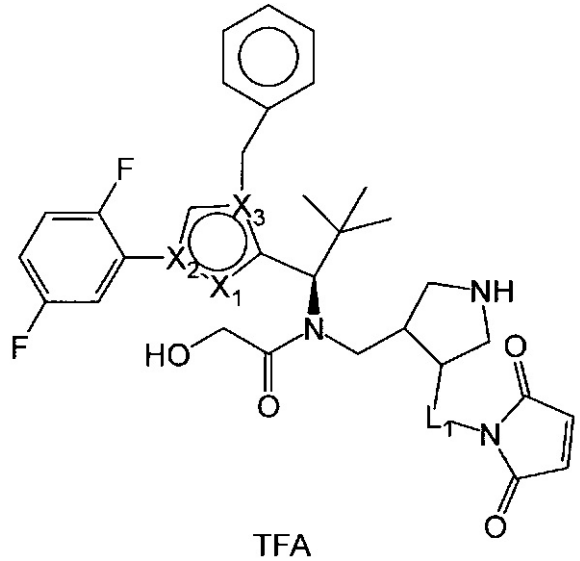
TFA


F
F
HO
O
N
S
L2
N
O
O
NH2
TFA

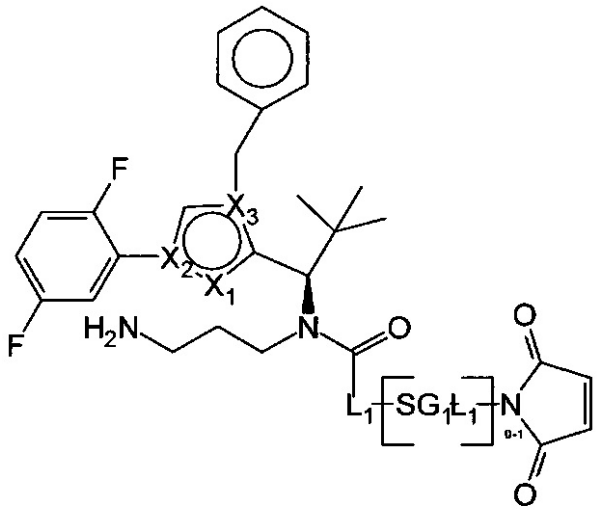

F
F
HO
O
O
N
SG1
L1
N
O
O
NH2
TFA



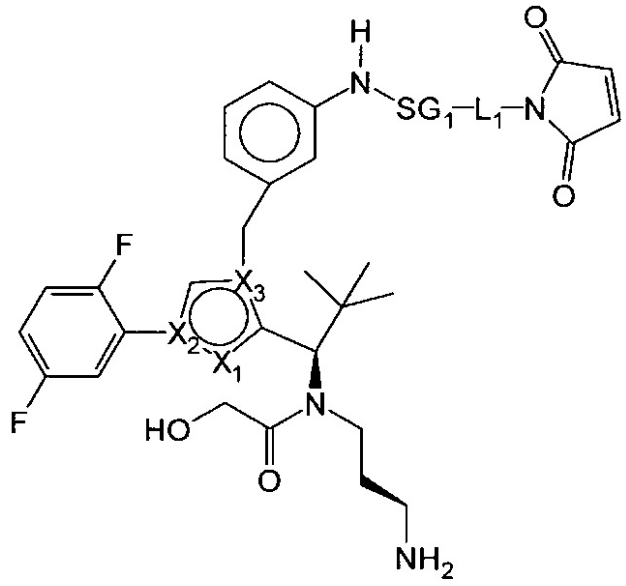
TFA



TFA



TFA



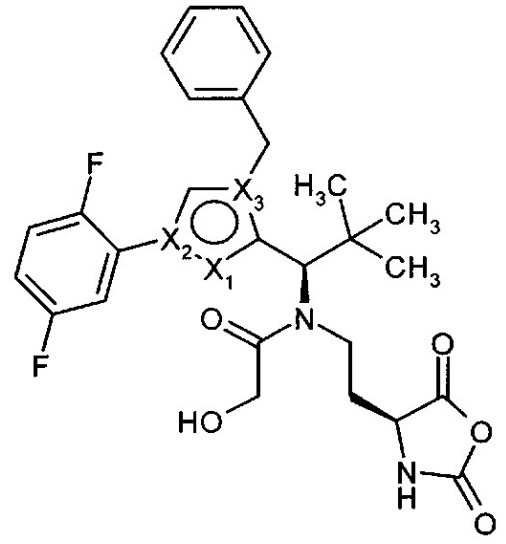
TFA

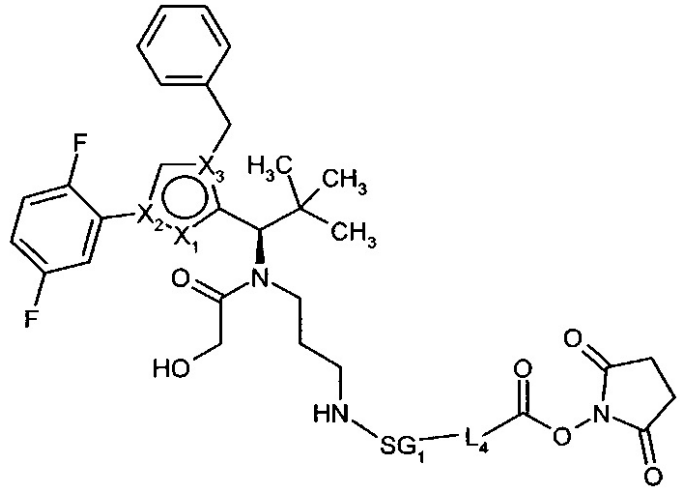
где R представляет собой -H или -COOH,

где K представляет собой линейный или разветвленный C_1-C_6, алкил, необязательно замещенный заместителем C_1-C_6 алкокси или -OH, и где X_1, X_2, X_3, SG1, L1, L2, L3 и L4 имеют такие же значения, как описано выше.

Соединение может применяться, например, в форме соли трифторуксусной кислоты. Для реакции со связующим, таким, как например, антитело, соединение предпочтительно применяется в 2-12 кратном избытке относительно связующего.

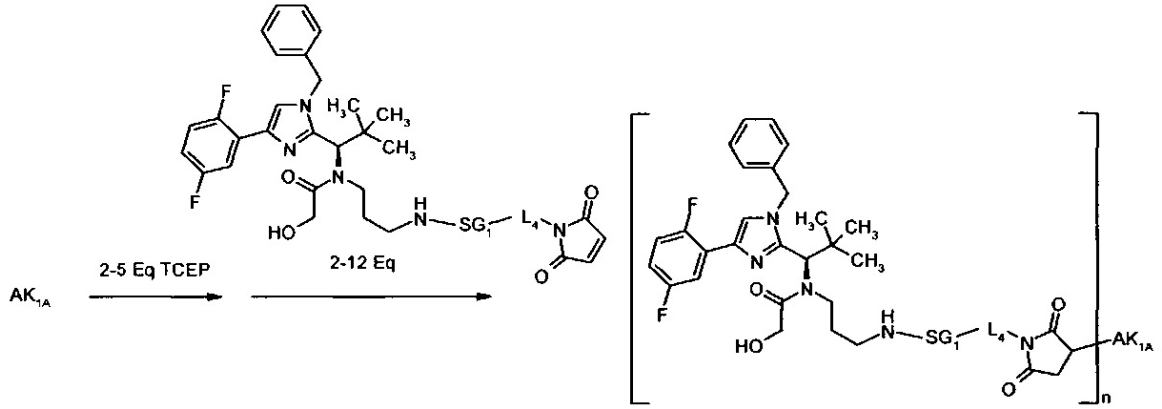
Предпочтительно, для связывания с лизиновым остатком, одно из приведенных далее соединений вступает в реакцию с лизин-содержащим связующим, таким как антитело:

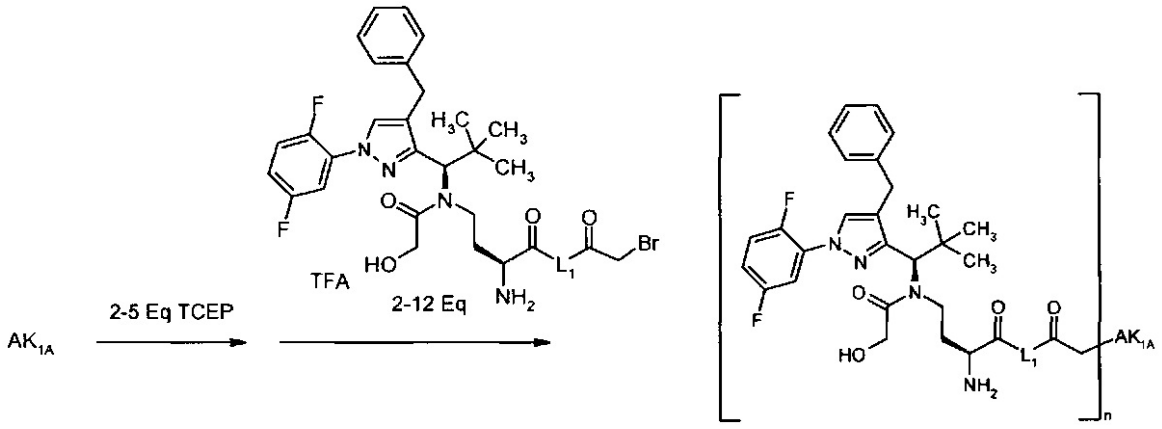




в которой X_1, X_2, X_3 имеют такие же значения, как для формулы (II), и L4 имеет такие же значения как L1, и L1 имеет такие же значения, как описано выше,

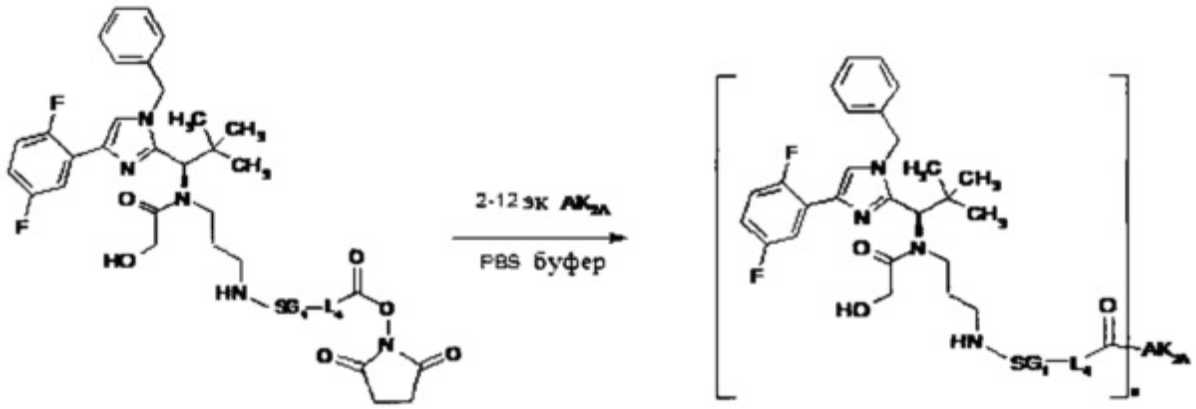
Для связывания промежуточного соединения с цистеиновым остатком, может применяться реакция, как проиллюстрировано далее:



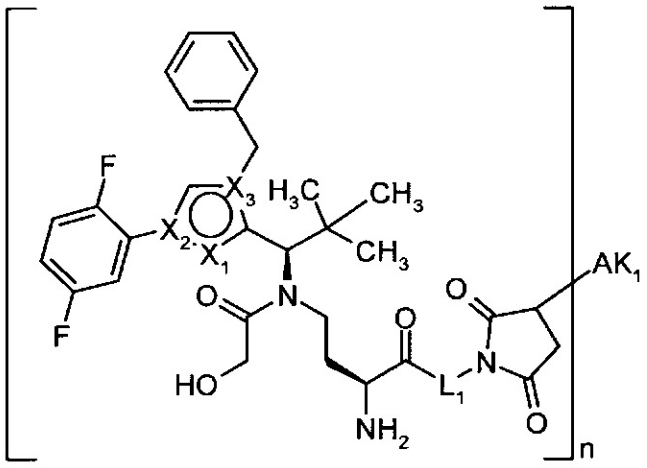


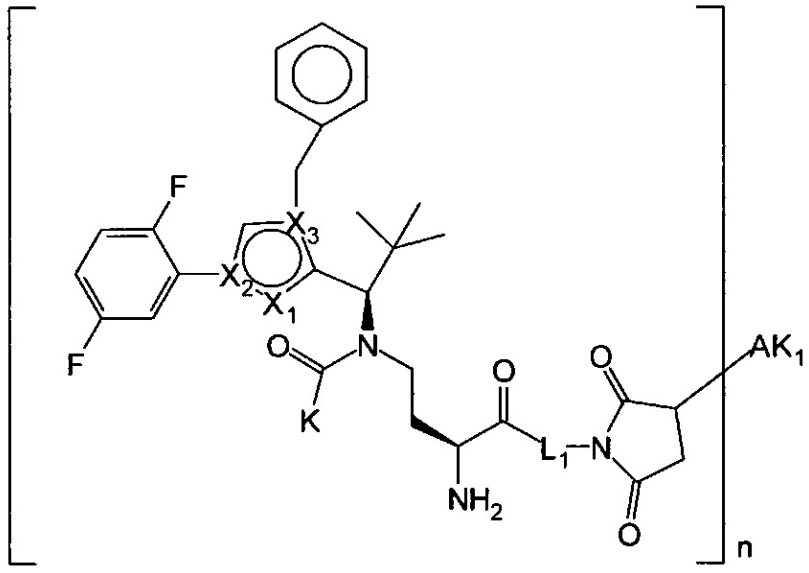
Другие промежуточные соединения и другие антитела могут вступать в реакцию соответствующим образом.

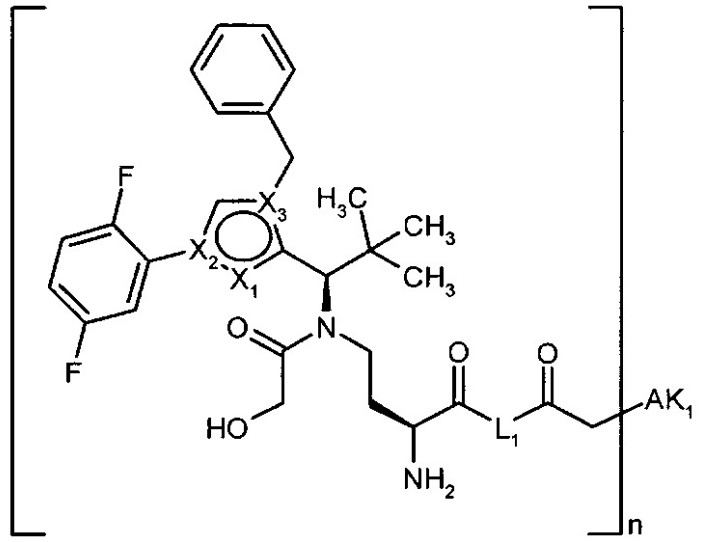
Для связывания промежуточного соединения с лизиновым остатком, может применяться реакция, как проиллюстрировано далее:

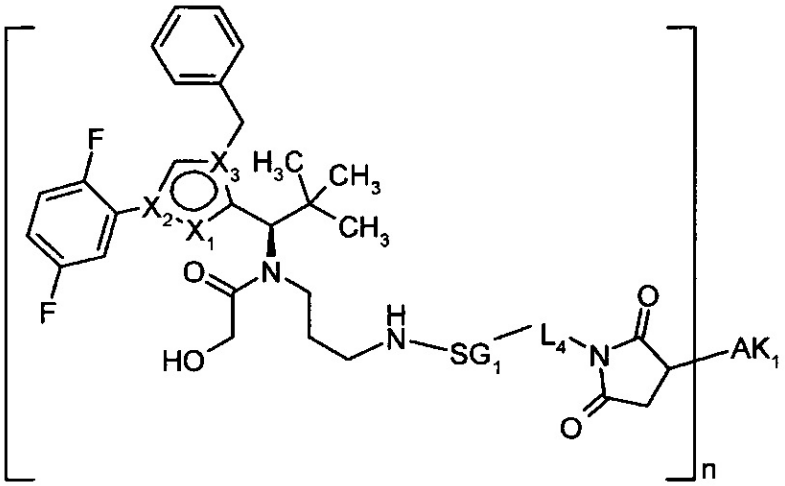


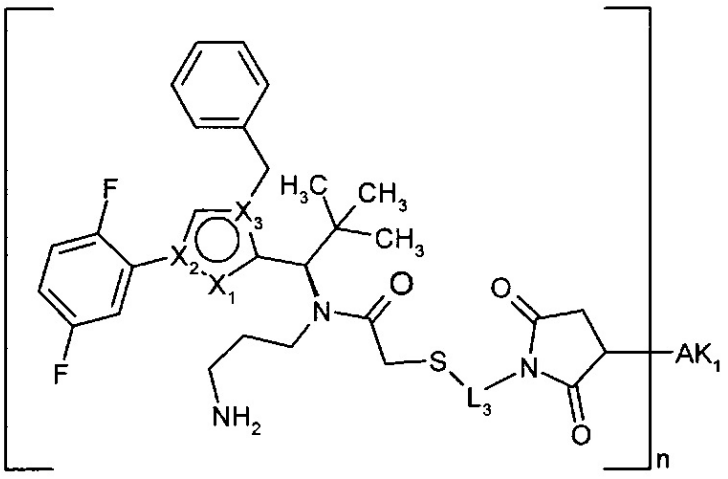
Согласно настоящему изобретению, таким образом, получают следующие конъюгаты:

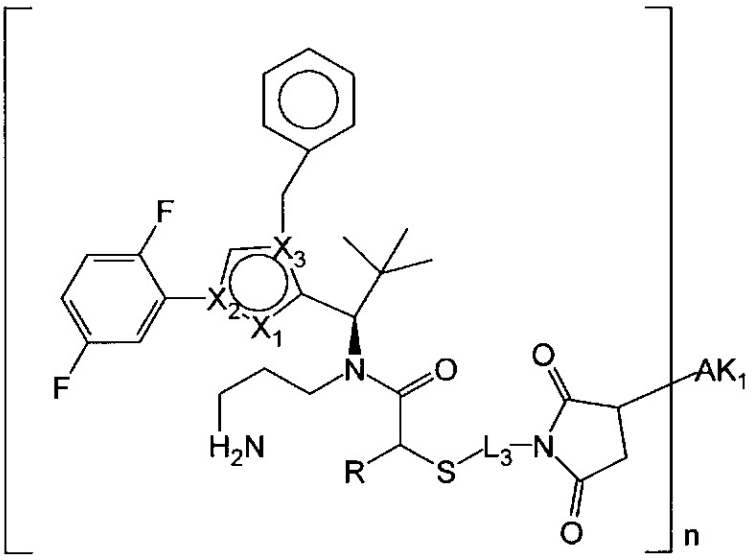


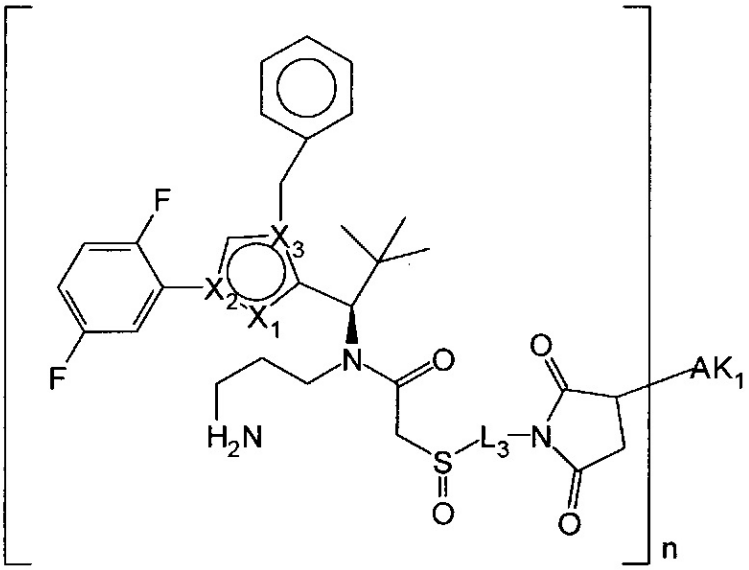


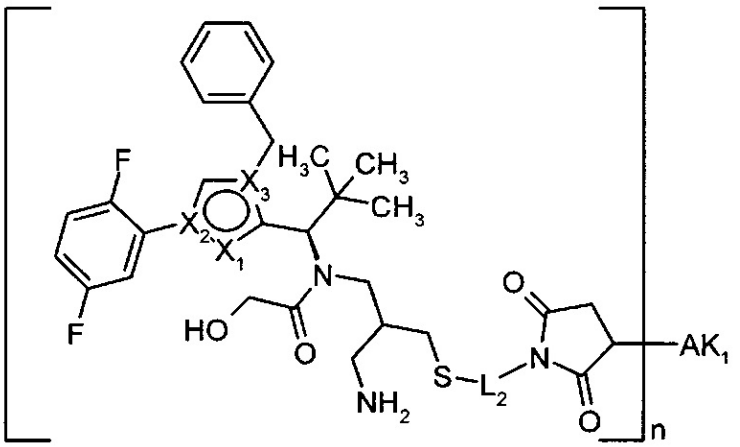


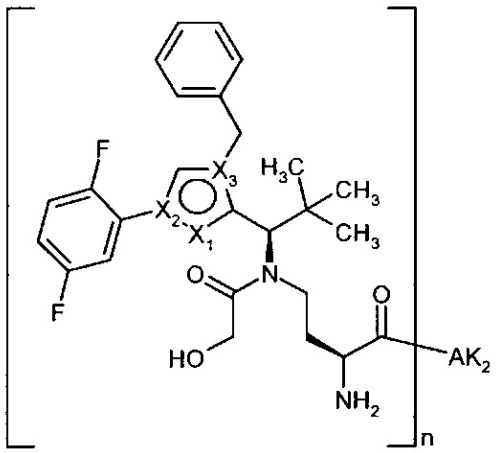


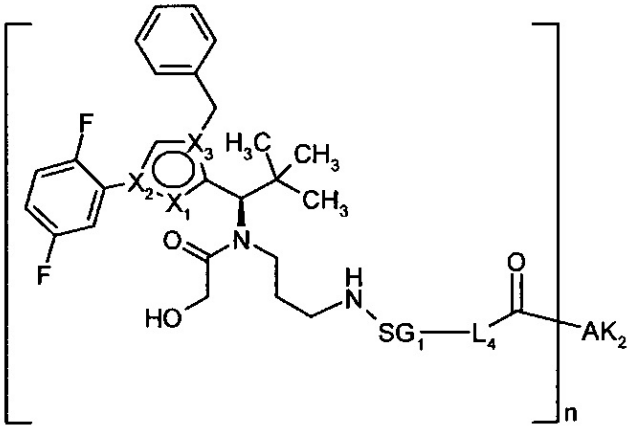


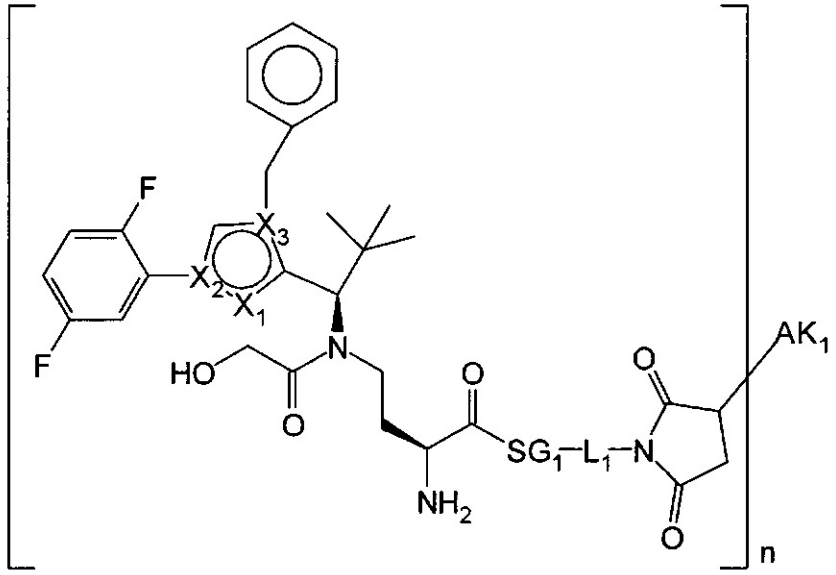


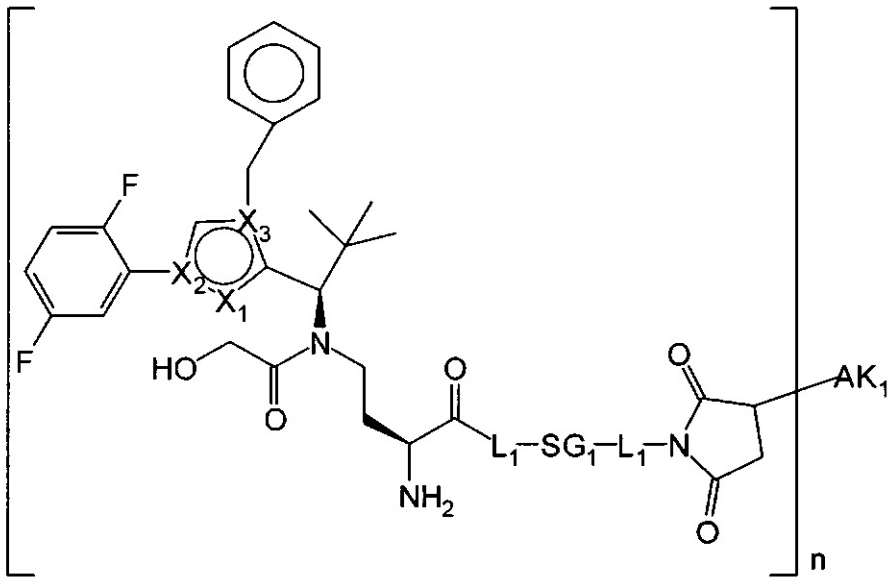


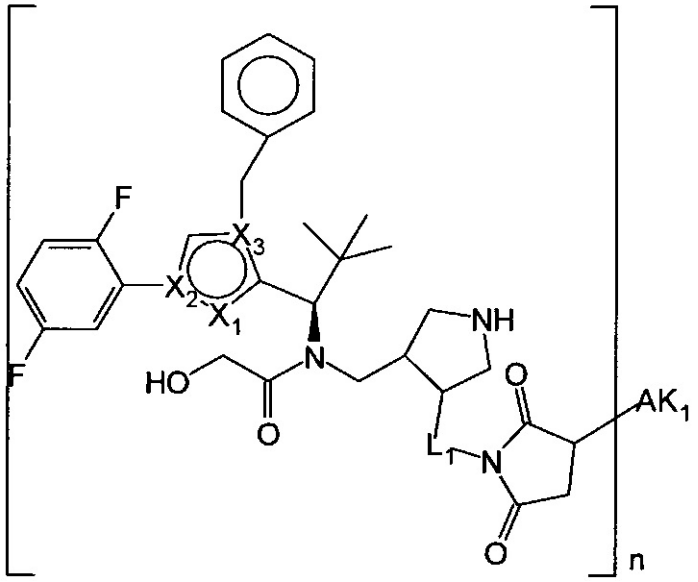


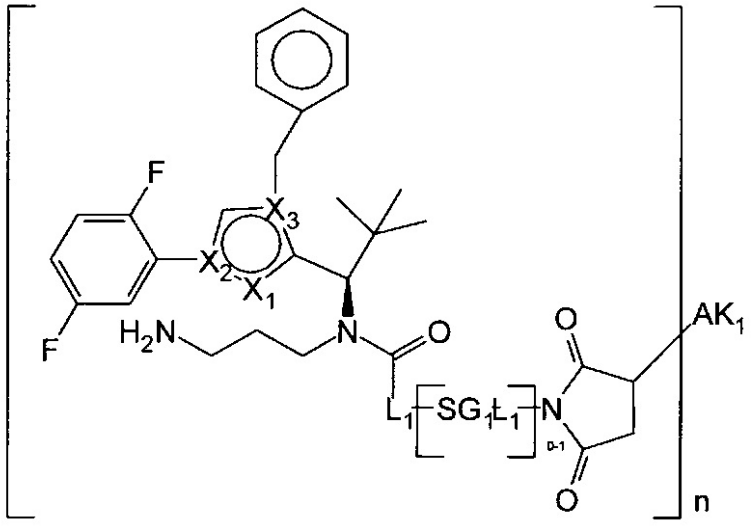


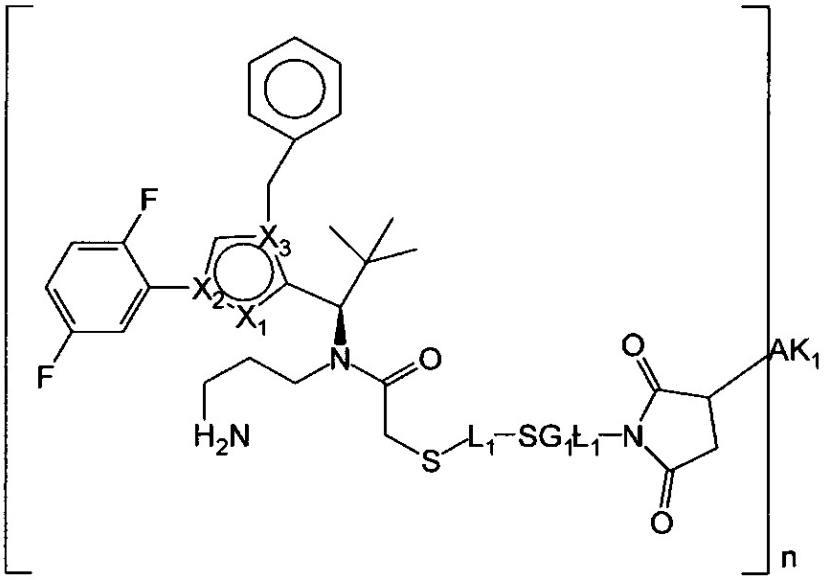


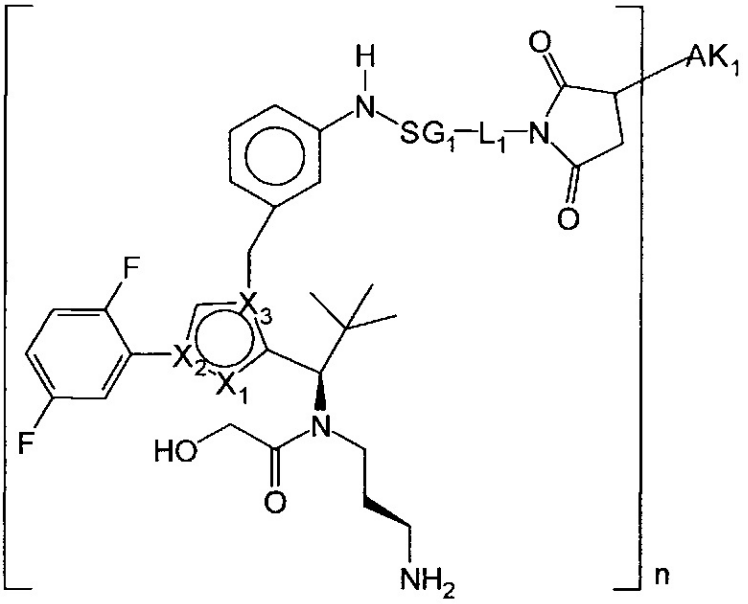




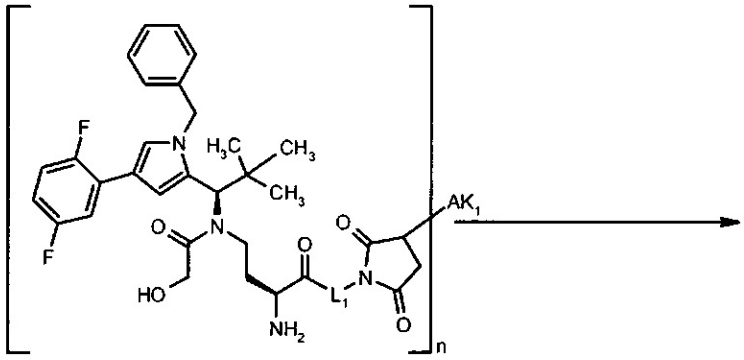


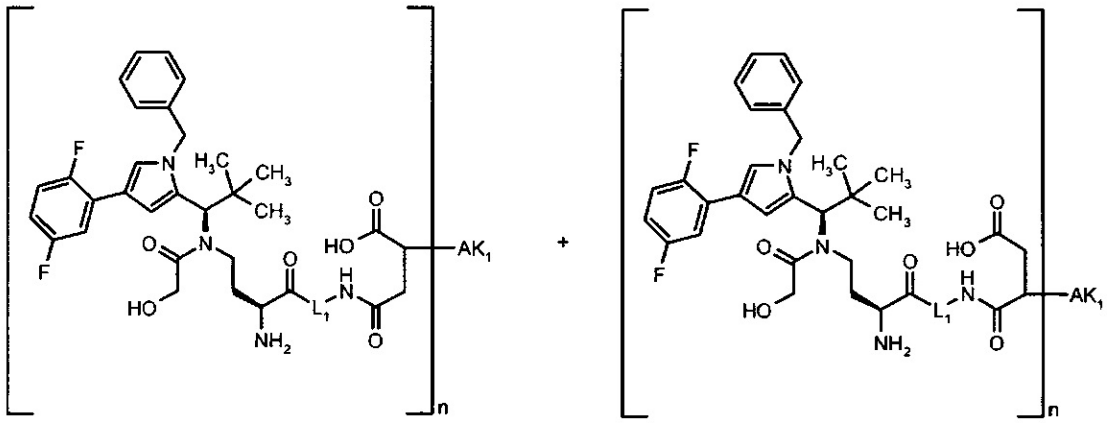






В зависимости от линкера, сукцинимид-связанные ADC могут, после конъюгации, быть превращены в сукцинамиды с открытой цепью, которые имеют предпочтительный профиль стабильности.





Реакция (открытие кольца) может проводиться при pH 7.5-9, предпочтительно при pH 8, при температуре от 25°C до 37°C, например, посредством перемешивания. Предпочтительное время перемешивания составляет от 8 до 30 часов.

В приведенных выше формулах X_1, X_2, X_3 имеют такие же значения, как указано для Формулы (II), SG1 и L1 имеют такие же значения, как описано выше, и L2, L3 и L4 имеют такие же значения как L1; R и K имеют такие же значения, как описано выше. AK1 представляет собой антитело, связанное посредством цистеинового остатка, и AK2 представляет собой антитело, связанное посредством лизинового остатка. Особенно предпочтительно AK1 и AK2 представляют собой анти-TWEAKR антитело, в частности специфически

связывающееся с аминокислотой D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), в частности анти-TWEAKR антитело TPP-2090.

Связующие

В самом широком смысле термин "связующее", как понимается, означает молекулу, которая связывается с целевой молекулой, присутствующей при определенной целевой клеточной популяции, на которую направлен конъюгат связующее/активное соединение. Термин «связующее», как понимается в его самом широком значении, также охватывает, например, лектины, белки, способные связываться с определенными цепями сахаров, и фосфолипид-связывающие белки. Такие связующие включают, например, высокомолекулярные белки (связывающие белки), полипептиды или пептиды (связывающие пептиды), непептидные (например, аптамеры (US 5,270,163) обзор Keefe AD., et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2010; 9:537-550), или витамины) и все другие связывающиеся с клеткой молекулы или вещества. Связывающими белками являются, например, антитела и фрагменты антител или миметики антител, такие как, например,

аффитела, аднектины, антикалины, дарфины, авимеры, нанотела (обзор Gebauer M. et al., Curr. Opinion in Chem. Biol. 2009; 13:245-255; Nuttall S.D. et al., Curr. Opinion in Pharmacology 2008; 8:608-617). Связывающими пептидами являются, например, лиганды пары лиганд/рецептор, такие как, например, VEGF пары лиганд/рецептор VEGF/KDR, как например трансферин пары лиганд/рецептор трансферин/трансферриновый рецептор, или цитокин/цитокиновый рецептор, как например TNFalpha пары лиганд/рецептор TNFalpha/TNFalpha.

В литературе также раскрываются различные варианты ковалентного связывания (конъюгации) органических молекул с антителами. Предпочтительной согласно настоящему изобретению является конъюгация токсофоров с антителом посредством одного или более атомов серы цистеиновых остатков антитела и/или посредством одной или более NH групп лизиновых остатков антитела. Однако также возможно связывать токсофор с антителом посредством свободных карбоксильных групп или посредством остатков сахаров антитела.

Термин "целевая молекула" в самом широком смысле, как понимается, означает молекулу, которая присутствует в целевой клеточной популяции и которая может представлять собой белок (например, рецептор фактора роста) или непептидную молекулу (например, сахар или фосфолипид). Предпочтительно она представляет собой рецептор или антиген.

Термин "внеклеточная" целевая молекула описывает целевую молекулу, присоединенную к клетке, которая локализуется вне клетки, или часть целевой молекулы, которая локализуется вне клетки, т.е. связующее может связываться на интактной клетке с ее внеклеточной целевой молекуле. Внеклеточная целевая молекула может быть заякорена в клеточной мембране или быть компонентом клеточной мембраны. Специалисту в данной области техники известны способы идентификации внеклеточных целевых молекул. Для белков это может осуществляться посредством определения трансмембранного домена (доменов) и ориентации белка в мембране. Эти данные, как правило, имеются в базах данных белков (например, SwissProt).

Термин "раковая целевая молекула" описывает целевую молекулу, которая в большем количестве присутствует при одном тили более видах раковых клеток, чем при нераковых клетках того же типа ткани. Предпочтительно, раковая целевая молекула селективно присутствует при одном тили более видах раковых клеток, по сравнению с нераковыми клетками того же типа ткани, где селективность означает двукратное обогащение при раковых клетках по сравнению с нераковыми клетками того же типа ткани ("селективная раковая целевая молекула"). Применение раковых целевых молекул обеспечивает селективную обработку раковых клеток с применением конъюгатов согласно настоящему изобретению.

Связующее может быть присоединено к линкеру через связь. Присоединение связующего может осуществляться через гетероатом связующего. Гетероатомами связующего, согласно настоящему изобретению, которые могут применяться для присоединения, являются сера (в одном варианте выполнения настоящего изобретения, через сульфгидрильную группу связующего), кислород (в одном

варианте выполнения настоящего изобретения, через карбоксильную или гидроксильную группу связующего) и азот (в одном варианте выполнения настоящего изобретения, через первичную или вторичную аминную группу или амидную группу связующего). Эти гетероатомы могут присутствовать в связующем естественным путем или могут вводиться посредством химических способов или способов молекулярной биологии. Согласно настоящему изобретению, присоединение связующего к токсофору

оказывает только незначительный эффект на связывающую активность связующего в отношении целевой молекулы. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, присоединение не оказывает эффекта на связывающую активность связующего в отношении целевой молекулы.

Согласно настоящему изобретению термин "антитело" понимается в его самом широком значении и охватывает иммуноглобулиновые молекулы, например, интактные или модифицированные моноклональные антитела, поликлональные антитела или мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела). Иммуноглобулиновая молекула предпочтительно содержит молекулу, имеющую четыре полипептидные цепи, две тяжелые цепи (H цепи) и две легкие цепи (L цепи), которые, как правило, связаны дисульфидными мостиками. Каждая тяжелая цепь содержит вариабельный домен тяжелой цепи (аббревиатура VH) и константный домен тяжелой цепи. Константный домен тяжелой цепи может, например, содержать три домена CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит вариабельный домен (аббревиатура VL) и константный домен. Константный домен легкой цепи содержит домен (аббревиатура CL). VH и VL домены могут подразделяться далее на области, имеющие гипервариабельность, также упоминаемые как комплементарность-определяющие области (аббревиатура CDR), и области, имеющие низкую вариабельность последовательности (каркасная область, аббревиатура FR). Как правило, каждая VH и VL область состоит из трех CDR и до четырех FR. Например, от аминоконцов до карбокси концов в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Антитело может быть получено из любых подходящих видов, например, кролика, ламы, верблюда, мыши или крысы. В одном варианте выполнения настоящего изобретения, антитело является человеческого или мышиного происхождения.

Антитело может, например, быть человеческим, гуманизированным или химерным.

Термин "моноклональное" антитело относится к антителам, полученным из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела популяции являются идентичными, за исключением мутаций природного происхождения, которые могут присутствовать в небольшом количестве. Моноклональные антитела распознают один антигенный сайт связывания с высокой специфичностью. Термин "моноклональное" антитело не относится к конкретному способу получения.

Термин "интактное" антитело относится к антителам, содержащим как антиген-связывающий домен, так и константный домен легкой и тяжелой цепи. Константным доменом может быть домен природного происхождения или его вариант, имеющий ряд модифицированных аминокислотных положений.

Термин "модифицированное интактное" антитело относится к интактным антителам, сопряженным по их аминоконцам или карбоксильным концам посредством ковалентной связи (например, пептидная связь) с другим полипептидом или белком, не происходящим из антитела. Кроме того, антитела могут быть модифицированы таким образом, что в желательных положениях, реакционноспособные цистеины вводятся для усиления связывания с токсофором (смотрите Junutula et al. Nat Biotechnol. 2008 Aug; 26(8):925-32).

Термин "человеческое" антитело относится к антителам, которые могут быть получены у человека, или которые представляют собой синтетические человеческие антитела. "Синтетическое" человеческое антитело представляет собой антитело, которое является частично или полностью получено in silico из синтетических последовательностей, на основе анализа последовательностей человеческих антител. Человеческое антитело может быть кодировано, например, нуклеиновой кислотой,

выделенной из библиотеки последовательностей антител человеческого происхождения. Пример такого антитела можно найти в Sderlind et al., Nature Biotech. 2000, 18:853-856.

Термин "гуманизированное" или "химерное" антитело описывает антитела, состоящие из нечеловеческой и человеческой части последовательности. В этих антителах, часть последовательностей человеческого иммуноглобулина (реципиент) замещена на части последовательностей нечеловеческого иммуноглобулина (донор). Во многих случаях, донором является мышиный иммуноглобулин. В случае гумманизированных антител, аминокислоты CDR реципиента замещаются на аминокислоты донора. Иногда аминокислоты каркасного участка также замещаются на соответствующие аминокислоты донора. В некоторых случаях гуманизированное антитело содержит аминокислоты, не присутствующие ни у реципиента, ни у донора, которые были введены в ходе оптимизации антитела. В случае химерных антител, вариабельные домены донорного иммуноглобулина сливаются с константными областями человеческого антитела.

Термин «участок, определяющий комплементарность» (CDR), как применяется в настоящей заявке, относится к тем аминокислотам вариабельного домена антитела, которые необходимы для связывания с антигеном. Как правило, каждая вариабельная область имеет три CDR области, обозначаемые как CDR1, CDR2 и CDR3. Каждая CDR область может охватывать аминокислоты согласно определению Kabat и/или аминокислоты гипервариабельной петли, определенные согласно Chotia. Определение согласно Kabat содержит, например, область аминокислотных положений 24-34 (CDR1), 50-56 (CDR2) и 89-97 (CDR3) вариабельной легкой цепи, и 31-35 (CDR1), 50-65 (CDR2) и 95-102 (CDR3) вариабельной тяжелой цепи (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). Определение согласно Chotia содержит, например, область аминокислотных положений 26-32 (CDR1), 50-52 (CDR2) и 91-96 (CDR3) вариабельной легкой цепи, и 26-32 (CDR1), 53-55 (CDR2) и 96-101 (CDR3) of вариабельной тяжелой цепи (Chothia and Lesk; J Mol Biol 196: 901-917 (1987)). В некоторых случаях, CDR может содержать аминокислоты из CDR области, определенной согласно Kabat и Chotia.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи, антитела могут распределяться в различные классы. Существует пять различных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть поделены на дополнительные подклассы. (Изотипы), например, IgGI, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам, упоминаются как [альфа/α], [дельта/δ], [эпсилон/ε], [гамма/γ] и [my/μ]. Известны как трехмерные структуры, так и структуры субъединиц антител.

Термин "функциональный фрагмент" или "антиген-связывающий фрагмент антитела" антитела/иммуноглобулина определяется как фрагмент антитела/иммуноглобулина (например, вариабельные домены IgG), который все еще содержит антиген-связывающие домены антитела/иммуноглобулина. "Антиген-связывающий домен" антитела, как правило, содержит одну или более гипервариабельных областей антитела, например, область CDR, CDR2 и/или CDR3. Однако участок "рамки" или "скелет" антитела может также играть роль в ходе связывания антитела с антигеном. Участок рамки образует скелет областей CDR. Предпочтительно, антиген-связывающий домен содержит по меньшей мере аминокислоты 4-103 вариабельной легкой цепи и аминокислоты 5-109 вариабельной тяжелой цепи, более предпочтительно аминокислоты 3-107 вариабельной легкой цепи и 4-111 of вариабельной тяжелой цепи, особенно предпочтительно полные вариабельные легкие и тяжелые цепи, т.е. аминокислоты 1-109 VL и 1-113 VH (нумерация

согласно W097/08320).

"Функциональные фрагменты" или "антиген-связывающие фрагменты антител" согласно настоящему изобретению охватывают, не окончательно, Fab, Fab', $F(ab')_2$ и Fv фрагменты, диатела, антитела с одним доменом (DAb), линейные антитела, отдельные цепи антител (одноцепочечный Fv, аббревиатура scFv); и мультиспецифичные антитела, такие как би- и три-специфичные антитела, например, образованные из фрагментов антител C.A. K Borrebaeck, editor (1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag. Антитела, отличные от "мультиспецифичных" или

"мультифункциональных" антител представляют собой имеющие идентичные сайты-связывания. Мультиспецифичные антитела могут быть специфичными для различных эпитопов антигена или могут быть специфичными для эпитопов более одного антигена (смотрите, например, WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60 69; U.S. Pat. Nos. 4,474,893; 4,714,681; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,819; или Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148: 1547 1553). Молекула $F(ab')_2$ или Fab может быть сконструирована так, что число межмолекулярных дисульфидных взаимодействий, происходящих между ChI и CL доменами, может быть уменьшено или даже полностью предотвращено.

"Эпитопы" относятся к белковым детерминантам, способным к специфичному связыванию с иммуноглобулином ил Т-клеточными рецепторами. Эпитопные детерминанты, как правило, состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи Сахаров или их комбинации, и, как правило, имеют специфические 3-мерные структурные свойства, а также специфические свойства заряда.

"Функциональные фрагменты" или "антиген-связывающие фрагменты антител" могут быть слиты с другим полипептидом или белком, не происходящим из антитела, через их аминоконцы или карбоксильные концы, посредством ковалентной связи (например, пептидной связи). Кроме того, антитела и антиген-связанные фрагменты могут быть модифицированы посредством введения реакционноспособных цистеинов в определенных положениях, чтобы облегчить связывание с токсофором (смотрите Junutula et al. Nat Biotechnol. 2008 Aug; 26(8):925-32).

Поликлональные антитела могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Моноклональные антитела могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники (Kohler and Milstein, Nature, 256, 495-497, 1975). Человеческие и гуманизированные моноклональные антитела могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники (Olsson et al., Meth Enzymol. 92, 3-16 или Cabilly et al. US 4,816,567 или Boss et al. US 4,816,397).

Специалистам в данной области техники известны различные способы получения человеческих антител и их фрагментов, такие как, например, посредством трансгенных мышей (N Lonberg and D Huszar, Int Rev Immunol. 1995; 13(1):65-93) или методом фаговых отображений (Clackson et al., Nature. 1991 Aug 15; 352(6336):624-8). Антитела согласно настоящему изобретению могут быть получены из библиотек рекомбинантных антител, состоящих, например, из аминокислотных последовательностей множества антител, составленных на основе большого числа клинически здоровых добровольцев. Антитела также могут быть получены посредством известных методик рекомбинантной ДНК. Последовательность нуклеиновой кислоты антитела может быть получена стандартным

образом или является доступной из общедоступных баз данных.

"Выделенное" антитело или связующее очищено с удалением других составляющих клетки. Загрязняющие составляющие клетки, которые могут мешать диагностическому или терапевтическому применению, представляют собой, например, ферменты, гормоны, или другие пептидные или непептидные составляющие клетки. Предпочтительным антителом или связующим является то, которое было очищено до степени более 95 мас. %, относительно антитела или связующего (определено, например, посредством метода Фолина-Чикальтеу, спектроскопии в УФ-видимом свете или SDS капиллярного гель-электрофореза). Более того, антитело, которое было очищено до такой степени, что возможно определить по меньшей мере 15 аминокислот аминоконцов или внутренней аминокислотной последовательности, или которое было очищено до гомогенности, причем гомогенность определяется посредством SDS PAGE при восстанавливающих или невосстанавливающих условиях (обнаружение может быть определено посредством Coomassie - Blau окрашивания или предпочтительно посредством окрашивания серебром). Однако антитело, как правило, получают посредством одной или более стадий очистки.

Термин "специфическое связывание" или "связывается специфически" относится к антителу или связующему, которое связывается с предопределенным антигеном/целевой молекулой. Специфическое связывание антитела или связующего, как правило, описывает антитело или связующее, имеющее

аффинность по меньшей мере 10^{-7} М (в виде значения Kd; т.е. предпочтительны имеющие значения Kd, меньшие чем 10^{-7} М), с антителом или связующим, имеющим по меньшей мере в два раза более высокую аффинность для предопределенного антигена /целевой молекулы, чем для неспецифического антигена/целевой молекулы (например, бычий сывороточный альбумин или казеин), который не представляет собой предопределенный антиген/целевую молекулу или тесно связанный антиген/целевую молекулу. Антитела предпочтительно имеют аффинность, равную по меньшей мере 10^{-7} М (в виде значения Kd; другими словами предпочтительны имеющие значения Kd менее 10^{-7} М), предпочтительно по меньшей мере 10^{-8} М, более предпочтительно в интервале от 10^{-9} М до 10^{-11} М. Значения Kd могут быть определены, например, посредством поверхностной плазмонной резонансной спектроскопии.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство, подобным образом, показывают аффинности в этих диапазонах. На аффинность предпочтительно существенно не влияет конъюгация с лекарственными средствами (в общем, аффинность уменьшается на менее чем один порядок величины, другими словами, например, самое большее от 10^{-11} М до 10^{-7} М).

Антитела согласно настоящему изобретению также очень предпочтительны с точки зрения высокой селективности. Высокая селективность существует, когда антитело согласно настоящему изобретению проявляет аффинность для целевого белка, которая лучше на фактор, равный по меньшей мере 2, предпочтительно на фактор, равный по меньшей мере 5, или более предпочтительно на фактор, равный по меньшей мере 10, чем для другого независимого антигена, например, человеческого сывороточного альбумина (аффинность может быть определена, например, посредством поверхностной плазмонной резонансной спектроскопии).

Кроме того, антитела, применяемые согласно настоящему изобретению, предпочтительно являются перекрестнореагирующими. Для облегчения и лучшей

интерпретации преклинических исследований, например, токсикологических или исследований активности (например, на ксенотрансплантатных мышах), предпочтительно, когда антитело, применяемое согласно настоящему

изобретению, не только связывается с человеческим целевым белком, но также связывается со специфическим целевым белком в видах, применяемых для исследований. В одном варианте выполнения настоящего изобретения антитело, применяемое согласно настоящему изобретению, в дополнение к человеческому целевому белку, перекрестно реагирует с целевым белком по меньшей мере одного другого вида. Для токсологических исследований и исследований активности предпочтительно применять виды семейства грызунов, собак и нечеловекообразных приматов.

Предпочтительными видами грызунов являются мыши и крысы. Предпочтительными нечеловекообразными приматами являются макаки-резус, шимпанзе и длиннохвостые макаки. В одном варианте выполнения настоящего изобретения антитело, применяемое согласно настоящему изобретению, которое в дополнение к человеческому целевому белку, является перекрестнореагирующим с целевым белком по меньшей мере одного другого вида, выбранного из группы видов, состоящей из мышей, крыс и длиннохвостых макак (Macaca fascicularis). Особенно предпочтительными являются антитела, применяемые согласно настоящему изобретению, которые в дополнение к человеческому целевому белку являются по меньшей мере перекрестнореагирующими с мышиным целевым белком. Предпочтительными являются перекрестнореагирующие антитела, аффинность которых для целевого белка нечеловеческого вида отличается на фактор не более 50, более предпочтительно на фактор не более 10, от аффинности для человеческого целевого белка.

Антитела, направленные против целевой молекулы раковой клетки

Целевая молекула, в отношении которой связующее, например антитело или его антиген-связывающий фрагмент, направлено, предпочтительно представляет собой целевую молекулу раковой клетки. Термин "целевая молекула раковой клетки" описывает целевую молекулу, которая более предпочтительно присутствует на одном или более видах раковых клеток того же типа ткани. Предпочтительно, целевая молекула раковой клетки селективно присутствует на одном или более видах раковых клеток, по сравнению с нераковыми клетками

того же типа ткани, причем селективно описывается по меньшей мере двукратное обогащение на раковых клетках по сравнению с нераковыми клетками того же типа ткани ("селективная целевая молекула раковой клетки"). Применение целевых молекул раковых клеток обеспечивает селективное лечение раковых клеток с применением конъюгатов согласно настоящему изобретению.

Антитела, которые являются специфическими против антигена, например, антигена раковых клеток, могут быть получены специалистом в данной области техники посредством способов, которые им известны (такие как, рекомбинантная экспрессия, например), или могут быть получены коммерческим путем (как например, от Merck KGaA, Germany). Примерами известных коммерчески доступных антител для раковой терапии являются Erbitux® (цетуксимаб, Merck KGaA), Avastin® (бевацизумаб, Roche) и Herceptin® (Трастузумаб, Genentech). Трастузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело типа IgGikappa, которое в анализе на основе клетки (Kd=5 нМ) связывается с внеклеточными доменами рецептора человеческого эпидермального фактора роста с высокой аффинностью. Антитело получают рекомбинантно в CHO клетках.

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, целевой

молекулой является селективная раковая целевая молекула.

В особенно предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, целевой молекулой является белок.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения целевой молекулой является внеклеточная целевая молекула. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, внеклеточной целевой молекулой является белок.

Целевые раковые молекулы известны специалистам в данной области техники.

Примеры перечислены далее.

Примерами целевых молекул раковых клеток являются:

(1) EGF рецептор (NCBI ссылочная последовательность NP_005219.2), SEQ ID NO: 213(1210 аминокислот):

>gi|29725609|ref|NP_005219.2|EGFR предшественник рецептора [Homo sapiens]

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLG
NLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNYDAN
KTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDP
SCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRD
EATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEM
EEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTP
PLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRS
LKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWG
PEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQC
AHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPS
IATGMVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETE
FKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCR
LLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAA
RNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTV
WELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKM
ARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLS
SLSATSNNSTVACIDRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAG
SVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISL
DNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

Внеклеточный домен выделен подчеркиванием.

(2) мезотелин (SwissProt ссылка Q13421-3), SEQ ID NO: 214 (622 аминокислот):

>sp|Q13421-3|MSLN_HUMAN изоформа 2 мезотелина OS=Homo sapiens GN=MSLN

MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISS
LSPRQLLGFPCAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPL
DLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPAALACWGVRGSLLSEA

DVRALGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYGPPSTW
SVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKT
ACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELY
PQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVK
GRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKA
RLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQ
KLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGT
PCLLGPGPVLTVLALLLASTLA

Причем мезотелин кодирован аминокислотами 296-598. Аминокислоты 37-286 кодируют "мегакариоцит-потентирующий фактор". Мезотелин заякорен в клеточной мембране посредством GPI якоря и локализуется внеклеточно.

(3) карбоангидраза IX (SwissProt ссылка Q16790), SEQ ID NO: 215 (459 аминокислот):
>sp|Q16790|CAH9_HUMAN карбоангидраза 9 OS = Homo sapiens GN=CA9 PE=1 SV=2

MAPLCPSPWLPLLIPAPAPGLTVQLLLSLLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLGGGSSGEDDPL
GEEDLPSEEDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEAPG
DPQEPQNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWPRVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPL
ELLGFQLPPLPELRLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VEGHRFPAEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIA
EEGSETQVPGLDISALLPSDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGVIWTVFNQTVMLSAKQLHTLS
DTLWGPGDSRLQLNFRATQPLNGRVIEASFPAGVDSSPRAAEPVQLNSCLAAGDILALVF
GLLFAVTSVAFLVQMRRQHRRGTKGGVSYRPAEVAETGA

Внеклеточный домен выделен подчеркиванием.

(4) C4.4a (NCBI ссылочная последовательность NP_055215.2; Синоним LYPD3), SEQ ID NO: 216 (346 аминокислот):
>gi|93004088|ref|NP_055215.2| ly6/PLAUR домен-содержащий белок 3-предшественник [Homo sapiens]

MDPARKAGAQAMIWTAGWLLLLLLRGGAQALECYSCVQKADDGCSPNKMKTVKCA
PGVDVCTEAVGAVETIHGQFSLAVRGCGSGLPGKNDRGLDLHGLLAFIQLQQCAQDRC
NAKLNLTSRALDPAGNESAYPPNGVECYSCVGLSREACQGTSPPVVSCYNASDHVYKG
CFDGNVTLTAANVTVSLPVRGCVQDEFCTRDGVTGPGFTLSGSCCQGSRCNSDLRNKT
YFSPRIPPLVRLPPPEPTTVASTTSVTTSTSAPVRPTSTTKPMPAPTSQTPRQGVEHEASR
DEEPRLTGGAAGHQDRSNSGQYPAKGGPQQPHNKGCVAPTAGLAALLLAVAAGVLL

Зрелый внеклеточный домен выделен подчеркиванием.

(5) CD52 (NCBI ссылочная последовательность NP_001794.2), SEQ ID NO: 217
>gi|68342030|ref|NP_001794.2| CAMPATH-1 антиген-предшественник [Homo sapiens]

MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTGLSGQNDTSQTSSPSASSNISGGIFLFFVANAIIHLFCFS

(6) Her2 (NCBI ссылочная последовательность NP_004439.2), SEQ ID NO: 218
>gi|54792096|ref|NP_004439.2| рецептор тирозин-протеин киназа erbB-2 изоформа [Homo sapiens]

MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQ
GNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAV
LDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHK
NNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPT
DCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTF
GASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGME
HLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITG
YLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALI
HHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPG
PTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEAD
QCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDK
GCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLT
PSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTS
PKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLG
SQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETE
YHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDL
LEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNED
LGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSS
TRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQ
RYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERP
KTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPP
ERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV

(7) CD20 (NCBI ссылочная последовательность NP_068769.2), SEQ ID NO: 219
>gi|23110987|ref|NP_068769.2| B-лимфоцит антиген CD20 [Homo sapiens]

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMRESKTLGA
VQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSR
KCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYN
CEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSR
PKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIIPIQEEEEEETETNFP
EPPQDQESSPIENDSSP

(8) Лимфоцит-активирующий антиген CD30 (SwissProt ID P28908), SEQ ID NO: 220
>gi|68348711|ref|NP_001234.2| член 8 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCCYRCPMGLFPTQQCPQRPT
DCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCF
FHSVCPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTPVSPATSSASTM
PVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCT
ACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNSRARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKD
TTFEAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVL
FWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASV
TEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYI
MKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGK
EDPLPTAASGK

(9) адгезионная молекулами лимфоцитов CD22 (SwissProt ID P20273), SEQ ID NO: 221

>gi|157168355|ref|NP_001762.2| B-клеточный рецептор CD22 изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MHLLGPWLLLLVLEYLAFSDSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFIL
FHNPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSGQ
LGLRMESKTEKWMERIHLNVSERPFPPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSCYGYPIQLQW
LLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTVQ
LNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTL
NLREVTKDQSGKYCCQVSNDVGPGRSEEVFLQVQYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLC
MSLANPLPTNYTWYHNGKEMQGRTEEKVHIPKILPWHAGTYSCVAENILGTGQRGPG
AELDVQYPPKKVTTVIQNPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTRYEWKPHGAWEEPSLG
VLKIQNVGWDNTTIACAACNSWCSWASPVALNVQYAPRDVRVRKIKPLSEIHSGNSVS
LQCDFSSSHPKEVQFFWEKNGRLLGKESQLNFDSISPEDAGSYSCWVNNSIGQTASKA
WTLEVLYAPRRLRVSMSPGDQVMEGKSATLTCESDANPPVSHYTWFDWNNQSLPYHS
QKLRLEPVKVQHSGAYWCQGTNSVGKGRSPLSTLTVYYSPETIGRRVAVGLGSCLAILI
LAICGLKLQRRWKRTQSQQGLQENSSGQSFFVRNKKVRRAPLSEGPHSLGCYNPMME
DGISYTTLRFPEMNIPRTGDAESSEMQRPPPDCDDTVTYSALHKRQVGDYENVIPDFPE
DEGIHYSELIQFGVGERPQAQENVDYVILKH

(10) поверхностный антиген миелоидных клеток CD33 (SwissProt ID P20138), SEQ ID NO: 222

>gi|130979981|ref|NP_001763.3| поверхностный антиген миелоидных клеток CD33 изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYYDKN
SPVHGYWFREGAIISRDSPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVD
ARRRDNGSYFFRMERGSTKYSYKSPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNL
TCSVSWACEQGTPPIFSWLSAAPTSLGPRTTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKF
AGAGVTTERTIQLNVTYVPQNPTTGIFPGDGSGKQETRAGVVHGAIGGAGVTA
LLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETSS
CSGAAPTVEMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ

(11) трансмембранный гликопротеин NMB (SwissProt ID Q14956), SEQ ID NO: 223

>gi|52694752|ref|NP_001005340.1| трансмембранный гликопротеин NMB изоформа a-предшественник [Homo sapiens]

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDEN
DWNEKLYPVWKRGDMRWKNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPR
CQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAWSEDSDGENGTGQSHHNV
FPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLP
IMFDVLIHDPSHFLNYSTINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLT
VKAAAPGPCPPPPPPPRPSKPTPSLATTLKSYDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQ
INRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMTDVLMPVPWPESSLIDFVVTCQGSIPTEVCTI
ISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTL
ISVPDRDPASPLRMANSALISVGCLAIFVTVISLLVYKKHKEYNPIENSPGNVVRS
KGLSVFLNRAKAVFFPGNQEKDPLLKNQEFKGVS

(12) адгезионная молекула CD56 (SwissProt ID PI 3591), SEQ ID NO: 224

>gi|94420689|ref|NP_000606.3| адгезионная молекула нервных клеток 1 изоформа 1 [Homo sapiens]

MLQTKDLIWTLFFLGTAVSLQVDIVPSQGEISVGESKFFLCQVAGDAKDKDISW
FSPNGEKLTPNQQRISVVWNDDSSSTLTIYNANIDDAGIYKCVVTGEDGSESEAT
VNVKIFQKLMFKNAPTPQEFREGEDAVIVCDVVSSLPPTIIWKHKGRDVILKKD
VRFIVLSNNYLQIRGIKKTDEGTYRCEGRILARGEINFKDIQVIVNVPPTIQARQN
IVNATANLGQSVTLVCDAEGFPEPTMSWTKDGEQIEQEEDDEKYIFSDDSSQLTI
KKVDKNDEAEYICIAENKAGEQDATIHLKVFAKPKITYVENQTAMELEEQVTL
TCEASGDPIPSITWRTSTRNISSEEKTLDGHMVVRSHARVSSLTLKSIQYTDAGE
YICTASNTIGQDSQSMYLEVQYAPKLQGPVAVYTWEGN
QVNITCEVFAYPSATISWFRDGQLLPSSNYSNIKIYNTPSASYLEVTPDSENDFGN
YNCTAVNRIGQESLEFILVQADTPSSPSIDQVEPYSSTAQVQFDEPEATGGVPILK
YKAEWRAVGEEVWHSKWYDAKEASMEGIVTIVGLKPETTYAVRLAALNGKG
LGEISAASEFKTQPVQGEPSAPKLEGQMGEDGNSIKVNLIKQDDGGSPIRHYLV
RYRALSSEWKPEIRLPSGSDHVMLKSLDWNAEYEVYVVAENQQGKSKAAHFV
FRTSAQPTAIPANGSPTSGLSTGAIVGILIVIFVLLLVVVDITCYFLNKCGLFMCIA
VNLCGKAGPGAKGKDMEEGKAAFSKDESKEPIVEVRTEEERTPNHDGGKHTEP
NETTPLTEPEKGPVEAKPECQETETKPAPAEVKTVPNDATQTKENESKA

(13) поверхностная молекула CD70 (SwissProt ID P32970), SEQ ID NO: 225

>gi|4507605|ref|NP_001243.1|CD70 антиген [Homo sapiens]

MPEEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQQLPLESLG
WDVAELQLNHTGPQQDPRLYWQGGPALGRSFLHGPELDKGQLRIHRDGIYMV
HIQVTLAICSSTTASRHHPTTLAVGICSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQRLTPLAR
GDTLCTNLTGTLLPSRNTDETFFGVQWVRP

(14) поверхностная молекула CD74 (SwissProt ID P04233), SEQ ID NO: 226
>gi|10835071|ref|NP_004346.11 HLA класс II гамма цепь антигена тканевой совместимости изоформа b [Homo sapiens]

MHRRRSRSCREDQKPVMDDQRDLISNNEQLPMLGRRPGAPESKCSRGALYTGF
SILVTLLLAGQATTAYFLYQQQGRLDKLTVTSQNLQLENLRMKLPKPPKPVSK
MRMATPLLMQALPMGALPQGPMQNATKYGNMTEDHVMHLLQNADPLKVYP
PLKGSFPENLRHLKNTMETIDWKVFESWMHHWLLFEMSRHSLEQKPTDAPPKE
SLELEDPSSGLGVTKQDLGPVPM

(15) антиген В-лимфоцитов CD19 (SwissProt ID P15391), SEQ ID NO: 227
>gi|296010921|ref|NP_001171569.1| антиген В-лимфоцитов CD19 изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSR
ESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQP
GWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAK
DRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWT
HVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLT
MSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLR
RKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGG
TAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEGEGYEEPDSEEDSEFYENDSNL
GQDQLSQDGSGYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSP
HGSAWDPSREATSLAGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYEN
MDNPDGPDPAWGGGGRMGTWSTR

(16) поверхностный белок муцин-1 (SwissProt ID P15941), SEQ ID NO: 228
>gi|65301117|ref|NP_002447.4| муцин-1 изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNALSTGVSF
FFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQL
TLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIA
LLVLVCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVP
PSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATSANL

(17) поверхностный белок CD138 (SwissProt ID PI 8827), SEQ ID NO: 229
>gi|29568086|ref|NP_002988.3| синдекан-1-предшественник [Homo sapiens]

MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGAL
QDITLSQQTPSTWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVL
PEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGH

HETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFET
SGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAV
CLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA

(18) Интегрин альфаV (номер доступа в Genbank: NP_002201.1), SEQ ID NO: 230
>gi|4504763|ref|NP_002201.11 интегрин альфа-V изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MAFPPRRRLRLGPRGLPLLLSGLLLPLCRAFNLDVDSPAEYSGPEGSYFGFAVDF
FVPSASSRMFLLVGAPKANTTQPGIVEGGQVLKCDWSSTRRCQPIEFDATGNRD
YAKDDPLEFKSHQWFGASVRSKQDKILACAPLYHWRTEMKQEREPVGTCFLQ
DGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRVLLGGPGSFYWQGQLIS
DQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRTAQAIFDDSYLGYSVAVGDFNGDGIDD
FVSGVPRAARTLGMVYIYDGKNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDY
ADVFIGAPLFMDRGSDGKLQEVGQVSVSLQRASGDFQTTKLNGFEVFARFGSAI
APLGDLDQDGFNDIAIAAPYGGEDKKGIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAAR
SMPPSFGYSMKGATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRAILYRARPVITVNAGLEVYPS
ILNQDNKTCSLPGTALKVSCFNVRFCLKADGKGVLPRKLNFQVELLLDKLKQK
GAIRRALFLYSRSPSHSKNMTISRGGLMQCEELIAYLRDESEFRDKLTPITIFMEY
RLDYRTAADTTGLQPILNQFTPANISRQAHILLDCGEDNVCKPKLEVSVDSDQK
KIYIGDDNPLTLIVKAQNQGEGAYEAELIVSIPLQADFIGVVRNNEALARLSCAF
KTENQTRQVVCDLGNPMKAGTQLLAGLRFSVHQQSEMDTSVKFDLQIQSSNLF
DKVSPVVSHKVDLAVLAAVEIRGVSSPDHIFLPIPNWEHKENPETEEDVGPVVQ
HIYELRNNGPSSFSKAMLHLQWPYKYNNNTLLYILHYDIDGPMNCTSDMEINPL
RIKISSLQTTEKNDTVAGQGERDHLITKRDLALSEGDIHTLGCGVAQCLKIVCQV
GRLDRGKSAILYVKSLLWTETFMNKENQNHSYSLKSSASFNVIEFPYKNLPIEDI
TNSTLVTTNVTWGIQPAPMPVPVWVIILAVLAGLLLLAVLVFVMYRMGFFKRV
RPPQEEQEREQLQPHENGEGNSET

(19) происходящего из тератокарциномы фактора роста 1 белок TDGF1 (номер доступа в Genbank: NP 003203.1), SEQ ID NO: 231
>gi|4507425|ref|NP_003203.1| происходящий из тератокарциномы фактор роста 1 изоформа 1-предшественник [Homo sapiens]

MDCRKMARFSYSVIWIMAISKVFELGLVAGLGHQEFARPSRGYLAFRDDSIWP
QEEPAIRPRSSQRVPPMGIQHSKELNRTCCLNGGTCMLGSFCACPPSFYGRNCE
HDVRKENCGSVPHDTWLPKKCSLCKCWHGQLRCFPQAFLPGCDGLVMDEHLV
ASRTPELPPSARTTTFMLVGICLSIQSYY

(20) предстательная железа-специфический мембранный антиген PSMA (Swiss Pro: ID: Q04609), SEQ ID NO: 232
>gi|4758398|ref|NP_004467.1| глутамат карбоксипептидаза 2 изоформа 1 [Homo sapiens]

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNIT
PKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDS
VELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAF
SPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNA
QLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTP
GYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSL
KVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGH
RDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGS
TEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPD
EGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKN
WETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIV
LPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKF
SERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKY
AGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA

(21) тирозин-протеинкиназа EPHA2 (Swiss Prot ID: P29317), SEQ ID NO: 233
>gi|32967311|ref|NP_004422.2| эфринового типа-А рецептор 2-предшественник [Homo sapiens]

MELQAARACFALLWGCALAAAAAAQGKEVVLLDFAAAGGELGWLTHPYGK
GWDLMQNIMNDMPIYMYSVCNVMSGDQDNWLRTNWVYRGEAERIFIELKFT
VRDCNSFPGGASSCKETFNLYYAESDLDYGTNFQKRLFTKIDTIAPDEITVSSDF
EARHVKLNVEERSVGPLTRKGFYLAFQDIGACVALLSVRVYYKKCPELLQGLA
HFPETIAGSDAPSLATVAGTCVDHAVVPPGGEEPRMHCAVDGEWLVPIGQCLC
QAGYEKVEDACQACSPGFFKFEASESPCLECPEHTLPSPEGATSCECEEGFFRAP
QDPASMPCTRPPSAPHYLTAVGMGAKVELRWTPPQDSGGREDIVYSVTCEQC
WPESGECGPCEASVRYSEPPHGLTRTSVTVSDLEPHMNYTFTVEARNGVSGLV
TSRSFRTASVSINQTEPPKVRLEGRSTTSLSVSWSIPPPQQSRVWKYEVTYRKKG
DSNSYNVRRTEGFSVTLDDLAPDTTYLVQVQALTQEGQGAGSKVHEFQTLSPE
GSGNLAVIGGVAVGVVLLLVLAGVGFFIHRRRKNQRARQSPEDVYFSKSEQLK
PLKTYVDPHTYEDPNQAVLKFTTEIHPSCVTRQKVIGAGEFGEVYKGMLKTSSG
KKEVPVAIKTLKAGYTEKQRVDFLGEAGIMGQFSHHNIIRLEGVISKYKPMMIIT
EYMENGALDKFLREKDGEFSVLQLVGMLRGIAAGMKYLANMNYVHRDLAAR
NILVNSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEATYTTSGGKIPIRWTAPEAISYRKFTSAS
DVWSFGIVMWEVMTYGERPYWELSNHEVMKAINDGFRLPTPMDCPSAIYQLM
MQCWQQERARRPKFADIVSILDKLIRAPDSLKTLADFDPRVSIRLPSTSGSEGVP
FRTVSEWLESIKMQQYTEHFMAAGYTAIEKVVQMTNDDIKRIGVRLPGHQKRI
AYSLLGLKDQVNTVGIPI

(22) поверхностный белок SLC44A4 (номер доступа в Genbank: NP_001171515), SEQ

ID NO: 234

>gi|295849282|ref|NP_001171515.1| холиновый транспортер-подобный белок 4 изоформа 2 [Homo sapiens]

MGGKQRDEDDEAYGKPVKYDPSFRGPIKNRSCTDVICCVLFLLFILGYIVVGIV
AWLYGDPRQVLYPRNSTGAYCGMGENKDKPYLLYFNIFSCILSSNIISVAENGL
QCPTPQTVITSLQQELCPSFLLPSAPALGRCFPWTNVTPPALPGITNDTTIQQGIS
GLIDSLNARDISVKIFEDFAQSWYWILVALGVALVLSLLFILLLRLVAGPLVLVLI
LGVLGVLAYGIYYCWEEYRVLRDKGASISQLGFTTNLSAYQSVQETWLAALIV
LAVLEAILLLMLIFLRQRIRIAIALLKEASKAVGQMMSTMFYPLVTFVLLLICIAY
WAMTALYLATSGQPQYVLWASNISSPGCEKVPINTSCNPTAHLVNSSCPGLMC
VFQGYSSKGLIQRSVFNLQIYGVLGLFWTLNWVLALGQCVLAGAFASFYWAFH
KPQDIPTFPLISAFIRTLRYHTGSLAFGALILTLVQIARVILEYIDHKLRGVQNPVA
RCIMCCFKCCLWCLEKFIKFLNRNAYIMIAIYGKNFCVSAKNAFMLLMRNIVRV
VVLDKVTDLLLFFGKLLVVGGVGVLSFFFFSGRIPGLGKDFKSPHLNYYWLPIM
TSILGAYVIASGFFSVFGMCVDTLFLCFLEDLERNNGSLDRPYYMSKSLLKILGK
KNEAPPDNKKRKK

(23) поверхностный белок BMPR1B (SwissProt: 000238)

(24) транспортный белок SLC7A5 (SwissProt: Q01650)

(25) эпителиальный антиген простаты STEAP1 (SwissProt: Q9UHE8)

(26) антиген овариальной карциномы MUC16 (SwissProt: Q8WXI7)

(27) транспортный белок SLC34A2 (SwissProt: O95436)

(28) поверхностный белок SEMA5b (SwissProt: Q9P283)

(29) поверхностный белок LYPD1 (SwissProt: Q8N2G4)

(30) эндотелиальный рецептор типа B EDNRB (SwissProt: P24530)

(31) Ring белок "цинковый палец" RNF43 (SwissProt: Q68DV7)

(32) карцинома предстательной железы-ассоциированный белок STEAP2 (SwissProt: Q8NFT2)

(33) катионный канал TRPM4 (SwissProt: Q8TD43)

(34) комплементарный рецептор CD21 (SwissProt: P20023)

(35) комплекс B-клеточный рецептор антигена-ассоциированный белок CD79b (SwissProt: P40259)

(36) клеточный адгезионный антиген CEACAM6 (SwissProt: P40199)

(37) дипептидаза DPEP1 (SwissProt: PI6444)

(38) интерлейкиновый рецептор IL20Ralpha (SwissProt: Q9UHF4)

(39) протеогликан BCAN (SwissProt: Q96GW7)

(40) эфриновый рецептор EPHB2 (SwissProt: P29323)

(41) стволовые клетки предстательной железы - ассоциированный белок PSCA (номер доступа в Genbank: NP_005663.2)

(42) поверхностный белок LHFPL3 (SwissProt: Q86UP9)

(43) рецепторный белок TNFRSF13C (SwissProt: Q96RJ3)

(44) комплекс B-клеточный рецептор антигена-ассоциированный белок CD79a (SwissProt: P11912)

(45) рецепторный белок CXCR5 (SwissProt: P32302)

(46) ионный канал P2X5 (SwissProt: Q93086)

(47) антиген лимфоцитов CD180 (SwissProt: Q99467)

(48) рецепторный белок FCRL1 (SwissProt: Q96LA6)

(49) рецепторный белок FCRL5 (SwissProt: Q96RD9)

(50) MHC класс II молекула Ia антиген HLA-DOB (номер доступа в Genbank: NP_002111.1)

(51) Т-клеточный белок VTCN1 (SwissProt: Q7Z7D3)

(52) TWEAKR (SEQ ID NO:169 (белок); SEQ ID NO: 170 (DNA).

(53) антиген лимфоцитов CD37 (Swiss Prot: P11049)

(54) FGF рецептор 2; FGFR2 (ген ID: 2263; официальное обозначение: FGFR2). FGFR2 рецептор встречается в различных (альфа, бета, IIIb, IIIc). Все сплайс-варианты могут действовать в качестве целевой молекулы.

(55) трансмембранный гликопротеин B7H3 (CD276; ген ID: 80381)

(56) рецепторный белок ROR 1 (ген ID: 4919)

(58) поверхностный рецептор IL3RA (CD123; ген ID: 3561)

(59) CXC хемокиновый рецептор CXCR5 (CD185; ген ID 643)

(60) рецепторный белок синцитин (ген ID 30816)

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения целевая молекула раковых клеток выбирается из группы, состоящей из целевых молекул раковых клеток (1)-(60), в частности (1), (6) и (52).

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения связующее связывается с внеклеточной целевой молекулой раковых клеток, которая выбирается из группы, состоящей из целевых молекул раковых клеток (1)-(60), в частности (1), (6) и (52).

В другом предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения связующее специфически связывается с внеклеточной целевой молекулой раковых клеток, которая выбирается из группы, состоящей из целевых молекул раковых клеток (1)-(60), в частности (1), (6) и (52). В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения связующее, после связывания с его внеклеточной целевой молекулой на целевой клетке, интернализуется целевой клеткой в результате связывания. Это приводит к конъюгату связующее-активное соединение, который может представлять собой иммуноконъюгат или ADC, образуемый посредством целевой клетки. Связующее затем обрабатывается, предпочтительно внутриклеточно, предпочтительно лизосомально.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения связующее представляет собой связующий белок. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения связующее представляет собой антитело, антиген-связывающий фрагмент антитела, мультиспецифическое антитело или миметическое антитело.

Предпочтительное миметические антитела представляют собой аффитела, аднектины, антикалины, дарфины, авимеры или нанотела. Предпочтительными мультиспецифическими антителами являются биспецифические и триспецифические антитела.

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения связующее представляет собой антитело или антиген-связывающий фрагмент антитела, более предпочтительно выделенное антитело или выделенный антиген-связывающий фрагмент антитела.

Предпочтительными антиген-связывающими фрагментами антител являются Fab, Fab', $F(ab')_2$ и Fv фрагменты, диатела, DAbs, линейные антитела и scFv. Особенно предпочтительными являются Fab, диатела и scFv.

В особенно предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения

связующим является антитело. Особенно предпочтительными являются моноклональные антитела или их антиген-связывающие фрагменты. Кроме того, особенно предпочтительными являются человеческие гуманизированные антитела или их антиген-связывающие фрагменты.

Антитела или антиген-связывающие фрагменты антител, которые связываются с целевыми молекулами раковых клеток, могут быть получены специалистом в данной области техники известными способами, такими как, например, химический синтез или рекомбинантная экспрессия. Связующие для целевых молекул раковых клеток могут быть приобретены коммерческим путем или могут быть получены специалистом в данной области техники, применяя известные способы, такие как, например, химический синтез или рекомбинантная экспрессия. Другие способы получения антител или антиген-связывающих фрагментов антител описываются в WO 2007/070538 (смотрите стр. 22 "Antibodies"). Специалистам в данной области техники известно как, так называемые, библиотеки фагофых отображений (например, Morphosys HuCAL Gold) могут быть составлены и применяться для открытия антител и антиген-связывающих фрагментов антител (смотрите WO 2007/070538, стр. 24 ff и Пример АК 1 на стр. 70, Пример АК 2 на стр. 72). Другие способы получения антител, в которых применяются библиотеки ДНК из В клеток, описываются, например, на стр. 26 (WO 2007/070538). Способы гуманизации антител описываются на стр. 30-32 WO 2007070538 и подробно в Queen, et al., Pros. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033, 1989, или в WO 90/0786. Кроме того, способы рекомбинантной экспрессии белков в общем и в частности антител известны специалистам в данной области техники (смотрите, например, в Berger and Kimrnel (Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology, Vol. 152, Academic Press, Inc.); Sambrook, et al., (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N.Y.; 1989) Vol. 1-3); Current Protocols in Molecular Biology, (F.M. Ausabel et al. [Eds.], Current Protocols, Green Publishing Associates, Inc. / John Wiley & Sons, Inc.); Harlow et al., (Monoclonal Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988, Paul [Ed.]); Fundamental Immunology, (Lippincott Williams & Wilkins (1998)); and Harlow, et al.,

(Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1998)). Специалисту в данной области техники известны соответствующие векторы, промоторы и сигнальные пептиды, которые необходимы для экспрессии белка/антитела. Стандартные способы также описываются в WO 2007/070538 на стр. 41-45. Способы получения IgGI антитела описываются, например, в WO 2007/070538, в Примере 6, на стр. 74 ff. Способы, которые позволяют определять интернализацию антитела после связывания с его антигеном известны специалистам в данной области техники и описываются, например, в WO 2007/070538 на стр. 80 Специалист в данной области техники способен применять способы, описанные в WO 2007/070538, которые применялись для получения антител карбоангидразы IX (Mn), аналогично получению антител с другой специфичностью к целевым молекулам.

анти-EGFR антитела

Примеры антител, которые связываются с раковыми целевыми молекулами EGFR, являются Цетуксимаб (INN номер 7906), Панитумумаб (INN номер 8499) и Нимотузумаб (INN номер 8545). Цетуксимаб (номер доступа в банке лекарственных средств DB00002) представляет собой химерное анти-EGFRl антитело, которое продуцируется в SP2/0 клетках мышиной меланомы и поставляется компанией ImClone Systems Inc/Merck KgaA/ Bristol-Myers Squibb Co. Цетуксимаб указывается для лечения метастазирующей, EGFR экспрессирующей колоректальной карциномы с геном-K-Ras дикого типа. Он имеет

аффинность, равную 10^{-10} М.

Последовательность:

Легкая цепь Цетуксимаба (kappa), SEQ ID NO: 235:

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISG
IPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Тяжелая цепь Цетуксимаба, SEQ ID NO: 236:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWS
GGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFA
YWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Панитумумаб (INN номер 8499) (номер доступа в банке лекарственных средств DB01269) представляет собой рекомбинантное моноклональное человеческое IgG2 антитело, которое специфически связывается с человеческим EGF рецептором 1 и поставляется компанией Abgenix / Amgen. Панитумумаб образуется в результате иммунизации трансгенных мышей (XenoMouse). Эти мыши способны продуцировать человеческий иммуноглобулин (легкая и тяжелая цепи). Специфический В-клеточный клон был выделен, который продуцирует антитела против EGFR, и этот клон был иммортализован клетками CHO (клетки яичника китайского хомячка). Эти клетки в настоящее время применяются для получения 100% человеческих антител. Панитумумаб указывается для лечения EGFR-экспрессирующей, метастазирующей колоректальной карциномы, которая резистентна к лечению химиотерапией на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана. Он имеет аффинность, равную 10^{-11} М.

Последовательность:

Легкая цепь Панитумумаба (kappa), SEQ ID NO: 237:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Тяжелая цепь Панитумумаба, SEQ ID NO: 238:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIY
YSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIW
GQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG

Нимотузумаб (INN номер 8545) (EP 00586002, EP 00712863) представляет собой гуманизированное моноклональное IgG1 антитело, которое специфически связывается с человеческим EGF рецептором 1 и поставляется фирмой YM BioScienecs Inc. (Mississauga Canada). Оно продуцируется несекретирующими клетками NSO (клеточная линия млекопитающих). Нимотузумаб одобрен для лечения опухолей головы и шеи, весьма злокачественной астроцитомы и мультиформ глиобластомы (нет в EU и US) и панкреатической карциномы (Orphan drug, EMA). Он имеет аффинность, равную 10^{-8} M.

Легкая цепь Нимотузумаба, SEQ ID NO: 239:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQNIVHSNGNTYLDWYQQTPGKAPKLLIY
KVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCFQYSHVPWTFGQGTKL
QITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

Тяжелая цепь Нимотузумаба, SEQ ID NO: 240:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYIYWVRQAPGQGLEWIGGINP
TSGGSNFNEKFKTRVTITADESSTTAYMELSSLRSEDTAFYFCTRQGLWFDSDG
RGFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Другие варианты выполнения антител EGFR являются следующими:

- Залутумумаб / 2F8 / HuMax-EGFR, компания Genmab A/S (WO 02/100348, WO 2004/056847, INN номер 8605)
- Нецитумумаб / 11F8, ImClone / IMC-11F8, компания ImClone Systems Inc [Eli Lilly & Co] (WO 2005/090407 (EP 01735348-A1, US 2007/0264253-A1, US 7,598,350, WO 2005/090407-A1), INN номер 9083)
- Матузумаб / анти-EGFR MAb, Merck KGaA / анти-EGFR MAb, Takeda / EMD 72000

/ EMD-6200 / EMD-72000 и EMD-55900 / MAb 425 / моноклональное антитело 425, компания Merck KGaA / Takeda (WO 92/15683, INN номер 8103 (Матузумаб))

- RG-7160 / GA-201 / GA201 / R-7160 / R7160 / RG7160 / RO-4858696 / RO-5083945 / RO4858696 / RO5083945, компания Glycart Biotechnology AG (Roche Holding AG) (WO 2010/112413-A1, WO 2010/115554)

- GT-MAB 5.2-GEX / CetuGEX, компания Glycotope GmbH (WO 2008/028686-A2 (EP 01900750-A1, EP 01911766-A1, EP 02073842-A2, US 2010/0028947-A1)

- ISU-101, компания Isu Abxis Inc (ISU Chemical Co Ltd) / Scancell (WO 2008/004834-A1)

- ABT-806 / mAb-806 / ch-806 / анти-EGFR моноклональное антитело 806, компания Ludwig Institute for Cancer Research / Abbott / Life Science Pharmaceuticals (WO 02/092771, WO 2005/081854 и WO 2009/023265)

- SYM-004 (состоит из двух химерных IgG1 антител (992 и 1024)), компания Symphogen A/S (WO 2010/022736-A2)

- MR1-1 /MR1-1KDEL, компания IVAX Corp (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) (Duke University), (патент: WO2001/062931-A2)

- Антитело против мутанта с делецией, EGFRvIII, компания Amgen/Abgenix (WO 2005/010151, US 7,628,986)

- SC-100, компания Scancell Ltd (WO 01/088138-A1)

- MDX-447 / EMD 82633 / BAB-447 / H 447 / MAb, EGFR, Medarex/Merck KgaA, компания Bristol-Myers Squibb (US) / Merck KGaA (DE) / Takeda (JP), (WO 91/05871, WO 92/15683)

- анти-EGFR-Mab, компания Xencor (WO 2005/056606)

- DXL-1218 / анти-EGFR моноклональное антитело (рак), InNexus, компания InNexus Biotechnology Inc, Pharmaprojects PH048638

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения анти-EGFR антитела выбираются из группы, состоящей из Цетуксимаба, Панитумумаба, Нимотузумаба, Залутумумаба, Нецитумумаба, Матузумаба, RG-716, GT-MAB 5.2-GEX, ISU-101, ABT-806, SYM-004, MR1-1, SC-100, MDX-447 и DXL-1218.

В особенно предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения анти-EGFR антитела выбираются из группы, состоящей из Цетуксимаба, Панитумумаба, Нимотузумаба, Залутумумаба, Нецитумумаба и Матузумаба.

Специалисту в данной области техники известны способы, которые могут применяться для получения других антител, из CDR областей вышеупомянутых антител, посредством вариаций последовательности, причем эти другие антитела имеют подобную или более хорошую аффинность и/или специфичность в отношении целевой молекулы.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения анти-EGFR антитела или антиген-связывающие фрагменты антител выбираются из группы, состоящей из

антител или антиген-связывающих фрагментов антител, содержащих три области CDR легкой цепи и три области CDR тяжелой цепи одного из следующих антител: Цетуксимаб, Панитумумаб, Нимотузумаб, Залутумумаб, Нецитумумаб, Матузумаб, RG-716, GT-MAB 5.2-GEX, ISU-101, ABT-806, SYM-004, MR1-1, SC-100, MDX-447 и DXL-1218.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения анти-EGFR антитела или антиген-связывающие фрагменты антител выбираются из группы, состоящей из

антител или антиген-связывающих фрагментов антител, содержащих три области CDR легкой цепи и три области CDR тяжелой цепи одного из следующих антител: Цетуксимаб, Панитумумаб, Нимотузумаб, Залутумумаб, Нецитумумаб, Матузумаб. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-карбоангидраза IX антитело

Примеры антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток карбоангидразой IX, описываются в WO 2007/070538-A2 (например, пункты 1-16).

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения анти-карбоангидраза IX антитела или антиген-связывающие фрагменты антител выбираются из группы, состоящей из анти-карбоангидраза IX антител или антиген-связывающих фрагментов антител 3ee9 (пункт 4(a) в WO 2007/070538-A2), 3ef2 (пункт 4(b) в WO 2007/070538-A2), 1e4 (пункт 4(c) в WO 2007/070538-A2), 3a4 (пункт 4(d) в WO 2007/070538-A2), 3ab4 (пункт 4(e) в WO 2007/070538-A2), 3ah10 (пункт 4(f) в WO 2007/070538-A2), 3bb2 (пункт 4(g) в WO 2007/070538-A2), 1aa1 (пункт 4(h) в WO 2007/070538-A2), 5a6 (пункт 4(i) в WO 2007/070538-A2) и 5aa3 (пункт 4(j) в WO 2007/070538-A2).

анти-C4.4a антитела:

Согласно настоящему изобретению могут применяться антитела C4.4a.

Примеры антител C4.4a и их антиген-связывающих фрагментов описываются в WO 2012/143499 A2. Посредством ссылки все антитела из WO 2012/143499 A2 включены в описание настоящего изобретения, и они могут применяться в настоящем изобретении. Последовательности антител приводятся в Таблице 1 в WO 2012/143499 A2, где в каждой строке показаны соответствующие CDR аминокислотные последовательности вариабельной легкой цепи или вариабельной тяжелой цепи антитела, приведенного в столбце 1.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения анти-C4.4a антитела или их антиген-связывающие фрагменты, после связывания с клеткой, экспрессирующей C4.4a, интернализуются клеткой.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения анти-C4.4a антитела или их антиген-связывающие фрагменты содержат по меньшей мере одну, две или три CDR аминокислотных последовательности антитела, перечисленного в Таблице 1 в WO 2012/143499 A2 или в Таблице 2 в WO 2012/143499 A2. Предпочтительные варианты выполнения таких антител, подобным образом, перечисляются в WO 2012/143499 A2 и включены в настоящую заявку посредством ссылки.

анти-HER2 антитело:

Примером антитела, связывающегося с целевой молекулой раковых клеток Her2, является Трастузумаб (Genentech). Трастузумаб представляет собой гуманизированное антитело, применяемое, среди прочего, для лечения рака молочной железы.

Другими примерами антител, связывающихся с HER2, являются, в дополнение к Трастузумабу (INN 7637, CAS NR: RN: 180288-69-1) и Пертузумабу (Cas NR: 380610-27-5), также антитела, описанные в WO 2009/123894-A2, WO 200/8140603-A2 или в WO 2011/044368-A2. Примером конъюгата анти-HER2 является Трастузумаб-эмтанзин (INN номер 9295). Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD20 антитела:

Примером антитела, связывающегося с целевой молекулой раковых клеток CD20 является Ритуксимаб (Genentech). Ритуксимаб (CAS номер: 174722-31-7) представляет собой химерное антитело, применяемое для лечения неходжкинской лимфомы. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD52 антитела

Примером антитела, связывающегося с целевой молекулой раковых клеток CD52

является Алемтузумаб (Genzyme). Алемтузумаб (CAS номер: 216503-57-0) представляет собой гуманизированное антитело, применяемое для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-Мезотелин антитело:

Примерами анти-Мезотелин антител являются, например, описанные в WO 2009/068204. Все антитела, описанные в WO 2009/068204, включены в настоящую заявку посредством ссылки, так что эти антитела могут применяться в контексте настоящего изобретения.

Анти-Мезотелин антитела, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, также являются в значительной степени предпочтительными для инвариантного связывания с Мезотелином. Инвариантное связывание характеризуется, например, тем, что антитело, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, связывается с эпитопом Мезотелина, который не может быть замаскирован другим внеклеточным белком. Таким другим внеклеточным белком является, например, белок антиген рака яичников 125 (CA125). Антитела, которые предпочтительно применяются, характеризуются тем, что их связывание с Мезотелином не блокируется посредством CA125.

анти-CD30 антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток CD30 и могут применяться для лечения рака, например, неходжкинской лимфомы, являются брентуксимаб, иратумумаб и Антитела, описанные в WO 2008/092117, WO 2008/036688 или WO 2006/089232. Примером анти-CD30 Конъюгата является Брентуксимаб-Ведотин (INN номер 9144). Эти антитела и их

антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD22 антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток CD22 и могут применяться для лечения рака, например, лимфомы, являются инотузумаб или эпратузумаб. Примером анти - CD22 Конъюгата является инотузумаб-озагамицин (INN номер 8574), или анти-CD22-MMAE и анти-CD22-MC-MMAE (CAS RN: 139504-50-0 или 474645-27-7). Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD33 антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток CD33 и могут применяться для лечения рака, например, лейкемии, являются гемтузумаб или линтузумаб (INN 7580). Примером анти-CD33 Конъюгата является гемтузумаб-озагамицин. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-NMB антитела

Примером антитела, которое связывается с целевой молекулой раковых клеток NMB и может применяться для лечения рака, например, меланомы или рака молочной железы, является глембатумумаб (INN 9199). Примером анти-NMB Конъюгата является глембатумумаб - ведотин (CAS RN: 474645-27-7). Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться

в контексте настоящего изобретения.

Анти-CD56 антитела

Примером антитела, которое связывается с целевой молекулой раковых клеток CD56 и может применяться для лечения рака, например, множественной миеломы, немелкоклеточной карциномы, MCC или рака яичников, является лорвотузумаб. Примером анти-CD56 Конъюгата является лорвотузумаб - мертанзин (CAS RN: 139504-50-0). Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD70 антитела

Примеры антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток CD70 и могут применяться для лечения рака, например, неходжкинской лимфомы или почечно-клеточного рака, описываются в WO 2007/03 8637-A2 или WO 2008/070593-A2. Примером анти-CD70 Конъюгата является SGN-75 (CD70 MMAF). Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD74 антитела

Примером антитела, которое связывается с целевой молекулой раковых клеток CD74 и может применяться для лечения рака, например, множественной миеломы, является милатузумаб. Примером анти-CD74 Конъюгата является милатузумаб-доксорубицин (CAS RN: 23214-92-8). Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD19 антитела

Примеры антитела, которое связывается с целевой молекулой раковых клеток CD19 и может применяться для лечения рака, например, неходжкинской

лимфомы, описываются в WO 2008/031056-A2. Другие антитела и примеры анти-CD19 конъюгатов (SAR3419) описываются в WO 2008/047242-A2. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-муцин антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток Mucin-1 и могут применяться для лечения рака, например, неходжкинской лимфомы, является кливатузумаб, или эти антитела описываются в WO 2003/106495-A2, WO 2008/028686-A2. Примеры анти-муцин конъюгатов описываются в WO 2005/009369-A2. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-CD138 антитела

Примеры антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток CD138, и их конъюгатов, которые могут применяться для лечения рака, например, множественной миеломы, описываются в WO 2009/080829-A1, WO 2009/080830-A1. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-интегрин-alphaV антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток интегрин alphaV и могут применяться для лечения рака, например, меланомы, саркомы или карциномы, являются интетумумаб (Cas RN: 725735-28-4), абциксимаб (Cas-RN: 143653-53-6), этарацизумаб (Cas-RN: 892553-42-3), или эти антитела описываются в US

7,465,449, EP 719859-A1, WO 2002/012501-A1 или WO 2006/062779-A2. Примерами анти-интегрин AlphaV конъюгатов являются интетумумаб -DM4 и ADC, описанные в WO 2007/024536-A2. Эти антитела и их

антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-TDGF1 антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток TDGF1 и могут применяться для лечения рака, являются антитела, описанные в WO 02/077033-A1, US 7,318,924, WO 2003/083041-A2 и WO 2002/088170-A2. Примеры анти-TDGF1 конъюгатов описываются в WO 2002/088170-A2. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-PSMA антитела

Примерами антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток PSMA и могут применяться для лечения рака, например, карциномы предстательной железы, являются антитела, описанные в WO 97/35616-A1, WO 99/47554-A1, WO 01/009192-A1 и WO 2003/034903. Примеры анти-PSMA конъюгатов описываются в WO 2009/026274-A1 и WO 2007/002222. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-EPHA2 антитела

Примеры антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток EPHA2, для получения конъюгатов и для лечения рака, описываются в WO 2004/091375-A2. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-SLC44A4 антитела

Примеры антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток SLC44A4, для получения конъюгатов и для лечения рака, например, карциномы поджелудочной железы или предстательной железы, описываются в WO 2009/033094-A2 и US 2009/0175796-A1. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-HLA-DOB антитела

Примером антитела, которое связывается с целевой молекулой раковых клеток HLA-DOB, является антитело Lym-1 (Cas-RN: 301344-99-0), которое может применяться для лечения рака, например, неходжкинской лимфомы. Примеры анти-HLA-DOB конъюгатов раскрываются, например, в WO 2005/081711-A2. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти-VTCN1 антитела

Примеры антител, которые связываются с целевой молекулой раковых клеток VTCN1, которые могут применяться для получения конъюгатов и для лечения рака, например, рака яичников, рака поджелудочной железы, легких или молочной железы, описываются в WO 2006/074418-A2. Эти антитела и их антиген-связывающие фрагменты включены в настоящую заявку посредством ссылки, и они могут применяться в контексте настоящего изобретения.

анти--FGFR2 антитела

Согласно настоящему изобретению могут применяться анти-FGFR2 антитела.

Примеры анти-FGFR2 антител и антиген-связывающих фрагментов раскрываются в WO 2013076186. Все антитела, описанные в WO 2013076186, включены в настоящий документ посредством ссылки и могут применяться согласно настоящему изобретению. Последовательности антител показаны в Таблице 9 и Таблице 10 документа WO 2013076186. Предпочтительными являются антитела, антиген-связывающие фрагменты и варианты антител, полученные из антител, обозначенных M048-D01 и M047-D08. Предпочтительное анти-FGFR2 связывается с различными сплайс-вариантами, известными как FGFR2.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения анти- FGFR2 антитела или их антиген-связывающие фрагменты, после связывания с клеткой, экспрессирующей FGFR2, интернализируются клеткой.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения анти- FGFR2 антитела или антиген-связывающие фрагменты антител содержат по меньшей мере одну, две или три CDR аминокислотные последовательности антител, перечисленные в Таблице 9 или Таблице 10 в WO 2013076186. Предпочтительные варианты выполнения настоящего изобретения, подобным образом, перечислены в WO 2013076186 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

Анти-TWEAKR антитела

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, когда анти-TWEAKR-антитело или его антиген-связывающий фрагмент применяются в способах согласно настоящему изобретению, это антитело или фрагмент выбираются из описанных далее. Кроме того, антитела, которые связываются с TWEAKR, известны специалистам в данной области техники, смотрите, например, WO 2009/020933(A2) или WO 2009140177 (A2).

Настоящее изобретение относится, в частности, к конъюгатам с антителами или их антиоген-связывающими фрагментами или их вариантами, которые приводят к сильной активации TWEAKR (SEQ ID NO: 169 (белок); SEQ ID NO: 170 (ДНК)),

приводя к сильной индукции апоптоза в различных раковых клетках, сверхэкспрессирующих TWEAKR.

Агонистическая активность TWEAKR в отношении индукции апоптоза и ингибирования пролиферации уже описанных анти-TWEAKR антител (например, PDL-192) ограничено и не достигает эффективности эндогенного лиганда TWEAK. Этот недостаток агонистической активности не основан на уменьшенной аффинности, так как эти антитела связываются с TWEAKR с аффинностями, которые, по сравнению с эндогенным лигандом TWEAK, находятся в подобном диапазоне (Michaelson JS et al, MAbs. 2011 Jul-Aug; 3(4):362-75; Culp PA et al, Clin Cancer Res. 2010 Jan 15; 16(2):497-508), и даже антитела, имеющие более высокую аффинность связывания, не обязательно проявляют более эффективную сигнальную активность (Culp PA, et al, Clin Cancer Res. 2010 Jan 15; 16(2):497-508). Кроме того, было показано, что противоопухолевая активность уже описанных антител зависит от функции Fc эффектора, и было показано, что ADCC играет важную роль для in-vivo эффективности в мышиных моделях.

Получение анти-TWEAKR антител

Полная фаговая библиотека человеческих антител (Hoet RM et al, Nat Biotechnol 2005; 23(3):344-8) применялась для выделения TWEAKR-специфических человеческих моноклональных антител согласно настоящему изобретению посредством пэннинга белков (Hoogenboom H.R., Nat Biotechnol 2005; 23(3):1105-16), применяя димерные Fc-слитые внеклеточные домены человеческого и мышиного TWEAKR в качестве иммобилизованной мишени. 11 различных фагов Fab были идентифицированы, и

соответствующие антитела клонировали в млекопитающий EgG экспрессионный вектор, который обеспечивает CH2-CH3 домены, отсутствующие в растворимом FAb. После идентификации предпочтительных антител, они были экспрессированы в виде IgG полной длины. Эти конструкции были экспрессированы, например, в клетках млекопитающих, как описано Tom et al., Kapitel 12 in Methods Express: Expression Systems herausgegeben von Micheal R. Dyson and Yves Durocher, Scion Publishing Ltd, 2007

(смотрите Пример АК 1). Антитела очистили посредством хроматографии на основе белка А и затем охарактеризовали посредством их аффинности связывания с растворимым мономерным TWEAKR, применяя анализы ELISA и BIAcore, как описано в Примере АК 2. Для определения характеристик клеточного связывания анти-TWEAKR антител, связывание было протестировано посредством проточной цитометрии на ряде клеточных линий (HT29, HS68, HS578). Анализы репортерных генов NFκB осуществляли для изучения агонистической активности всех 11 идентифицированных антител (человеческий IgG1). Антитело, имеющее самую высокую in-vitro активность (TPP-883), было выбрано дальнейшего развития активности и аффинности (подробности смотрите в Примере АК 1). Вариант с одним замещением, имеющий улучшенную агонистическую активность, был обнаружен: G102T для CDR-H3. Наконец, 7 вариантов были выбраны на основе увеличенной аффинности по сравнению с наилучшим вариантом с одним замещением G102T. Их соответствующая ДНК была клонирована в млекопитающем IgG экспрессирующем векторе и исследована в отношении функциональной активности в упомянутом выше анализе репортерных генов NF-kappaB. Наконец, полученные последовательности сравнили с последовательностями человеческих зародышевых клеток, и отклонения без какого-либо значительного эффекта на аффинность и эффективность были адаптированы. Следующие антитела были получены посредством скрининга библиотеки антител и посредством развития аффинности и/или активности: "TPP-2090", "TPP-2149", "TPP-2093", "TPP-2148", "TPP-2084", "TPP-2077", "TPP-1538", "TPP-883", "TPP-1854", "TPP-1853", "TPP-1857", и "TPP-1858".

Антитела согласно настоящему изобретению, кроме того, могут быть получены способами, известными в данной области техники, такими как скрининг фаговых отображений антител (например, смотрите Hoet RM et al, Nat Biotechnol 2005; 23(3):344-8), хорошо установленной методики гибридом (например, смотрите Köhler and Milstein Nature. 1975 Aug 7; 256(5517):495-7), или иммунизации мышей, среди прочего, иммунизации hMAb мышей (например, VelocImmune mouse®).

Частные варианты выполнения анти-TWEAKR антител

В одном варианте выполнения настоящего изобретения обеспечиваются антитела или их антиген-связывающие фрагменты или их варианты, показывающие сильную индукцию каспазы 3/7 в одной или более TWEAKR-экспрессирующих клеточных линиях. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения одна или более TWEAKR-экспрессирующих клеточных линий выбираются из группы, состоящей из WiDr, A253, NCI-H322, HT29 и 786-O. "Индукция каспазы 3/7" может быть измерена обычными способами, известными в данной области техники, включая описанные в настоящей заявке. В одном варианте выполнения настоящего изобретения "индукция каспазы 3/7" определяется согласно настоящему изобретению посредством определения активности с использованием раствора каспазы 3/7 (Promega, #G8093) и измерения люминесценции на VICTOR V (Perkin Elmer). В конце периода инкубации, активность каспазы 3/7 определили, и фактор индукции каспазы 3/7 определили по сравнению с необработанными клетками. Антитело, которое указывается как показывающее "сильную индукцию" каспазы 3/7, когда фактор индукции равен более 1,2,

предпочтительно более 1,5, даже более предпочтительно более 1,8, еще более предпочтительно более 2,1, еще более предпочтительно более 2,5. Обеспечиваются анти-TWEAKR антитела, приводящие к сильной индукции каспазы 3/7 в HT29 клетках, по сравнению с уже описанными агонистическими антителами [например, PDL-192(TPP-1104), P4A8(TPP-1324), 136.1(TPP-2194)], а также по сравнению с 300 нг/мл рекомбинантного человеческого TWEAK. Эта сильная активность индукции каспазы 3/7 в раковых клетках наблюдалась также в WiDr-, A253-, NIC-H322- и 786-0 клетках, где в большинстве экспериментов исследованные антитела согласно настоящему изобретению индуцировали более высокие факторы изменения по сравнению со ссылочными антителами [PDL-192(TPP-1104), P4A8(TPP-1324)] и с 300 нг/мл TWEAK. Некоторые антитела согласно настоящему изобретению связываются с TWEAKR только с умеренной аффинностью (>10 нМ), которая, ясным образом, меньше аффинности эндогенного лиганда TWEAK, а также меньше по сравнению с другими известными агонистическими антителами. Это свойство обеспечивает другие возможные преимущества, такие как, например, потенциально более глубокое проникновение в опухоль.

В этом отношении, в одном варианте выполнения настоящего изобретения является обеспечиваются антитела или их антиген-связывающие фрагменты, специфически связывающиеся с TWEAKR при новом эпитоме, отличающемся специфическим связыванием с аспартатом (D) при положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169; смотрите также Фиг. 1). Зависимости, идентифицированные для определенных аминокислот TWEAKR для взаимодействия с антителом, коррелируют с агонистической активностью, определенной для этих антител. Природный лиганд TWEAK показывает эффективную активацию TWEAKR и связывается в зависимости от лейцина 46 в цистеин-обогащенном домене TWEAKR (Pellegrini et al, FEBS 280:1818-1829). P4A8 показывает очень низкую агонистическую активность и взаимодействует по меньшей мере частично с доменами вне цистеин-обогащенного домена TWEAKR. PDL-192 показывает умеренную агонистическую активность и связывается в зависимости от R56 с цистеин-обогащенным доменом, но противоположно сайту-связывания TWEAK. Антитела согласно настоящему изобретению (например, TPP-2090) связываются в зависимости от D47, и TWEAK связывается в зависимости от L46. Таким образом, TWEAK связывается с подобным, но другим сайтом связывания (Фиг. 7). Соответственно, антитела согласно настоящему изобретению, проявляющие сильную агонистическую активность, связываются с новым эпитопом (D47-зависимый) для антител, ассоциированных с очень высокой агонистической активностью.

Аминокислоты в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169) рассматриваются как критические для связывания антител согласно настоящему изобретению, что означает, что антитело специфически связывается с D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), когда антитело теряет более 20%, альтернативно более 30%, альтернативно более 40%, альтернативно более 50%, альтернативно более 60%, альтернативно более 70%, альтернативно более 80%, альтернативно более 90%, альтернативно 100% его сигнала ELISA посредством модификации этого остатка в аланин, как описано в Примере АК 2 и

на Фиг. 6. Альтернативно, антитело специфически связывается с D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), когда антитело теряет более 20%, альтернативно более 30%, альтернативно более 40%, альтернативно более 50%, альтернативно более 60%, альтернативно более 70%, альтернативно более 80%, альтернативно более 90%, альтернативно 100% его сигнала ELISA для TPP-2614 по сравнению с TPP-2203.

Предпочтительно, антитело специфически связывается с D в положении 47 (D47) TWEAKR (SEQ ID NO: 169), когда антитело теряет более 80% его сигнала ELISA для TPP-2614 по сравнению с TPP-2203.

В настоящей заявке приводится ссылка на следующие предпочтительные антитела согласно настоящему изобретению, как показано в приведенной далее Таблице: "TPP-2090", "TPP-2149", "TPP-2093", "TPP-2148", "TPP-2084", "TPP-2077", "TPP-1538", "TPP-883", "TPP-1854", "TPP-1853", "TPP-1857", "TPP-1858".

Таблица: Белковые последовательности антител:

	SEQ ID NO: IgG1легкая цепь	SEQ ID NO: IgG1 тяжелая цепь	SEQ ID NO: L-CDR1	SEQ ID NO: L-CDR2	SEQ ID NO: L-CDR3	SEQ ID NO: H-CDR1	SEQ ID NO: H-CDR2	SEQ ID NO: H-CDR3	SEQ ID NO: VL белок	SEQ ID NO: VH белок
анти-TWEAKR антитела согласно настоящему изобретению:										
TPP-2090	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TPP-2149	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TPP-2093	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
TPP-2148	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
TPP-2084	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
TPP-2077	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
TPP-1538	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
TPP-883	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
TPP-1854	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
TPP-1853	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
TPP-1857	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
TPP-1858	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120

	SEQ ID NO: IgG1легкая цепь	SEQ ID NO: IgG1 тяжелая цепь	SEQ ID NO: L-CDR1	SEQ ID NO: L-CDR2	SEQ ID NO: L-CDR3	SEQ ID NO: H-CDR1	SEQ ID NO: H-CDR2	SEQ ID NO: H-CDR3	SEQ ID NO: VL белок	SEQ ID NO: VH белок
анти-TWEAKR антитела согласно настоящему изобретению:										
Сравнительные антитела:										
P3G5(TPP-2195)	121	122								
136.1(TPP-2194)	123	124								
P4A8(TPP-1324)	125	126								
PDL-192(TPP-1104)	127	128								
18.3.3(TPP-2193)	129	130								
P2D3(TPP-2196)	131	132								

TPP-2090 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 2, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 1.

TPP-2149 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 12, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 11.

TPP-2093 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 22, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 21.

TPP-2148 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 32, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 31.

TPP-2084 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 42, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 41.

TPP-2077 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 52, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 51.

TPP-1538 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 62, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 61.

TPP-883 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 72, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 71.

TPP-1854 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 82, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 81.

TPP-1853 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 92, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 91.

TPP-1857 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 102, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 101.

TPP-1858 представляет собой антитело, которое содержит область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 112, а также область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 111.

TPP-2090 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 10, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 9.

TPP-2149 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 20, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 19.

TPP-2093 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 30, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 29.

TPP-2148 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 40, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 39.

TPP-2084 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 50, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 49.

TPP-2077 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 60, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 59.

TPP-1538 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 70, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 69.

TPP-883 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 80, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 79.

TPP-1854 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 90, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 89.

TPP-1853 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 100, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 99.

TPP-1857 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 110, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 109.

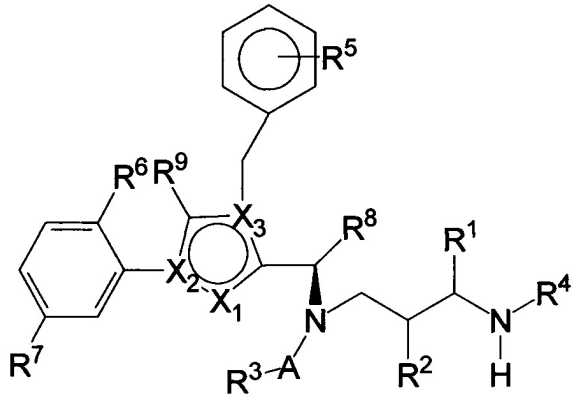
TPP-1858 представляет собой антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 120, а также вариабельную область легкой цепи, соответствующую SEQ ID NO: 119.

Таблица: ДНК последовательности антител согласно настоящему изобретению

Антитело	SEQ ID NO: IgG1 легкая цепь	SEQ ID NO: IgG1 тяжелая цепь
Антитело согласно настоящему изобретению:		
TPP-2090	177	178
TPP-2149	179	180
TPP-2093	181	182
TPP-2148	183	184
TPP-2084	185	186
TPP-2077	187	188
TPP-1538	189	190
TPP-883	191	192
TPP-1854	193	194
TPP-1853	195	196
TPP-1857	197	198

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат связующего с одной или более молекулами активного соединения, причем молекула активного соединения представляет собой ингибитор кинезинового белка веретена, присоединенный к связующему через линкер L, причем связующее представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и причем ингибитор кинезинового белка веретена имеет следующую формулу (IIa):



(IIa),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

R^1 представляет собой H, -L-#1, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$ и Y^3 - H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$;

причем W представляет собой H или OH, причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 представляет собой -L-#1, H, -MOD, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$ или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

R^4 представляет собой -L-#1, H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH; A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой L-#1, -MOD или необязательно замещенную алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, предпочтительно -L#1 или C_{1-10}-алкильную, C_{6-10}-арильную или C_{6-10} -аралкильную, C_{5-10}- гетероалкильную, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арильную или C_{5-10} -гетероциклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}$ Z группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$ или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

R^5 представляет собой -L-#1, H, NH_2, NO_2, галоген,

-CN, CF_3, $-OCF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2F$, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$, причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или $-(CH_2)_{0-2}-(HZ^2)$, причем HZ^2 представляет собой 4-7- членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем каждая из этих групп может быть замещена -OH, CO_2H или NH_2, или -L-#1;

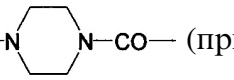
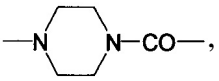
причем один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4 R^5, R^8 или R^{10} представляет собой или (в случае R^8) содержит -L-#1,

L представляет собой линкер и #1 представляет собой связь со связующим,

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2,

причем -MOD представляет собой $-(NR^{10})_n-(G1)_o-G2-H$, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем когда G1 -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

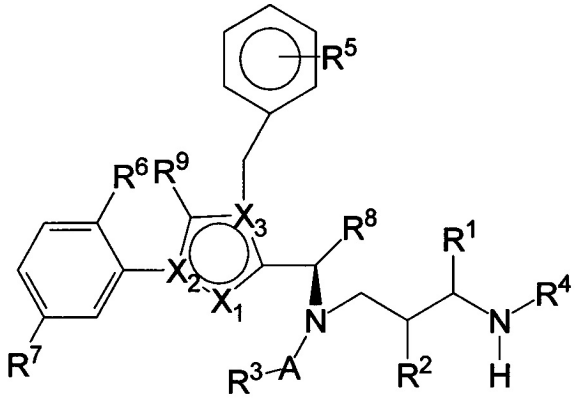
n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, $-NR^y-$, $-NR^yCO-$, $CONR^y-$, $-NR^yNR^y-$, $-SO2NR^yNR^y-$, $-CONR^yNR^y-$ (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота), -CO-, $-CR^x=N-O-$ (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также его физиологически приемлемые соли.

2. Соединения общей формулы (IIa):



(IIa),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

R^1 представляет собой H, -MOD или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$ и Y^3 - H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H,

NH_2, SO_3H, COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH или -(CO-NH-CHY^4)$_{1-3}$COOH;

причем W представляет собой H или OH, причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

R^2 представляет собой H, -MOD, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}$Z или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}$Z' и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

R^4 представляет собой H, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}$Z, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или - $(CH_2)_{0-3}$Z' и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -MOD или необязательно замещенную алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, предпочтительно C_{1-10}-алкильную, C_{6-10}-арильную или C_{6-10}-аралкильную, C_{5-10}-гетероалкильную, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арильную или C_{5-10}-гетероциклоалкильную

группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NHCOCH_3)Z'$, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NH_2)Z'$ или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

R^5 представляет собой H, NH_2, NO_2, галоген, -CN, CF_3, $-OCF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2F$, SH или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, -OY^3, -SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

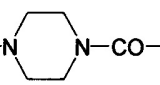
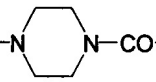
R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси, NO_2, NH_2, COOH или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или -$(CH_2)_{0-2}$-(HZ^2), причем HZ^2 представляет собой 4-7- членный гетероцикл, содержащий до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем каждая из этих групп может быть замещена -OH, CO_2H или NH_2;

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2,

причем -MOD представляет собой -$(NR^{10})_n$-$(G1)_o$-G2-H, причем

R^{10} представляет собой H или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO-, -CONH- или  (причем когда G1 -NHCO- или , R^{10} не представляет собой NH_2);

n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

G2 представляет собой неразветвленную и/или разветвленную углеводородную группу, которая имеет 1-10 атомов углерода и которая может прерываться один или более раз одной или более группами -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NR^y-, -NR^yCO-, $CONR^y$-,

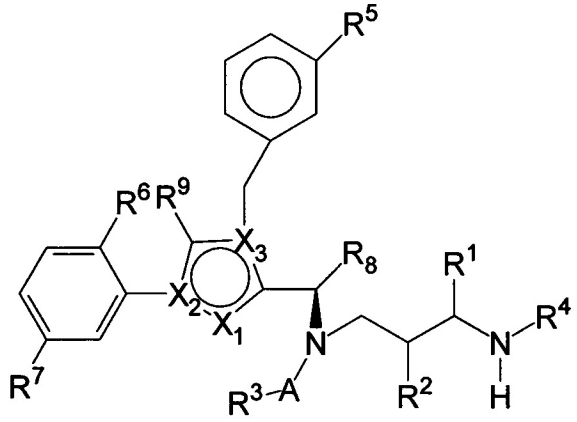
-NR^yNR^y-, -$SO2NR^yNR^y$-, -$CONR^yNR^y$- (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота), -CO-, -CR^x=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил), причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH- $CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота, причем группа -MOD предпочтительно имеет по меньшей мере одну группу -COOH;

а также его физиологически приемлемые соли.

3. Конъюгат по п. 1, причем X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N.

4. Конъюгат по п. 1, причем заместитель R^1 представляет собой -L-#1.

5. Конъюгат по п. 1, причем молекула активного соединения-линкер представлен общей формулой (II):



(II),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

R^1 представляет собой H, -L-#1 или -$(CH_2)_{0-3}$Z, причем Z представляет собой -H, -NHY^3, -OY^3, -SY^3, галоген, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3, причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, -$(CH_2CH_2O)_{0-3}$-$(CH_2)_{0-3}$Z' или -$CH(CH_2W)$Z' и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-$CH(NH_2)$COOH или -$(CO\text{-}NH\text{-}CHY^4)_{1-3}$COOH, причем W представляет собой H или OH; причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-#1, H, -CO-CHY^4- NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}$Z или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, OY^3, -SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^{1}Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}$Z' и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-#1 или необязательно замещенную алкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу,

предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкильную, C_{6-10}-арильную, C_{6-10}-аралкильную, C_{5-10}-гетероалкильную, C_{1-10}-алкил-O-C_{6-10}-арильную или C_{5-10}-гетероциклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O- алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}$Z группами, причем Z представляет собой -H, галоген, - OY^3,

-SY^3, -NHY^3, -CO-NY^{1}Y^2 или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}$Z' и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-CH$(NHCOCH_3)$Z', -$(CH_2)_{0-3}$-CH(NH_2)Z' или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH (причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил);

R^5 представляет собой -L-#1, H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или -$(CH_2)_{0-3}$Z, причем Z представляет собой -H, OY^3, -SY^3, галоген, NHY^3, -CO-NY^{1}Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}$Z' и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z' (причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 представляет собой -L-#1,

L обозначает линкер и #1 обозначает связь со связующим,

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также его физиологически приемлемые соли.

6. Конъюгат по п. 5,

причем R^1 представляет собой -L-#1, H, $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-CO-NY^1Y^2$, NHY^3, OY^3, $-SY^3$ или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-$CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY_4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH, причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-#1, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или H или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$, причем R^{10} представляет собой H, -L-#1, NH_2, COOH, SH, OH или SO_3H;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

A представляет собой CO,

R^3 представляет собой $-(CH_2)OH$ или -L-#1, и

R^5 представляет собой -L-#1 или H,

причем один из заместителей R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 представляет собой -L-#1.

7. Конъюгат по п. 5, причем R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, C_{1-3}-алкил или галоген.

8. Конъюгат по п. 5, причем R^8 представляет собой C_{1-4}-алкил (предпочтительно трет-бутил).

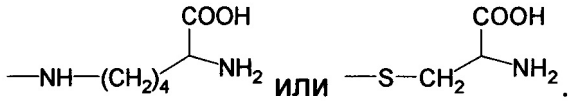
9. Конъюгат по п. 5, причем R^9 представляет собой H.

10. Конъюгат по п. 5, причем R^6 и R^7 представляют собой F.

11. Конъюгат по п. 1, причем каждая молекула активного соединения присоединяется к различным аминокислотам связующего через линкер.

12. Конъюгат по п. 1, причем конъюгат имеет в среднем 1,2-20 молекул активного соединения на связующее.

13. Конъюгат по п. 1, причем антитело имеет следующую структуру



14. Конъюгат по п. 1, причем связующее связывается с целевой молекулой раковой клетки.

15. Конъюгат по п. 14, причем связующее связывается с внеклеточной целевой молекулой.

16. Конъюгат по п. 15, причем связующее после связывания с внеклеточной целевой молекулой интернализируется и обрабатывается внутриклеточно (предпочтительно лизосомально) клеткой, экспрессирующей целевую молекулу.

17. Конъюгат по п. 1, причем связующее представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

18. Конъюгат по п. 17, причем связующее представляет собой анти-HER2 антитело, анти-EGFR антитело, анти-TWEAKR антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

19. Конъюгат по п. 18, причем анти-TWEAKR антитело специфически связывается с аминокислотой D в положении 47 (D47) в TWEAKR (SEQ ID NO: 169), предпочтительно анти-TWEAKR антитела TPP-2090.

20. Конъюгат по п. 18, причем связующее представляет собой анти-EGFR антитело и R^3 представляет собой -L-#1.

21. Конъюгат по п. 1, причем линкер -L- имеет одну из следующих основных структур (i)-(iv):

(i) $-(CO)_m$-SG1-L1-L2-

(ii) $-(CO)_m$-L1-SG-L1-L2-

(iii) $-(CO)_m$ -L1-L2-

(iv) $-(CO)_m$-L1-SG-L2,

в которых m равно 0 или 1, SG и SG1 представляют собой in vivo расщепляемые группы, L1 независимо друг от друга представляют собой in vivo нерасщепляемые органические группы и L2 представляет собой связывающую группу для связывания со связующим.

22. Конъюгат по п. 21, причем in vivo расщепляемая группа SG представляет собой 2-8 олигопептидную группу, предпочтительно дипептидную группу или дисульфид, гидразон, ацеталь или аминаль, и SG1 представляет собой 2-8 олигопептидную группу, предпочтительно дипептидную группу.

23. Конъюгат по п. 1, причем линкер присоединяется к цистеиновой боковой цепи или цистеиновому остатку и имеет следующую формулу:

§-(CO)m-L1-L2-§§,

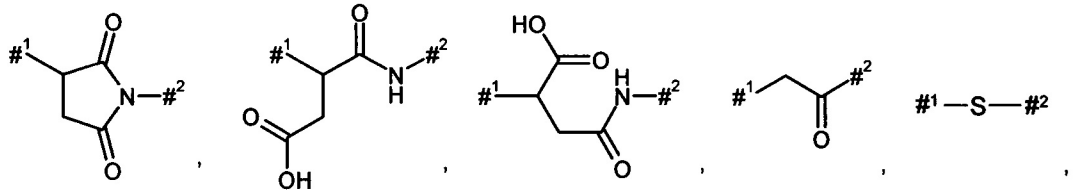
в которой

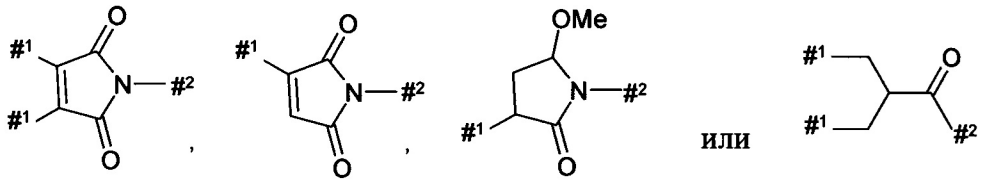
m равно 0 или 1;

§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и

§§ обозначает связь со связующим, и

-L2- представляет собой





или

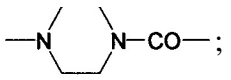
где

$\#^1$ обозначает точку присоединения к атому серы связующего,

$\#^2$ обозначает точку присоединения к группе L1,

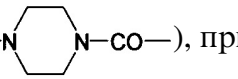
L1 представляет собой $-(NR^{10})_n-(G1)_o-G2-$,

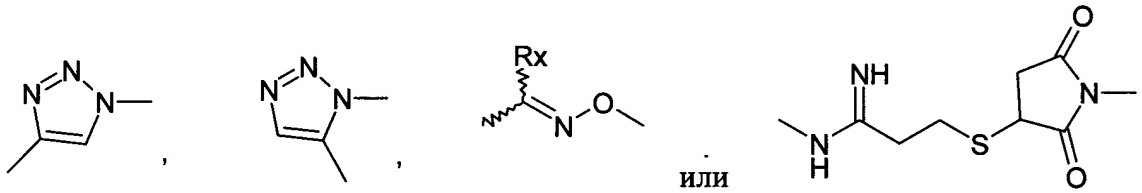
причем R^{10} представляет собой H, NH_2 или C_1-C_3-алкил;

G1 представляет собой -NHCO- или ;

n равно 0 или 1;

o равно 0 или 1; и

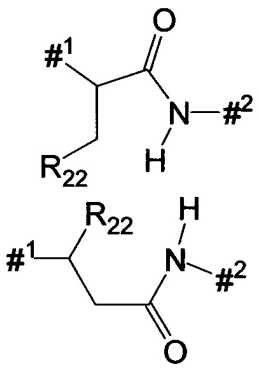
G2 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, - Nme-, -NHNH-, $-SO_2NHNH-$, -NHCO-, -CONH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или -SO2- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота, или представляет собой одну из следующих групп:



или

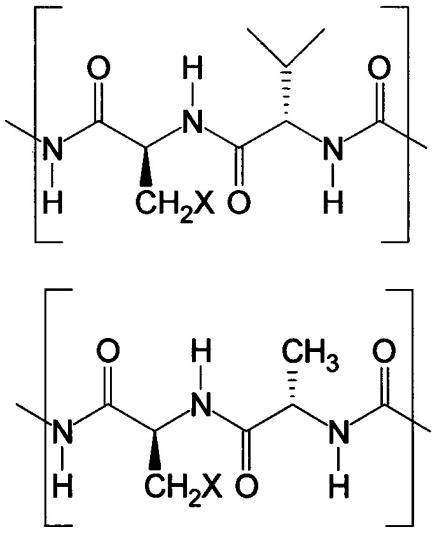
причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил.

24. Конъюгат по п. 23, причем L2 представлен одной или обеими следующими формулами:



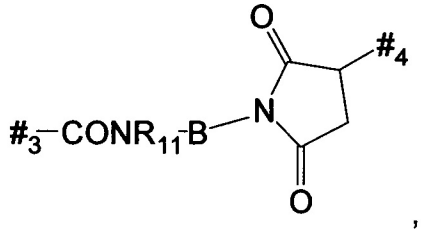
причем #[1] обозначает точку присоединения к атому серы связующего, #[2] обозначает точку присоединения к группе L^1, R^{22} представляет собой COOH и более чем 80% (на основе общего числа связей линкера со связующим) связей с атомом серы связующего присутствует в одной из этих двух структур.

25. Конъюгат по п. 23, причем углеводородная цепь прерывается одной из следующих групп:



причем X представляет собой H, C_{1-10}-алкильную группу, которая может быть необязательно замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, NH_2, $-NH-CNNH_2$, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

26. Конъюгат по п. 23, причем линкер имеет следующую формулу:



в которой

#3 обозначает связь с молекулой активного соединения,

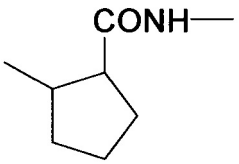
#4 обозначает связь со связующим,

R^{11} представляет собой H или NH_2;

B представляет собой $-[(CH_2)_x-(X_4)_y]_w(CH_2)_z-$,

w=0-20;

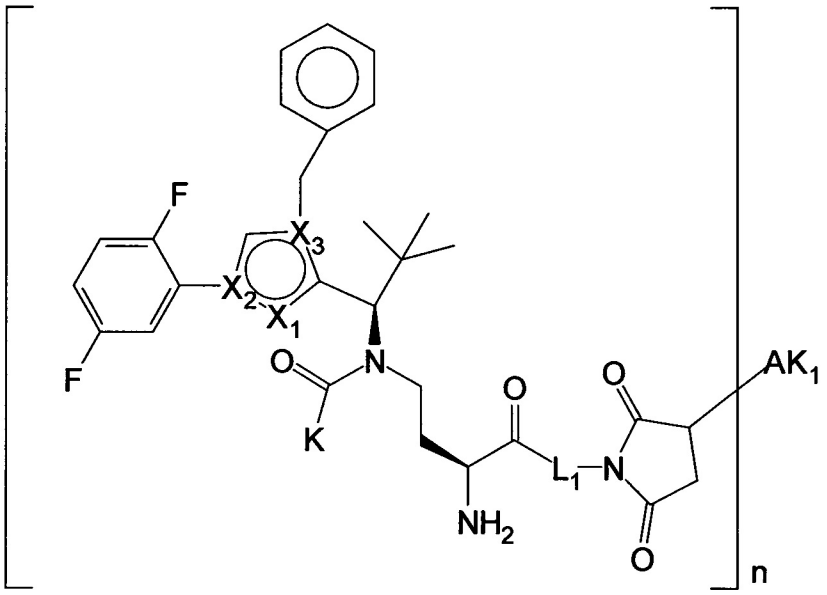
x=0-5;
x=0-5;
y=0 или 1;
z=0-5; и

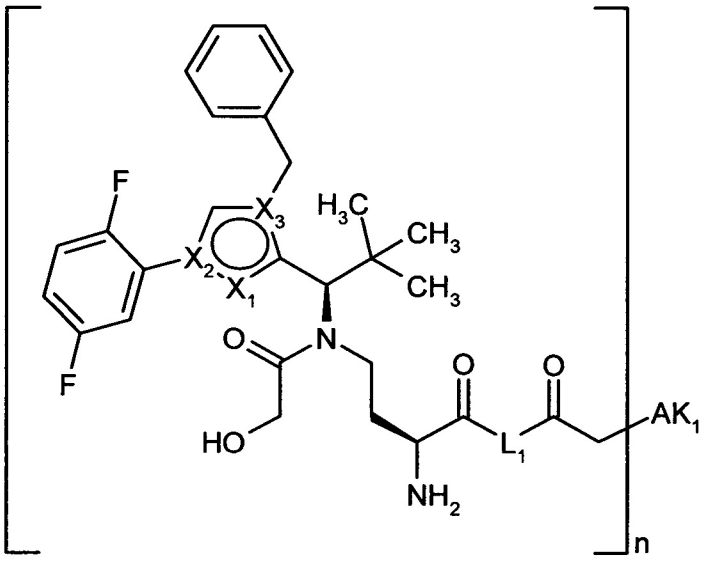
X^4 представляет собой -O-, -CONH- или -NHCO- 

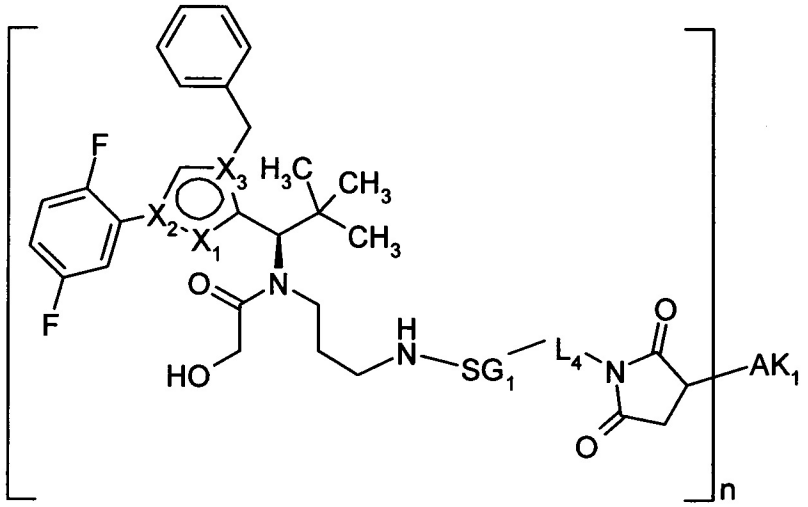
.

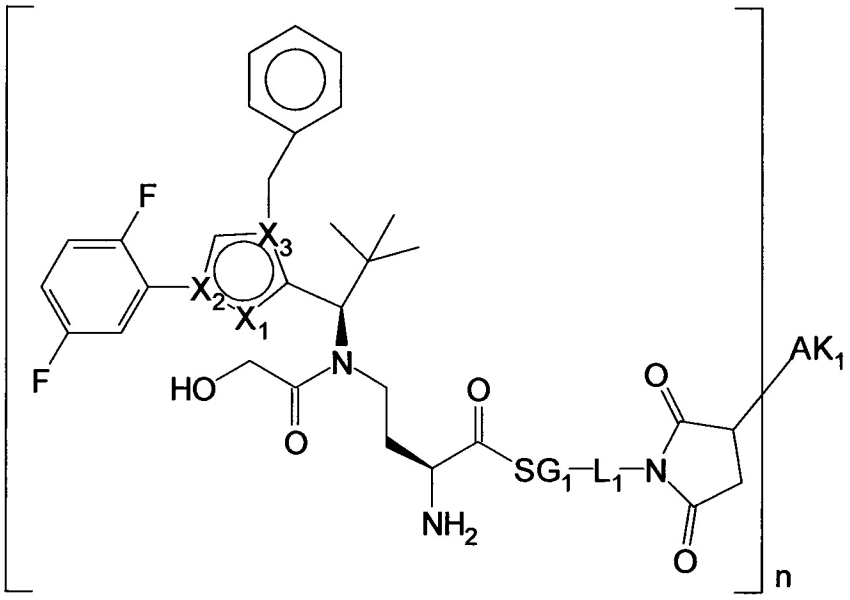
27. Конъюгат по п. 23, причем R^1 или R^4 представляет собой -L-#1.

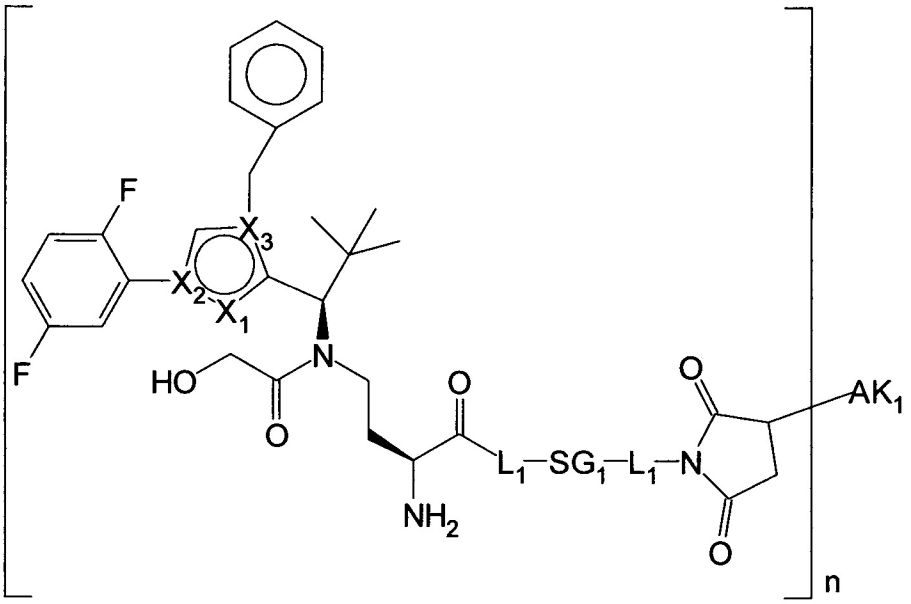
28. Конъюгат по п. 23, причем конъюгат имеет одну из следующих формул:

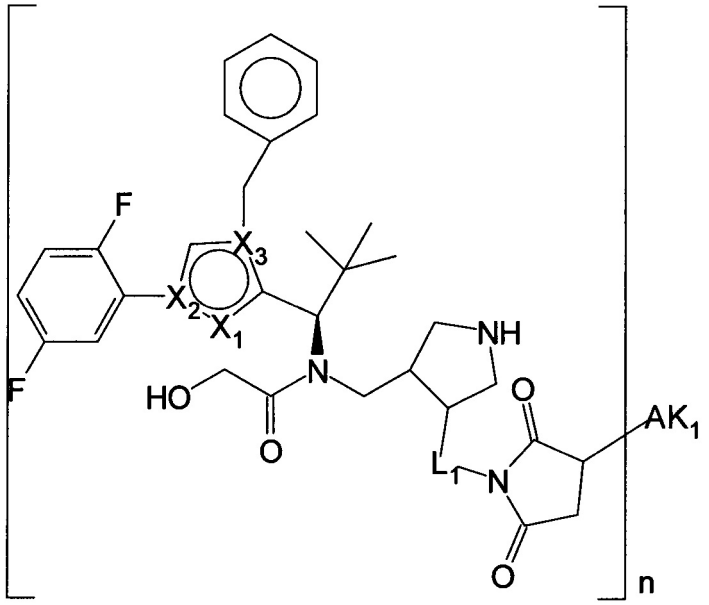


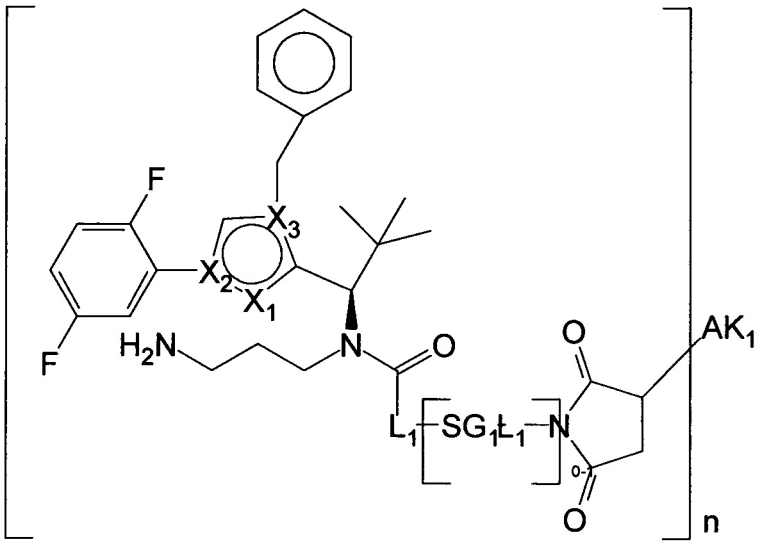


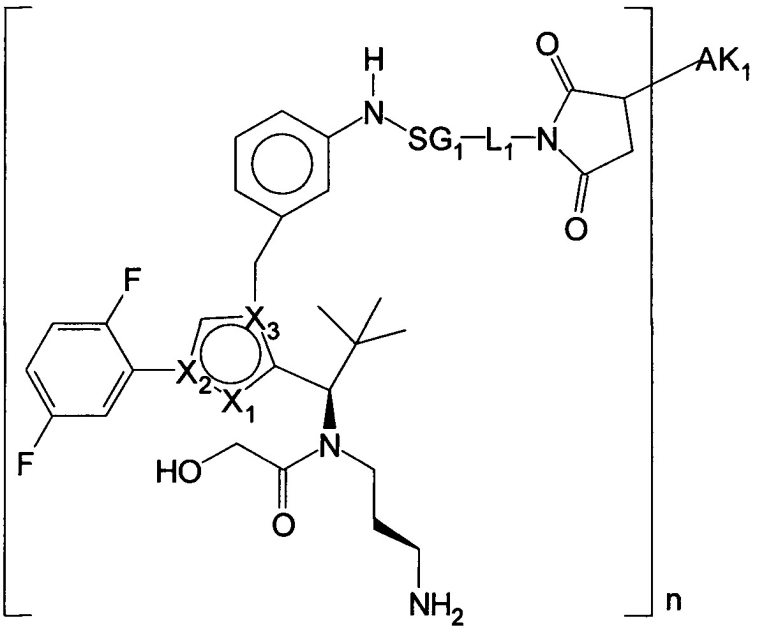












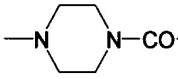
в которых

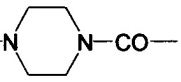
X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

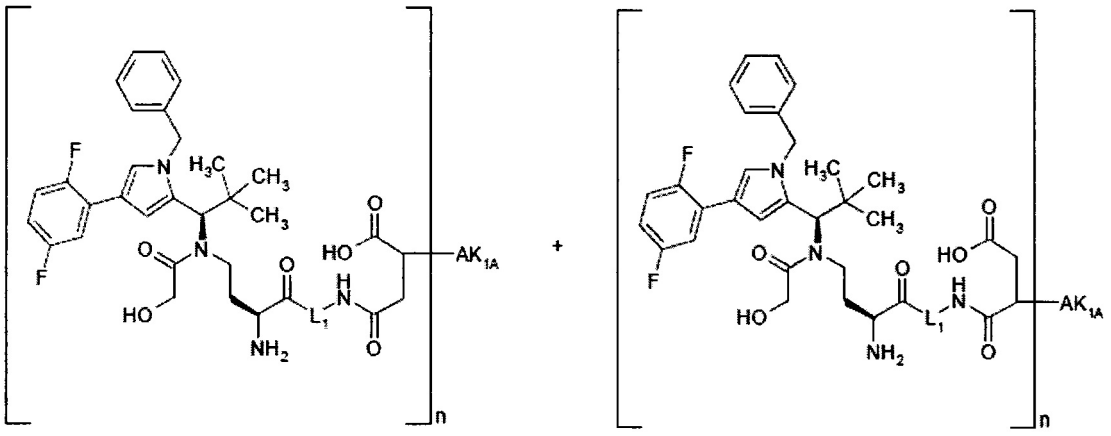
X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

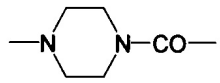
AK_1 представляет собой связующее; n равно числу от 1 до 20 и L1 представляет собой необязательно разветвленную углеводородную группу, имеющую от 1 до 70 атомов углерода, которая представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -NMe-, -NHNH-, $-SO_2NHNH-$, - CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$ (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота,

и SG1 представляет собой 2-8 олигопептид, предпочтительно дипептид; L4 представляет собой простую связь или группу $-(CO)_y$-G4-, причем y равно 0 или 1 и G4 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, - SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, - CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$ (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, - OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

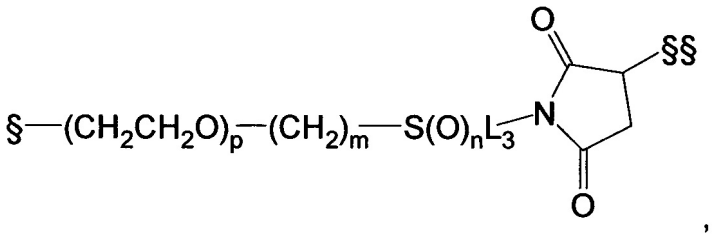
29. Конъюгат связующего с одной или более молекулами активного соединения, где конъюгат имеет одну из следующих формул:



где

AK_{1A} представляет собой антитело, n равно числу от 1 до 20 и L1 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -NMe-, -NHNH-, -SO2NHNH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или -SO_2- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

30. Конъюгат по п. 1, причем линкер -L- присоединяется к цистеиновой боковой цепи или цистеиновому остатку и имеет следующую формулу:



,

в которой

§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и

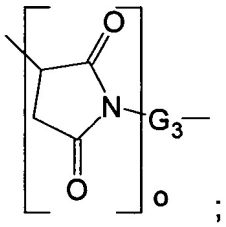
§§ обозначает связь со связующим,

m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0-20; и

L3 представляет собой

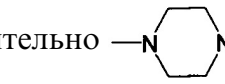


;

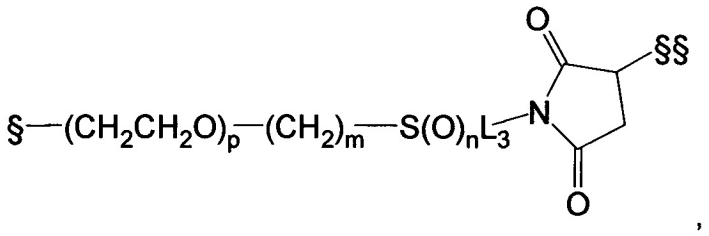
причем

o равно 0 или 1;

и

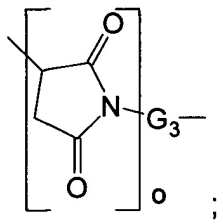
G3 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -NHCO, -CONH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -NMe-, -NHNH-, -SO_2NHNH-, -CONHNH- -SO- или -SO_2- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

31. Конъюгат по п. 30, причем линкер -L- присоединяется к цистеиновой боковой цепи или цистеиновому остатку и имеет следующую формулу:



,

в которой
§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и
§§ обозначает связь со связующим,
m равно 1;
p равно 0;
n равно 0;
и L3 представляет собой

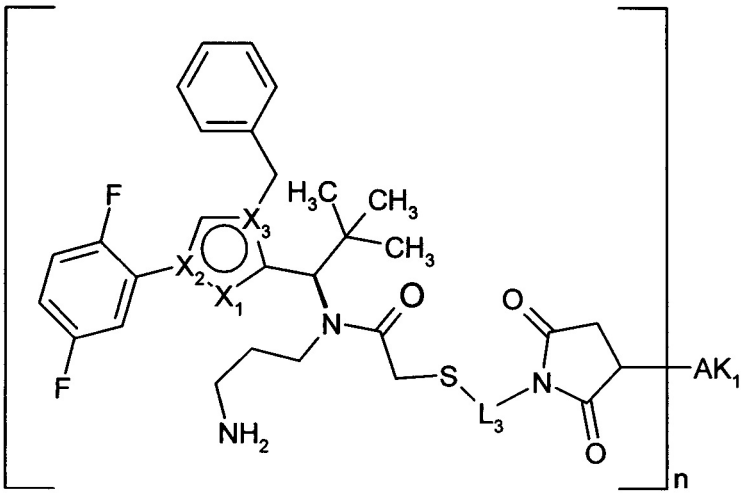


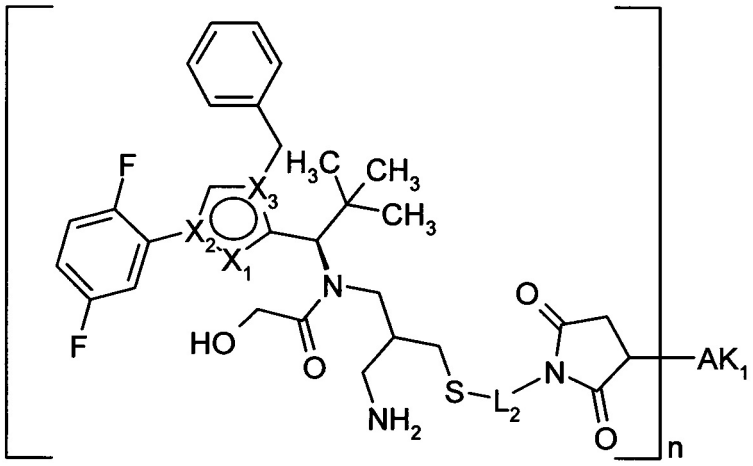
;

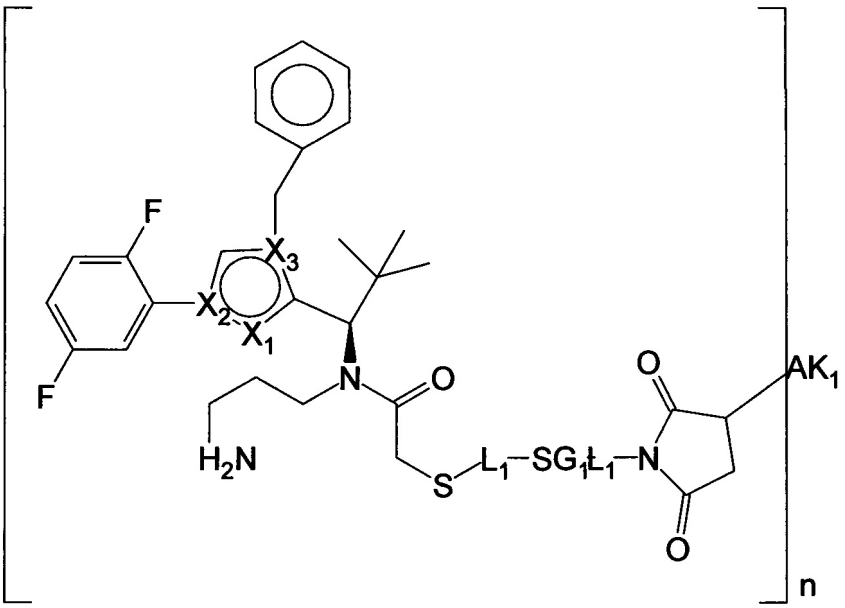
причем
o равно 0 или 1; и
G3 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_s(CH_2)_t(CONH)_u(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_w-$, причем
s, t, v и w, в каждом случае, независимо друг от друга равны 0-20 и u равно 0 или 1.

32. Конъюгат по п. 30, причем R^2 или R^3 представляют собой -L-#1.

33. Конъюгат по п. 32, причем конъюгат имеет одну из следующих формул:







,

в которых

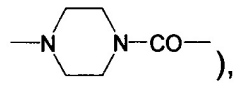
X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

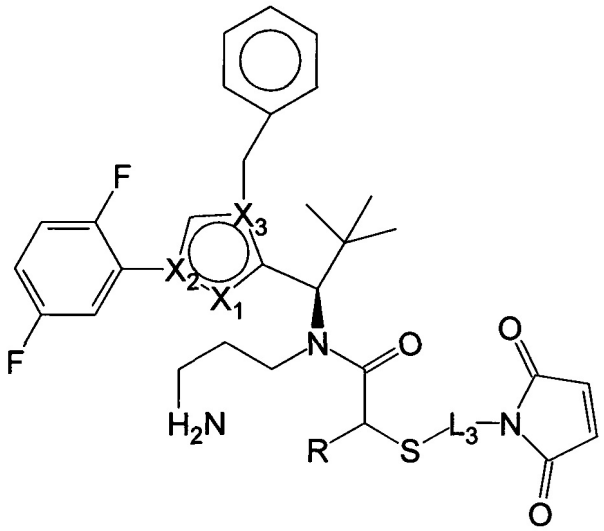
X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

AK_1 представляет собой связующее, n равно числу от 1 до 20 и L2 и L3 представляют собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -Nme-, -NHNH-, $-SO_2NHNH-$, -NHCO-, -CONH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$ (предпочтительно

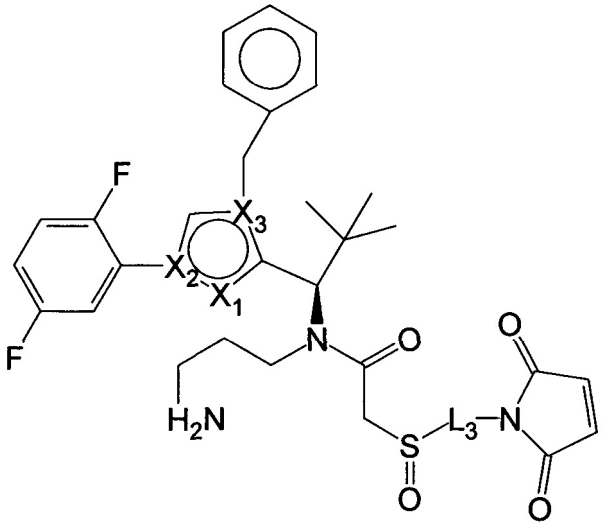


), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

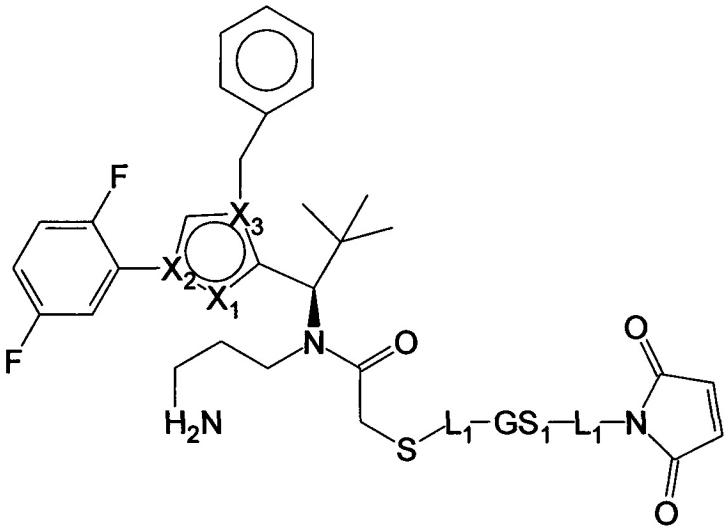
34. Соединение по п. 2, причем соединение имеет одну из следующих формул



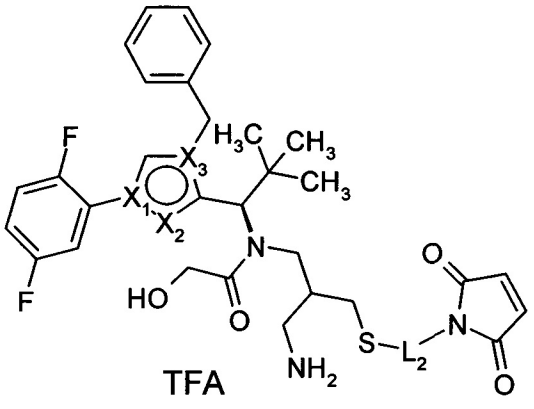
TFA



TFA



TFA



TFA ,

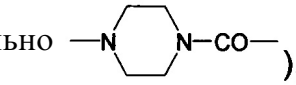
в которых

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

L2 и L3 представляют собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -Nme-, -NHNH-, -SO_2NHNH-, -NHCO-, -CONH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или -SO_2- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

35. Конъюгат по п. 1, причем линкер -L- присоединяется к лизиновой боковой цепи и имеет следующую формулу:

$$-\S-(SG)_x-L4-CO-\S\S,$$

в которой

§ обозначает связь с молекулой активного соединения, и

§§ обозначает связь со связующим,

x равно 0 или 1,

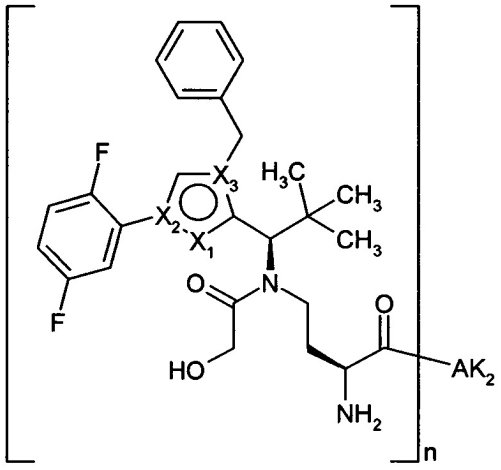
SG представляет собой расщепляемую группу, предпочтительно 2-8 олигопептид, особенно предпочтительно дипептид,

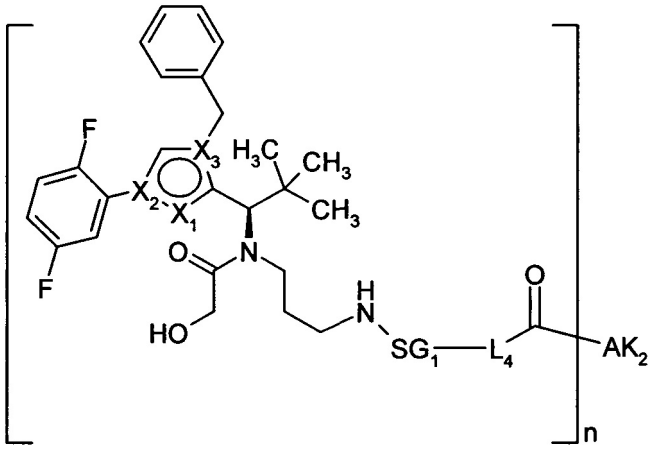
и

L4 представляет собой простую связь или группу -$(CO)_y$-G4-, причем y равно 0 или 1, и

G4 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -Nme-, -NHNH-, -SO_2NHNH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S или -SO- (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

36. Конъюгат по п. 35, причем конъюгат имеет одну из следующих формул:





,

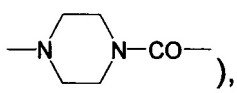
в которых

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

AK_2 представляет собой связующее, n равно числу от 1 до 20 и L4 представляет собой необязательно неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -Nme-, -NHNH-, $-SO_2NHNH-$,-NHCO-, -CONH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$ (предпочтительно ), причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота, и SG1 представляет собой расщепляемую группу, предпочтительно 2-8 олигопептид, особенно предпочтительно дипептид.

37. Конъюгат по п. 18, причем анти-TWEAKR антитело представляет собой агонистическое антитело.

38. Конъюгат по п. 18, который содержит:

вариабельную тяжелую цепь, содержащую:

a. CDR1 тяжелой цепи, кодированный аминокислотной последовательностью, имеющей формулу PYPMX (SEQ ID NO: 171), причем X представляет собой I или M;

b. CDR2 тяжелой цепи, кодированный аминокислотной последовательностью, имеющей формулу YISPSGGXTHYADSVKG (SEQ ID NO: 172), причем X представляет собой S или K; и

c. CDR3 тяжелой цепи, кодированный аминокислотной последовательностью, имеющей формулу GGDTYFDYFDY (SEQ ID NO: 173);

и вариабельную легкую цепь, имеющую:

d. CDR1 легкой цепи, кодированный аминокислотной последовательностью, имеющей формулу RASQSISXYLN (SEQ ID NO: 174), причем X представляет собой G или S;

e. CDR2 легкой цепи, кодированный аминокислотной последовательностью, имеющей формулу XASSLQS (SEQ ID NO: 175), причем X представляет собой Q, A или N; и

f. CDR3 легкой цепи, кодированный аминокислотной последовательностью, имеющей формулу QQSYXXPXIT (SEQ ID NO: 176), причем X в положении 5 представляет собой T или S, X в положении 6 представляет собой T или S и X в положении 8 представляет собой G или F.

39. Конъюгат по п. 18, содержащий:

a. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 10, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 9, или

b. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 20, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 19, или

c. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 30, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 29, или

d. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 40, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 39, или

e. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 50, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 49, или

f. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 60, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 59, или

g. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 70, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 69, или

h. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 80, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 79, или

i. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 90, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 89, или

j. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 100, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 99, или

k. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 110, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 109, или

l. вариабельную последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 120, а также вариабельную последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 119.

40. Конъюгат по п. 18, причем антитело представляет собой IgG антитело.

41. Конъюгат по п. 18, содержащий:

a. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 2, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 1, или

b. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 12, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 11, или

c. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 22, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 21, или

d. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 32, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 31, или

e. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 42, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 41, или

f. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 52, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 51, или

g. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 62, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 61, или

h. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 72, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 71, или

i. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 82, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 81, или

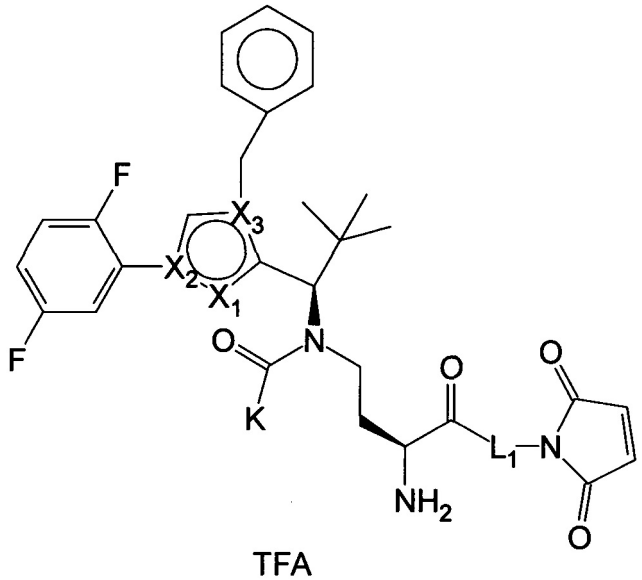
j. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 92, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 91, или

k. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 102, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 101, или

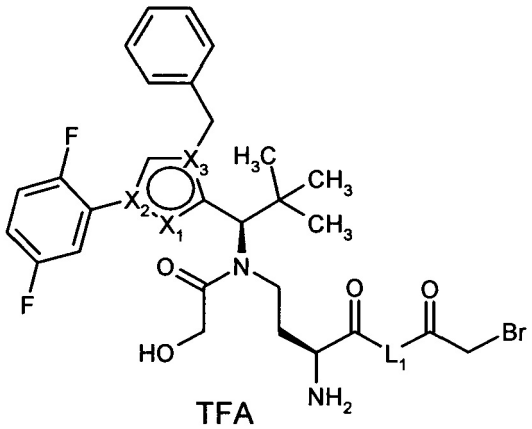
l. последовательность тяжелой цепи, как показано SEQ ID NO: 112, а также последовательность легкой цепи, как показано SEQ ID NO: 111.

42. Конъюгат по п. 1, причем конъюгат имеет 1-10, предпочтительно 2-8, молекул активного соединения на связующее.

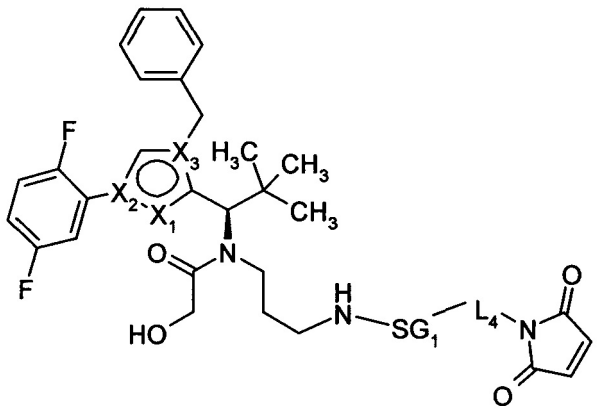
43. Способ получения конъюгата по п. 1, в котором соединение одной из следующих формул, предпочтительно в форме соли трифторуксусной кислоты, присоединяется к цистеиновому остатку связующего, который ранее необязательно частично редуцирован, где соединение предпочтительно применяется в 2-12-кратном мольном избытке по отношению к связующему:

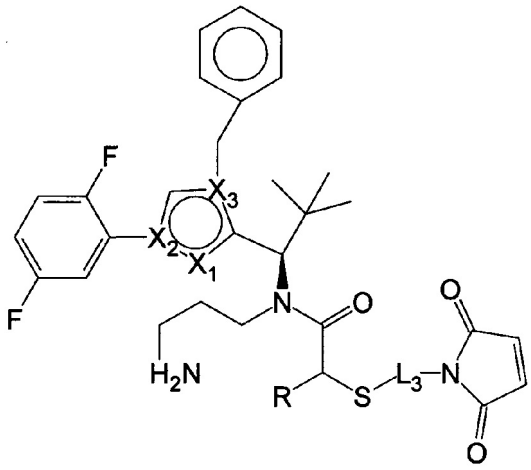

F
F
X3
X2
X1
O
N
K
O
O
L1
N
O
NH2
O

TFA

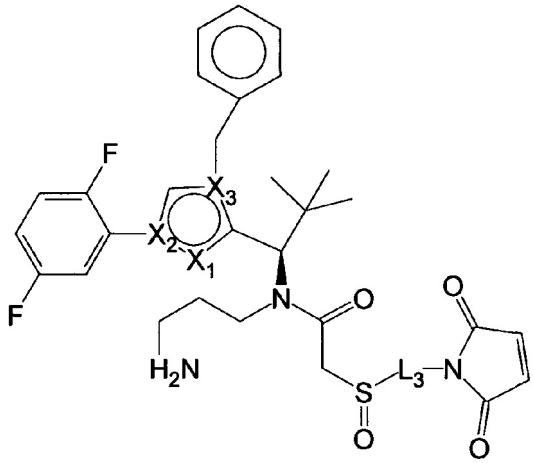

F
F
X3
X2
X1
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
O
L1
Br
NH2

TFA

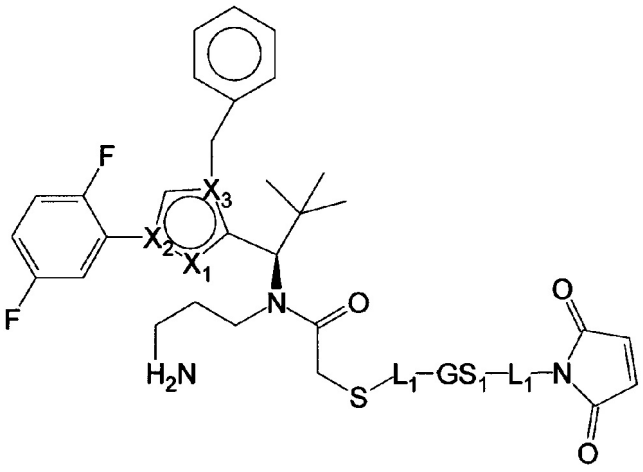

F
F
X3
X2
X1
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
H
N
SG1
L4
N
O
O


F
F
X3
X2
X1
N
O
H2N
R
S
L3
N
O
O

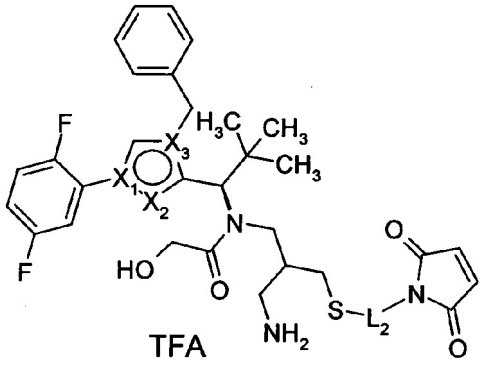
TFA


F
F
X3
X2
X1
N
O
H2N
S
O
L3
N
O
O

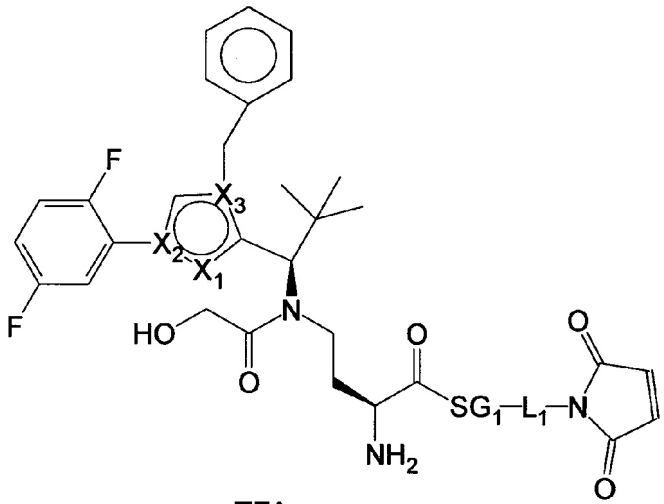
TFA


F
F
X3
X2
X1
N
O
H2N
S
L1
GS1
L1
N
O
O

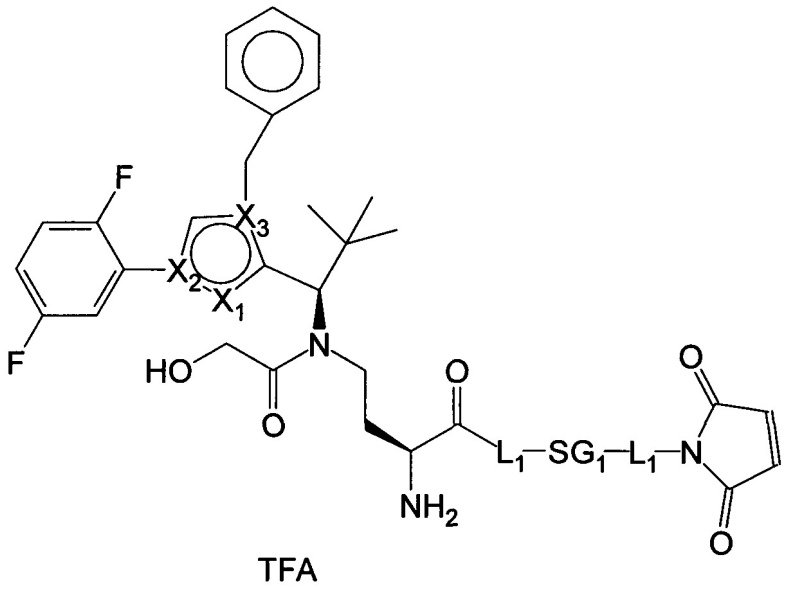
TFA


F
F
X3
X1
X2
H3C
CH3
CH3
N
HO
O
O
NH2
S
L2
N
O
O

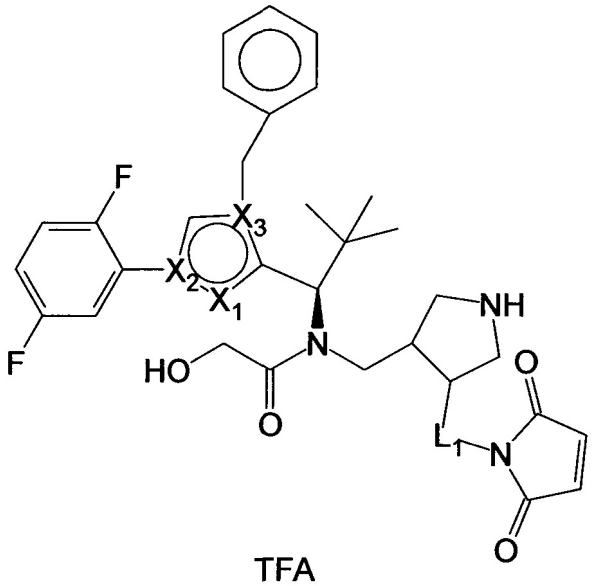
TFA


F
F
X3
X2
X1
N
HO
O
O
NH2
SG1
L1
N
O
O

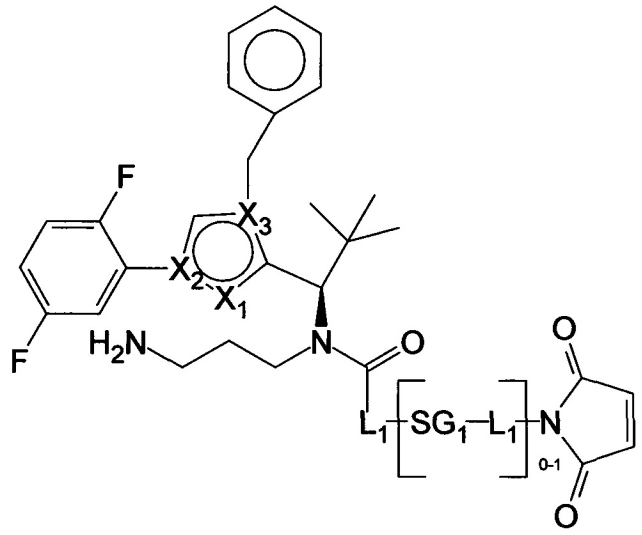
TFA



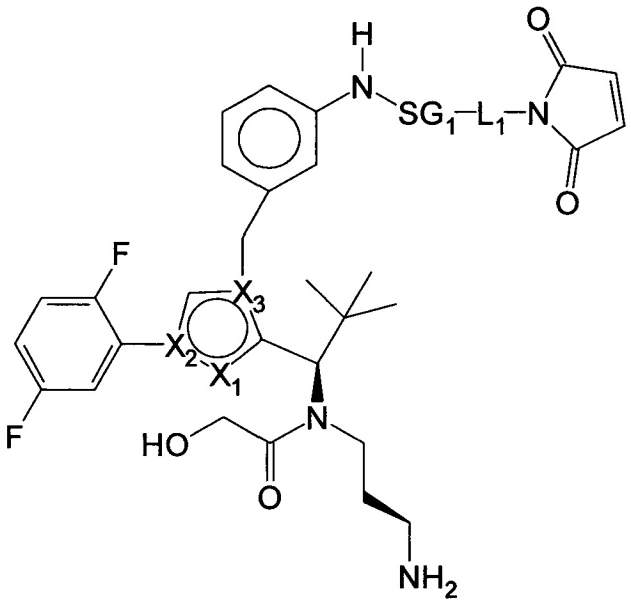
TFA



TFA



TFA



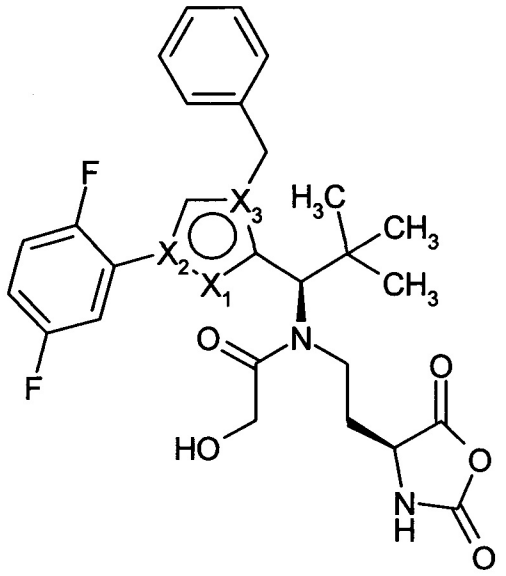
TFA

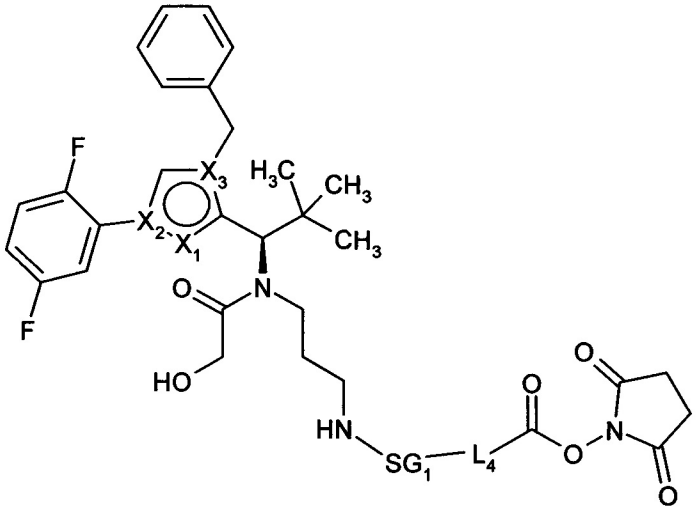
причем R представляет собой -H или -COOH,

причем K представляет собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси или -OH, и

причем X_1, X_2, X_3, SG1, L1, L2, L3 и L4 имеют такие же значения, как указано в п. 28 или 32.

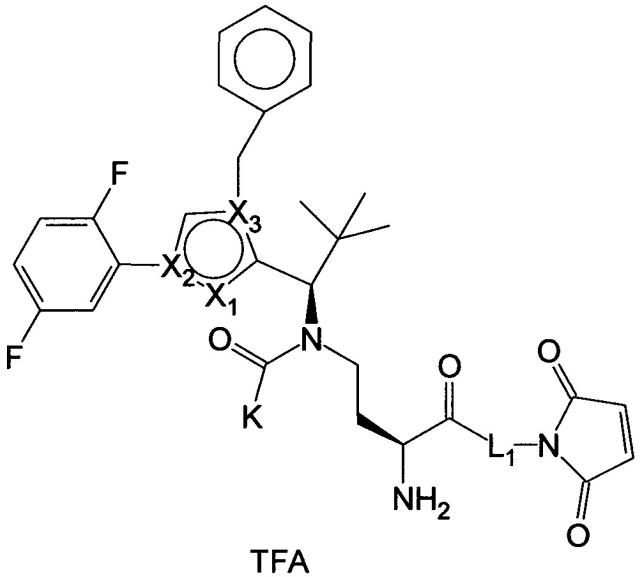
44. Способ по п. 43, в котором соединение одной из следующих формул, предпочтительно в форме соли трифторуксусной кислоты, присоединяется к лизиновому остатку связующего, где соединение предпочтительно применяется в 2-12-кратном мольном избытке по отношению к связующему:



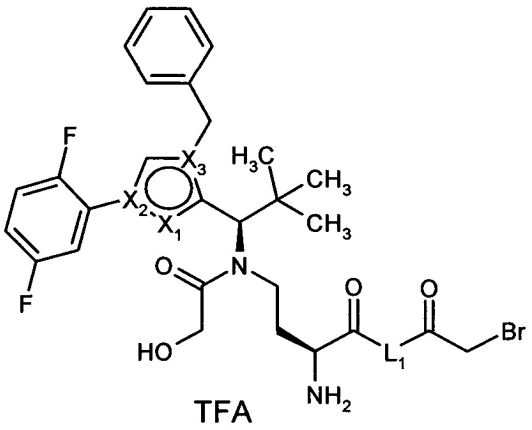


причем X_1, X_2, X_3, SG1 и L4 имеют такие же значения, как указано в п. 35.

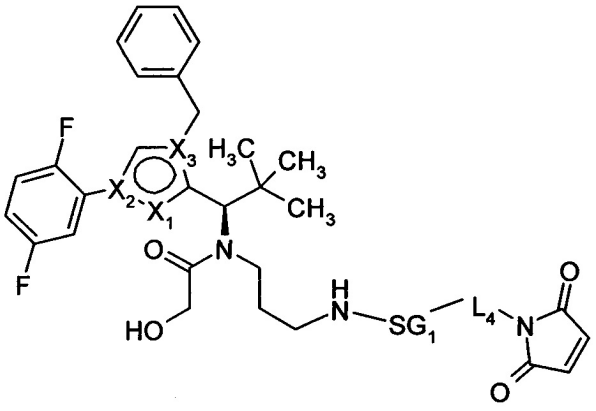
45. Соединение одной из следующих формул:

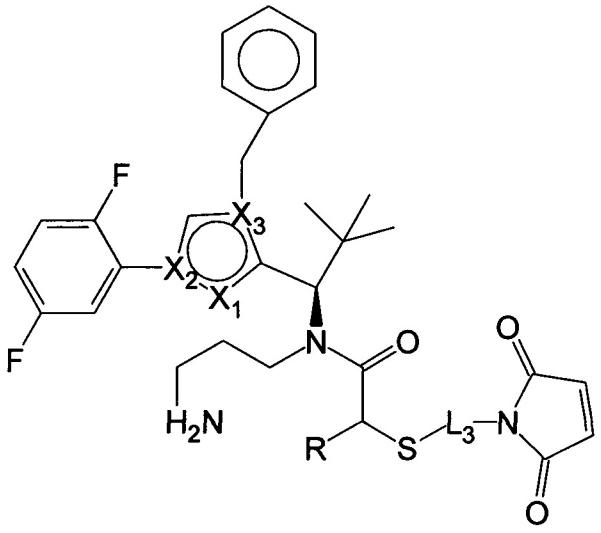

F
F
X3
X2
X1
O
N
K
O
O
L1
N
O
NH2
O

TFA

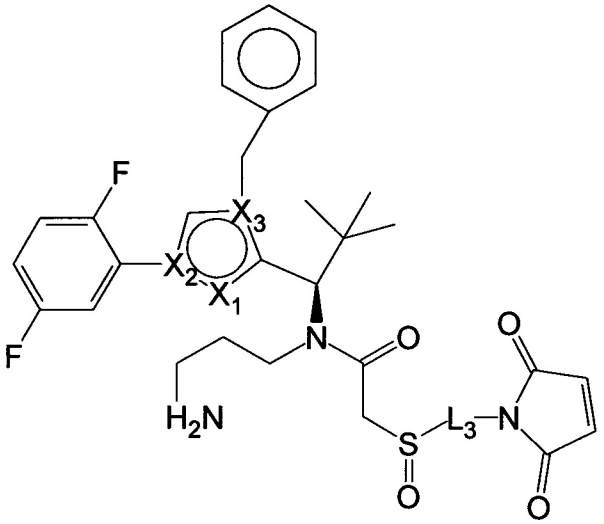

F
F
X3
X2
X1
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
O
L1
Br
NH2

TFA

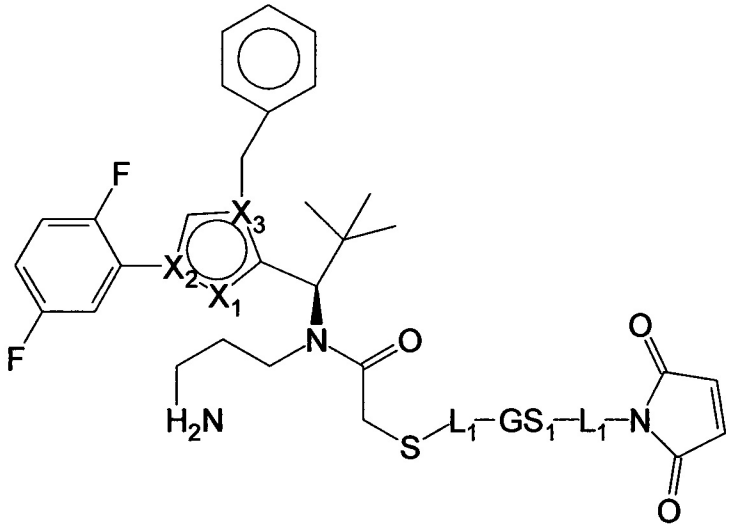

F
F
X3
X2
X1
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
H
N
SG1
L4
N
O
O



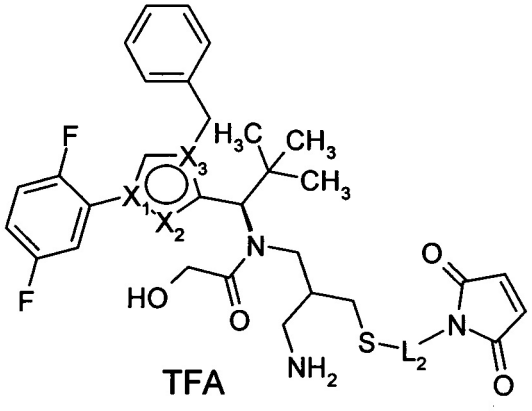
TFA

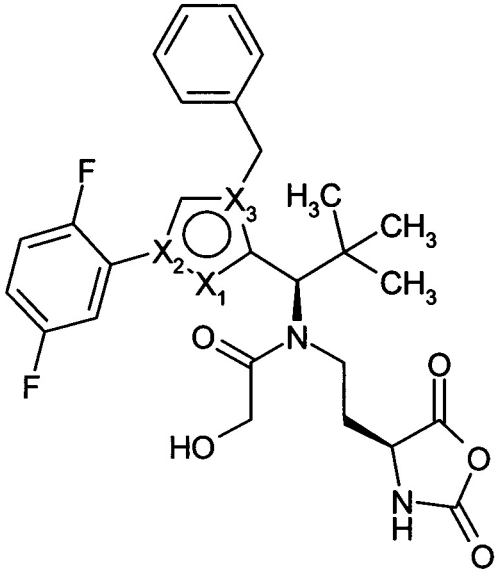


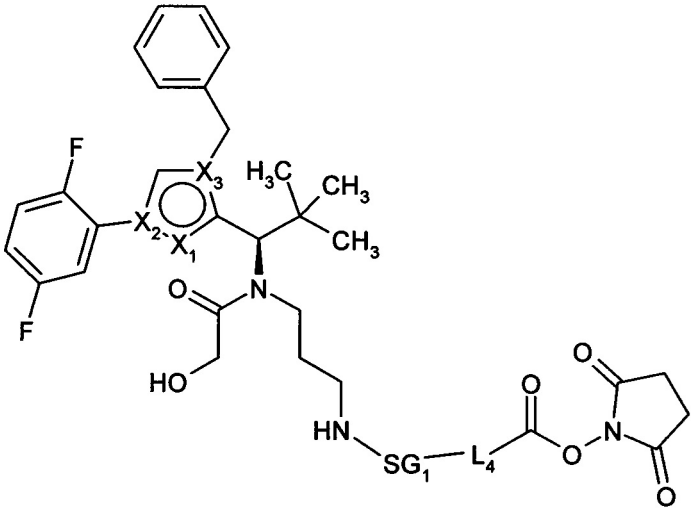
TFA

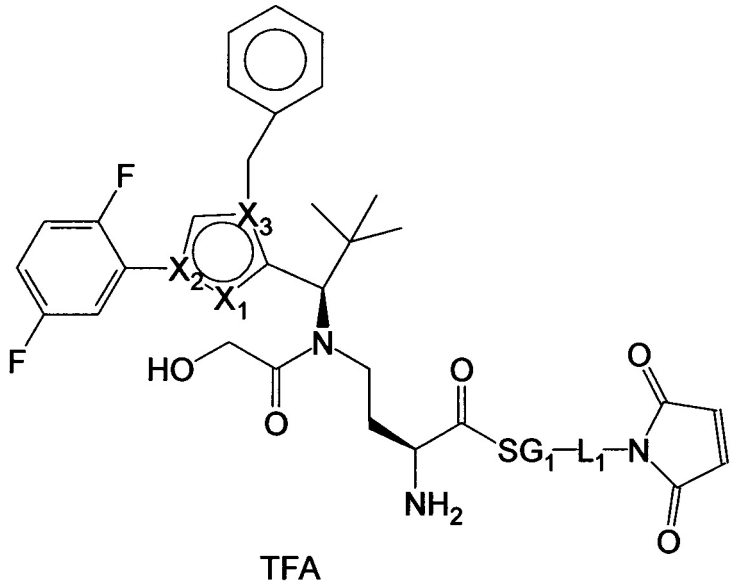


TFA

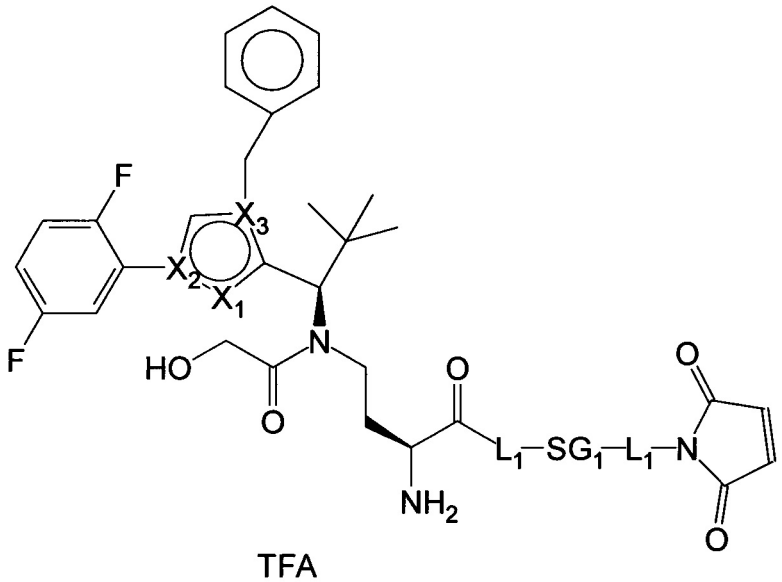

F
F
HO
O
N
S
L2
NH2
O
O
O
H3C
CH3
CH3
X1
X2
X3
TFA


F
F
HO
O
N
O
O
O
N
H
O
H3C
CH3
CH3
X1
X2
X3

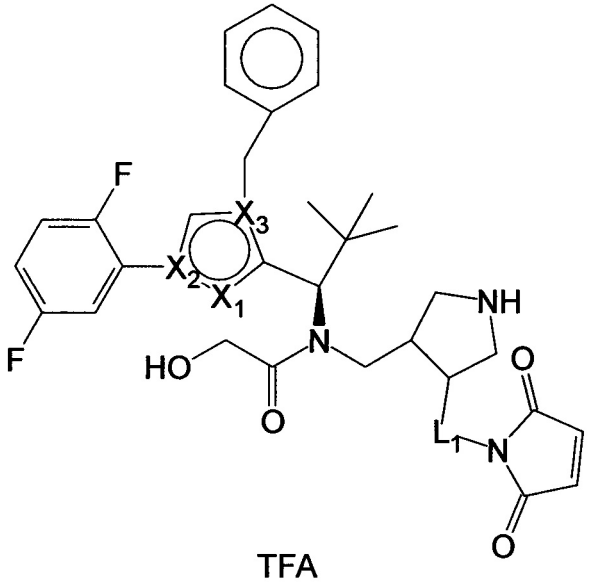

F
F
HO
O
N
HN
SG1
L4
O
O
O
O
N
O
H3C
CH3
CH3
X1
X2
X3


F
F
X3
X2
X1
HO
N
O
O
O
SG1
L1
N
O
NH2

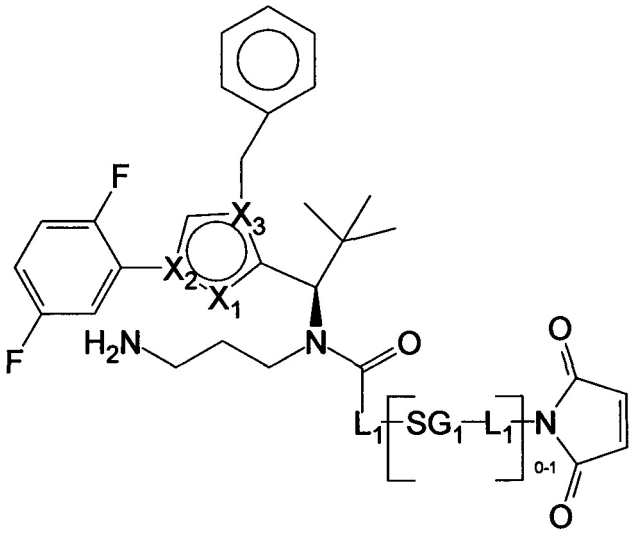
TFA


F
F
X3
X2
X1
HO
N
O
O
L1
SG1
L1
N
O
NH2

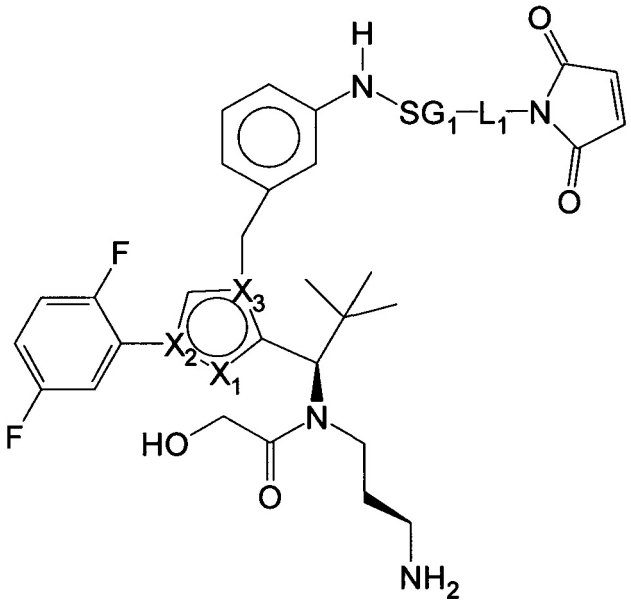
TFA


F
F
X3
X2
X1
HO
N
O
NH
L1
N
O
O

TFA



TFA



TFA

причем R представляет собой -H или -COOH,

причем K представляет собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси или -OH, и

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH или CF, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N; или

X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C; или

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

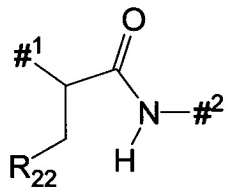
SG1 представляет собой 2-8 олигопептид,

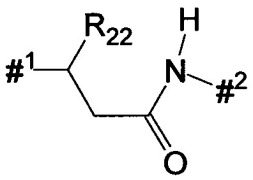
L1 представляет собой необязательно разветвленную углеводородную группу, имеющую от 1 до 70 атомов углерода, которая представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из

ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -NMe-, -NHNH-, $-SO_2NHNH-$, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$, причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, $NH-CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота,

и

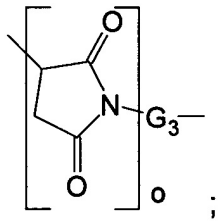
L2 представлен одной или обеими следующими формулами:





причем $\#^1$ обозначает точку присоединения к антителу, $\#^2$ обозначает точку присоединения к молекуле активного соединения, R^{22} представляет собой COOH и более чем 80% (на основе общего числа связей линкера со связующим) связей с антителом присутствует в одной из этих двух структур,

L3 представляет собой



;

причем

o равно 0 или 1;

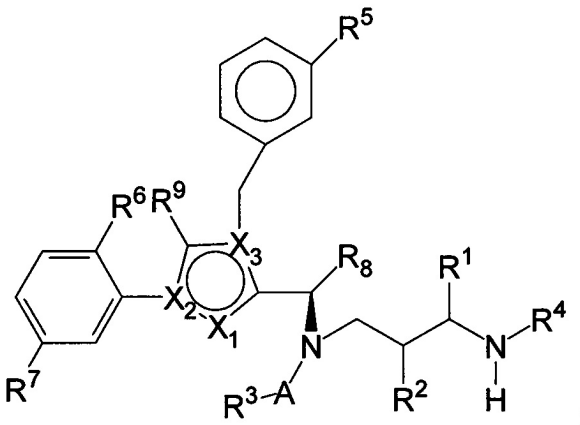
и

G3 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -NHCO, -CONH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$, причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2-$, -NH-CNNH, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота,

L4 представляет собой простую связь или группу $-(CO)_y$-G4-, причем y равно 0 или 1 и G4 представляет собой неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных,

и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, -NH-, -CO-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NHNH-, -SO_2NHNH-, -CONHNH- и 5-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или -SO_2-, причем боковые цепи, если присутствуют, могут быть замещены заместителем -$NHCONH_2$, -COOH, -OH, -NH_2, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота.

46. Соединение общей формулы (III):



(III),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C, или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N, или X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C, и X_3 представляет собой C, или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

R^1 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H или -$(CH_2)_{0-3}$Z, причем Z представляет собой -H, -NHY^3, -OY^3, -SY^3, галоген, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, -$(CH_2CH_2O)_{0-3}$-$(CH_2)_{0-3}$Z' или -$CH(CH_2W)$Z' и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}$Z', причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, -NH-CO-CH_2-CH_2-$CH(NH_2)$COOH или -(CO-NH-CHY^4)$_{1-3}$COOH, причем W представляет собой H или OH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}$Z или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$ C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или необязательно замещенную алкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-N^1Y^2$ или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$ или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

R^5 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем L представляет собой линкер и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее, причем связующее является антителом и присоединено к множеству молекул активного соединения, причем молекула активного соединения представляет собой ингибитор кинезинового белка веретена,

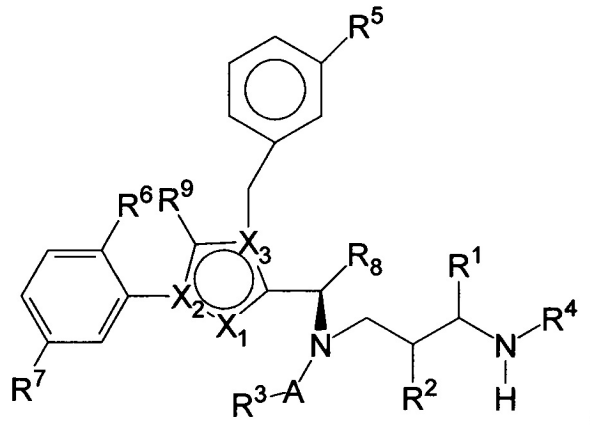
R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также его физиологически приемлемые соли.

47. Соединение общей формулы (III):



(III),

в которой

X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C, или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N, или X_1 представляет собой NH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой C, или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой C;

R^1 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$, причем W представляет собой H или OH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$ или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный

C_{1-6}алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой необязательно замещенную алкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$, где Y^1 и Y^2независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$ или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

R^5 представляет собой H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

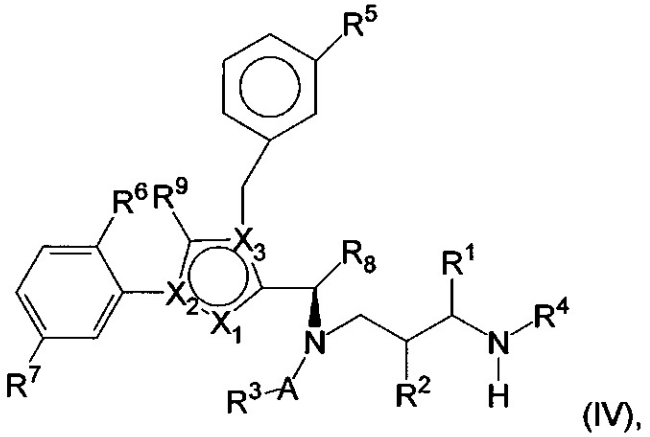
R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также его физиологически приемлемые соли.

48. Соединение общей формулы (IV):



(IV),

в которой

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N;

R^1 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, $-CO-CHY^4-NHY^5$ или $-(CH_2)_{0-3}Z$ или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) $-CH_2-CHR^{10}-$ или $-CHR^{10}-CH_2-$, причем R^{10} представляет собой L-#1, H, NH_2, SO_3H, COOH, SH или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, NHY^3, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил и Y^5 представляет собой H или $-CO-CHY^6-NH_2$, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или необязательно замещенную алкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 $-S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 $-SO_2$-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 $-N(алкил)_2$ группами, 1-3 $-NH_2$ группами или 1-3 $-(CH_2)_{0-3}Z$ группами,

причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$, причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NHCOCH_3)Z'$, $-(CH_2)_{0-3}-CH(NH_2)Z'$ или -

$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

R^5 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ, H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, $-OY^3$, $-SY^3$, $-NHY^3$, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или $-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем L представляет собой линкер и СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой связующее, причем связующее является антителом и присоединено к множеству молекул активного соединения, причем молекула активного соединения представляет собой ингибитор кинезинового белка веретена,

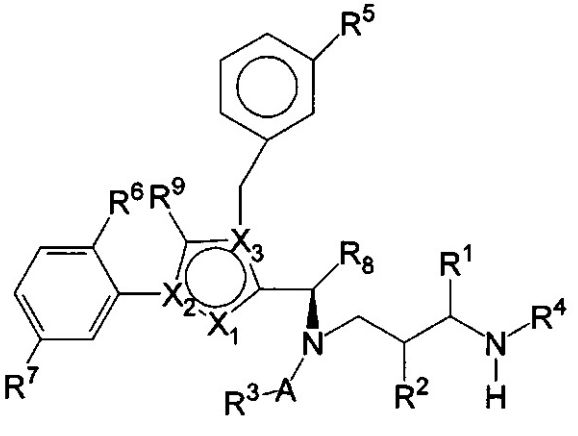
R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также его физиологически приемлемые соли.

49. Соединение общей формулы (IV):



(IV),

в которой

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой C и X_3 представляет собой N;

R^1 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, $-NHY^3$, $-OY^3$, $-SY^3$, галоген, $-CO-NY^1Y^2$ или $-CO-OY^3$,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2, $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ или $-CH(CH_2W)Z'$ и Y^3 представляет собой H или $-(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, $-NH-CO-CH_2-CH_2-CH(NH_2)COOH$ или $-(CO-NH-CHY^4)_{1-3}COOH$; причем W представляет собой H или OH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил;

R^2 и R^4 независимо друг от друга представляют собой H, -CO-CHY^4-NHY^5 или -$(CH_2)_{0-3}Z$ или R^2 и R^4 вместе представляют собой (при образовании пирролидинового кольца) -CH_2-CHR^{10}- или -CHR^{10}-CH_2-, причем R^{10} представляет собой H, NH_2, SO_3H, COOH, SH, или OH;

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

причем Y^4 независимо друг от друга представляют собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем -$NHCONH_2$, C_{1-6}алкил или необязательно замещенный заместителем -NH_2 арил или бензил и Y^5 представляет собой H или -CO-CHY^6-NH_2, причем Y^6 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил;

A представляет собой CO, SO, SO_2, SO_2NH или CNNH;

R^3 представляет собой необязательно замещенную алкильную, арильную, гетероарильную, гетероалкильную, гетероциклоалкильную группу, которая может быть замещена 1-3 -OH группами, 1-3 атомами галогена, 1-3 галогенированными алкильными группами (причем каждая может содержать 1-3 атома галогена), 1-3 O-алкильными группами, 1-3 -SH группами, 1-3 -S-алкильными группами, 1-3 -O-CO-алкильными группами, 1-3 -O-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-алкильными группами, 1-3 -NH-CO-NH-алкильными группами, 1-3 -$S(O)_n$-алкильными группами, 1-3 -SO_2-NH-алкильными группами, 1-3 -NH-алкильными группами, 1-3 -N(алкил)$_2$ группами, 1-3 -NH_2 группами или 1-3 -$(CH_2)_{0-3}Z$ группами,

причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3, причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NHCOCH_3)Z'$, -$(CH_2)_{0-3}$-$CH(NH_2)Z'$ или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH,

R^5 представляет собой H, F, NH_2, NO_2, галоген, SH или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3,

причем Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH;

R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой H, циано, (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкенил, (необязательно фторированный) C_{2-10}-алкинил, гидрокси или галоген,

R^8 представляет собой (необязательно фторированный) C_{1-10}-алкил, (необязательно

фторированный) C_{4-10}-циклоалкил или необязательно замещенный оксетан; и

R^9 представляет собой H, F, CH_3, CF_3, CH_2F или CHF_2;

а также его физиологически приемлемые соли.

50. Соединение по п. 48 или 49, причем Z представляет собой Cl или Br.

51. Соединение по п. 48 или 49, причем R^1 представляет собой $-(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой $-CO-NY^1Y^2$, причем Y^2 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^1 представляет собой H, NH_2 или $-(CH_2CH_2O)_{0-3}-(CH_2)_{0-3}Z'$.

52. Соединение по п. 48 или 49, причем Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2Z'$ и Z' представляет собой -COOH.

53. Соединение по п. 48 или 49, причем Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$ и Z' представляет собой $-(CONHCHY^4)_2COOH$.

54. Соединение по п. 48 или 49, причем Y^4 представляет собой линейный или разветвленный, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$, C_{1-6}алкил.

55. Соединение по п. 48 или 49, причем по меньшей мере один Y^4 выбирается из группы, состоящей из изо-пропила или $-CH_3$.

56. Соединение по п. 48 или 49, причем Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-CONHCHY^4COOH$ и Y^4 представляет собой необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил.

57. Соединение по п. 51, причем Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $-CH_2CH_2Z'$, Z' представляет собой $-CONHCHY^4COOH$ и Y^4 представляет собой необязательно замещенный заместителем $-NH_2$ арил или бензил.

58. Соединение по п. 56, причем Y^4 представляет собой аминобензил.

59. Соединение по п. 48 или 49, причем R^2 представляет собой $-(CH_2)_{0-3}Z$ и Z представляет собой $-SY^3$.

60. Соединение по п. 48 или 49, причем R^4 представляет собой $-CO-CHY^4-NHY^5$ и Y^5 представляет собой H.

61. Соединение по п. 48 или 49, причем R^4 представляет собой $-CO-CHY^4-NHY^5$ и Y^5 представляет собой $-CO-CHY^6-NH_2$.

62. Соединение по п. 60, причем Y^4 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$.

63. Соединение по п. 61, причем Y^4 представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6}алкил, необязательно замещенный заместителем $-NHCONH_2$.

64. Соединение по п. 48 или 49, причем соединение имеет одну из следующих формул:

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид;

(2S)-2-амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-

диметилпропил}(гликолоил)амино]-N-метилбутанамид(1:1);

N-(3-Аминопропил)-N-{(1S)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}ацетамид;

(15S,19R)-15-Амино-19-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-18-гликолоил-20,20-диметил-14-оксо-4,7,10-триокса-13,18-диазагеникозан-1-овая кислота;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-валил-N^5-карбамоил-L-орнитин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-аланил-N^5-карбамоил-L-орнитин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-4-амино-L-фенилаланин;

N-{(1R)-1-[1-(3-аминобензил)-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-N-(3-аминопропил)-2-гидроксиацетамид(1:1);

(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутановая кислота;

N-[(3S)-3-амино-4-гидразино-4-оксобутил]-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид(1:1);

N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-N-[(3S)-3)4-диаминобутил]-2-гидроксиацетамид(1:1);

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланин;

(2S)-2-амино-N-(2-аминоэтил)-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутанамид(2:1);

(1-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}гидразино)уксусная кислота;

N-[3-Амино-2-(сульфанилметил)пропил]-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамидгидрохлорид(1:1);

4-амино-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}бензамид(2:1);

N-{3-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]пропил}-N5-карбамоил-1-орнитинамид(1:1);

L-валил-N-{3-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]пропил}-N5-карбамоил-L-орнитинамид(1:1);

L-валил-N-{3-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]пропил}-N5-карбамоил-L-орнитинамид(1:1);

N-(3-Аминопропил)-N-{(1S)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксиацетамид;

S-(1-{2-[(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)амино]этил}-2)5-диоксопирролидин-3-ил)-L-цистеин;

S-[1-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-аланил-N-[4-(3-{[(2R)-2-

амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)фенил]-N^5-карбамоил-L-орнитинамид;

S-(1-{2-[(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)амино]этил}-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-L-цистеин;

S-[1-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил-L-аланил-N-[4-(3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)фенил]-N^5-карбамоил-L-орнитинамид;

S-(1-{2-[(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)амино]этил}-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-L-цистеин;

N-[6-(3-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)гексаноил]-L-валил-N^5-карбамоил-L-орнитил-N^6-{(2S)-2-амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-L-лизин;

S-[1-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

S-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-L-цистеин;

S-{1-[6-(2-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}гидразино)-6-оксогексил]-2,5-диоксопирролидин-3-ил}-L-цистеин;

N-[19-(3(R/S)-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)-17-оксо-4,7,10,13-тетраокса-16-азанонадекан-1-оил]-R/S-{2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}гомоцистеин;

S-{(3R/S)-1-[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]-2,5-диоксопирролидин-3-ил}-L-цистеин;

N-[19-(3(R/S)-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)-17-оксо-4,7,10,13-тетраокса-16-азанонадекан-1-оил]-R/S-{2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}гомоцистеин;

S-[(3R/S)-1-(2-{[6-({2-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}сульфанил)гексаноил]амино}этил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-L-цистеин;

S-{1-[2-({[(1R,3S)-3-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)циклопентил]карбонил} амино)этил]-2,5-диоксопирролидин-3-ил}-L-цистеин;

S-(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)-L-

цистеин;

N^6-(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-D-аланил)-L-лизин;

N^6-(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)-N^2-{N-[6-(3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил)гексаноил]-L-валил-L-аланил}-L-лизин;

N-[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]-L-глутамин;

N^6-(N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланил)-L-лизин;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}ацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-метоксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2,4-дифторобензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-4-метилбензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-этоксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-3,3,3-трифторпропанамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-фторбензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}ацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-(трифторметил)бензамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-этоксиацетамид;

N-(3-Аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-этоксиацетамид;

(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутановая кислота;

(2S)-2-амино-N-(2-аминоэтил)-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутанамид;

4-[(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)амино]-3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

4-[(2-{[2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)этил]амино}-2-оксоэтил)амино]-2-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-бета-аланин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-L-серин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}-L-аланин;

N-{(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}глицин;

N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-метилбензамид;

N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-4-(метилсульфанил)бензамид;

(2S)-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксипропанамид;

N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}-2-(метилсульфанил)ацетамид;

(2S)-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}-2-гидроксипропанамид;

Метил-4-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-4-оксобутаноат;

4-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-4-оксобутановая кислота;

(2R)-22-[(3R/S)-3-{[(2R)-2-Амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-2,5-диоксопирролидин-1-ил]-2-[({2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}сульфанил)метил]-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-диазадокозан-1-овая кислота;

4-амино-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[4-бензил-1-(2,5-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил]-2,2-диметилпропил}бензамид;

N-Ацетил-S-{2-[(3-аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}-L-цистеин;

N-Ацетил-S-[2-([3-(L-аланиламино)пропил]{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино)-2-оксоэтил]-L-цистеин;

(2S)-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}тетрагидрофуран-2-карбоксамид;

3-({2-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}сульфанил)пропановая кислота;

S-{2-[(3-Аминопропил){(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}амино]-2-оксоэтил}гомоцистеин;

4-амино-N-(3-аминопропил)-N-{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}бензамид;

4-[(2-{[(2R)-2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)-2-карбоксиэтил]амино}-2-оксоэтил)амино]-3-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота;

4-[(2-{[(2R)-2-({(2S)-2-Амино-4-[{(1R)-1-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-1H-пиррол-2-ил]-2,2-диметилпропил}(гликолоил)амино]бутаноил}амино)-2-карбоксиэтил]амино}-2-оксоэтил)амино]-2-{[(2R)-2-амино-2-карбоксиэтил]сульфанил}-4-оксобутановая кислота.

65. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат по любому из пп. 1, 29 или соединение по любому из пп. 48, 50-64 в эффективном количестве в комбинации с инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для лечения и/или профилактики раковых заболеваний.

66. Применение конъюгата по любому из пп. 1, 29 в способе лечения гиперпролиферативных и/или ангиогенных заболеваний.

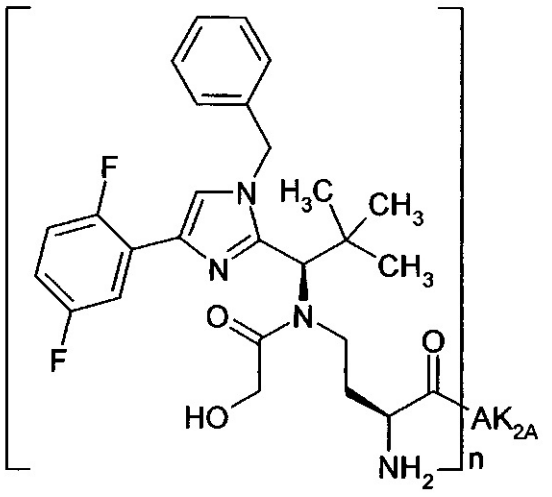
67. Применение соединения по любому из пп. 48, 50-64 в способе лечения гиперпролиферативных и/или ангиогенных заболеваний.

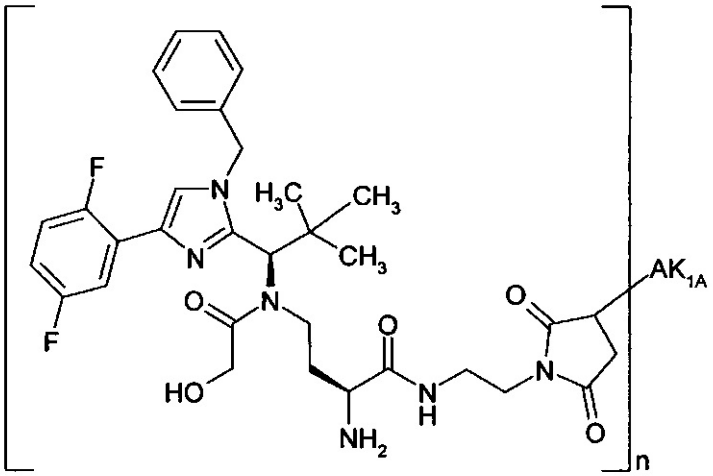
68. Конъюгат по любому из пп. 1, 29, причем R^{3a} или R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или замещенную алкильную, арильную или гетероарильную группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкильную, C_{6-10}-арильную или C_{6-10}-аралкильную группу или C_{5-10}-гетероалкильную группу, которая может быть замещена -OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, O-CO-алкилом, O-CO-NH-алкилом, NH-CO-алкилом, NH-CO-NH-алкилом, $S(O)_n$-алкилом, SO_2-NH-алкилом, NH-алкилом, N(алкилом)$_2$, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH (причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил).

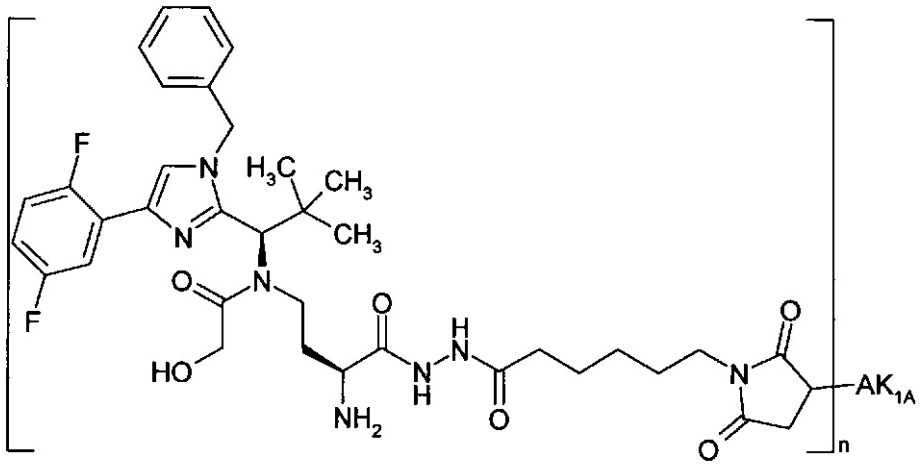
69. Соединение по п. 48, причем R^{3a} или R^3 представляет собой -L-СВЯЗУЮЩЕЕ или замещенную алкильную, арильную или гетероарильную группу, предпочтительно -L-#1 или C_{1-10}-алкильную, C_{6-10}-арильную или C_{6-10}-аралкильную группу или C_{5-10}-гетероалкильную группу, которая может быть замещена -OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, O-CO-алкилом, O-CO-NH-алкилом, NH-CO-алкилом, NH-CO-NH-алкилом, $S(O)_n$-алкилом, SO_2-NH-алкилом, NH-алкилом, N(алкилом)$_2$, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z$, причем Z представляет собой -H, галоген, -OY^3, -SY^3, -NHY^3, -CO-NY^1Y^2 или -CO-OY^3, где Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой H, NH_2 или -$(CH_2)_{0-3}Z'$ и Y^3 представляет собой H или -$(CH_2)_{0-3}Z'$, причем Z' представляет собой H, SO_3H, NH_2 или COOH (причем "алкил" предпочтительно представляет собой C_{1-10}-алкил).

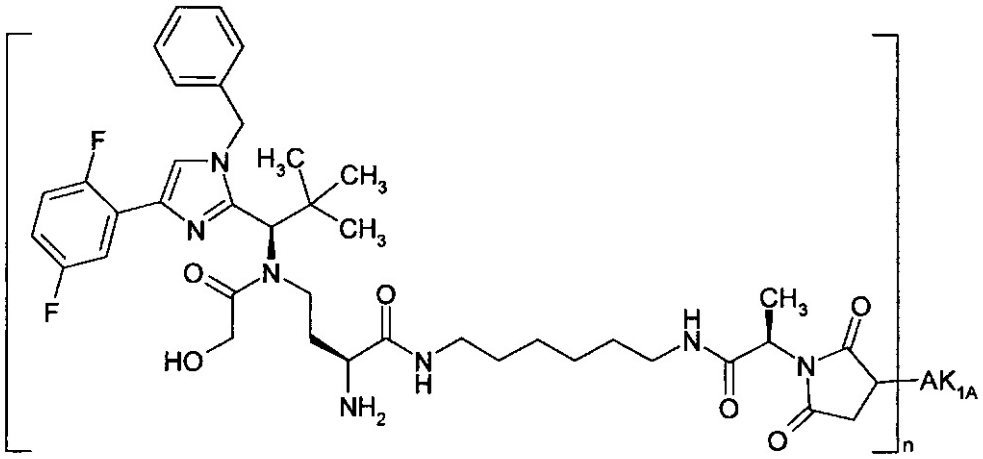
70. Способ лечения и/или профилактики гиперпролиферативных и/или ангиогенных заболеваний у людей и животных, с применением эффективного количества по меньшей мере одного конъюгата по любому из пп. 1, 3-33, 35-42 или соединения по любому из пп. 48, 50-64.

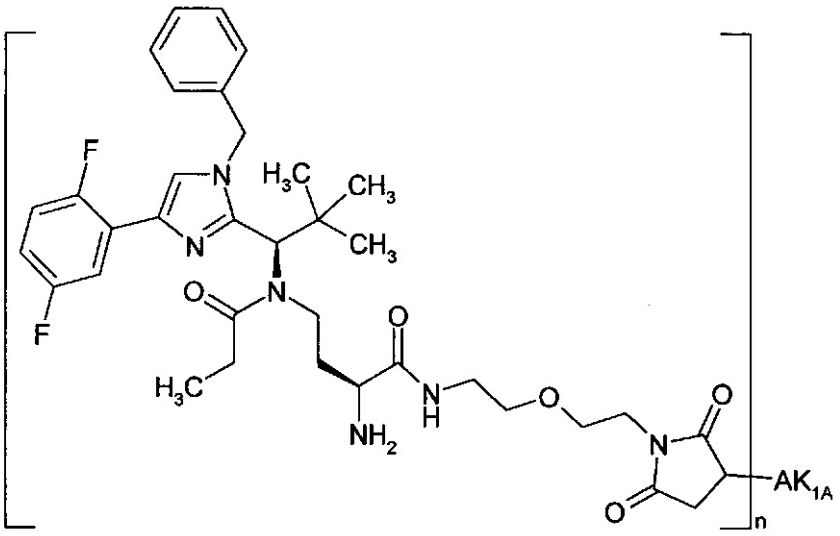
71. Конъюгат антитела согласно одной из следующих формул, причем n равно числу от 1 до 20 и AK1A или AK2A представляет собой антитело:

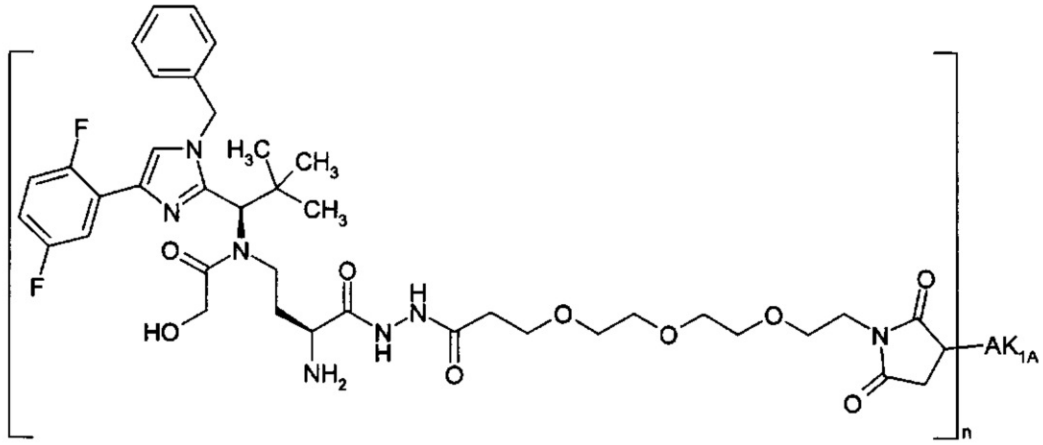

F
N
H3C
CH3
CH3
N
O
N
O
F
HO
AK2A
NH2
n

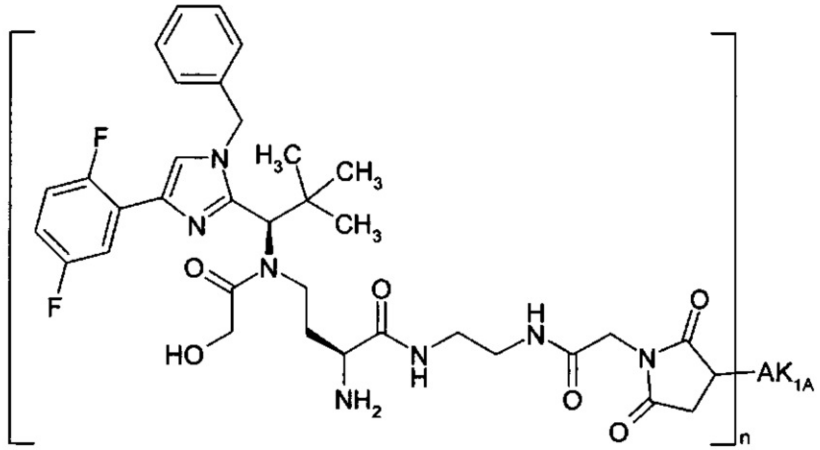

F
N
H3C
CH3
CH3
N
O
N
O
AK1A
F
HO
O
N
NH2
N
H
O
n

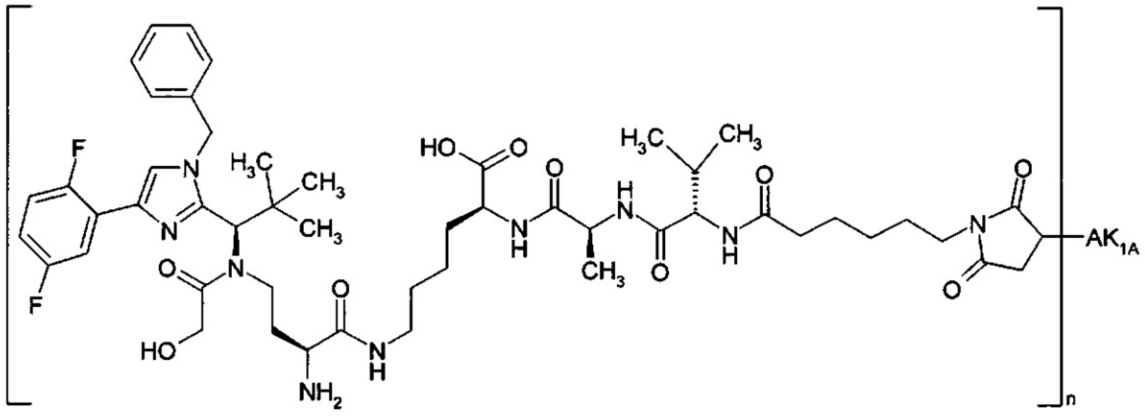


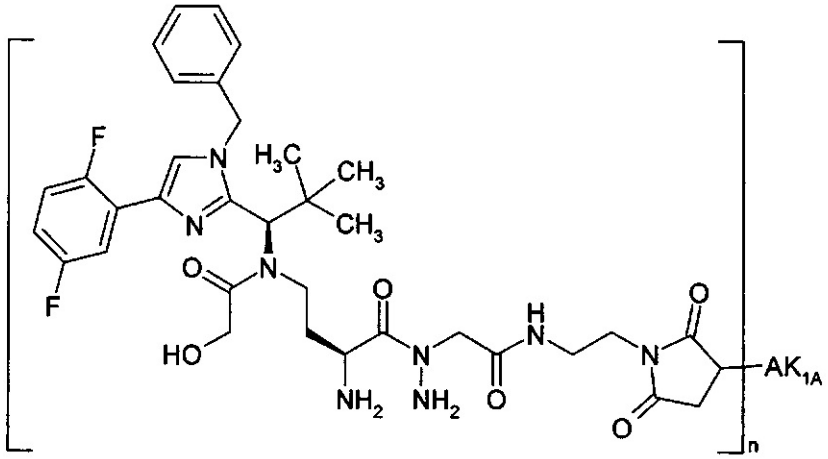


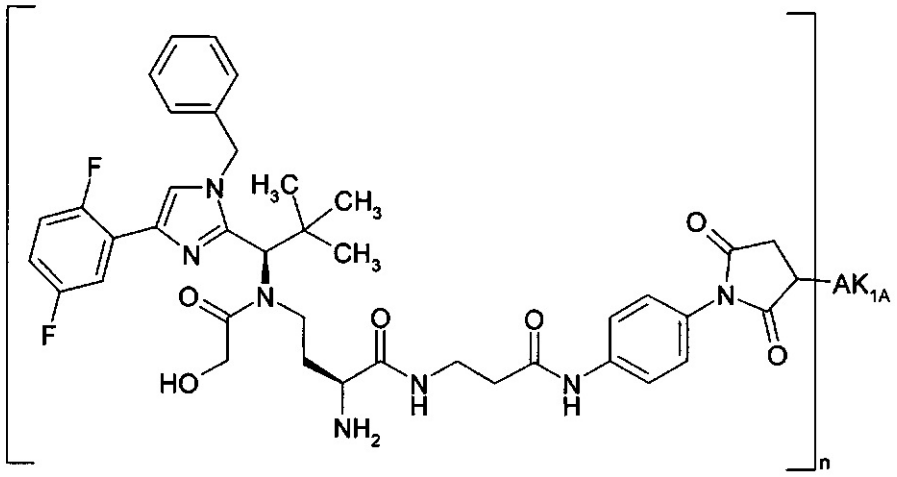


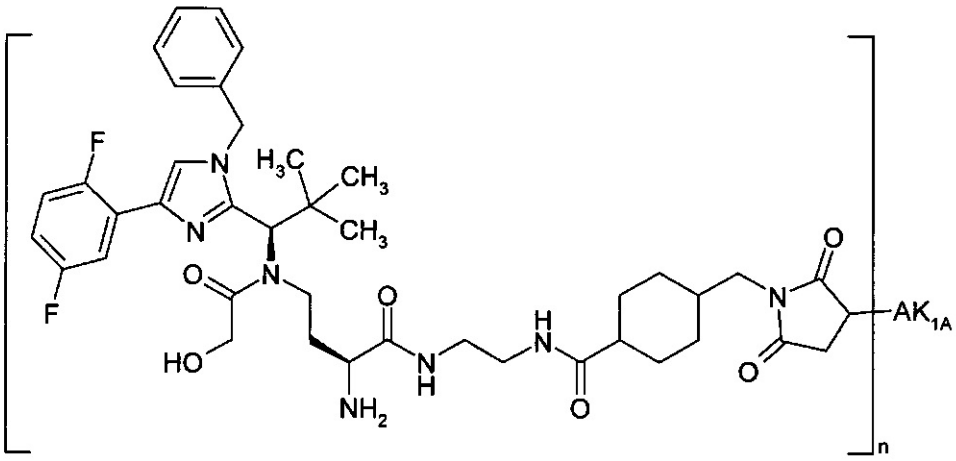


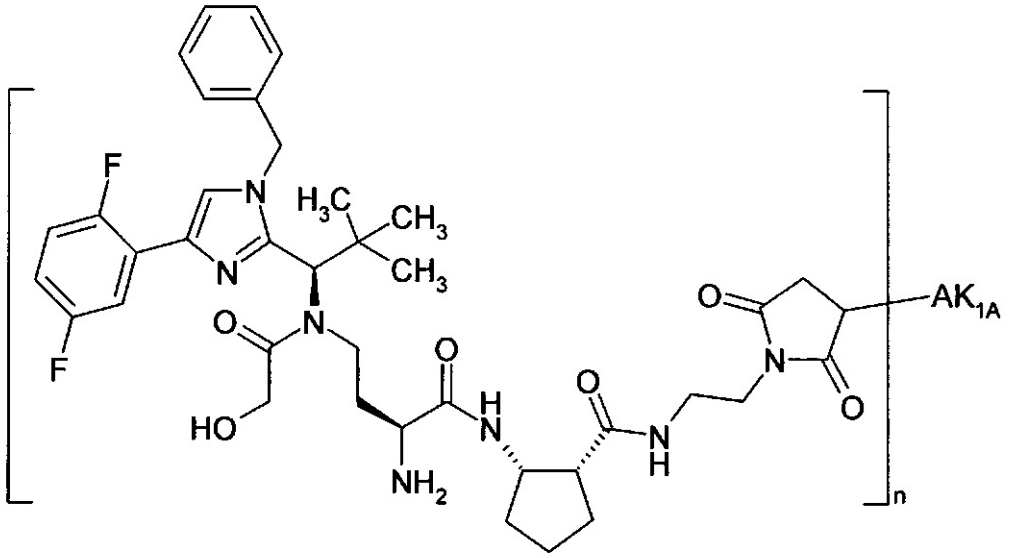


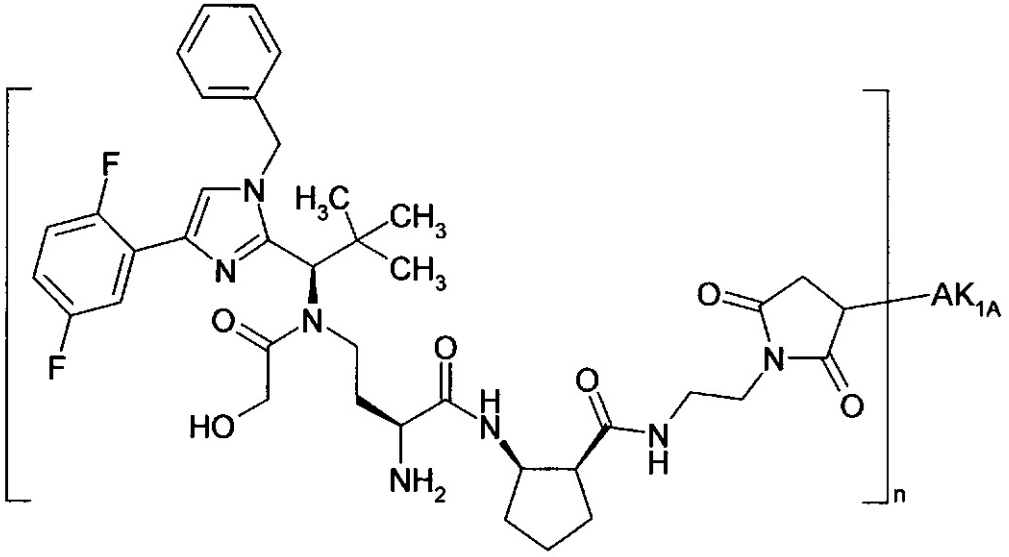


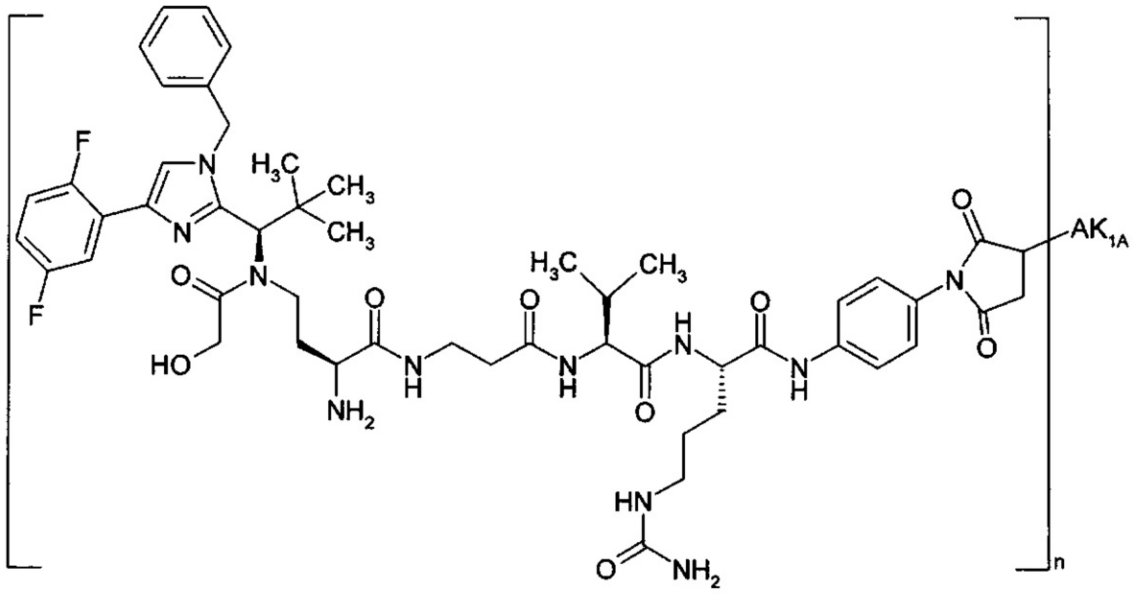


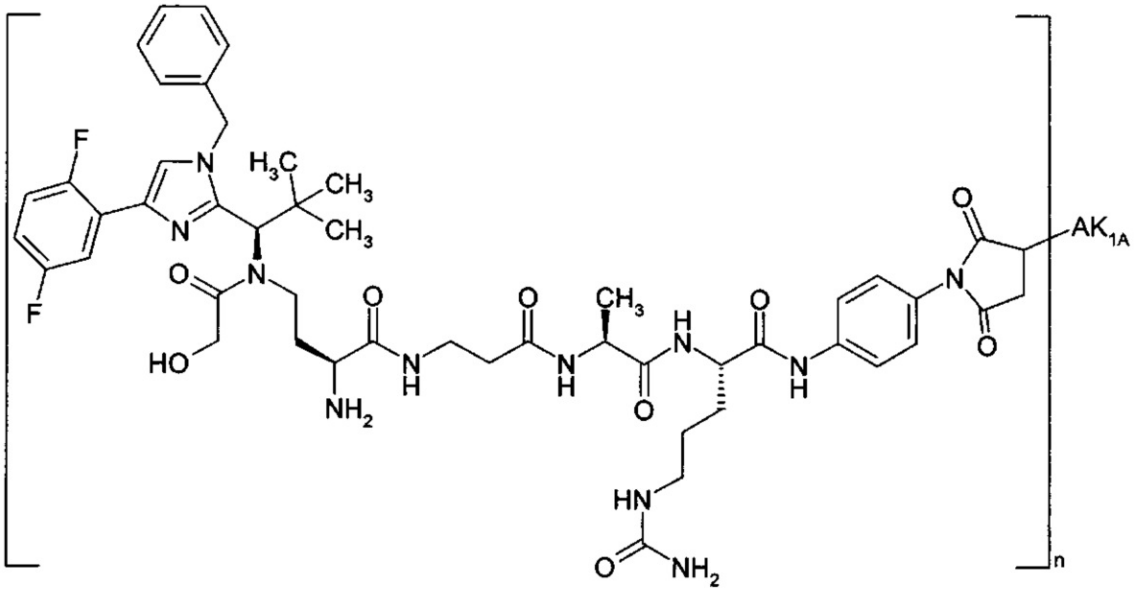


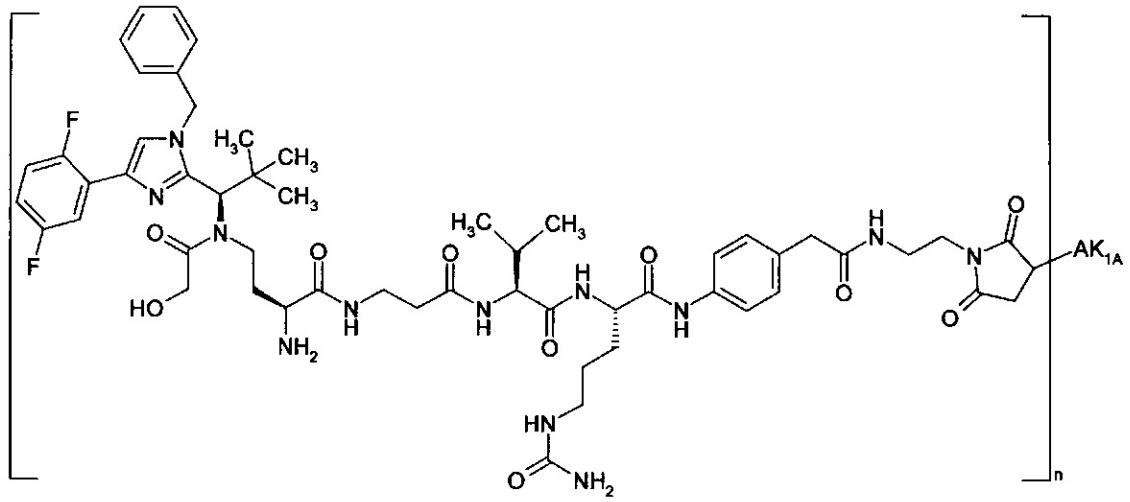


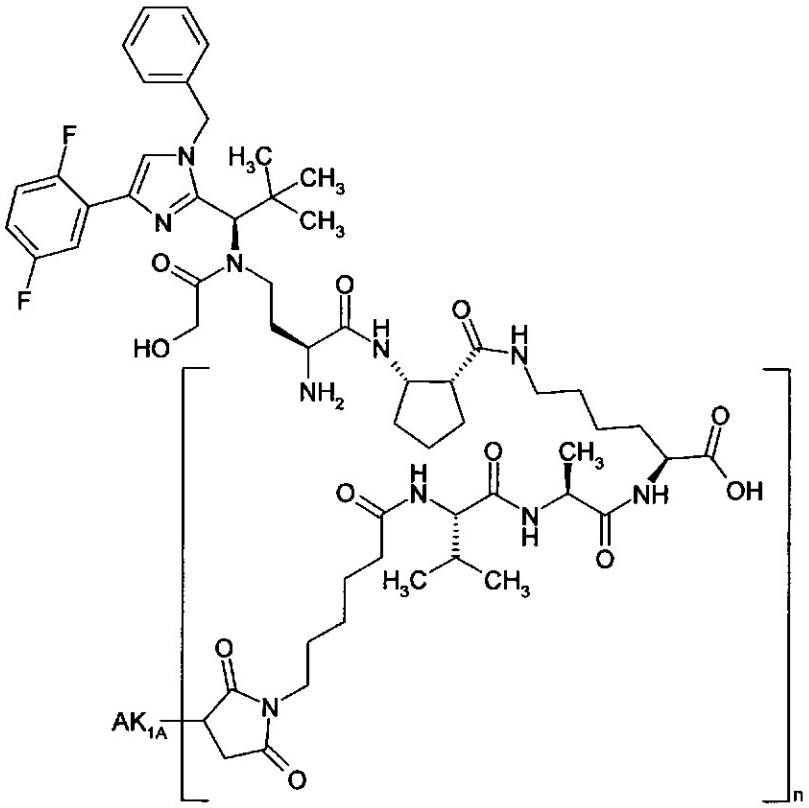


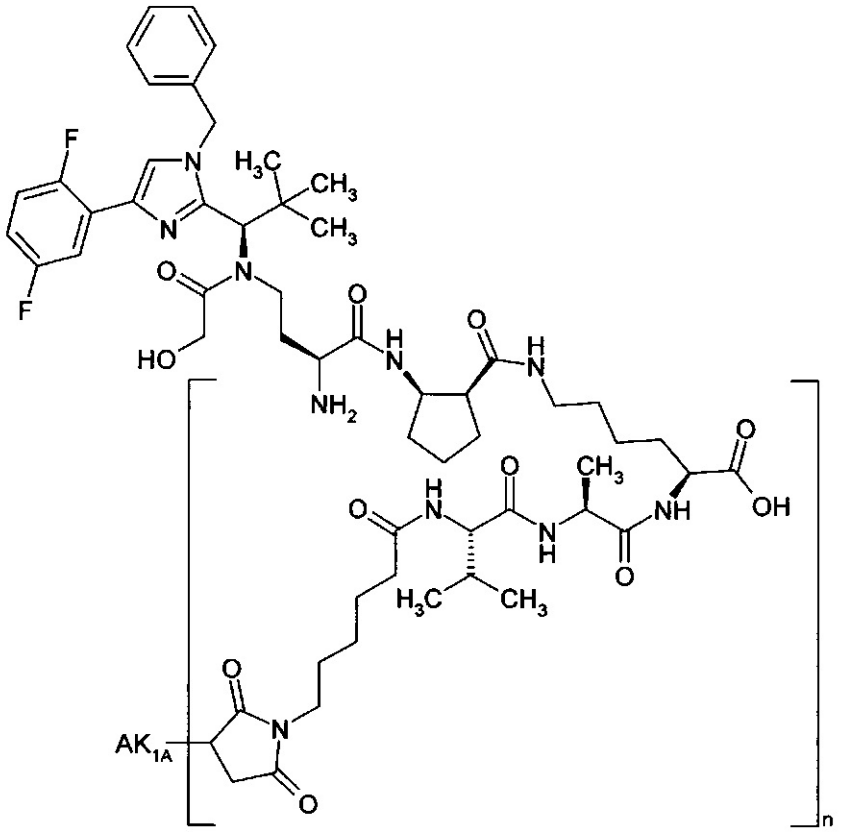


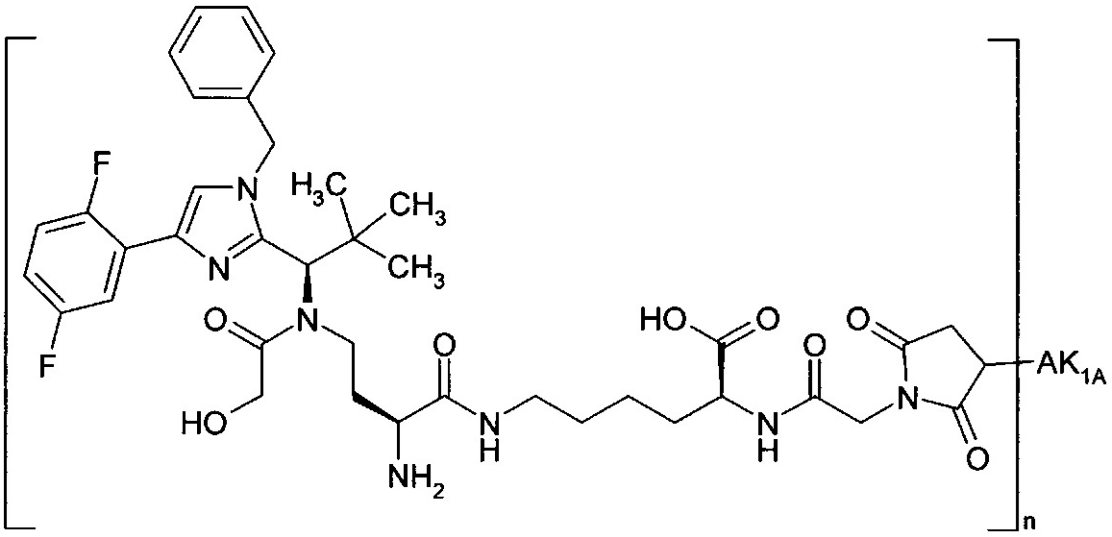


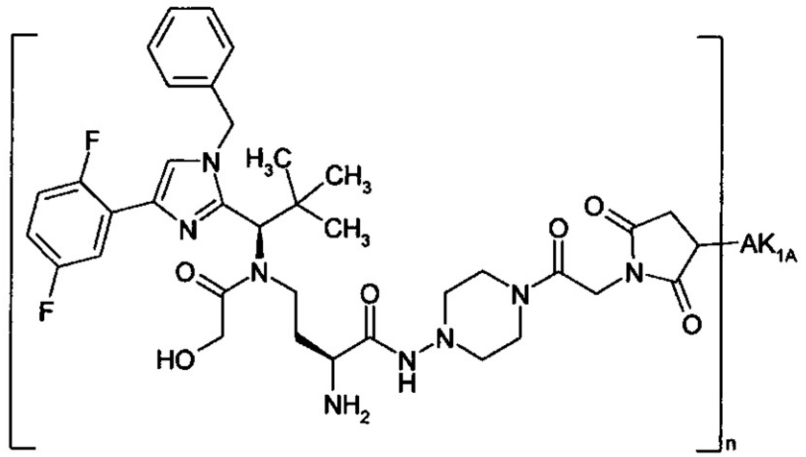


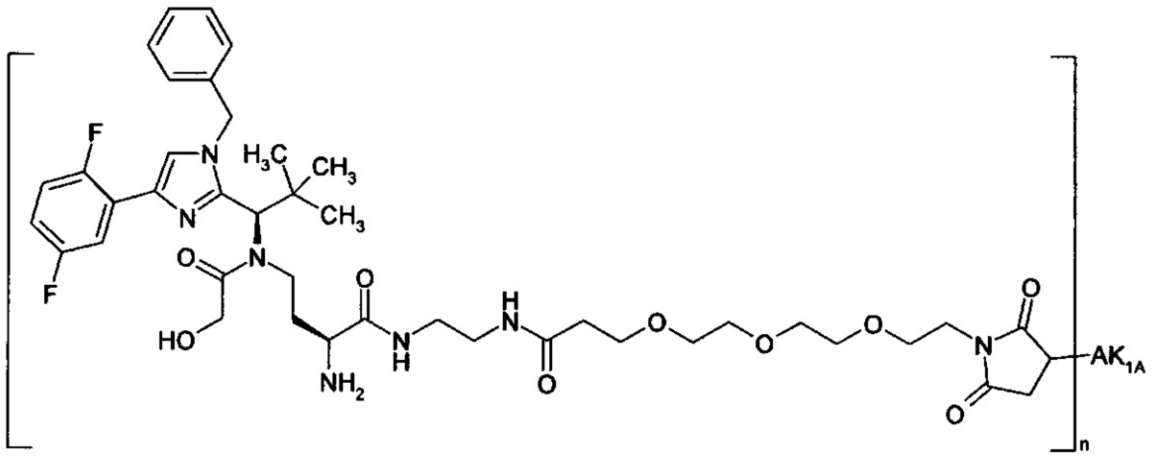


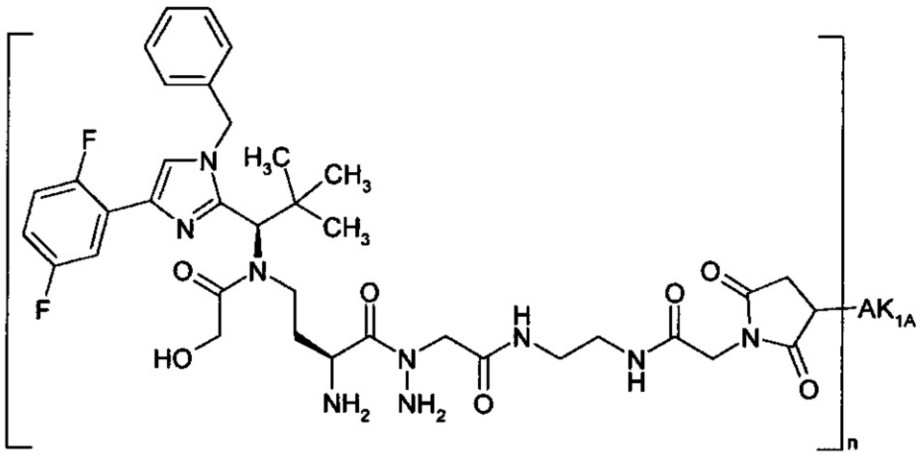


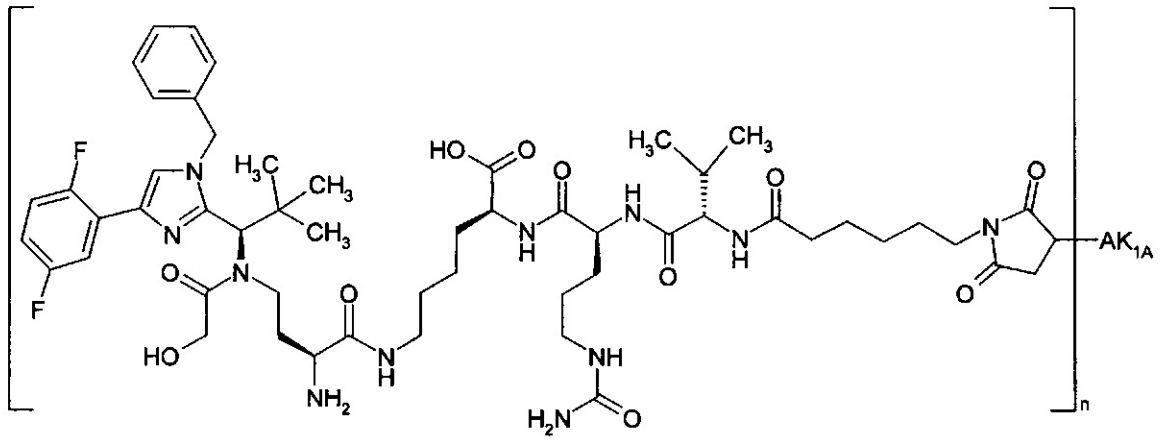


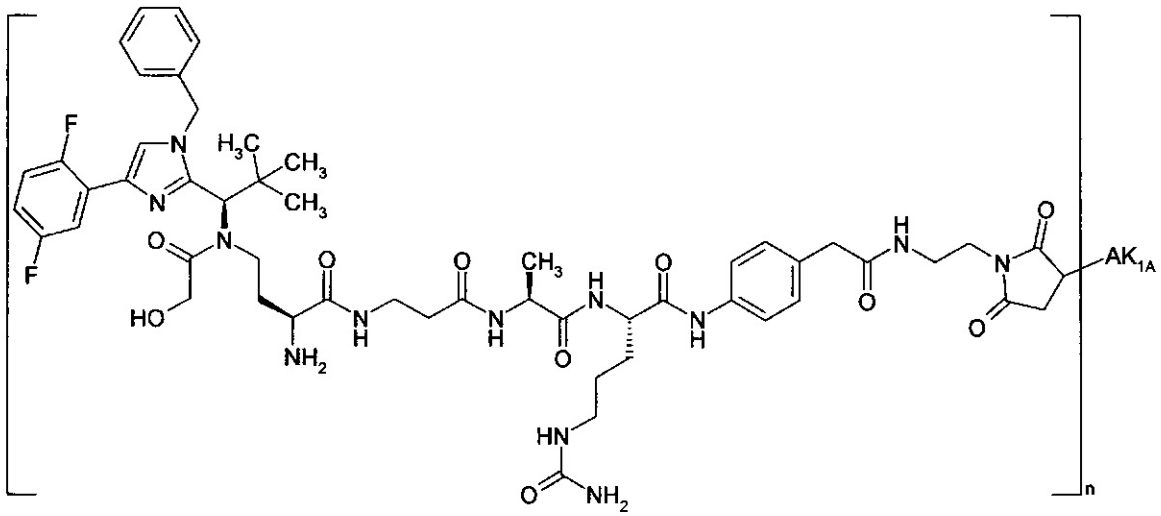


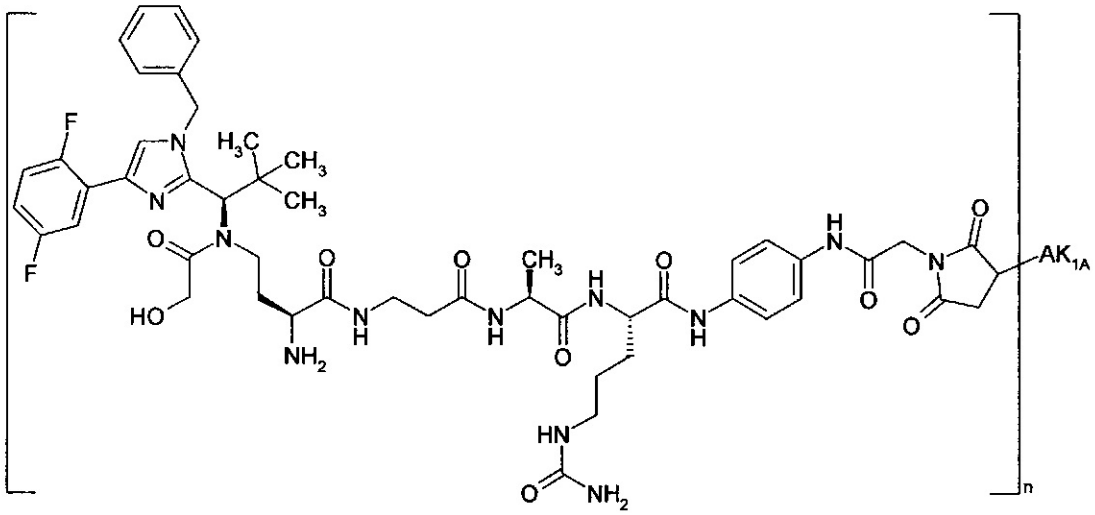


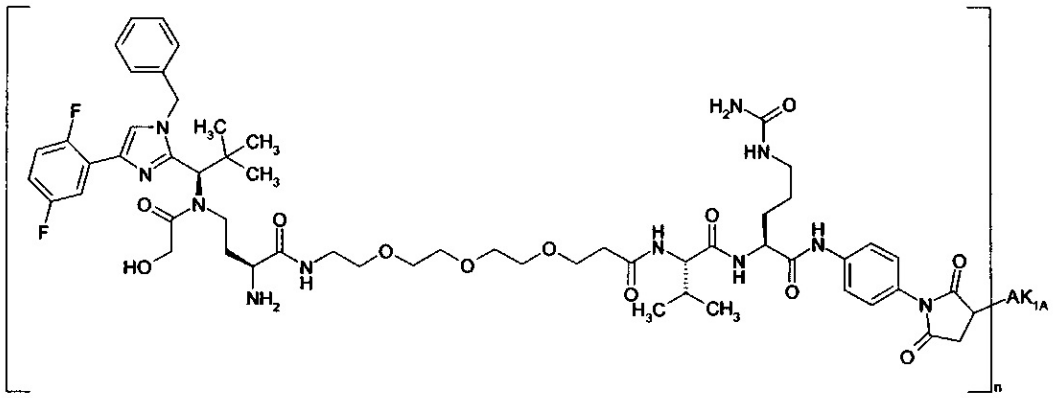


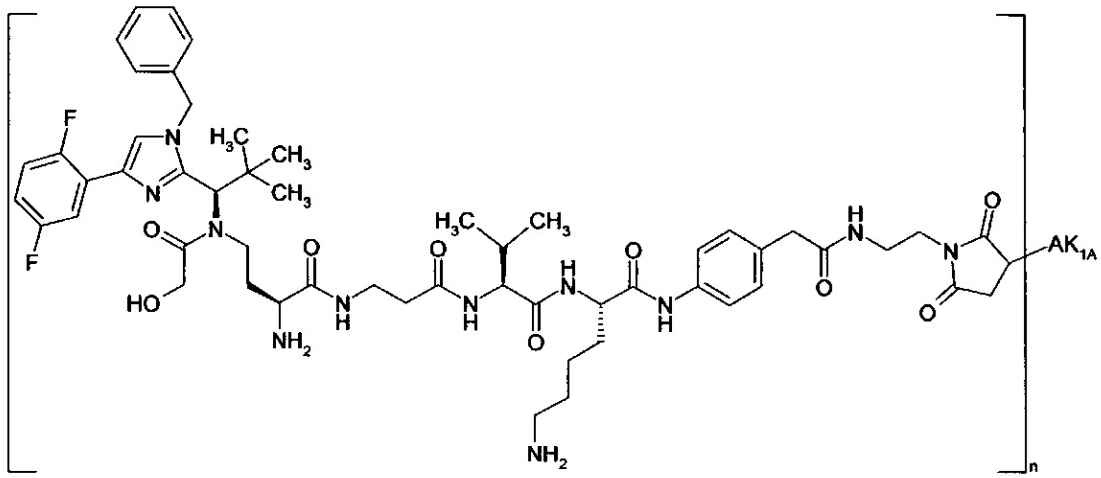


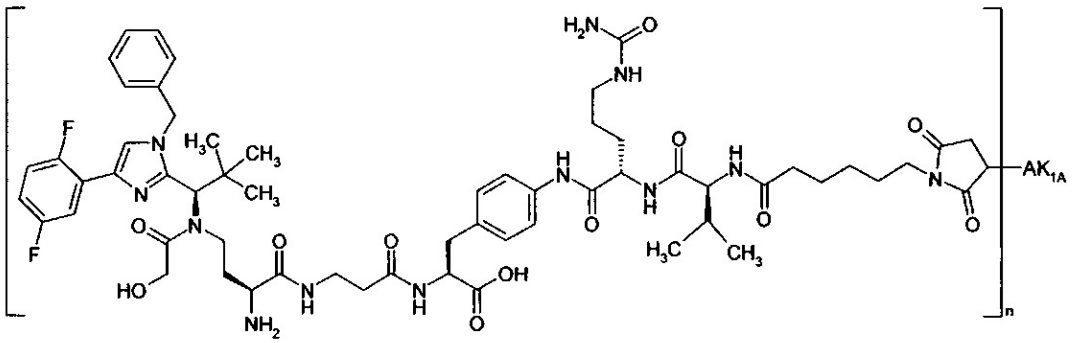


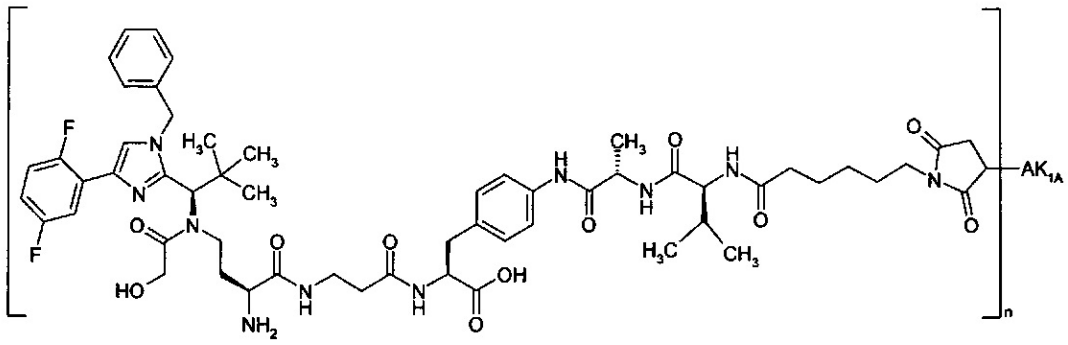


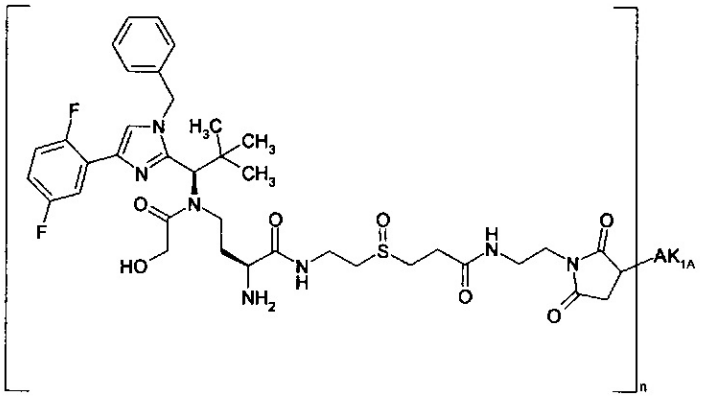


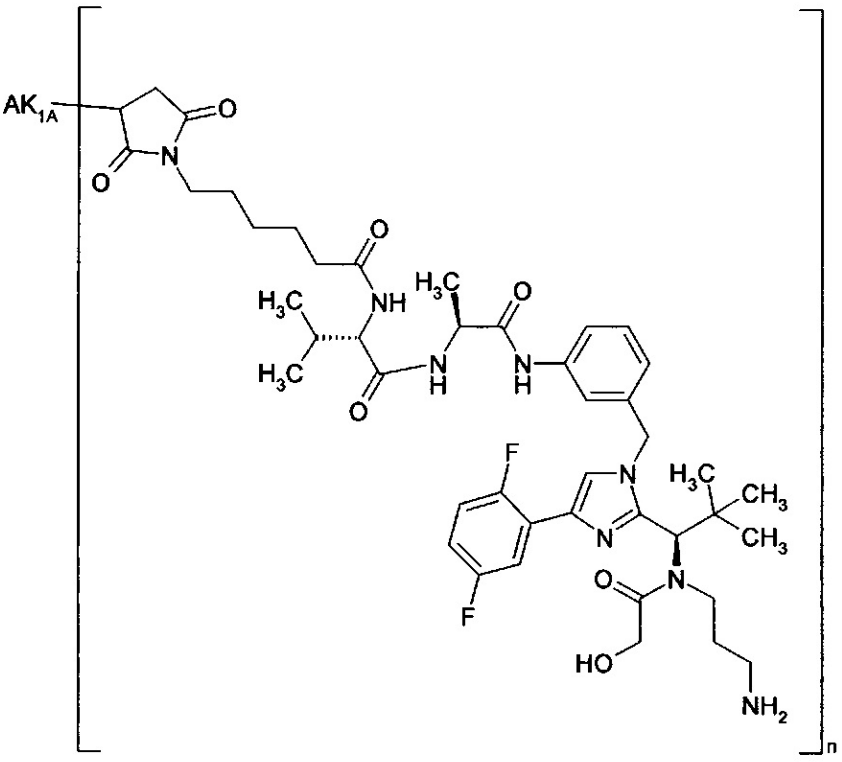


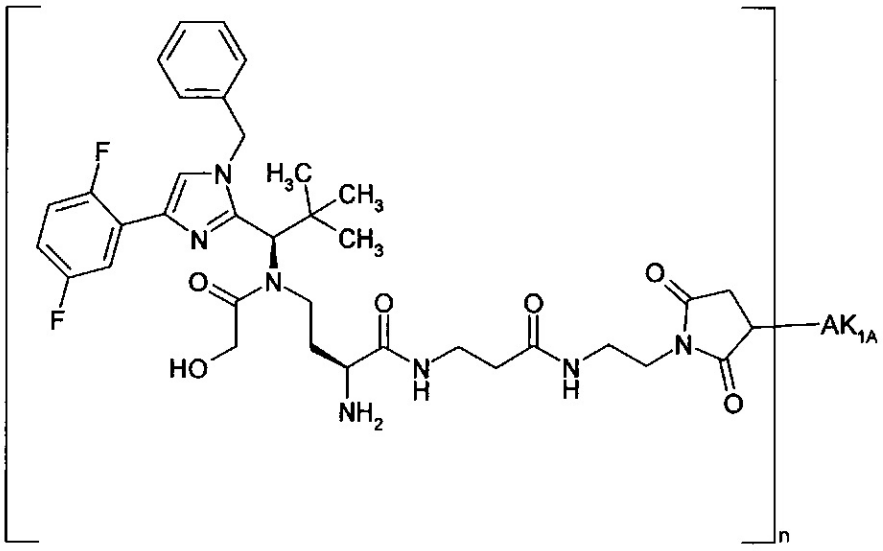


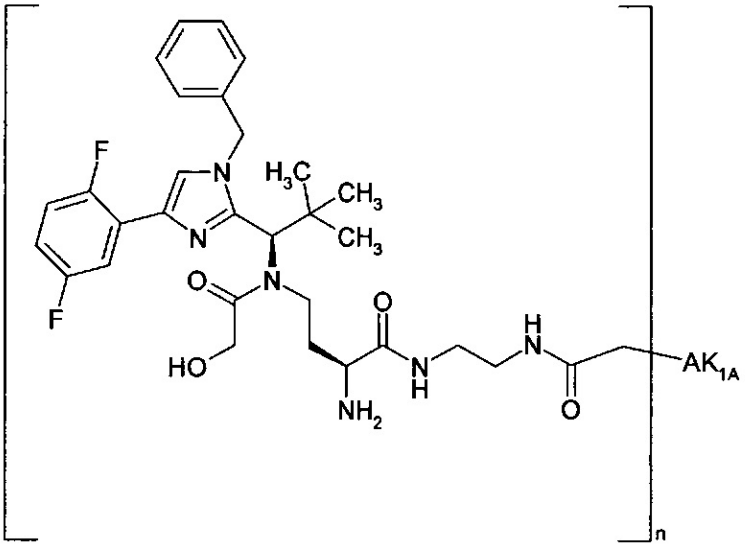


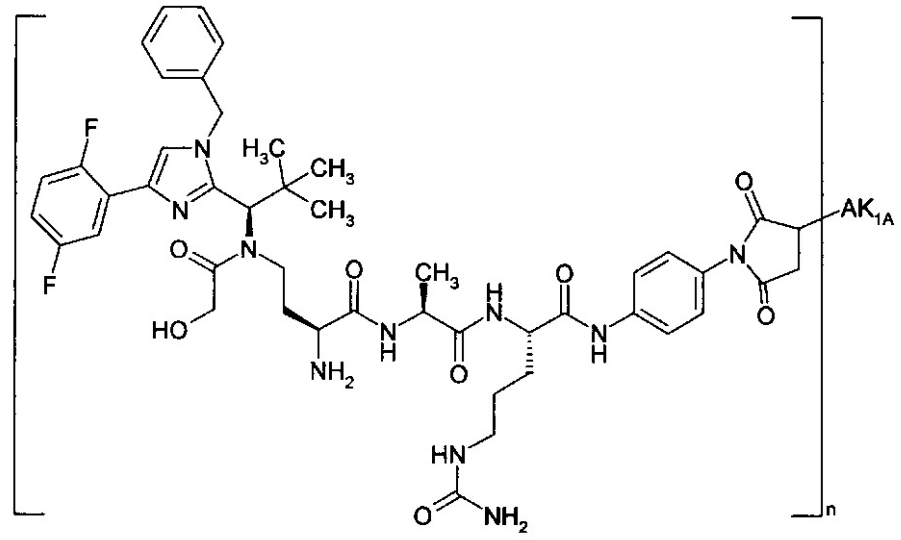


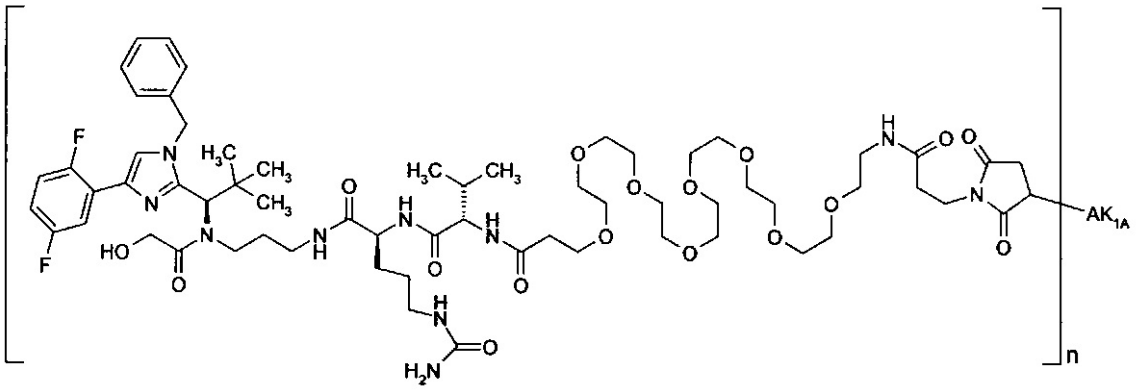


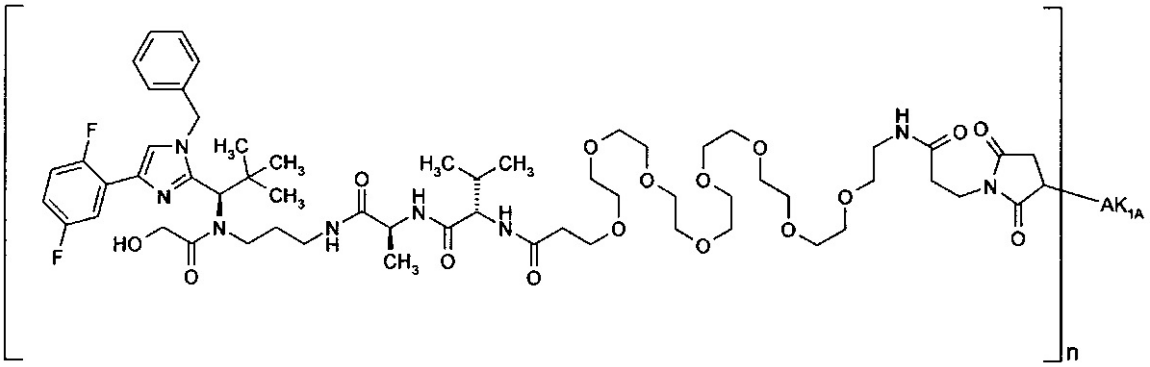


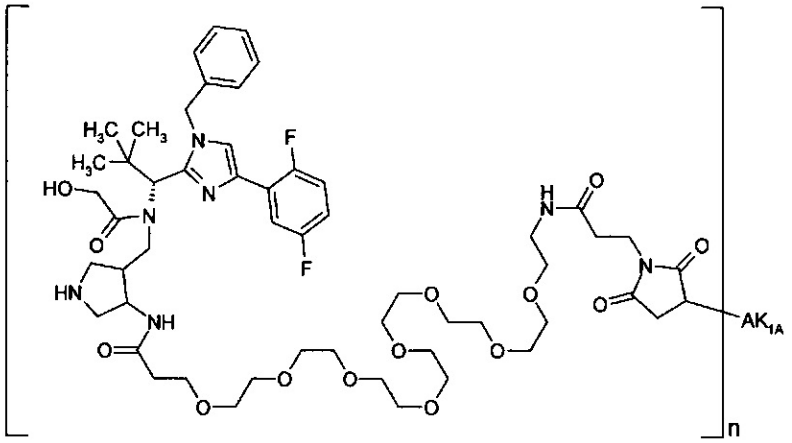


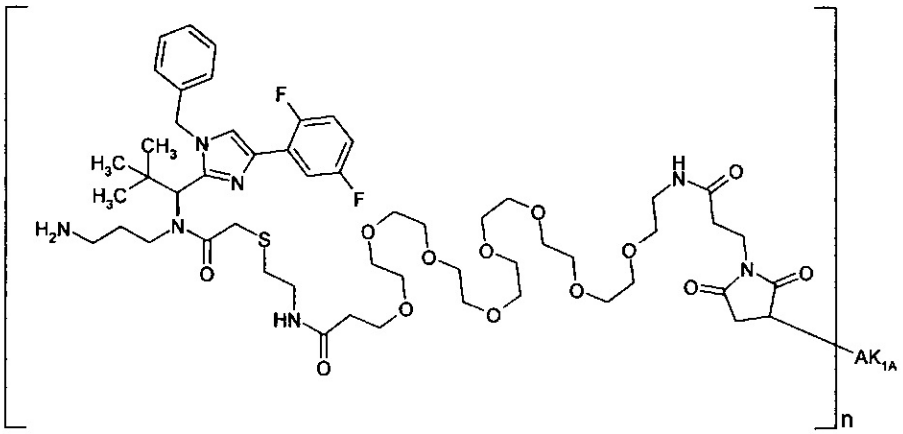


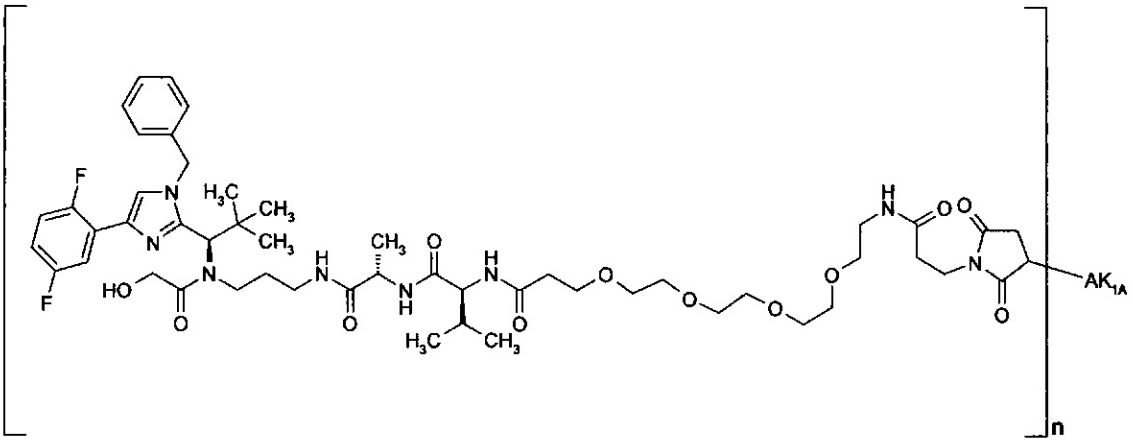


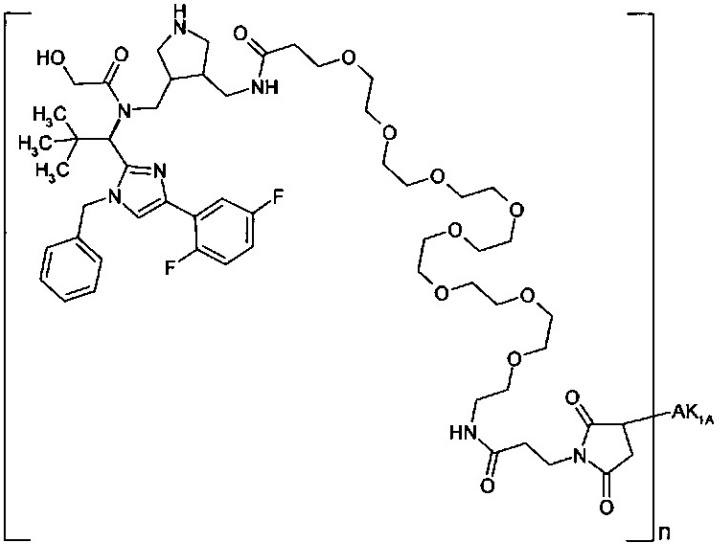


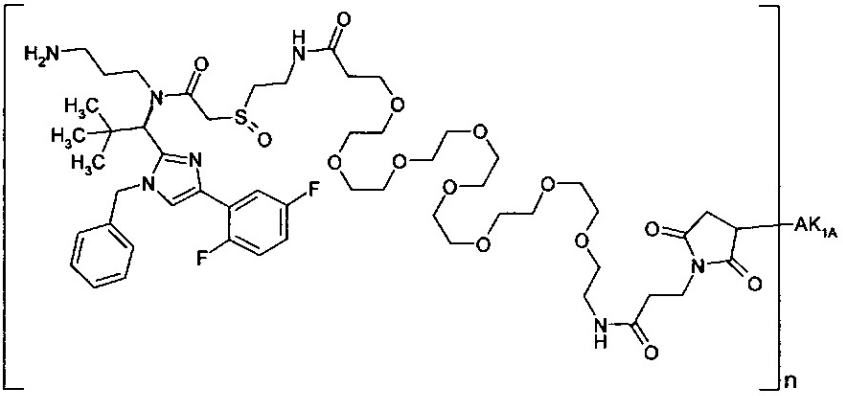


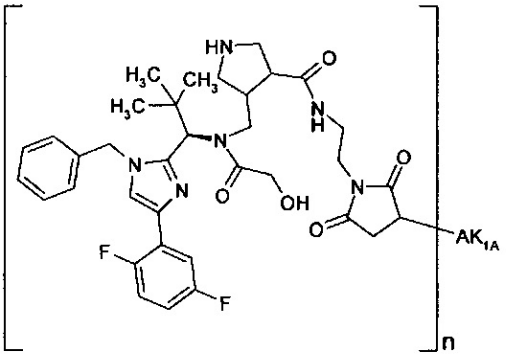


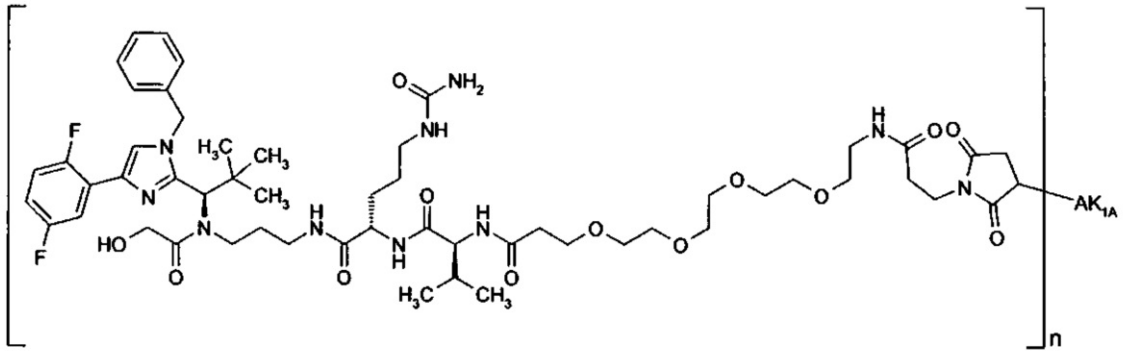


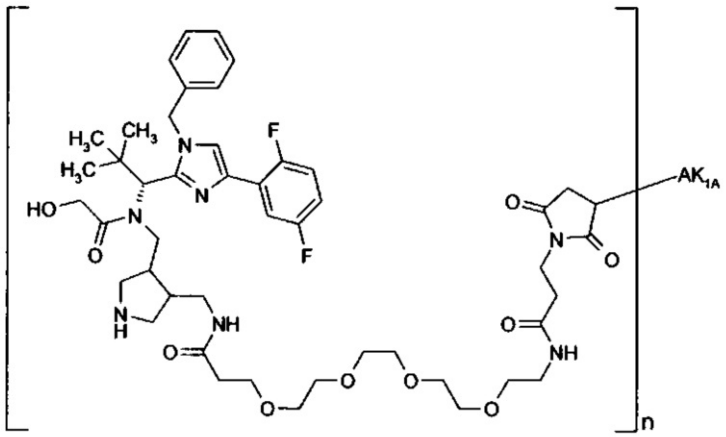


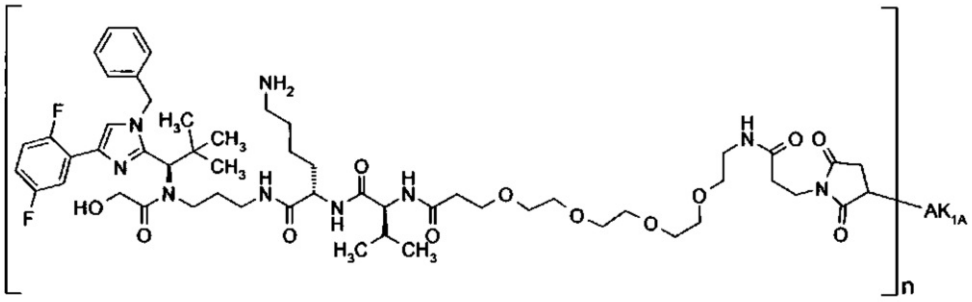


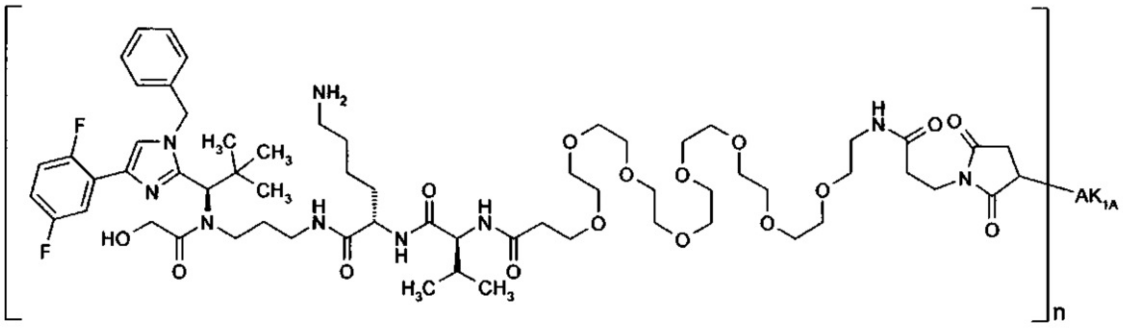


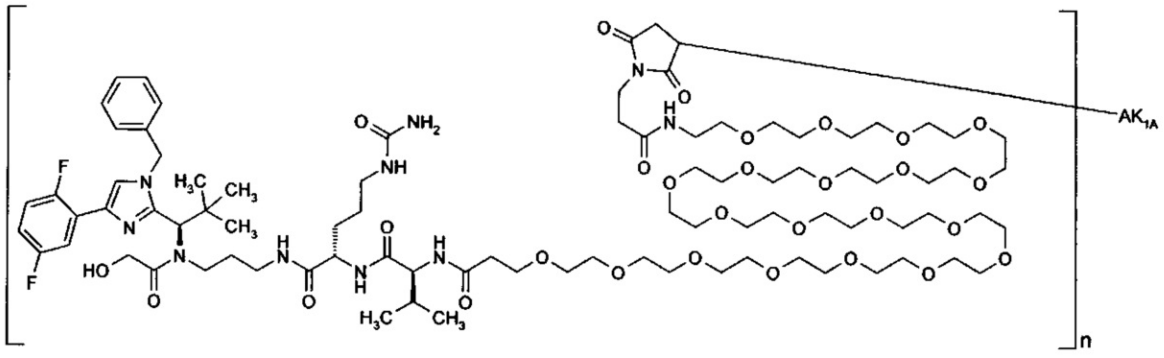


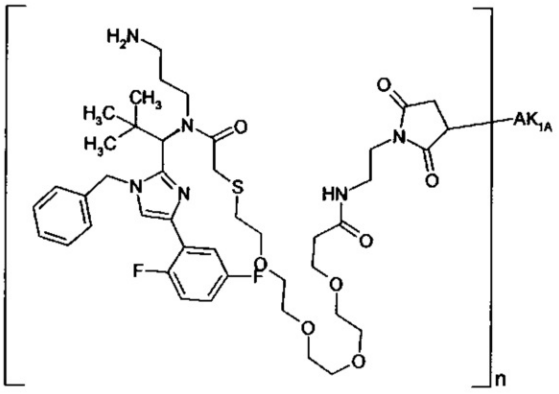


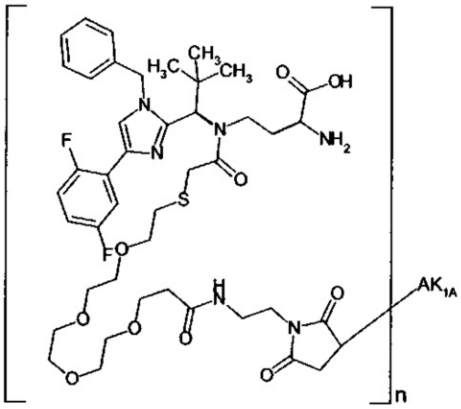


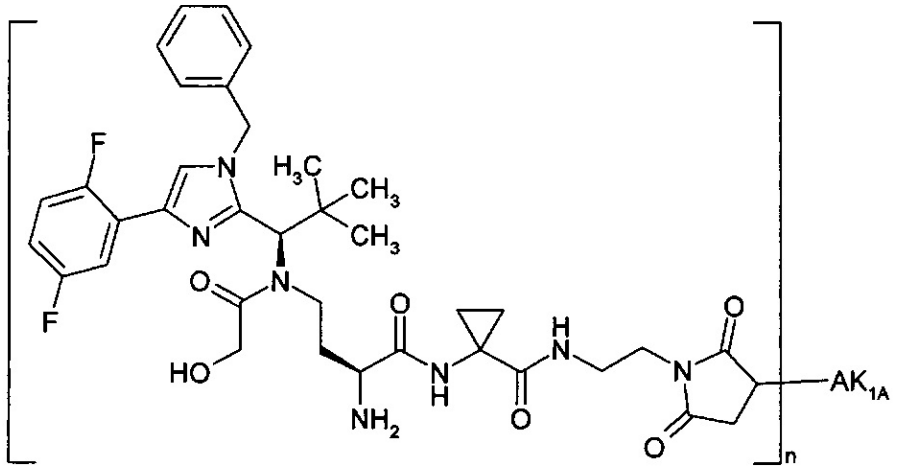


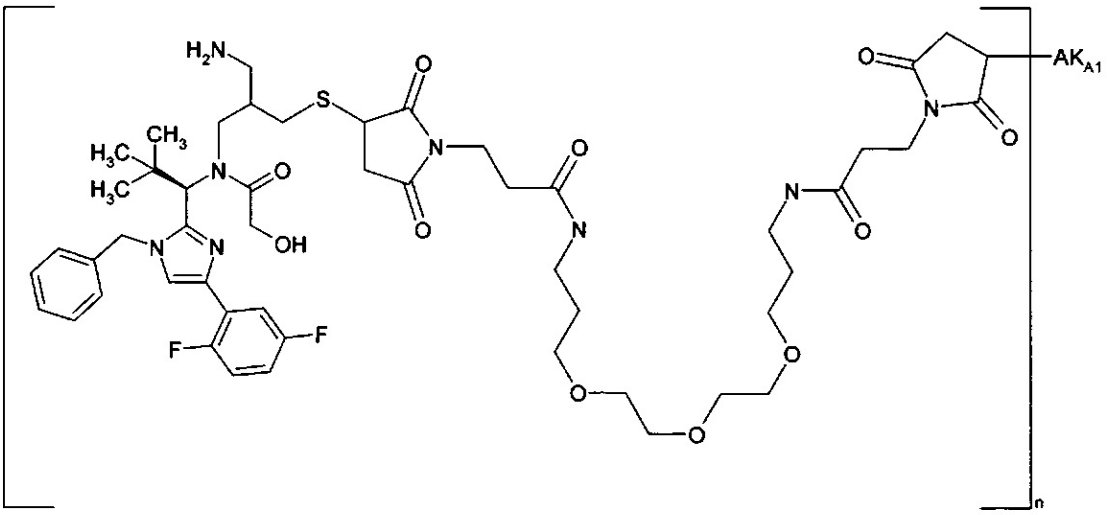


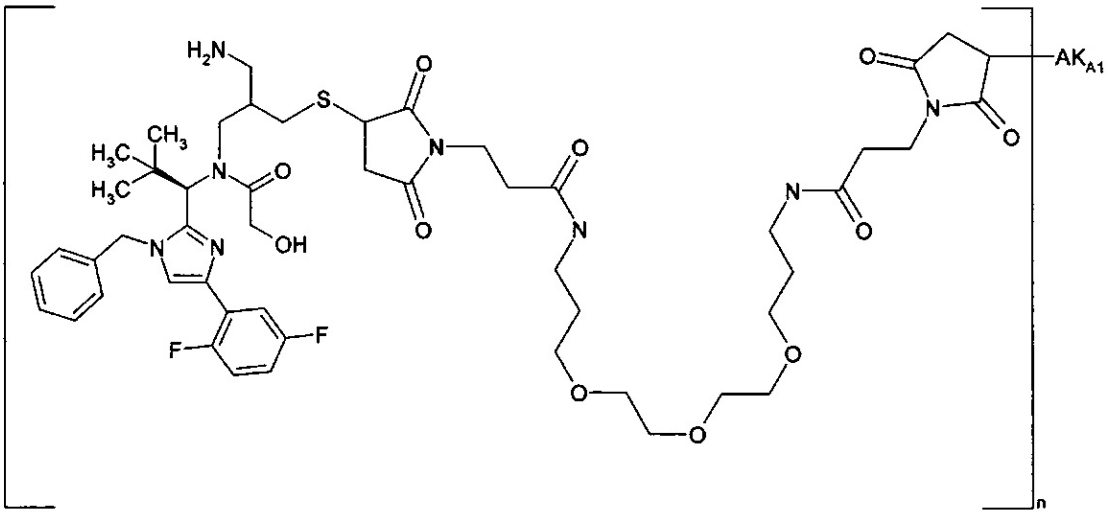


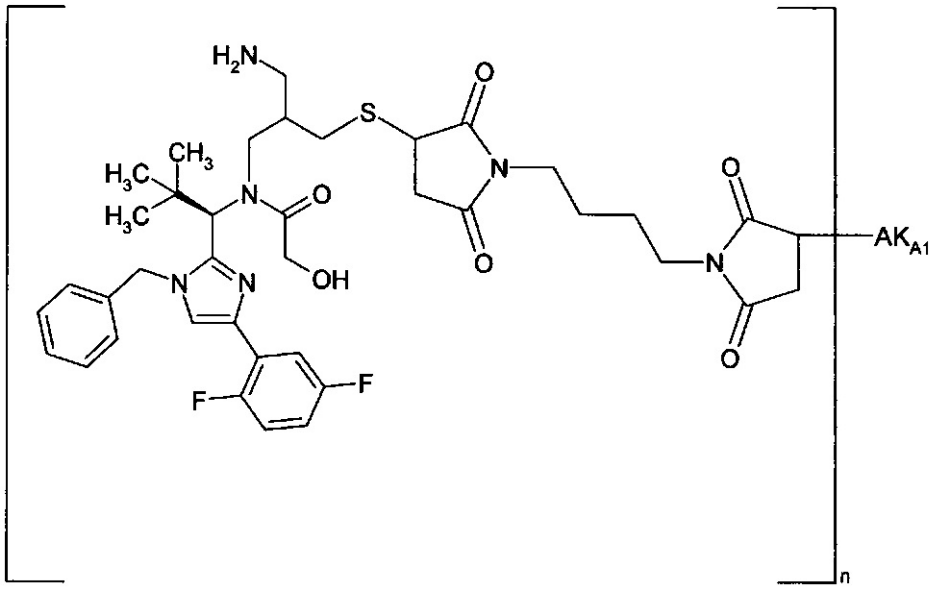


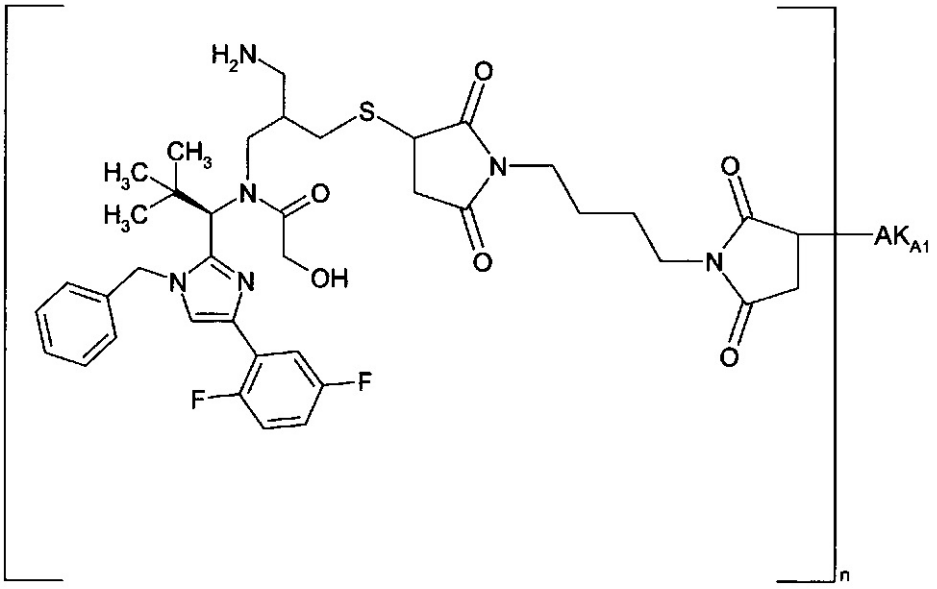


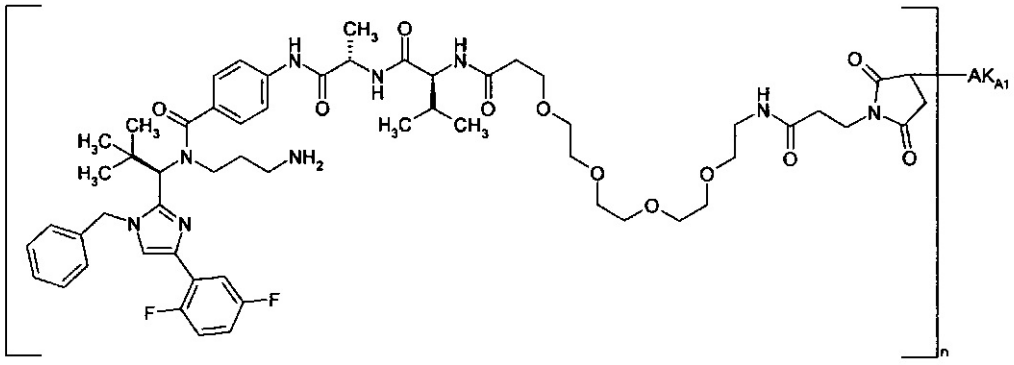


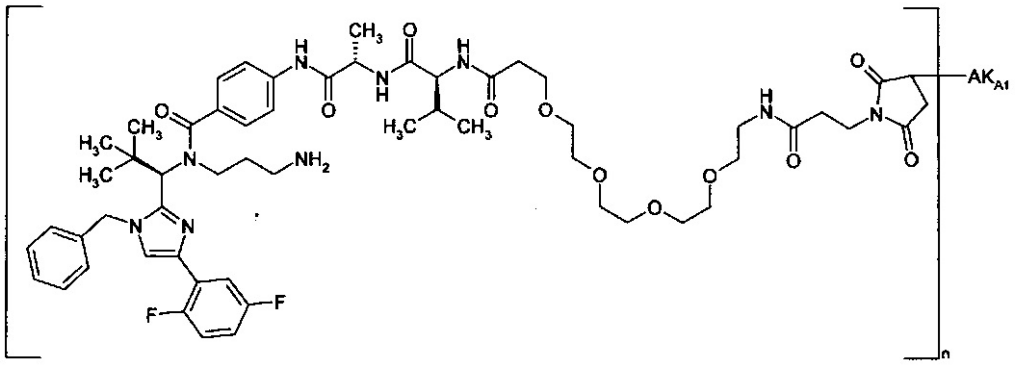


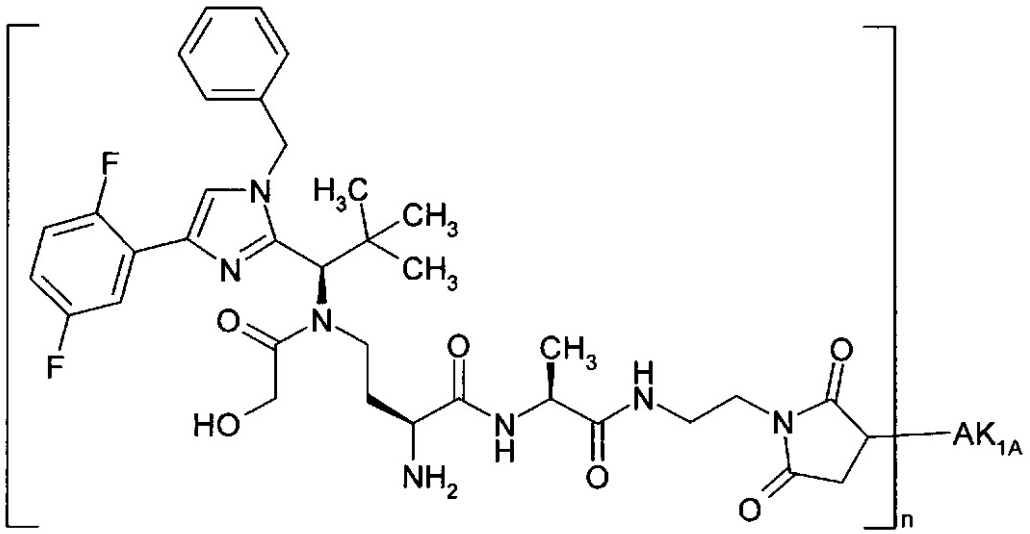


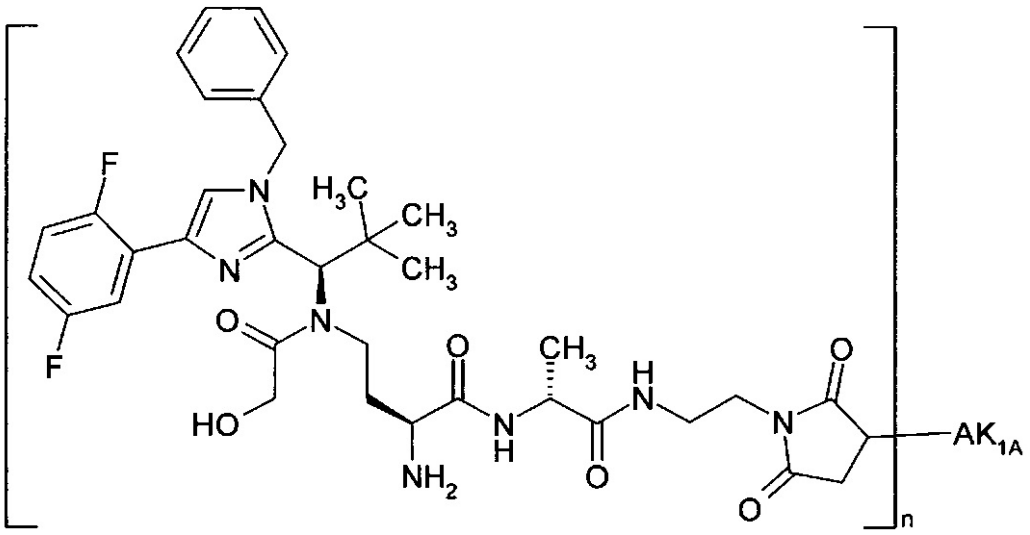


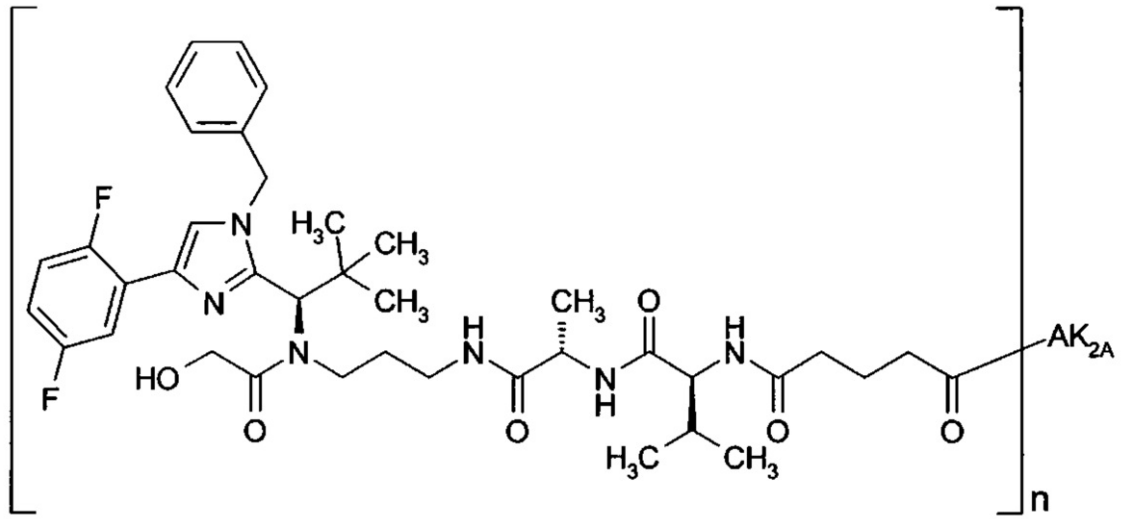


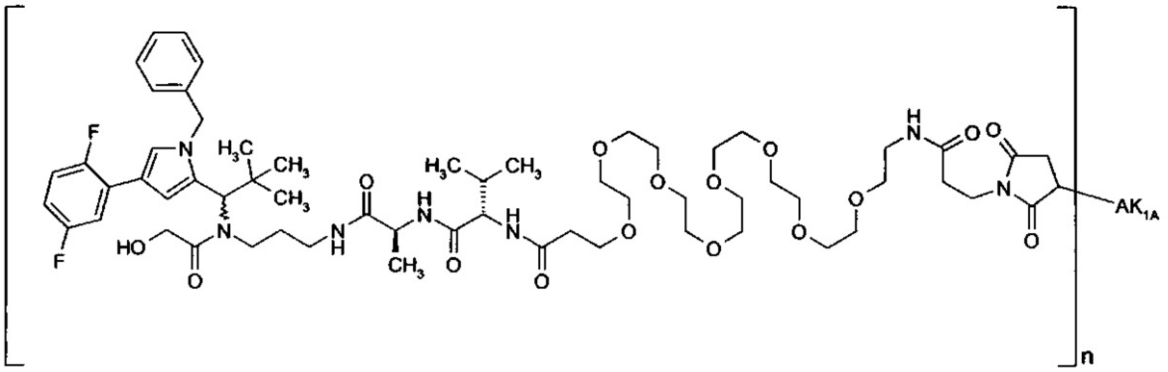


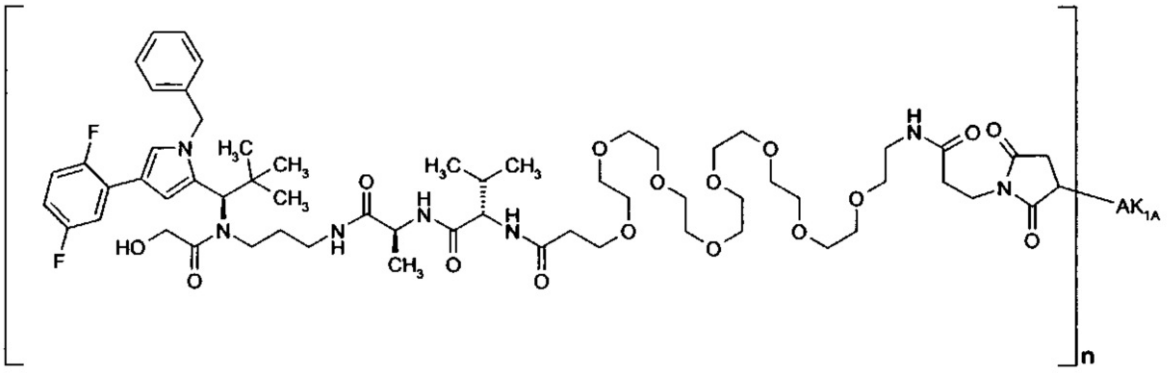


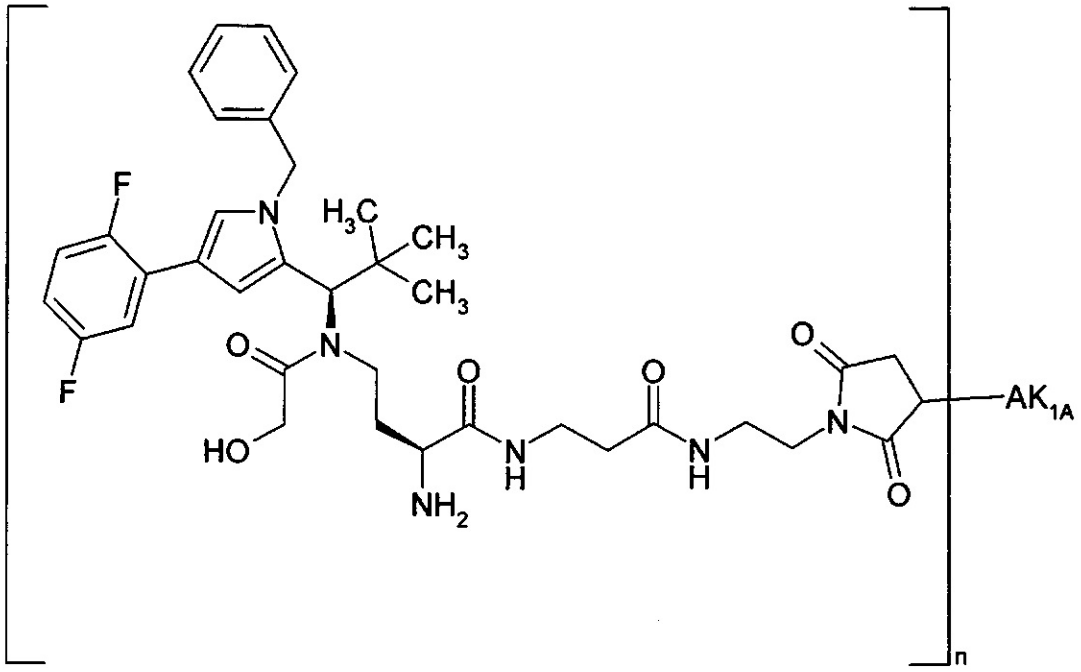


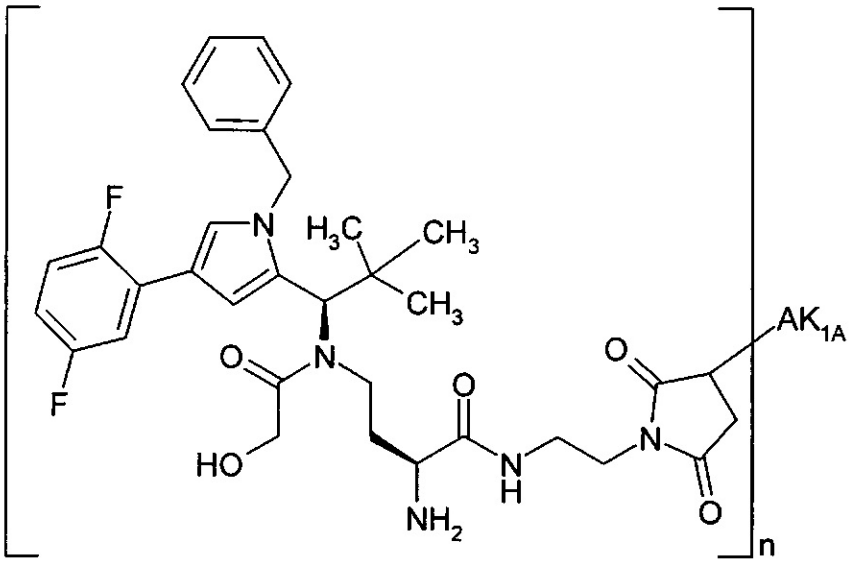


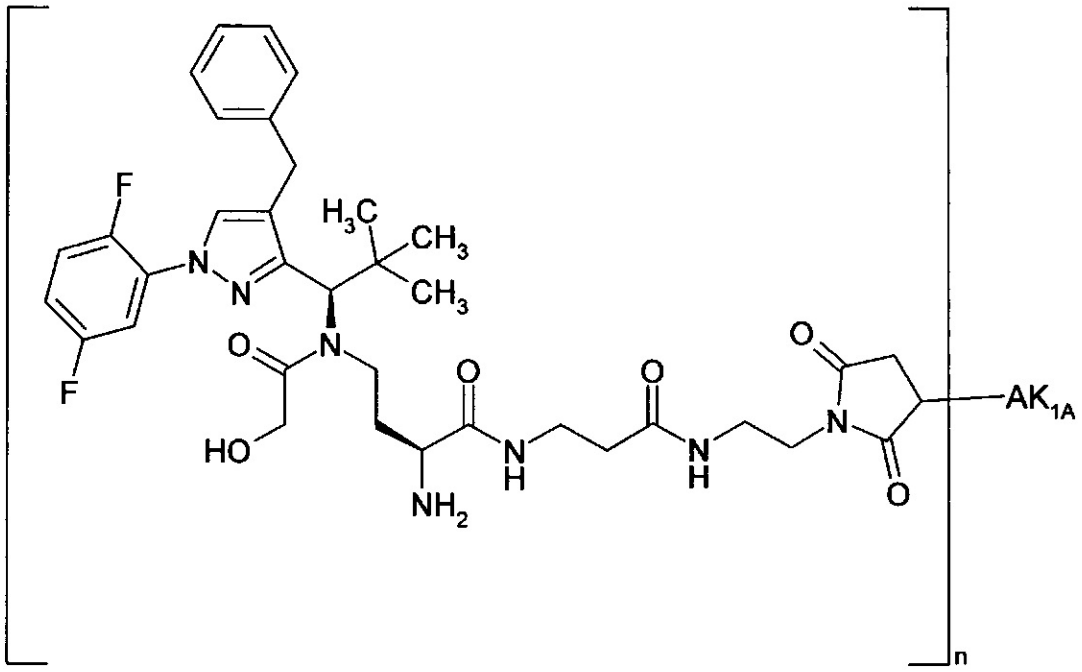


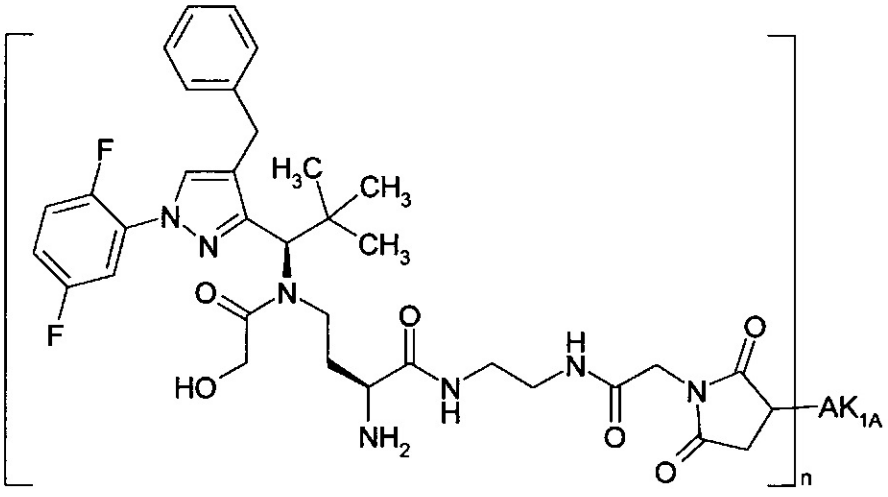


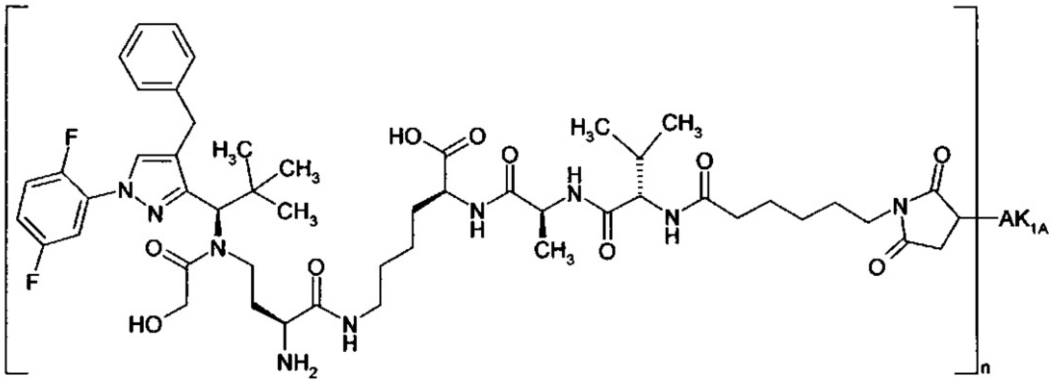


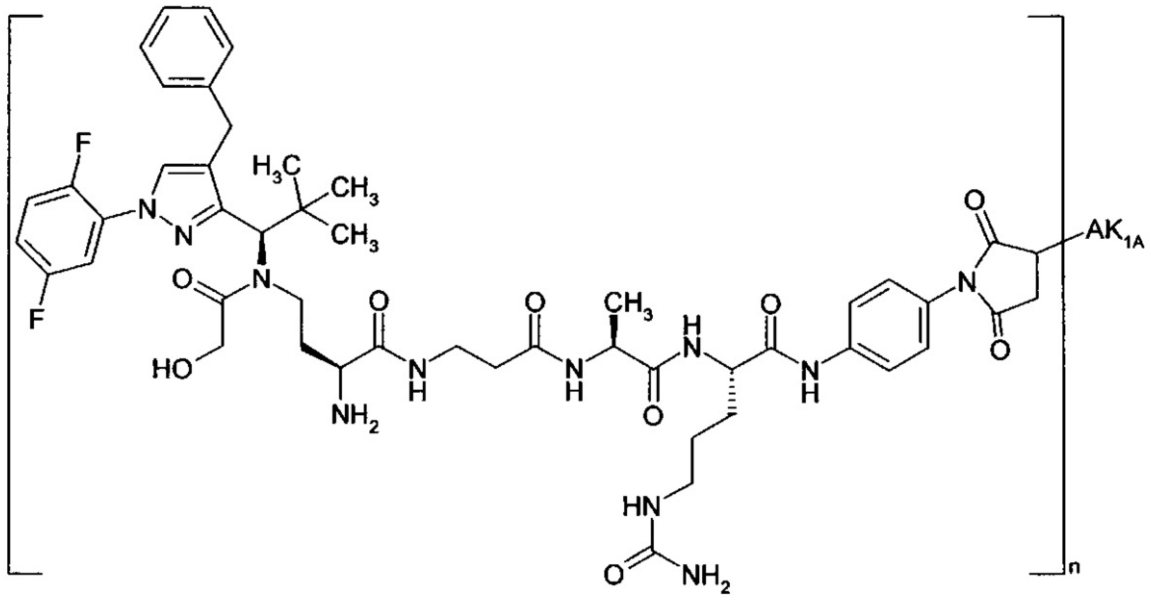

F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
HO
O
NH2
N
H
O
N
H
O
N
O
O
AK1A
n


F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
HO
O
NH2
N
H
O
N
O
O
AK1A
n

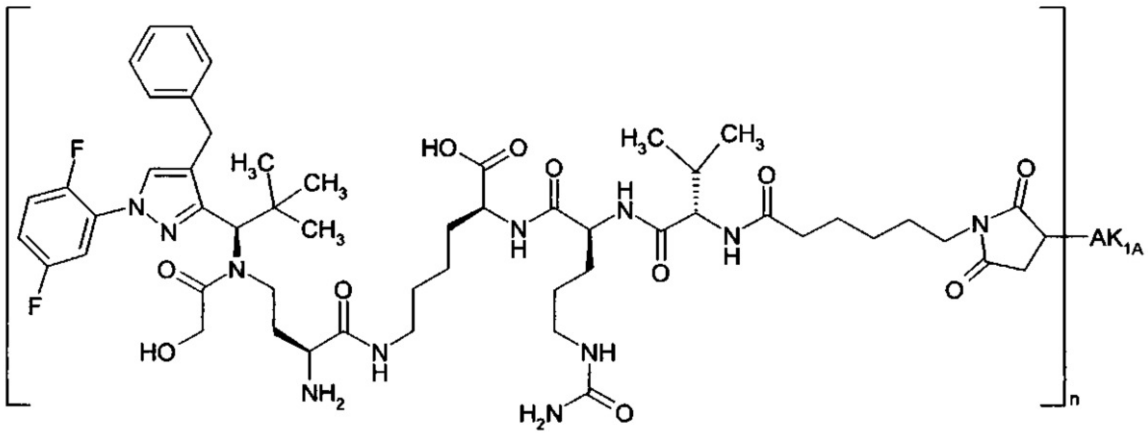

F
F
N
N
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
NH2
N
H
O
N
H
O
O
N
O
AK1A
n

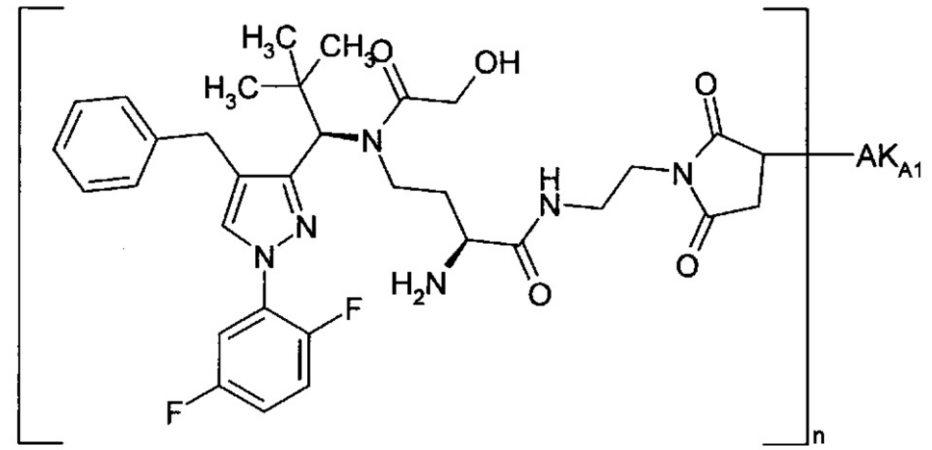

F
F
N
N
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
NH2
N
H
H
N
O
O
N
O
AK1A
n

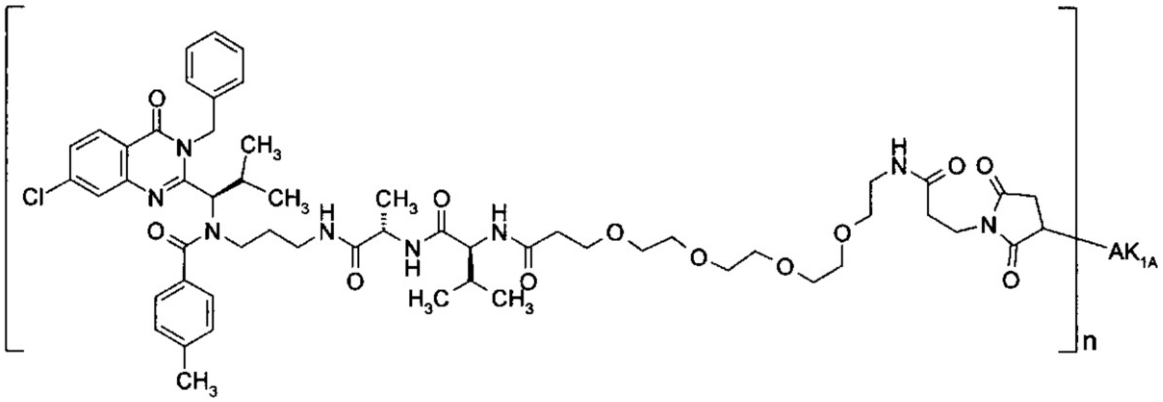


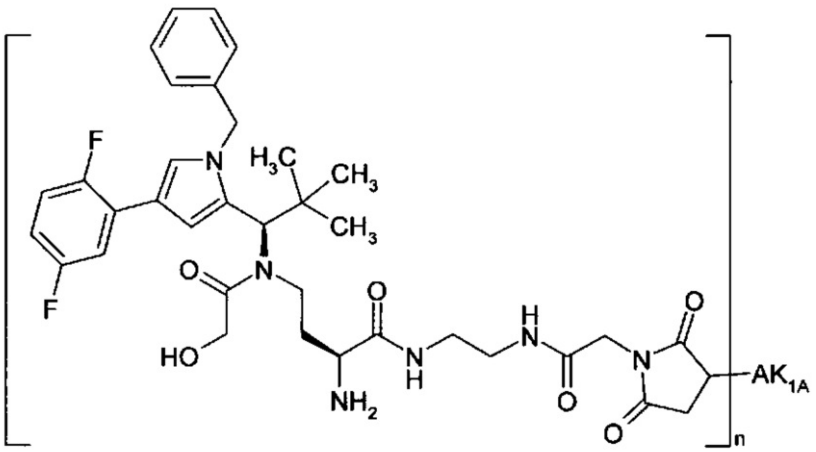


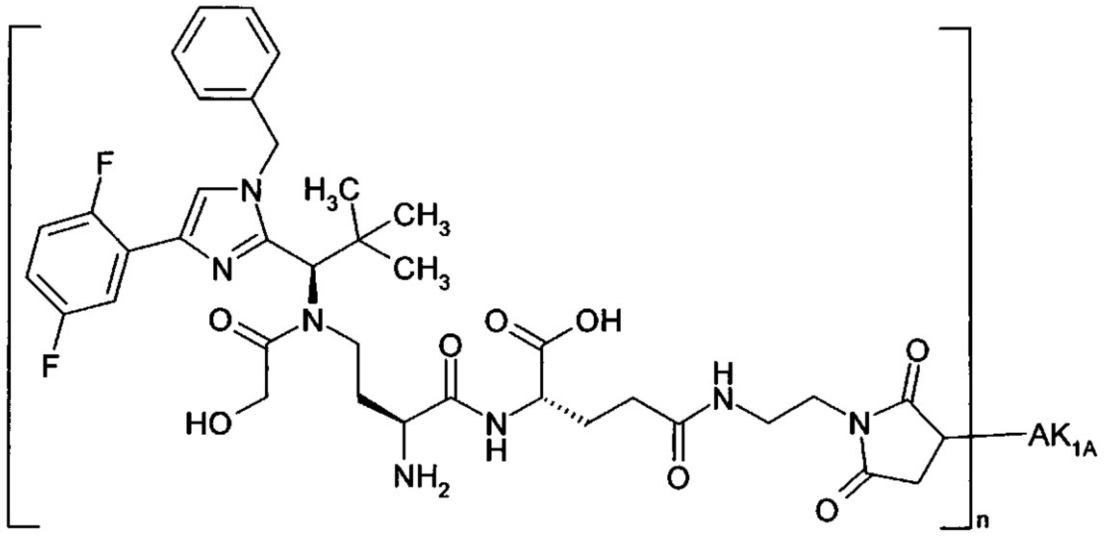
-

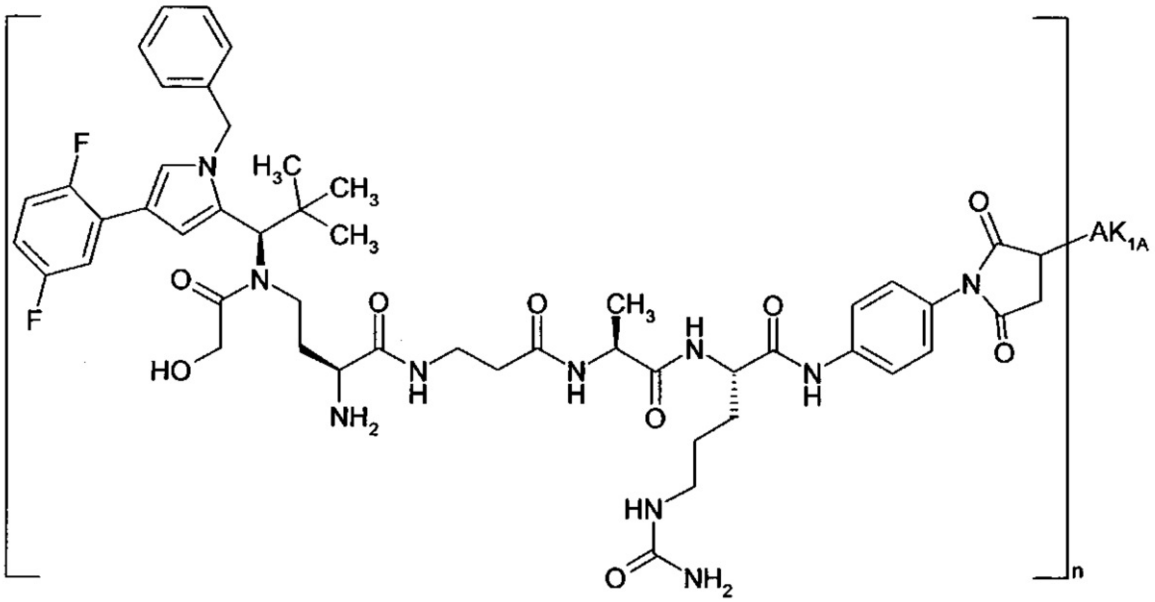


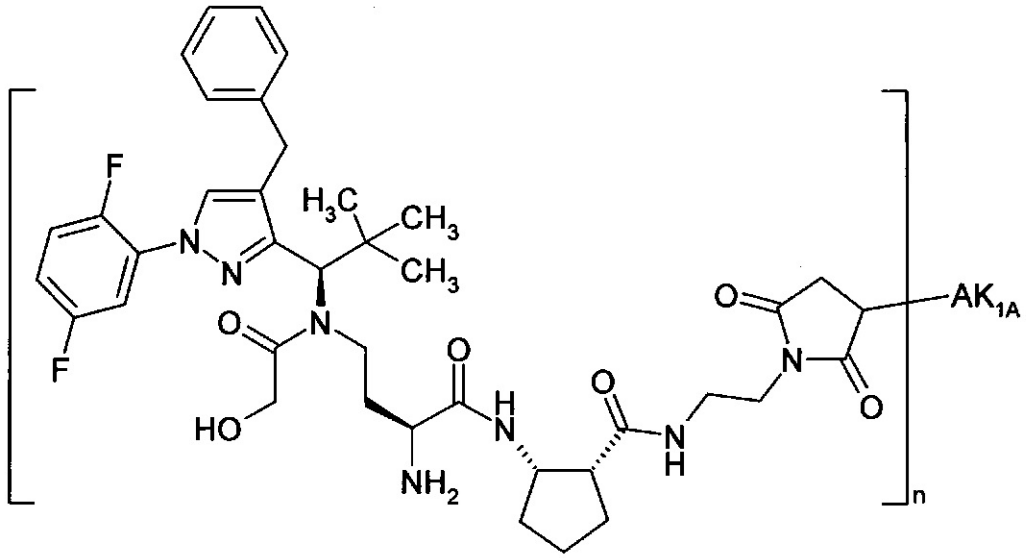


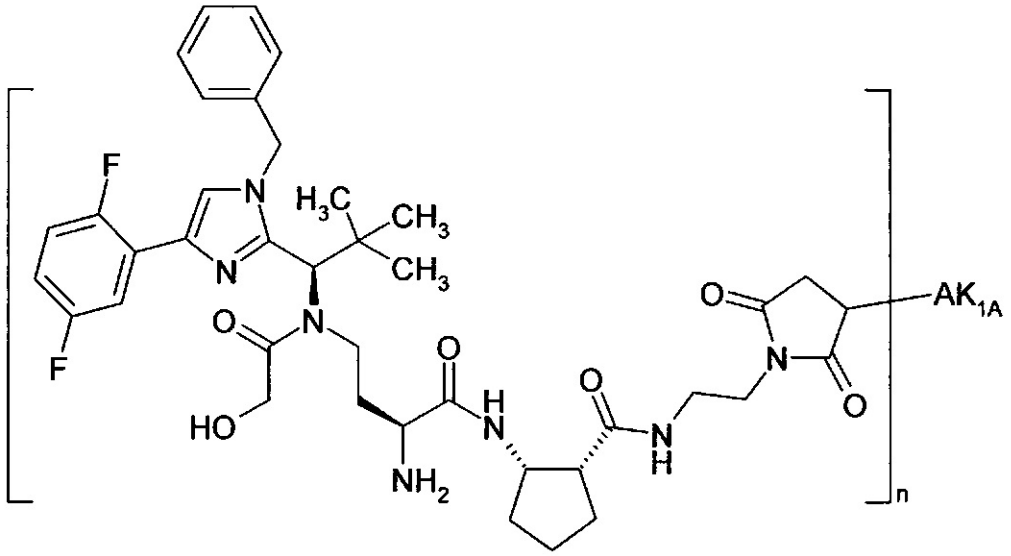


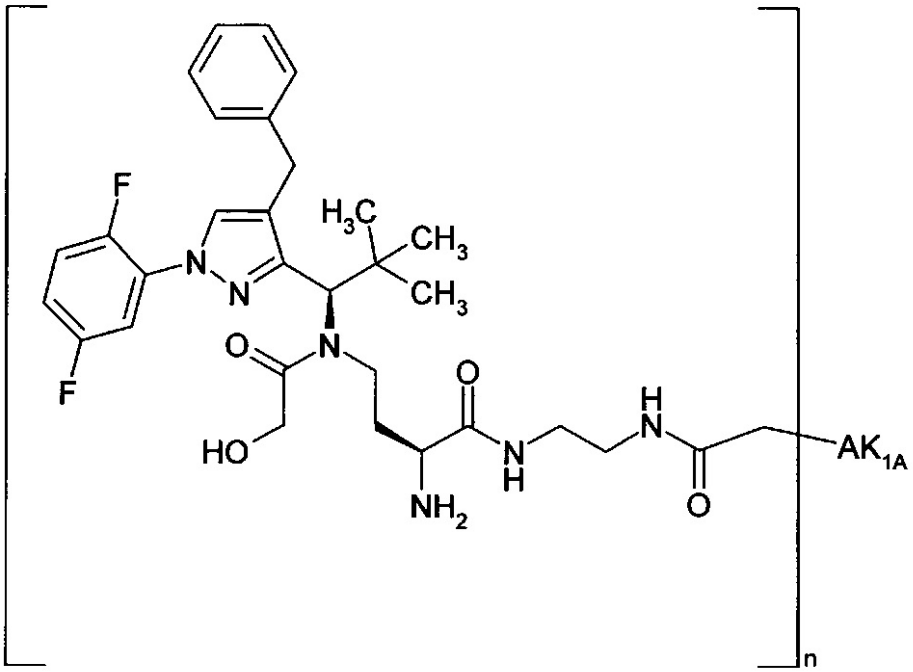


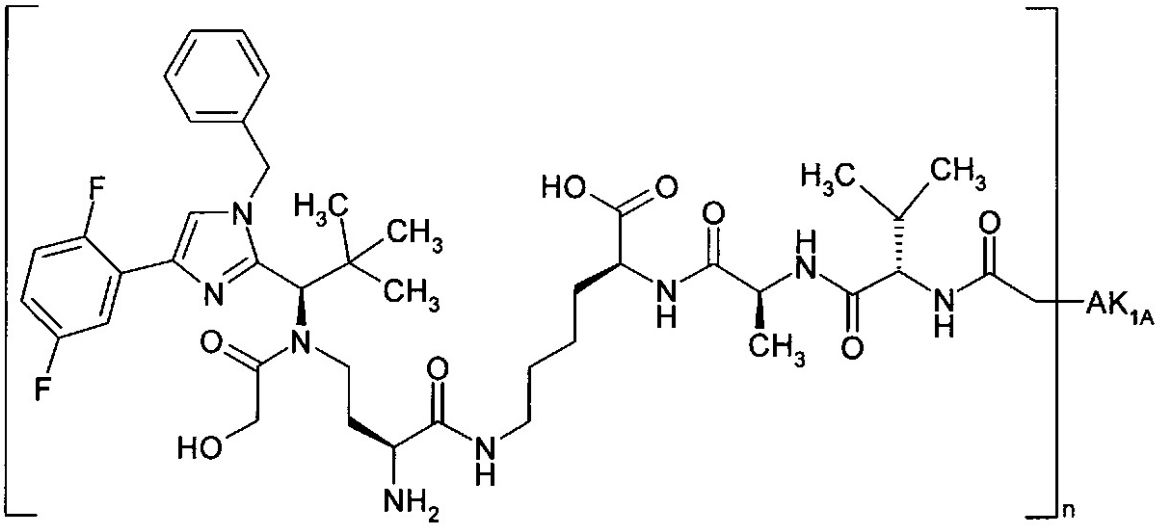


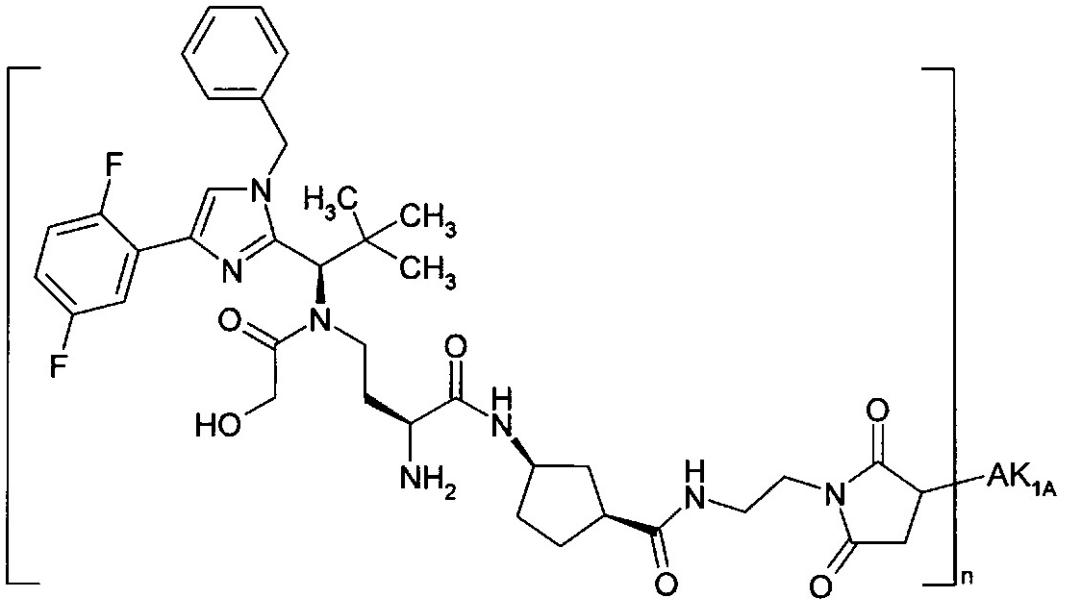


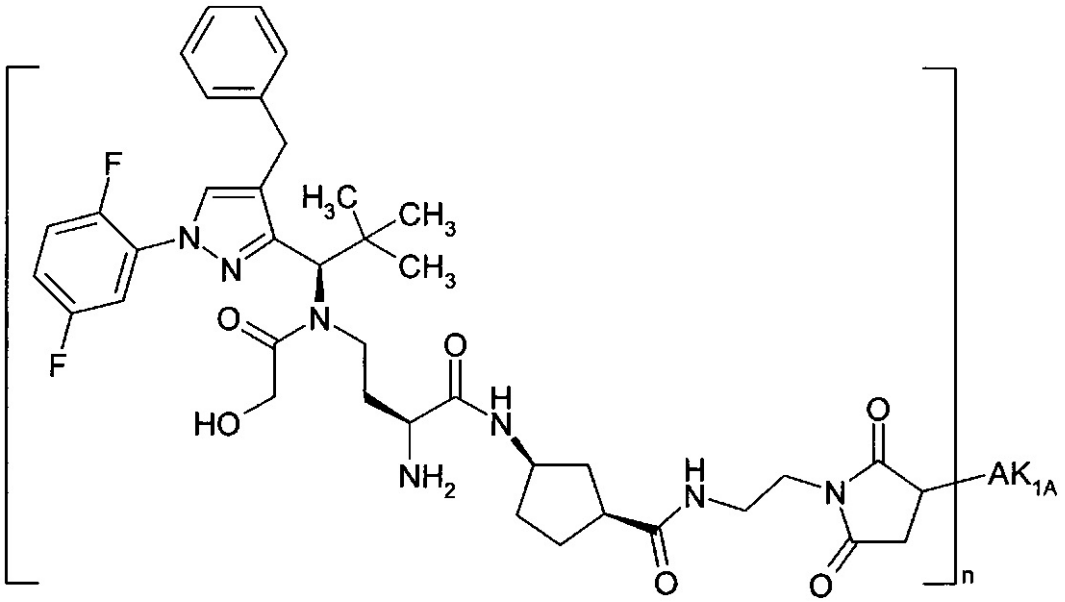

F
F
N
N
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
H
N
NH2
O
N
H
O
O
N
O
AK1A
n

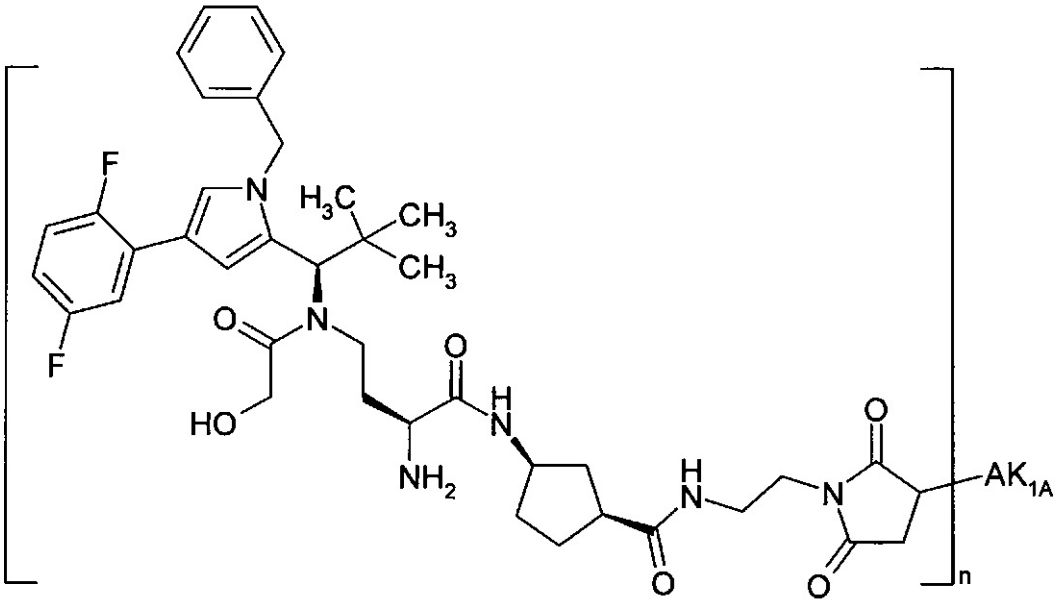

F
F
N
N
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
H
N
NH2
O
N
H
O
O
N
O
AK1A
n

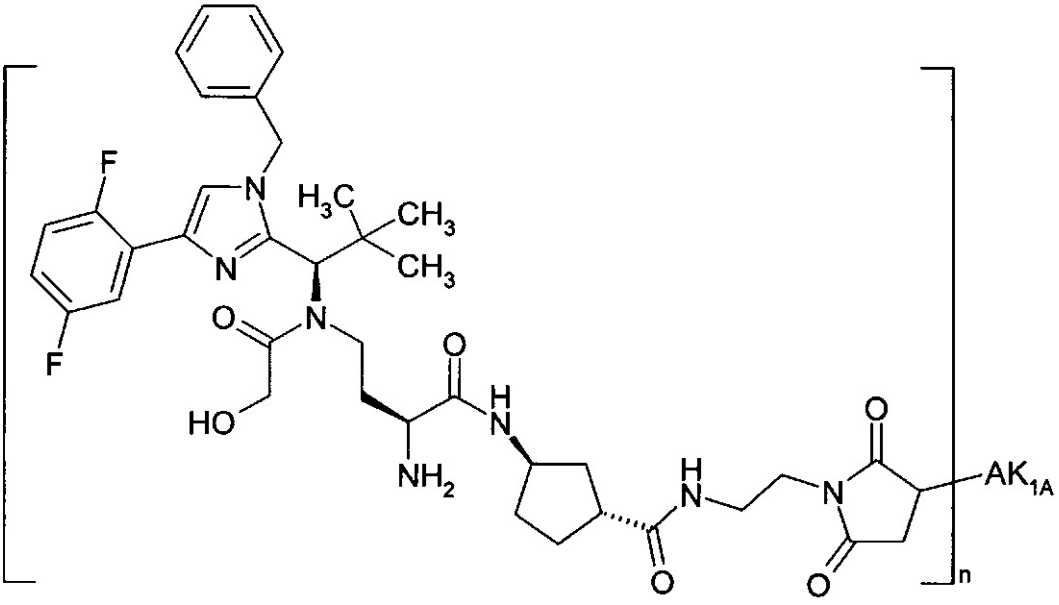


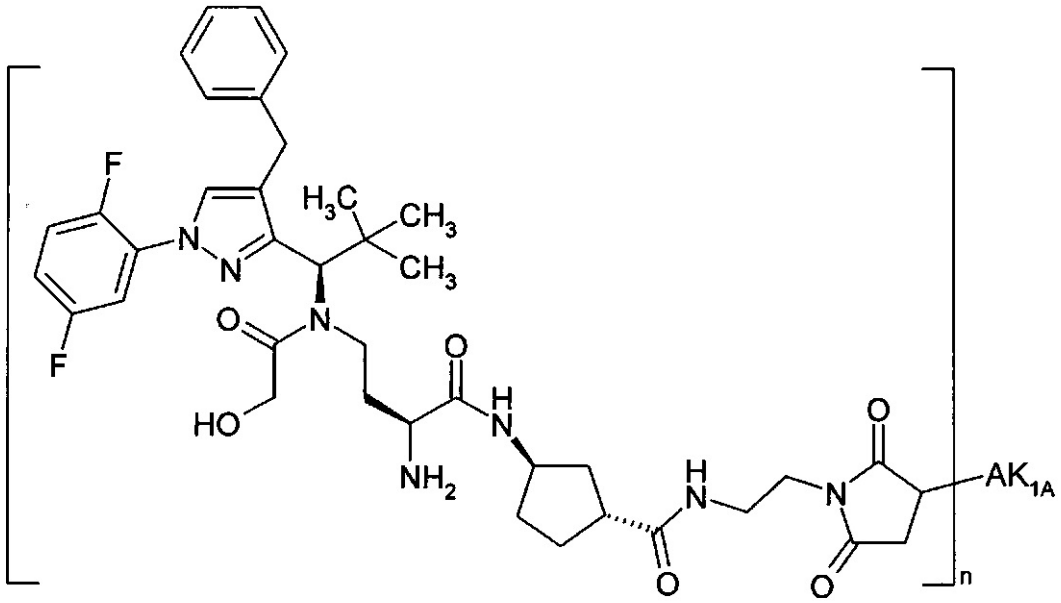


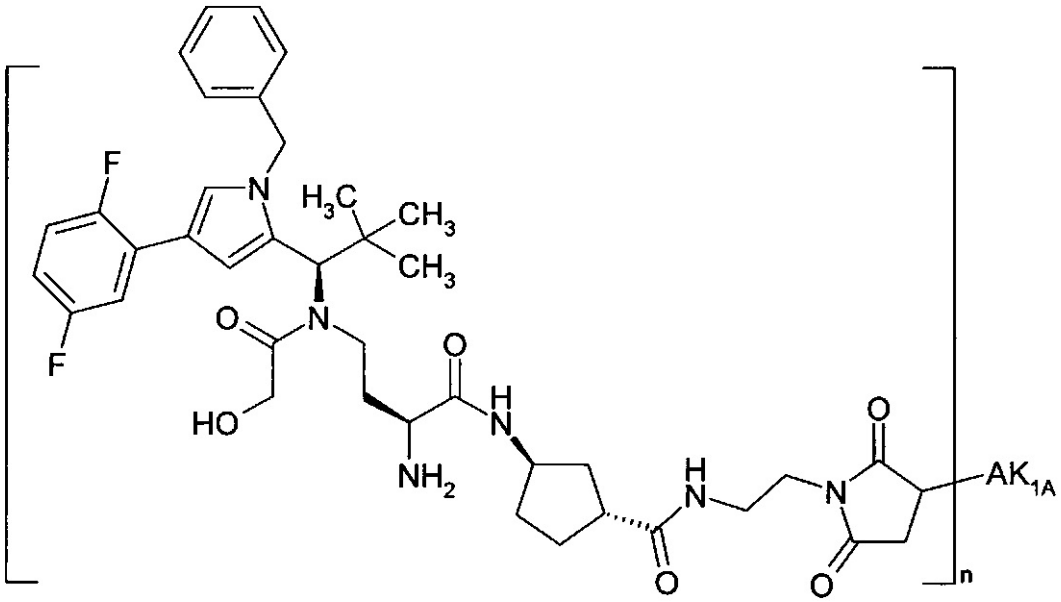


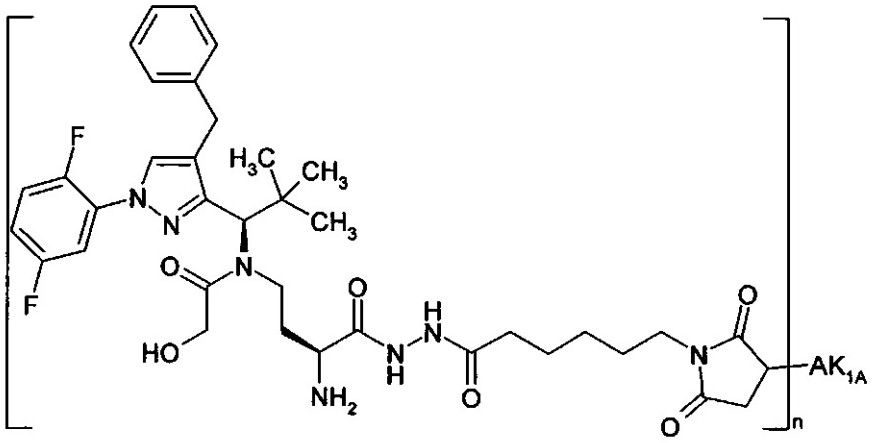


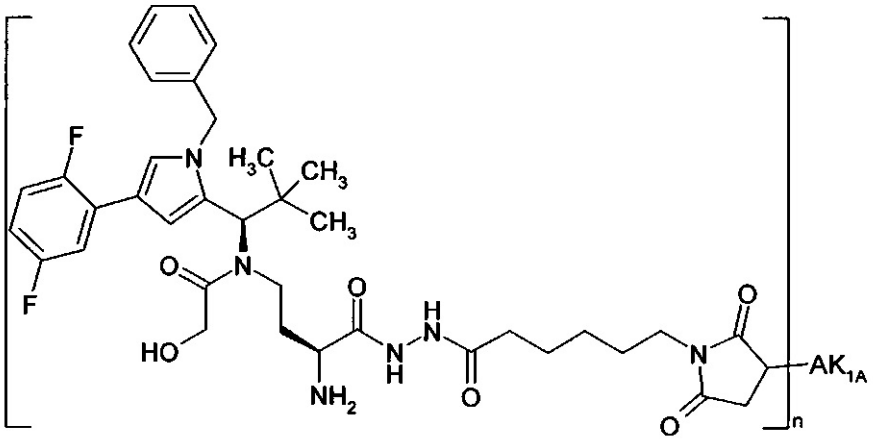

F
N
H3C
CH3
CH3
O
N
O
F
HO
H
N
NH2
H
N
O
N
AK1A
O
O
n

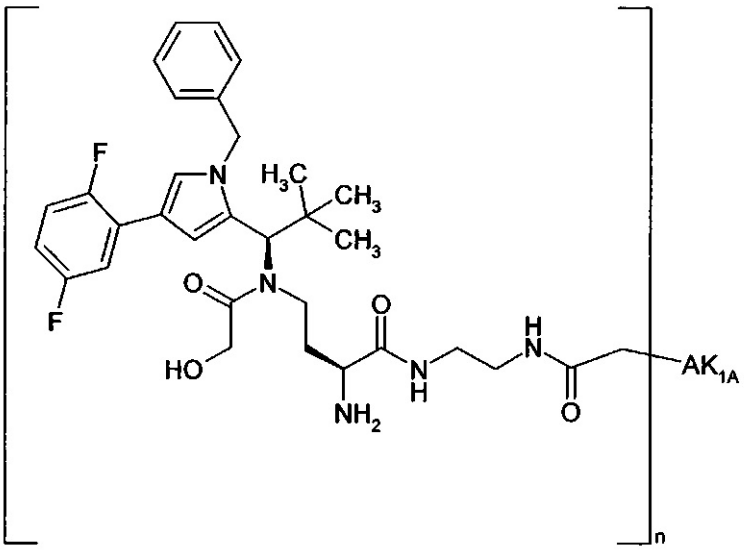

F
N
H3C
CH3
CH3
N
O
N
O
F
HO
H
N
NH2
H
N
O
N
AK1A
O
O
n

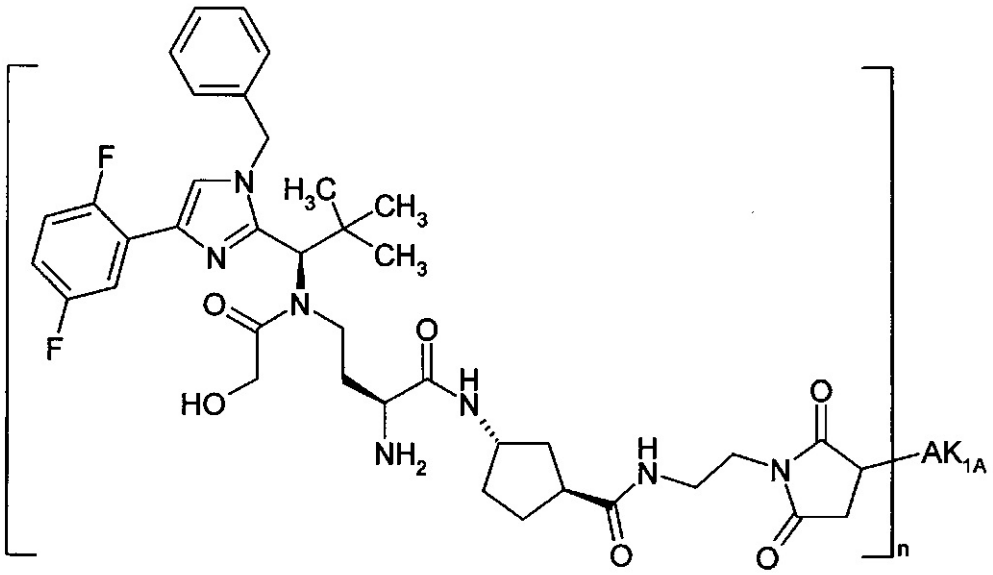


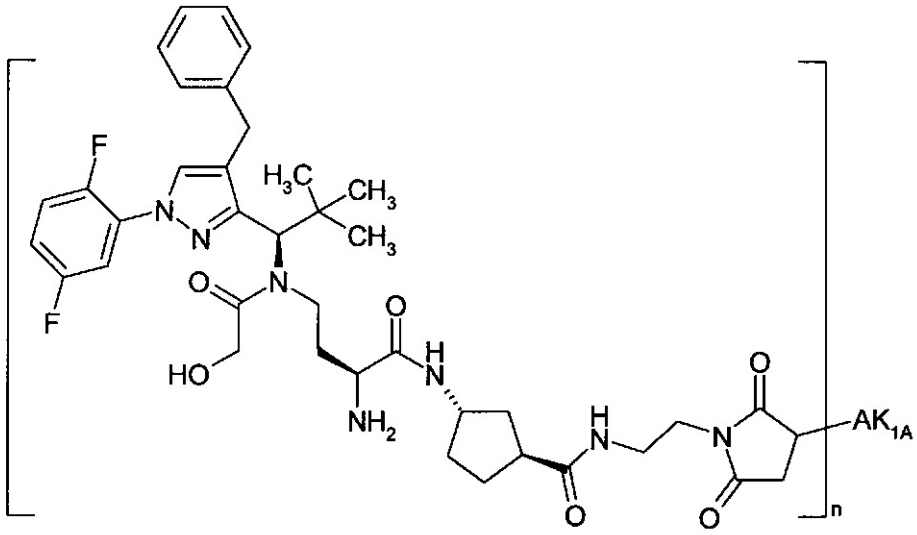


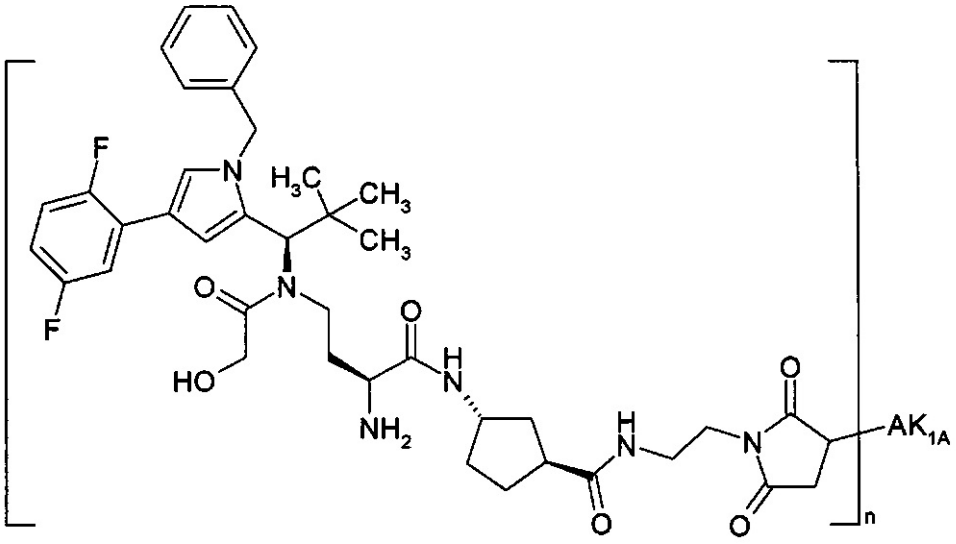


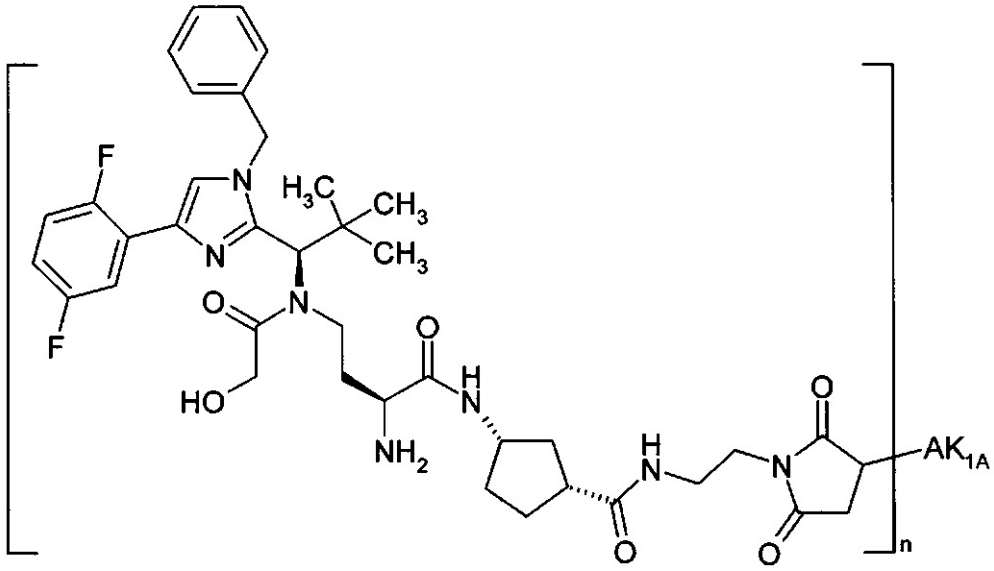


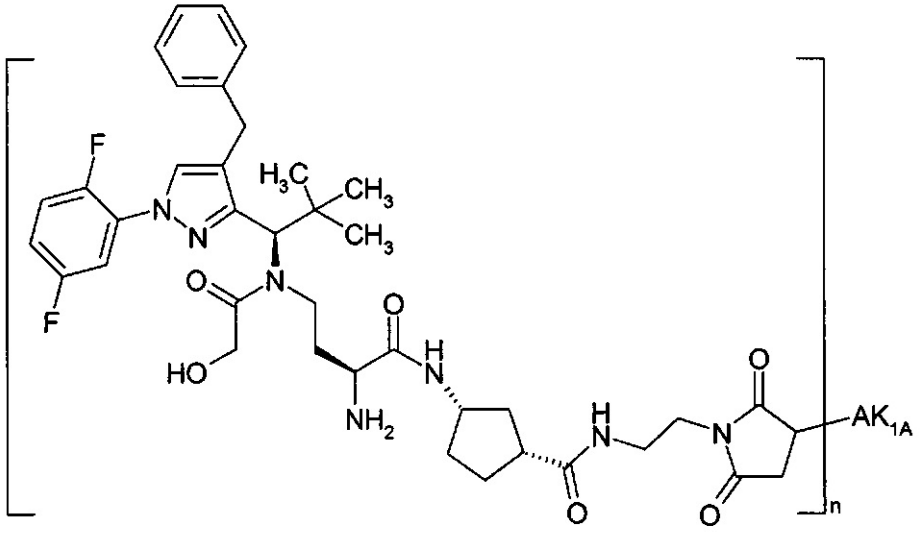


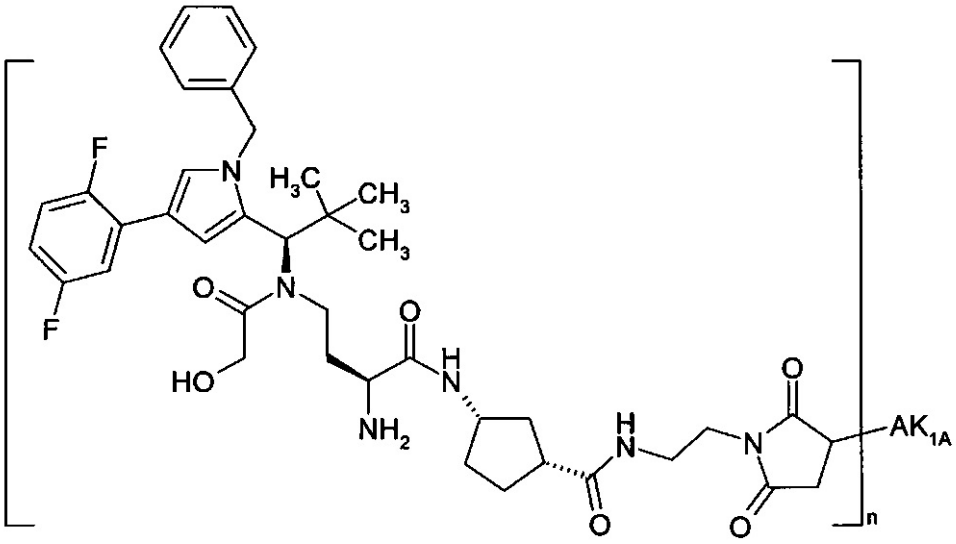


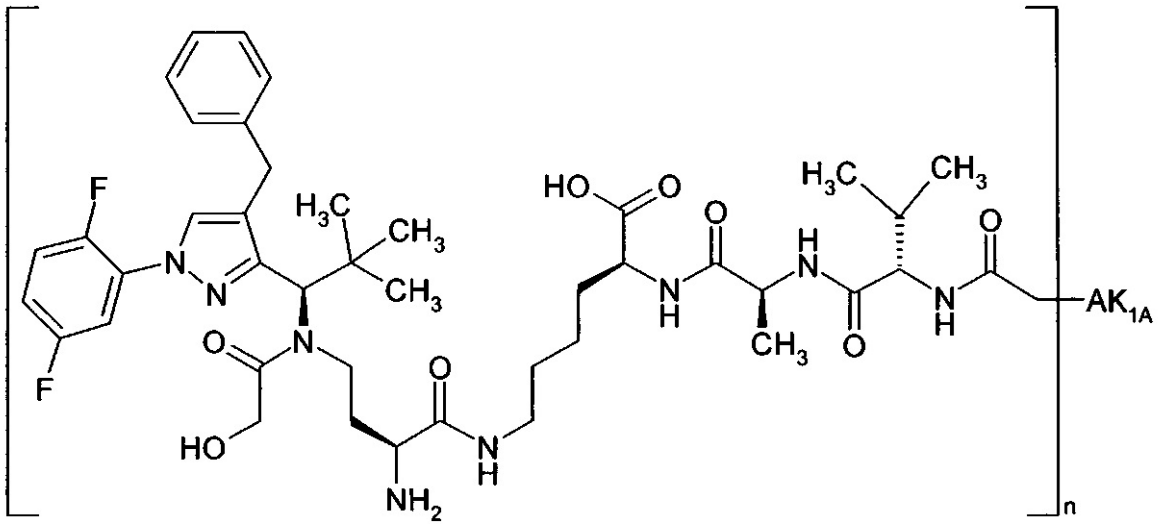


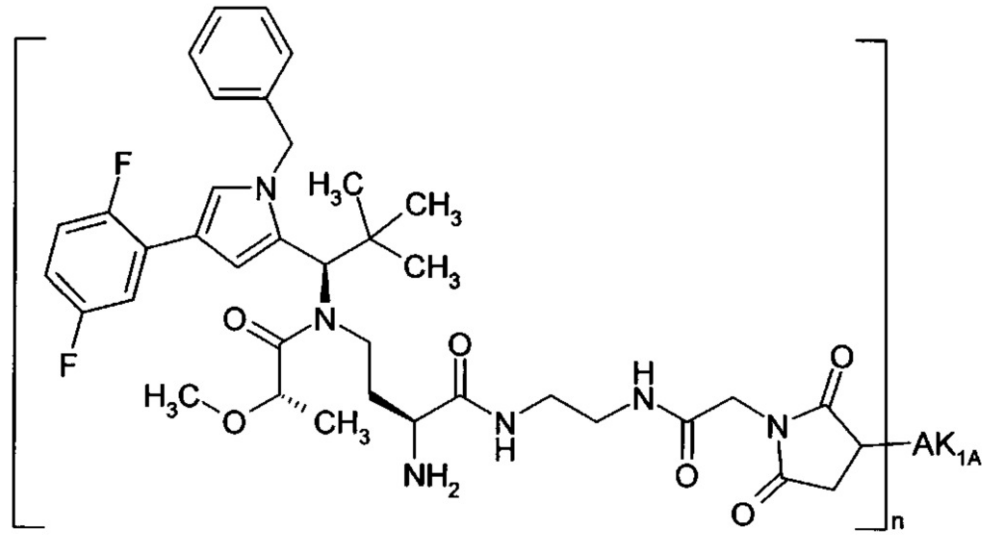


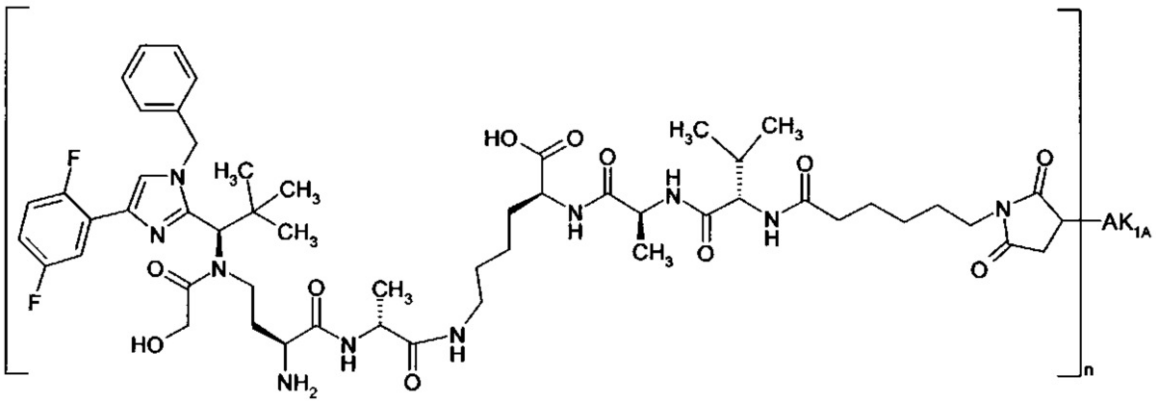


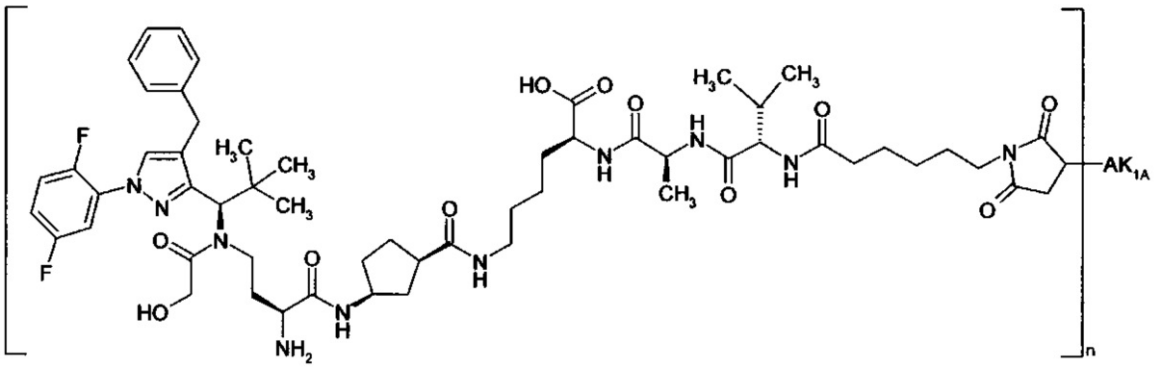


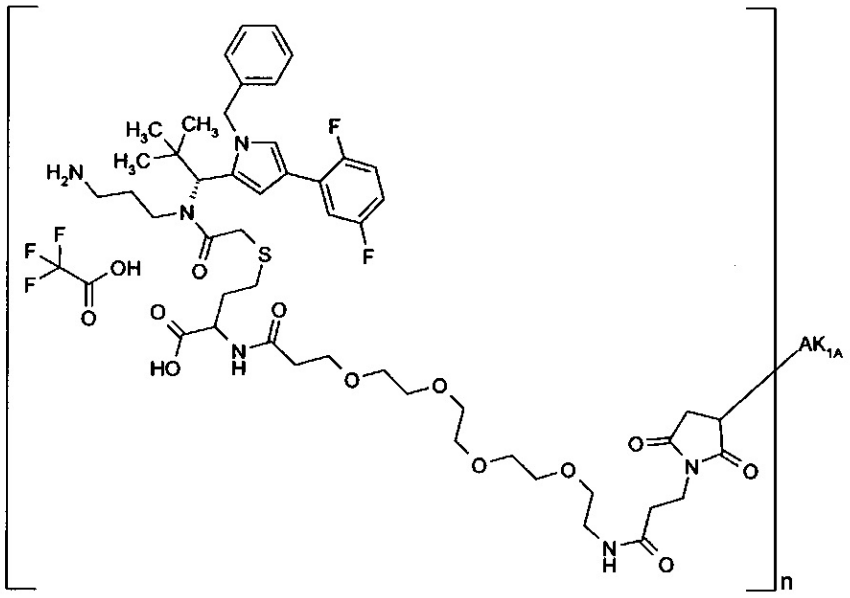


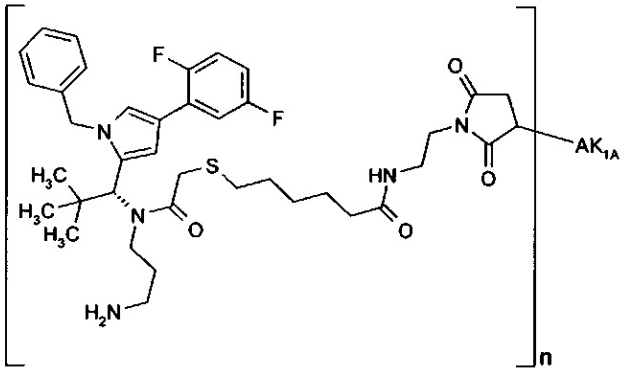


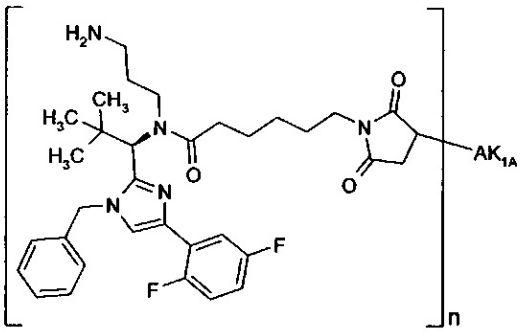


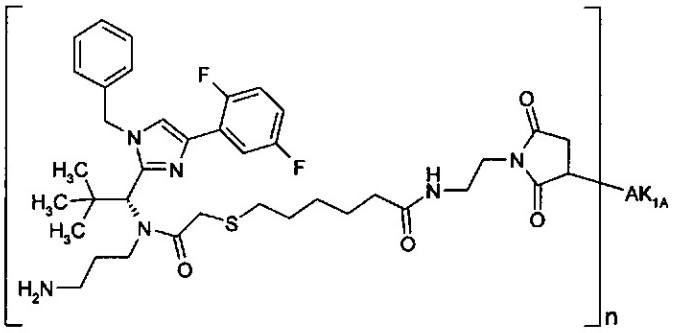


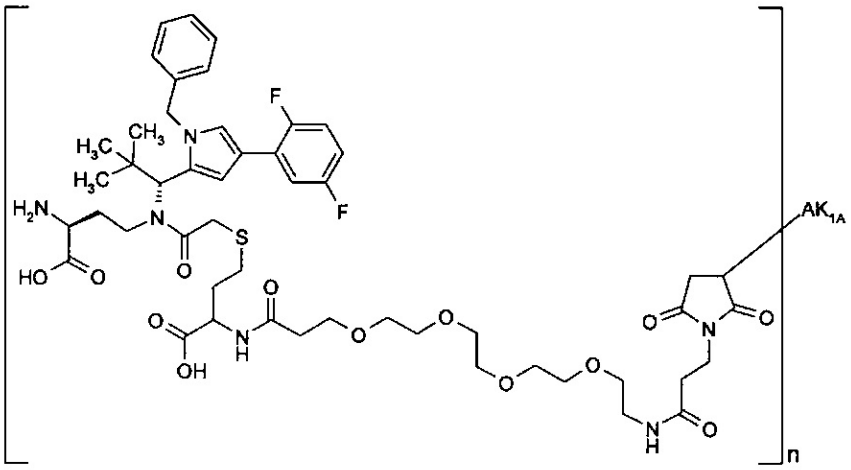


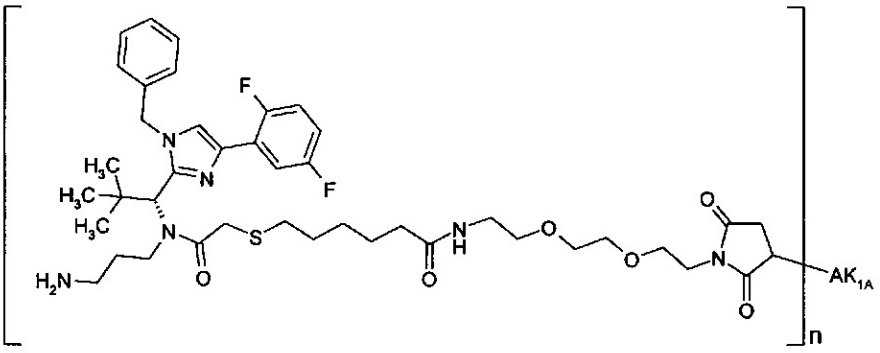


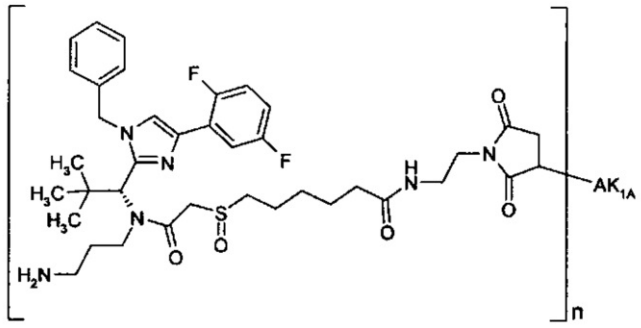


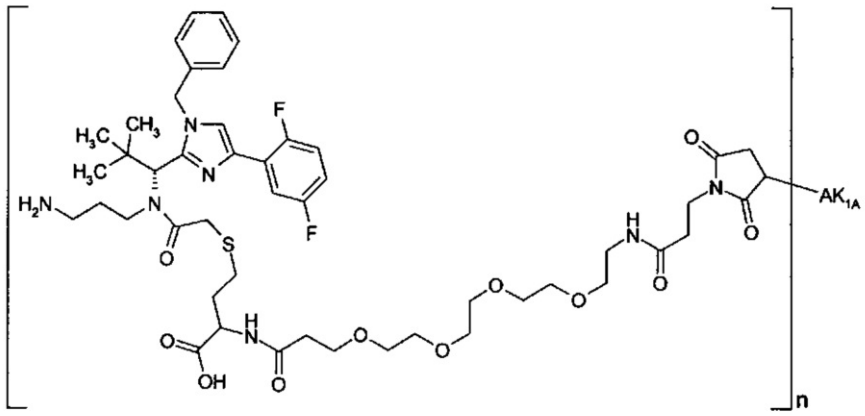


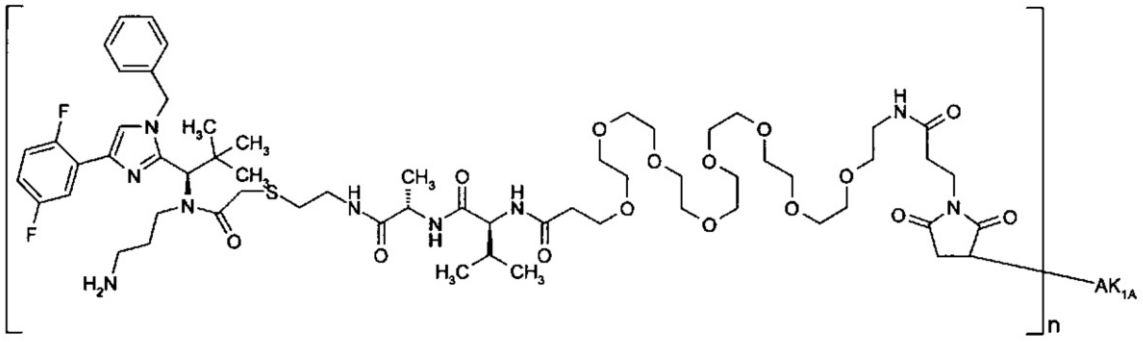


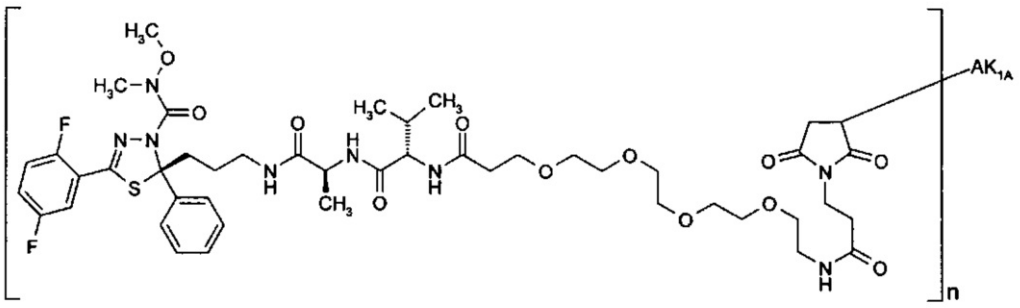


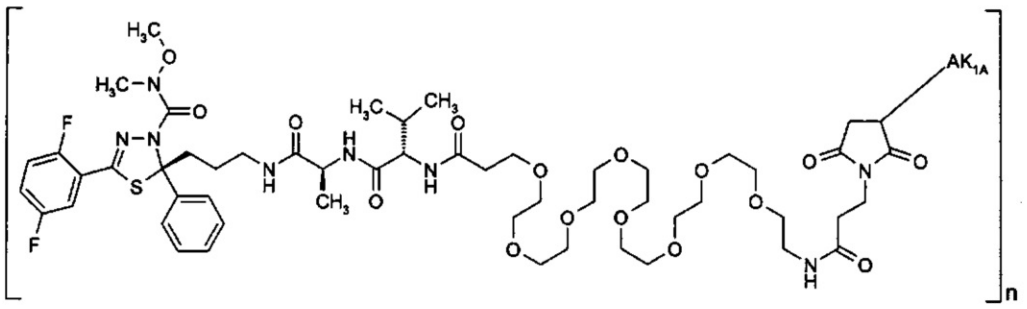


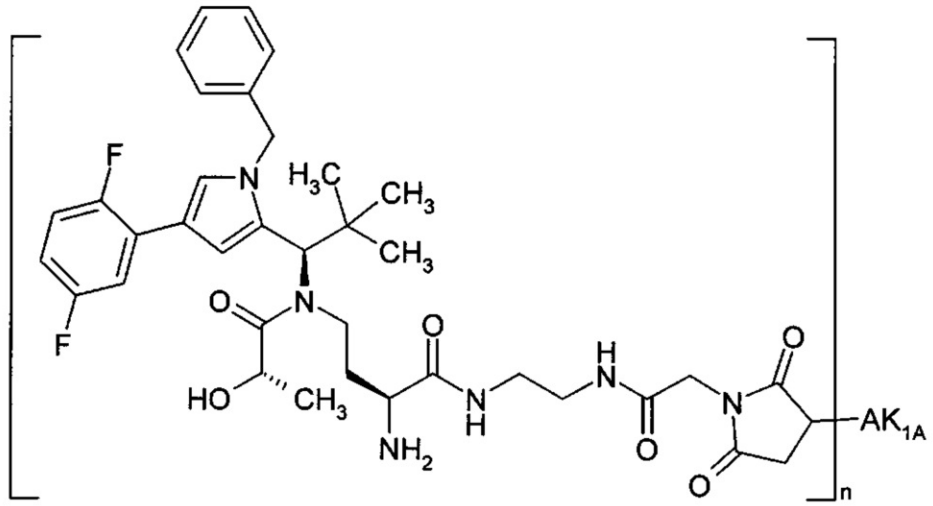


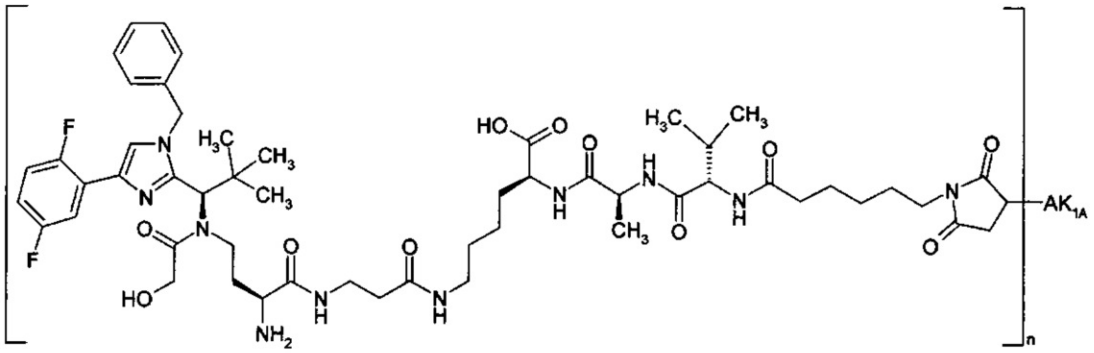


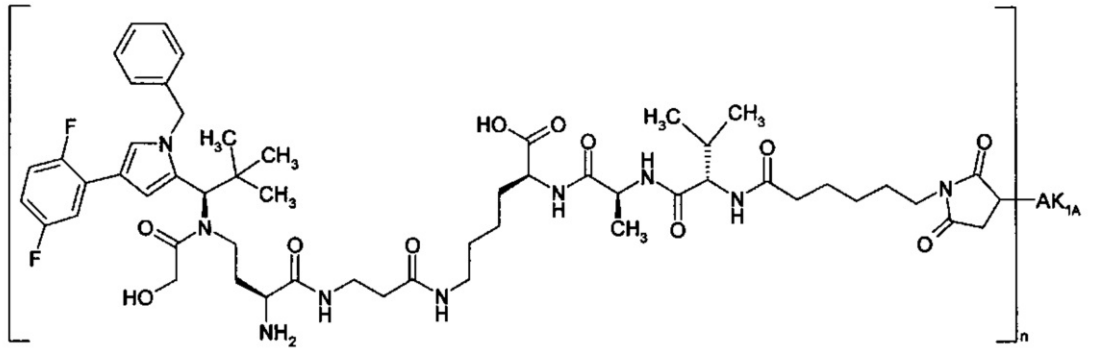


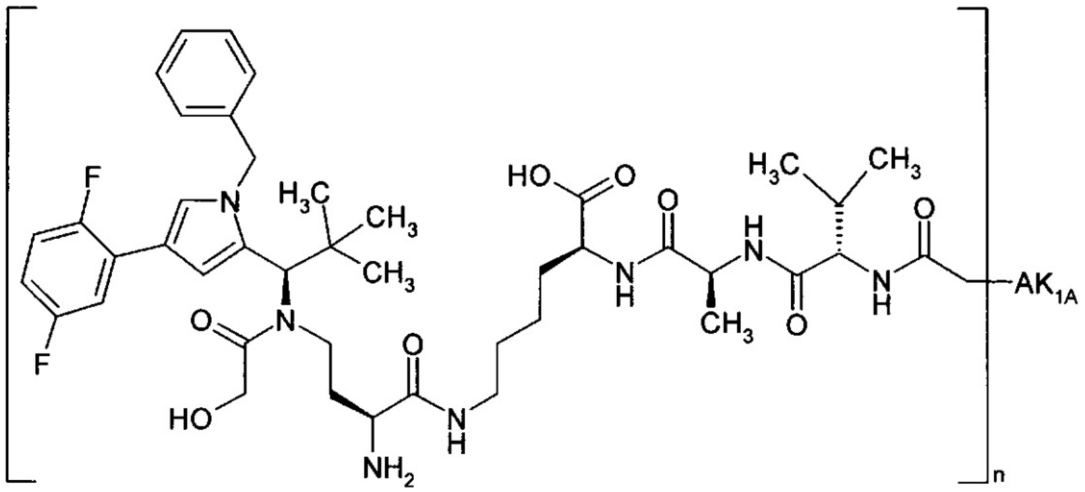


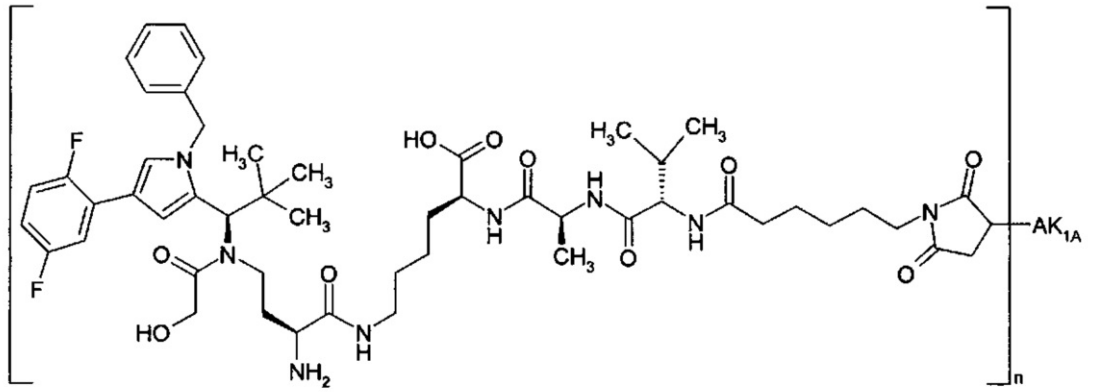


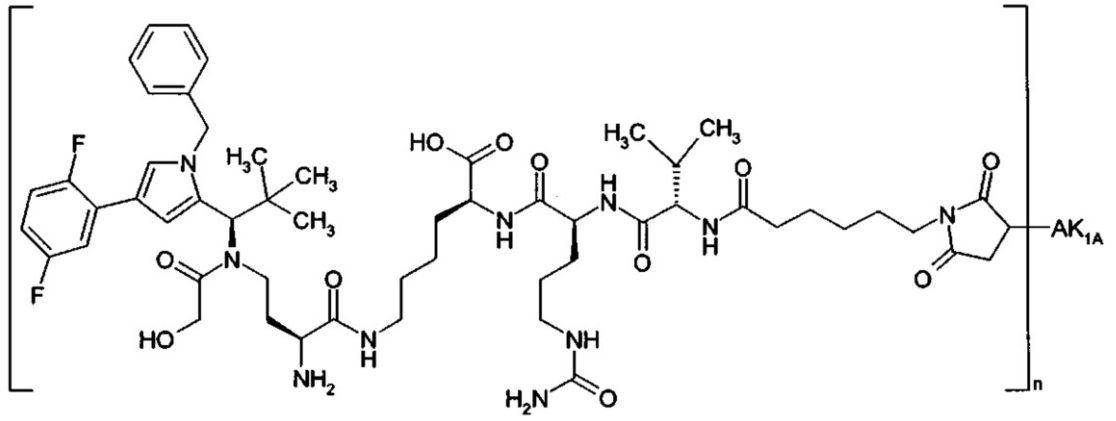


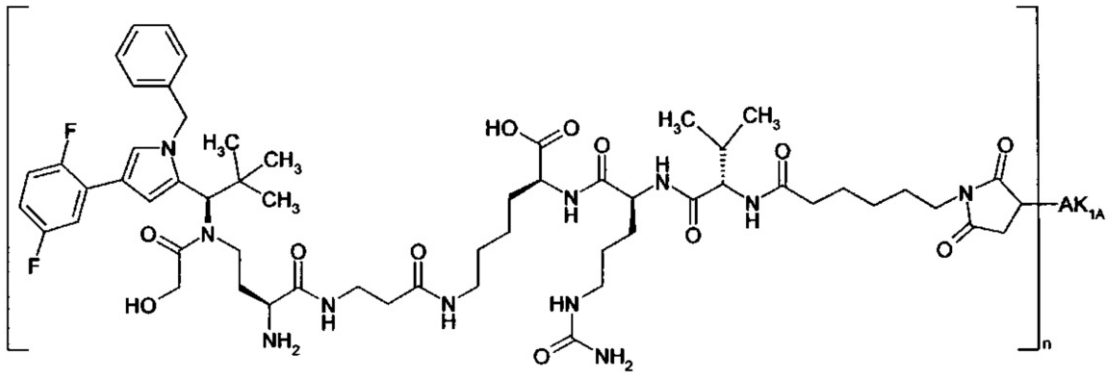


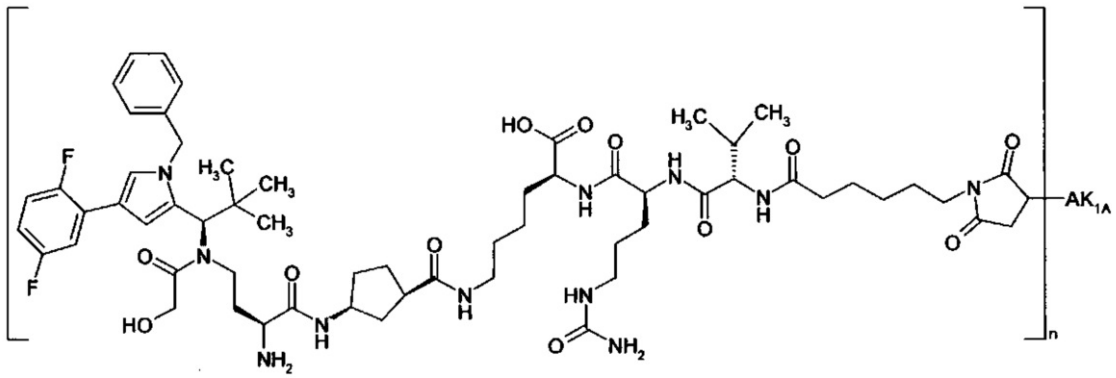


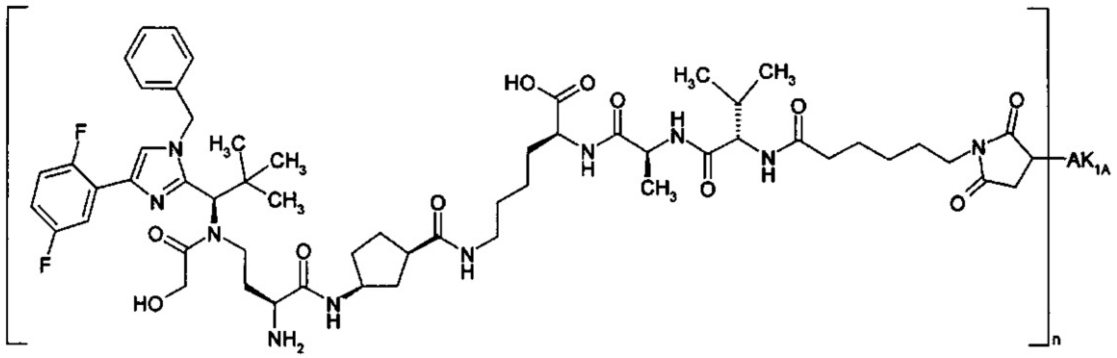


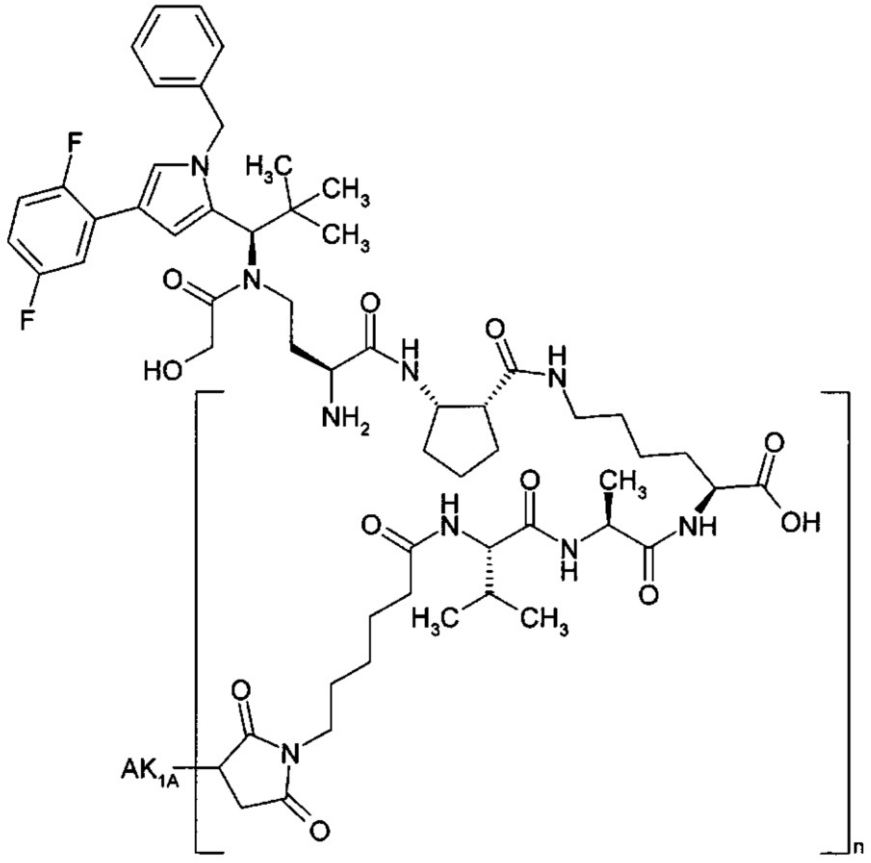


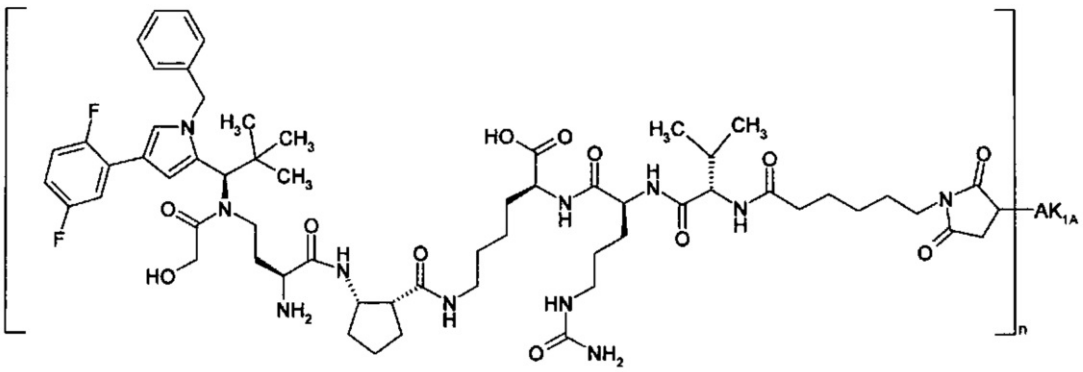


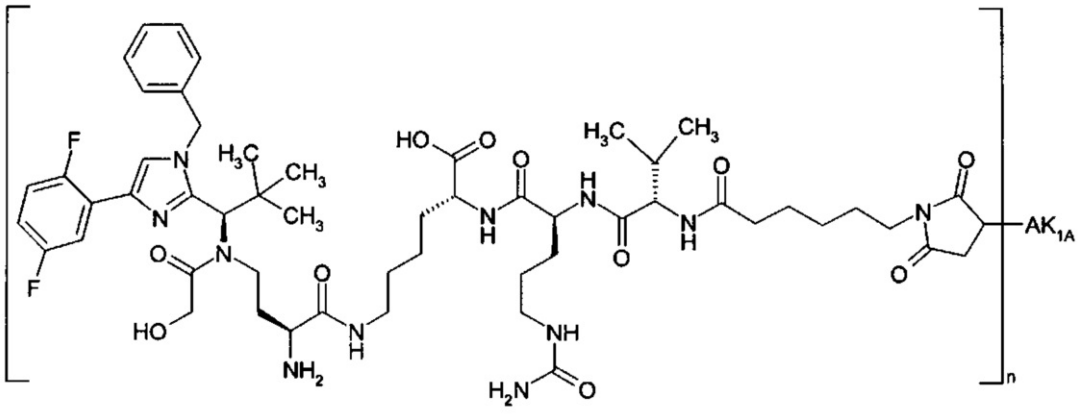


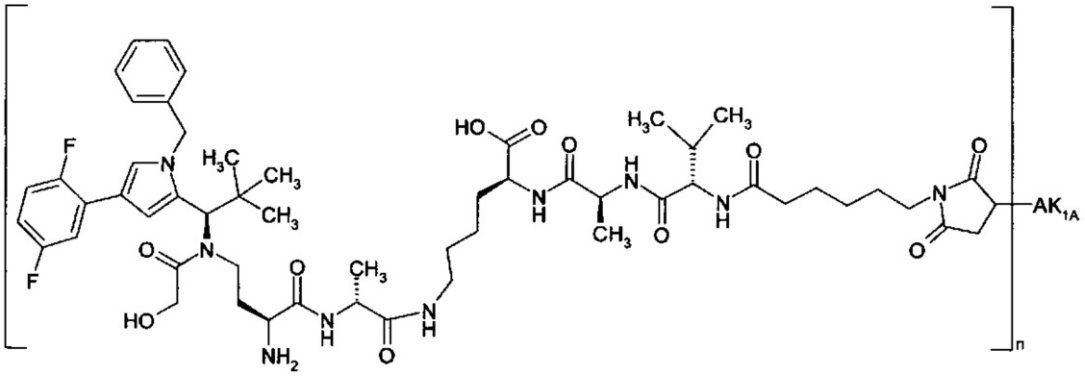


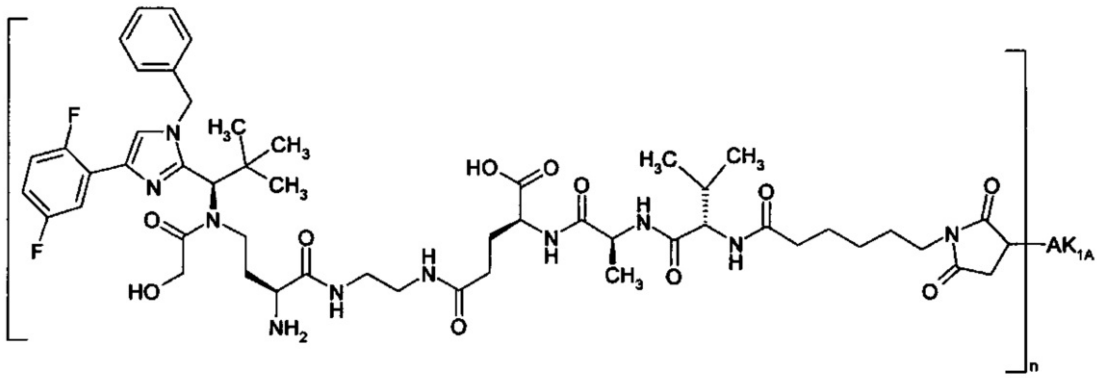


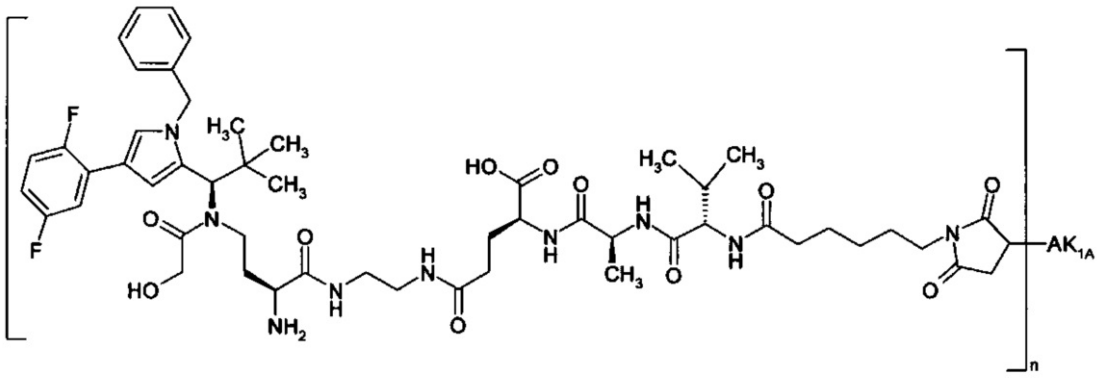


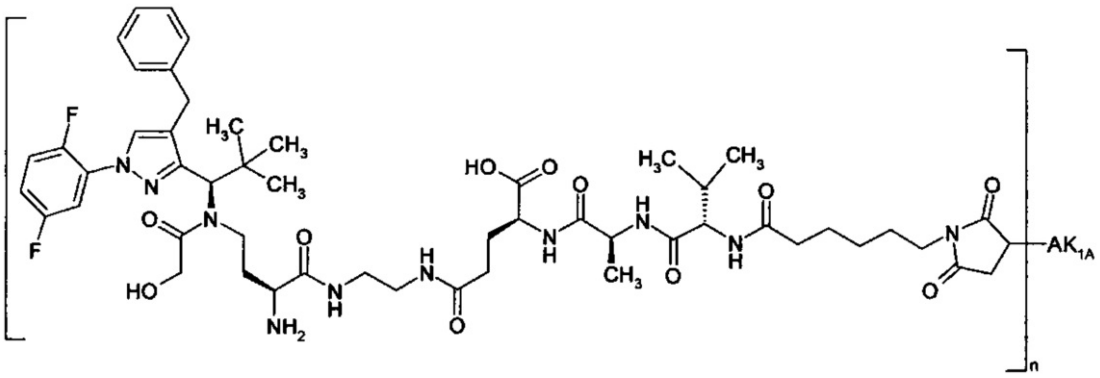


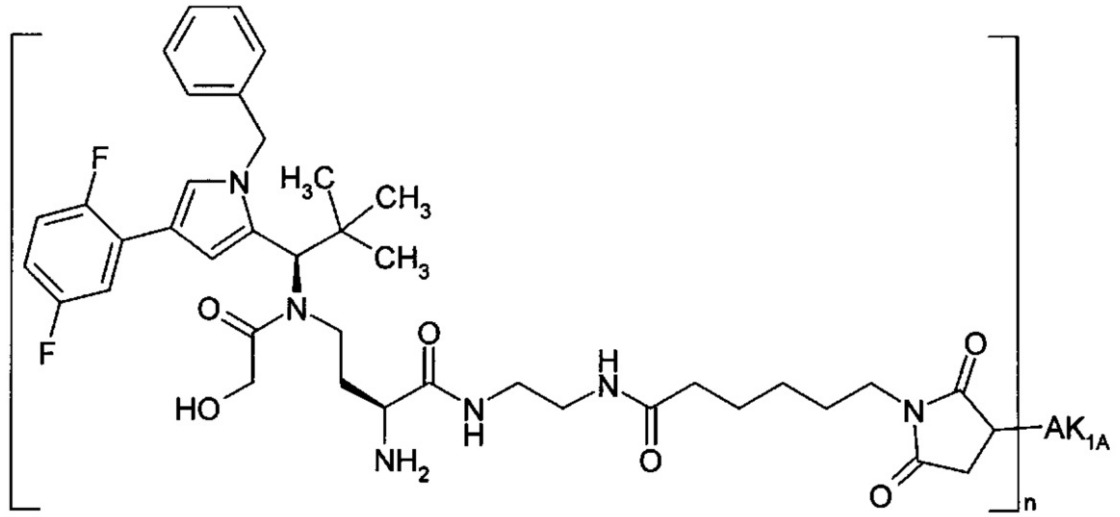


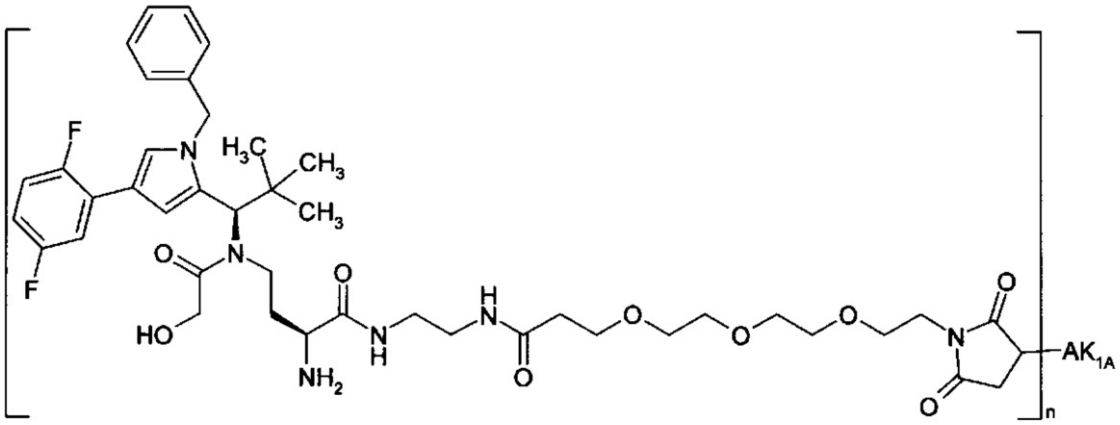


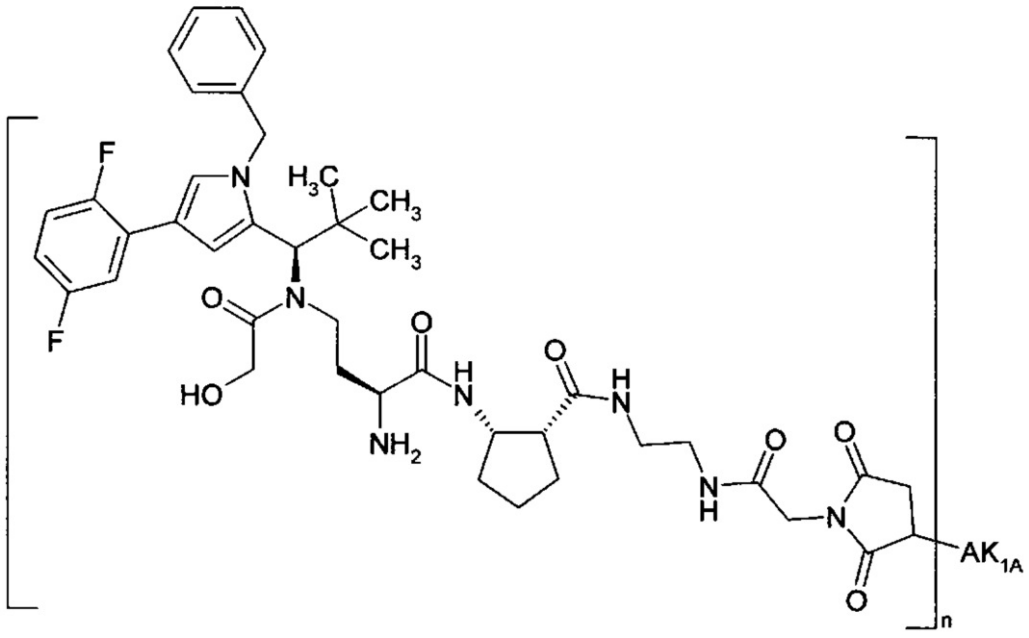


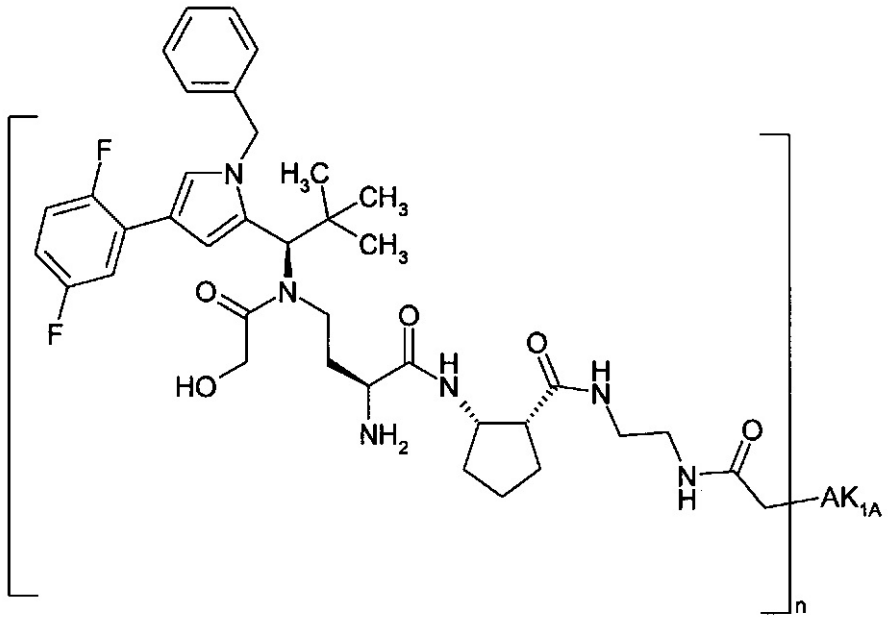


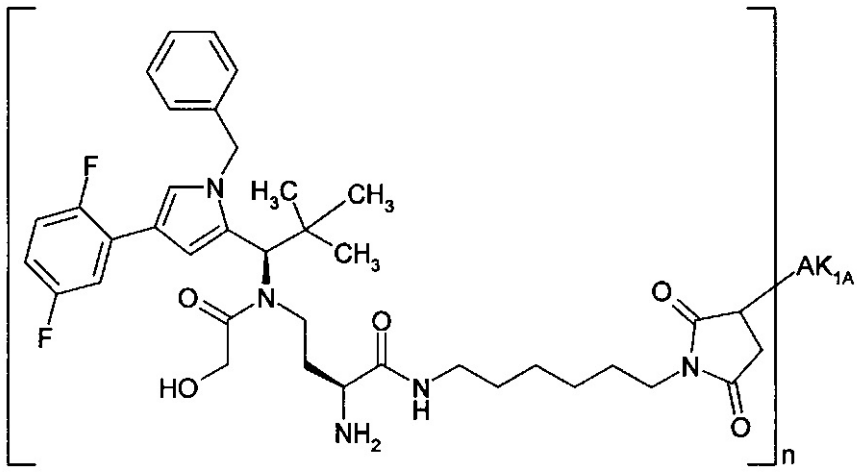


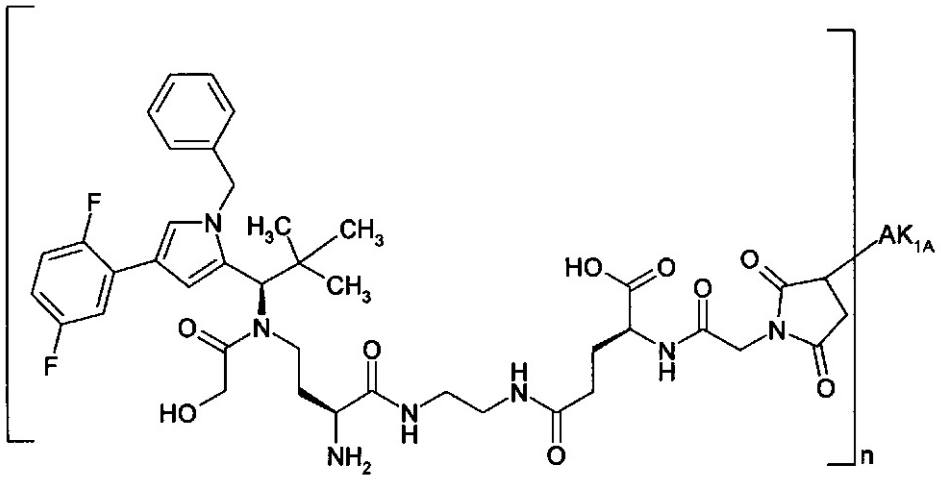


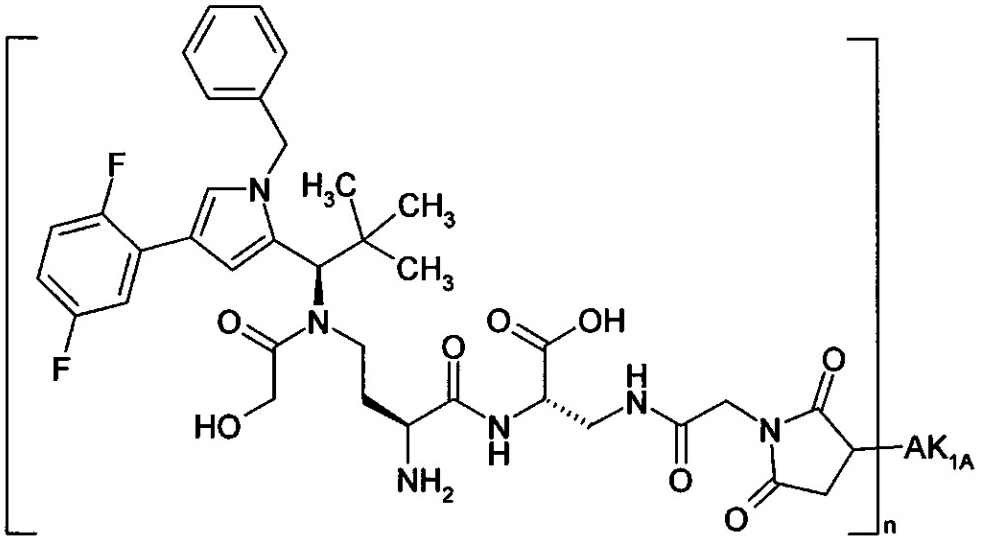


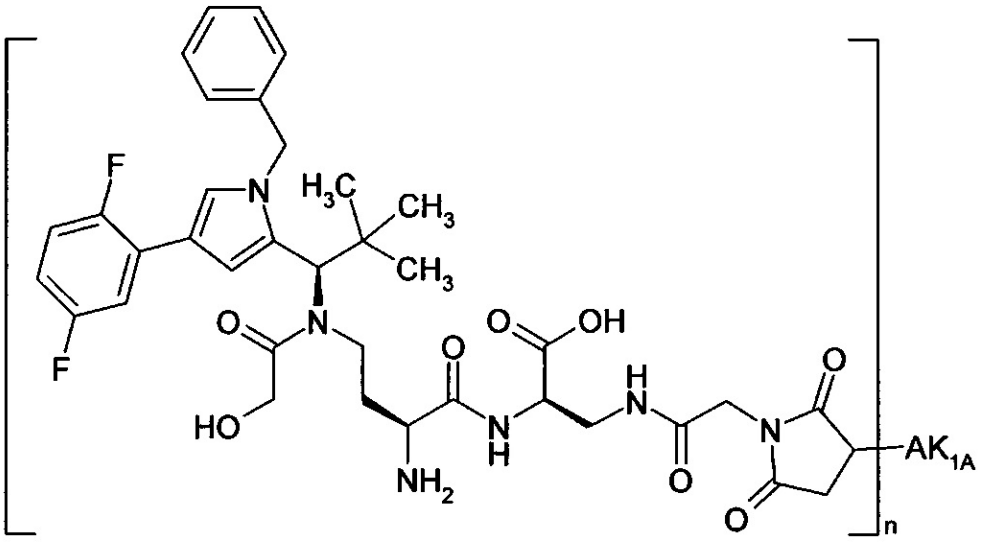


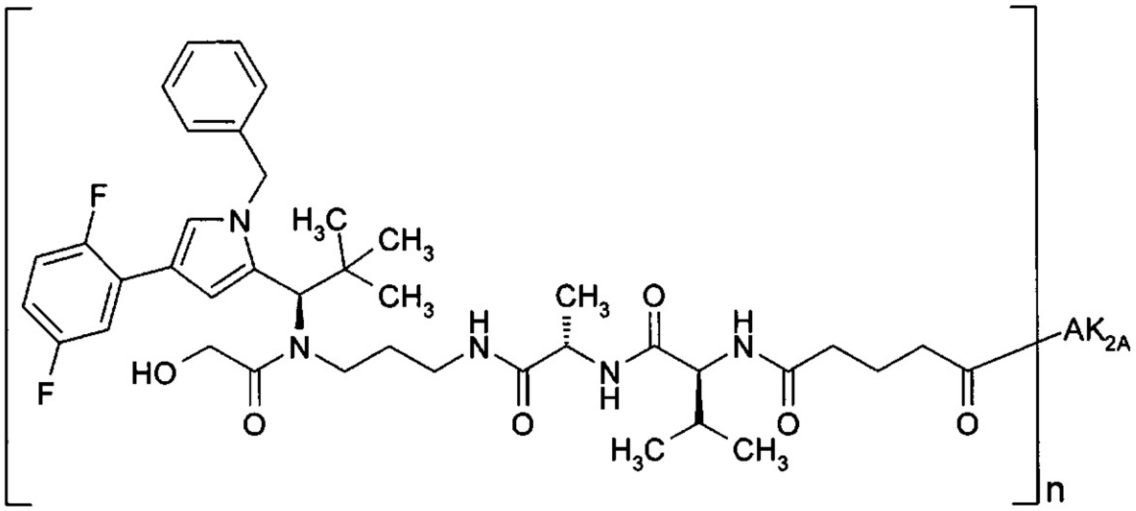


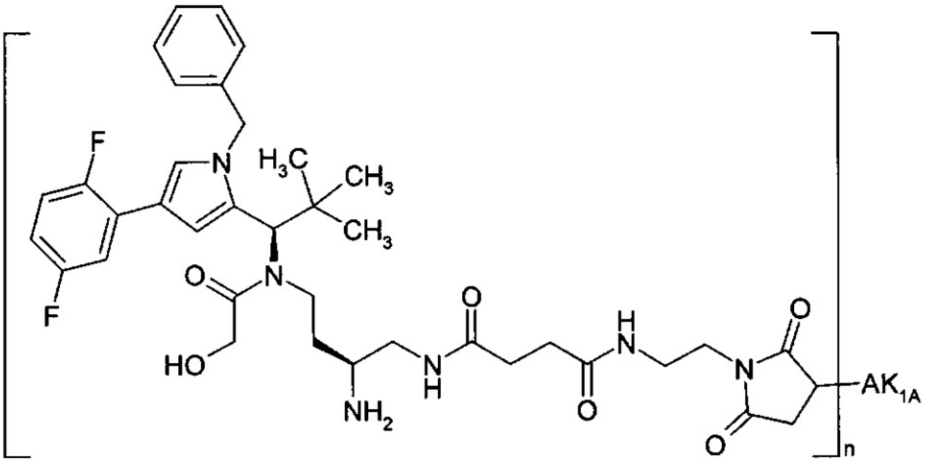


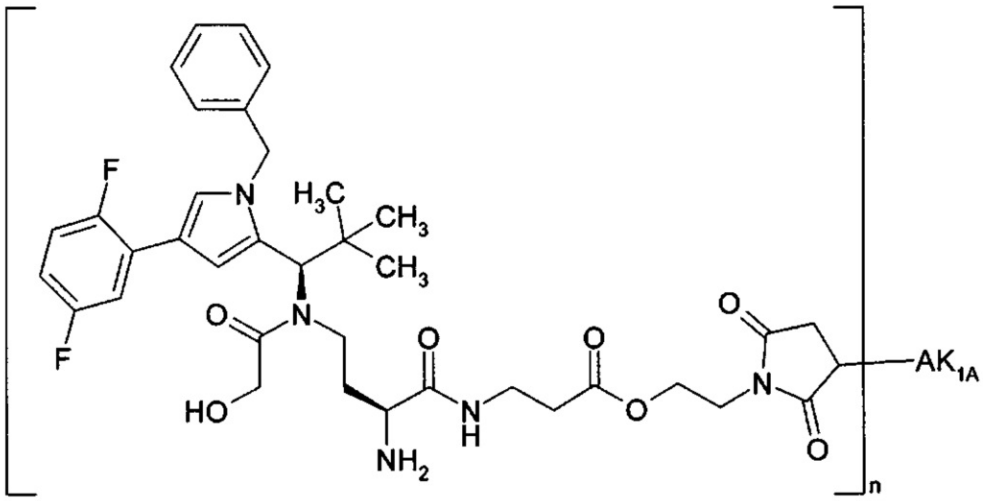


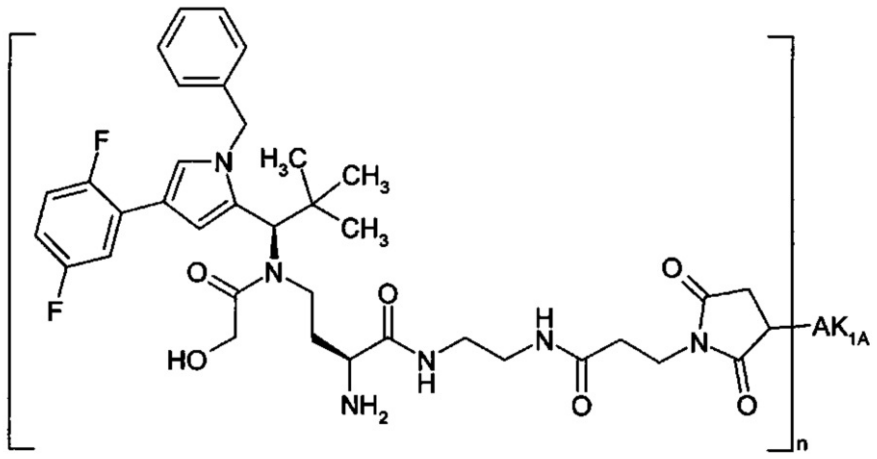

F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
O
OH
HO
NH2
N
H
H
N
O
N
O
O
AK1A
n

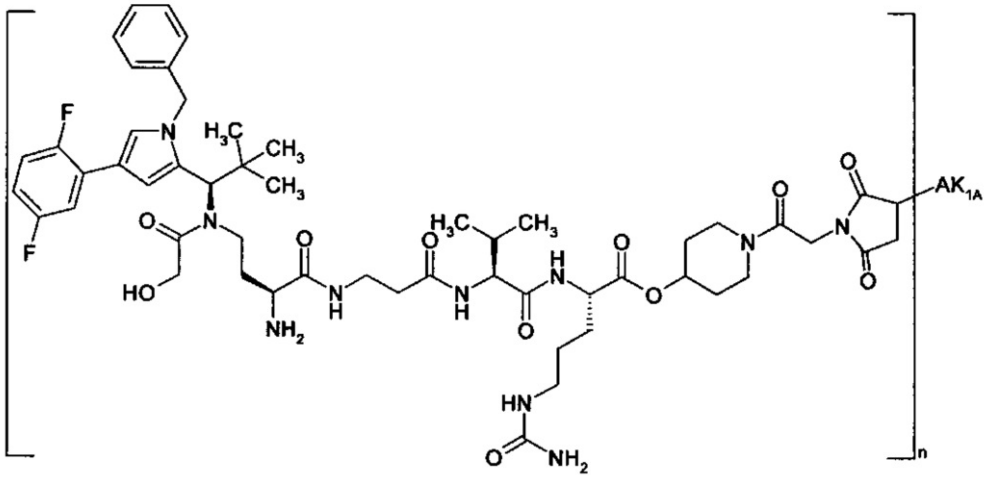

F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
O
OH
HO
NH2
N
H
H
N
O
N
O
O
AK1A
n

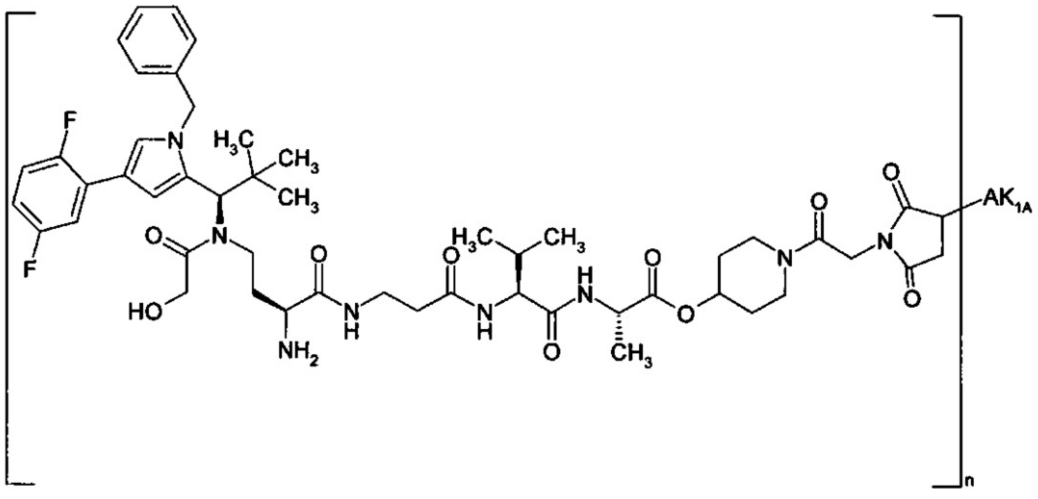


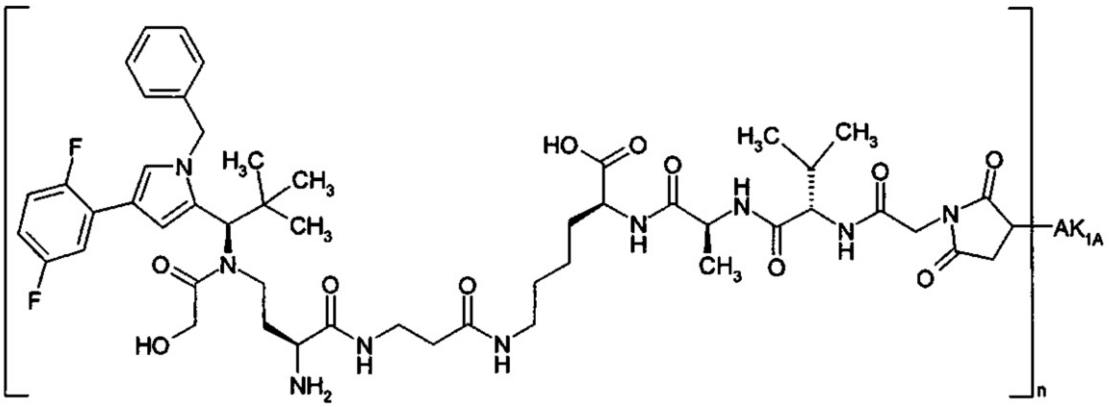


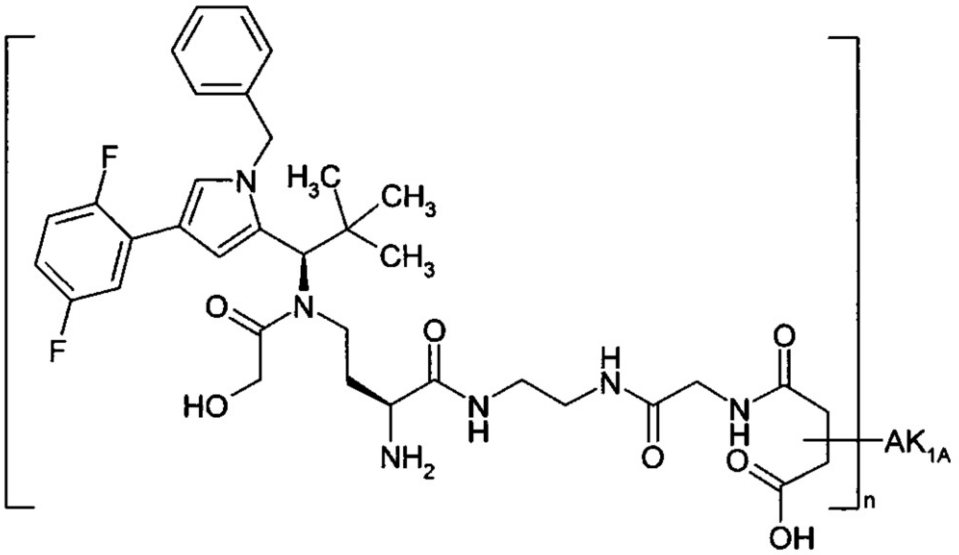


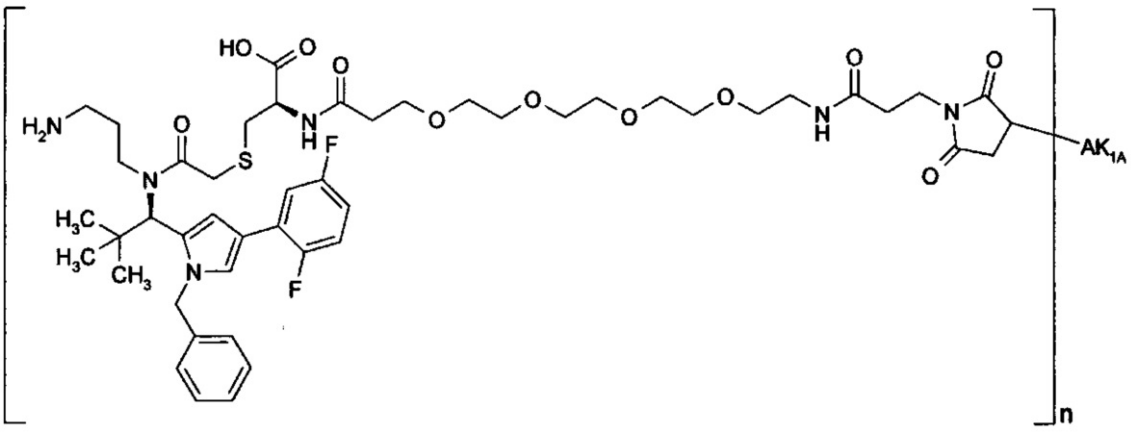


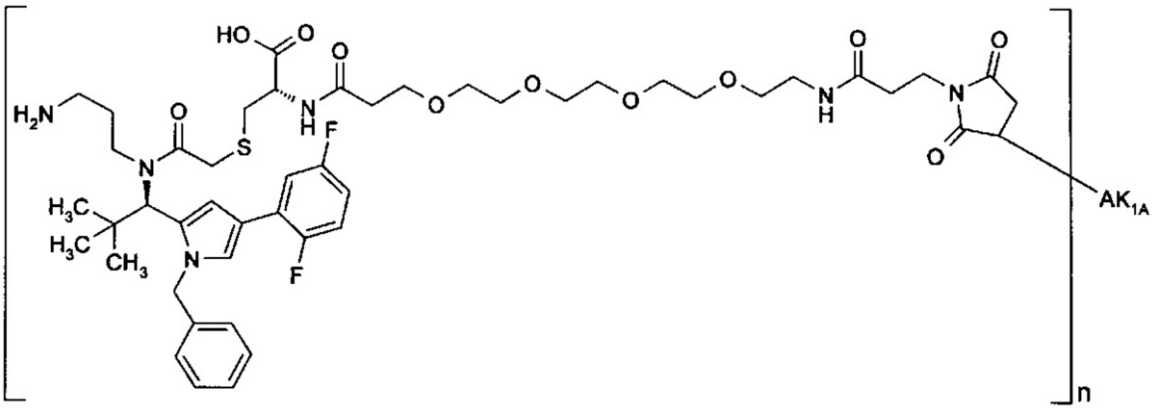


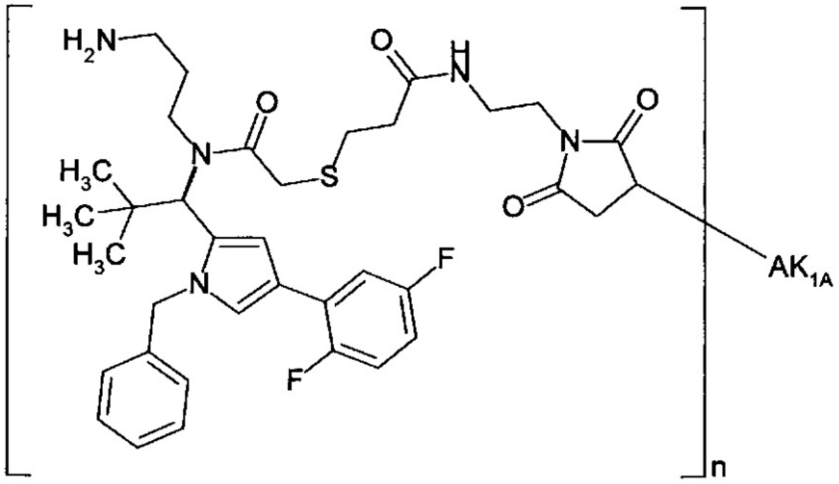


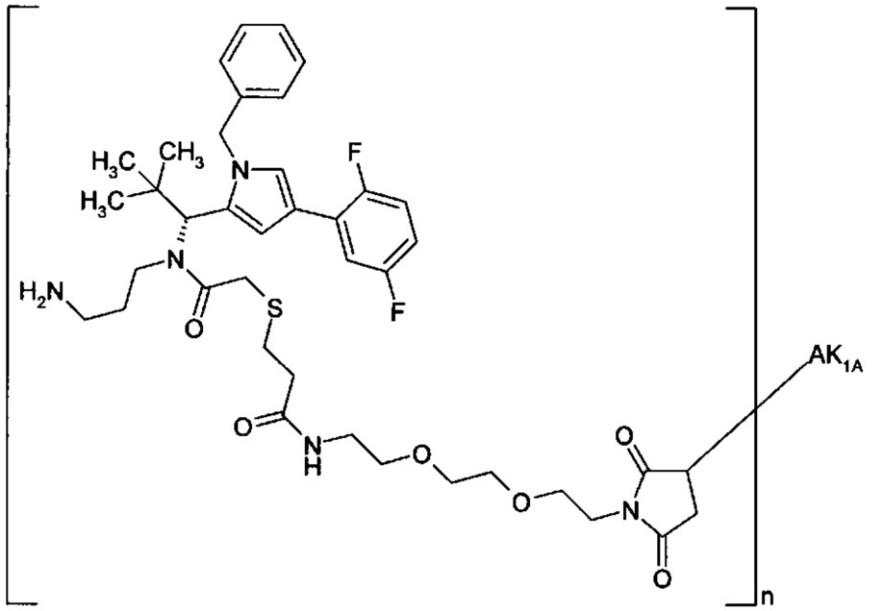


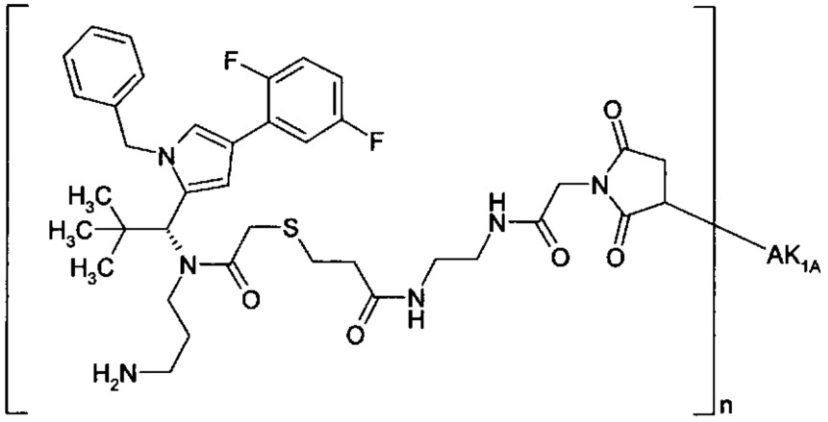


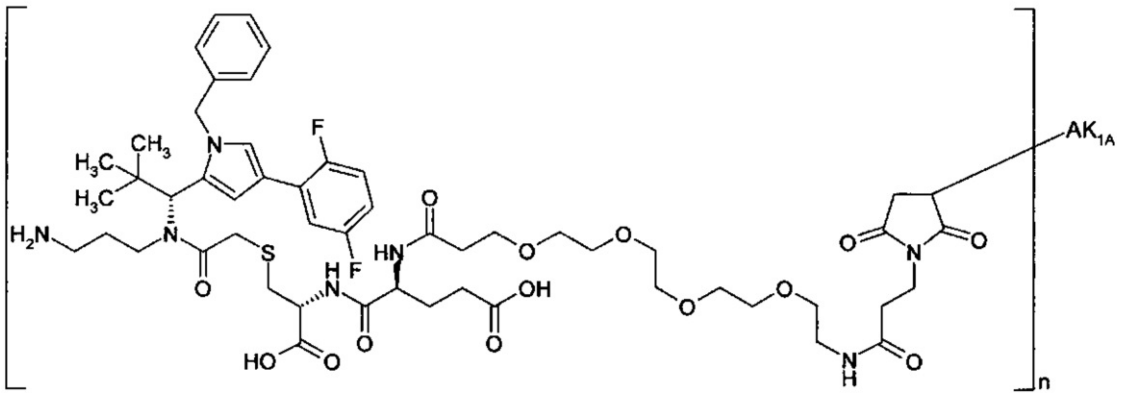


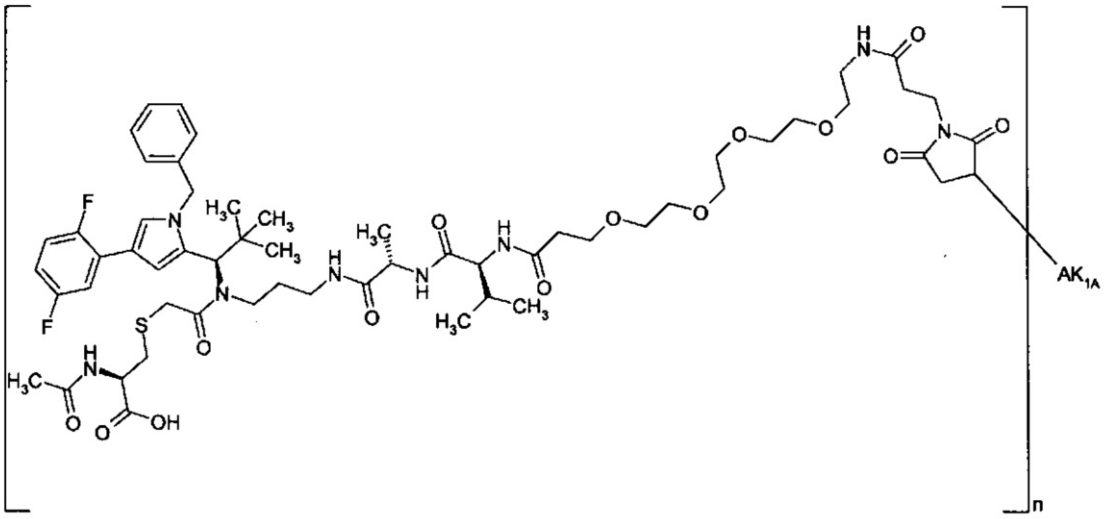


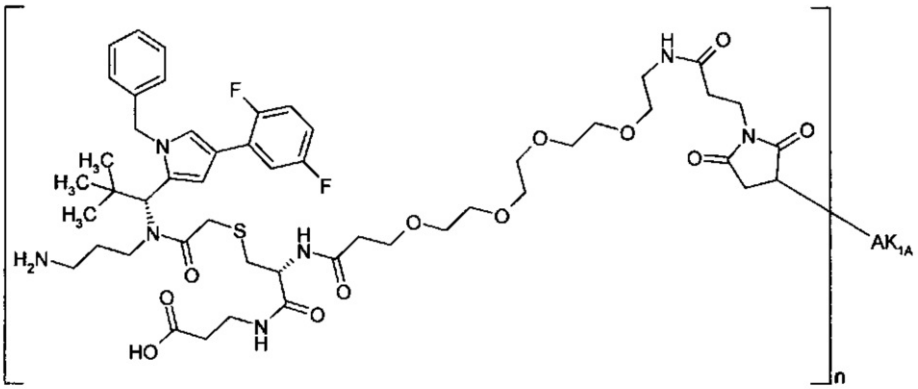


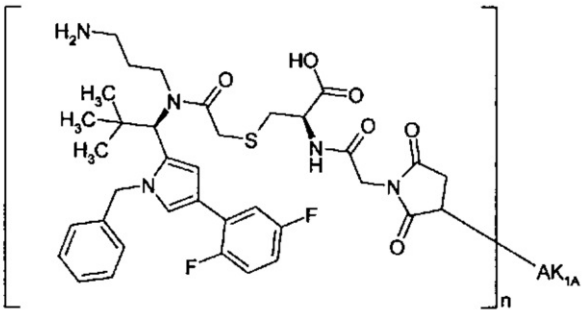


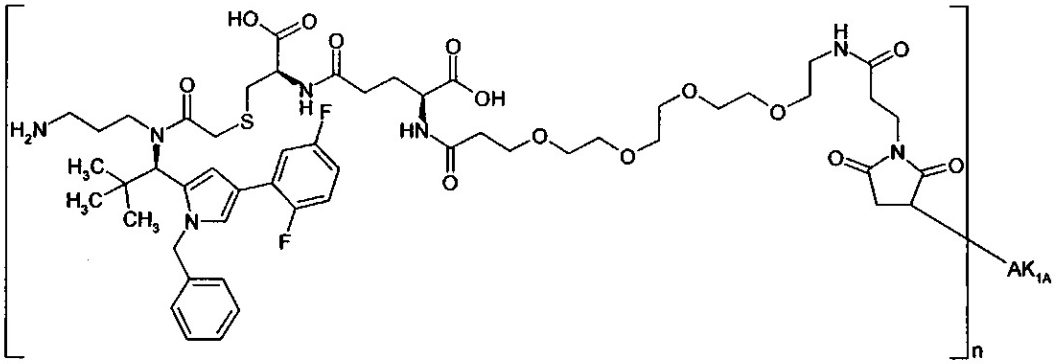


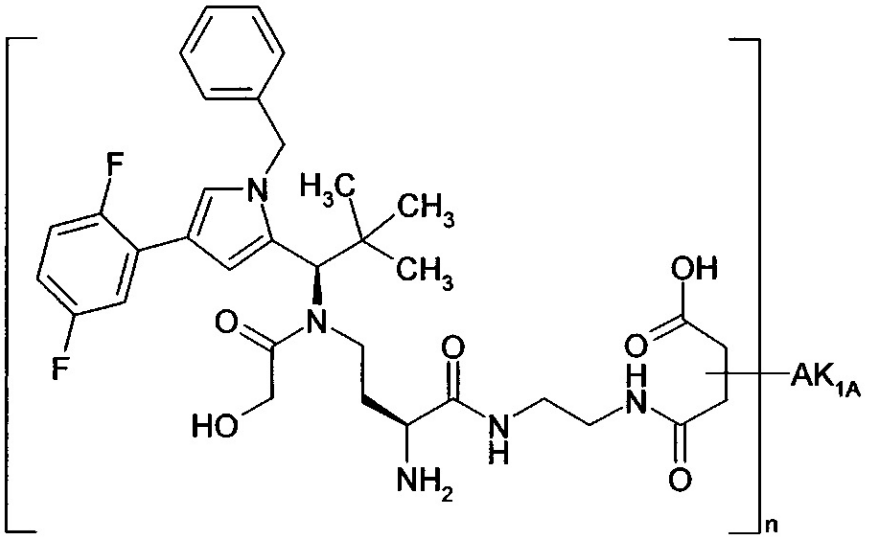


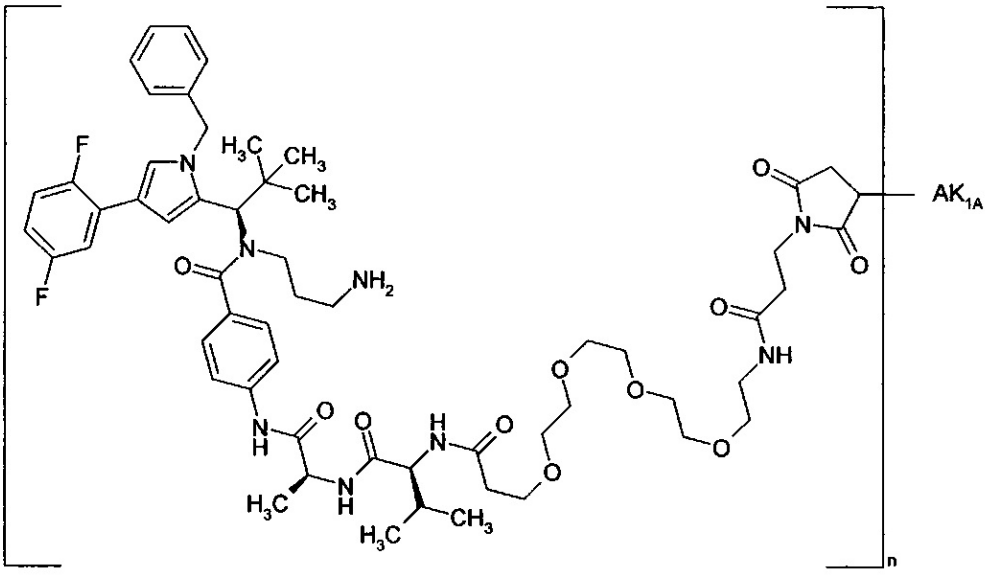


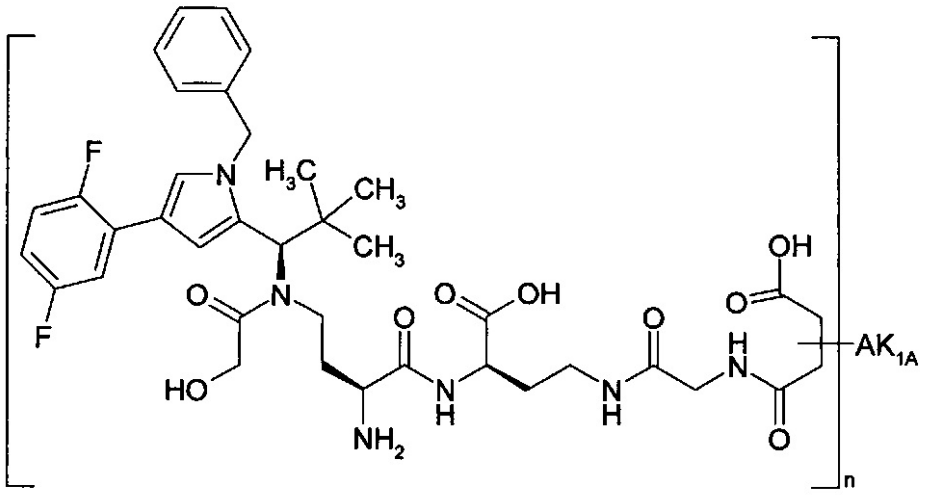


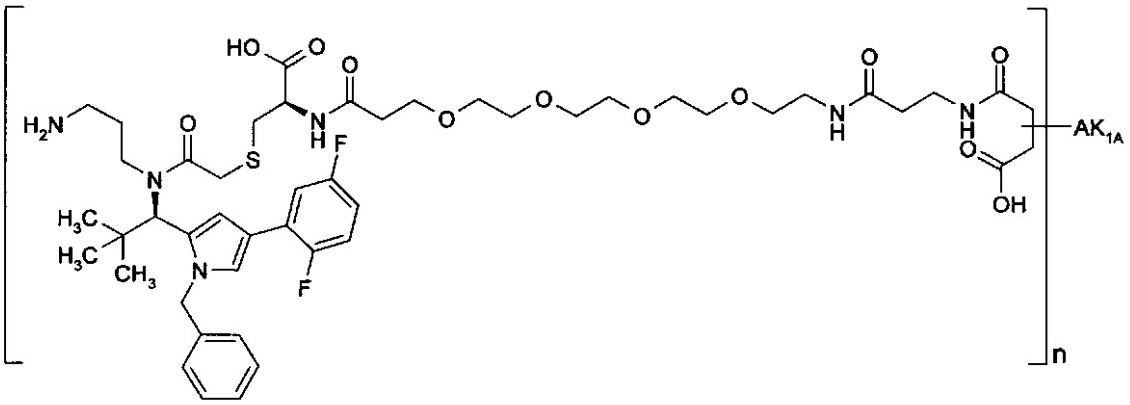


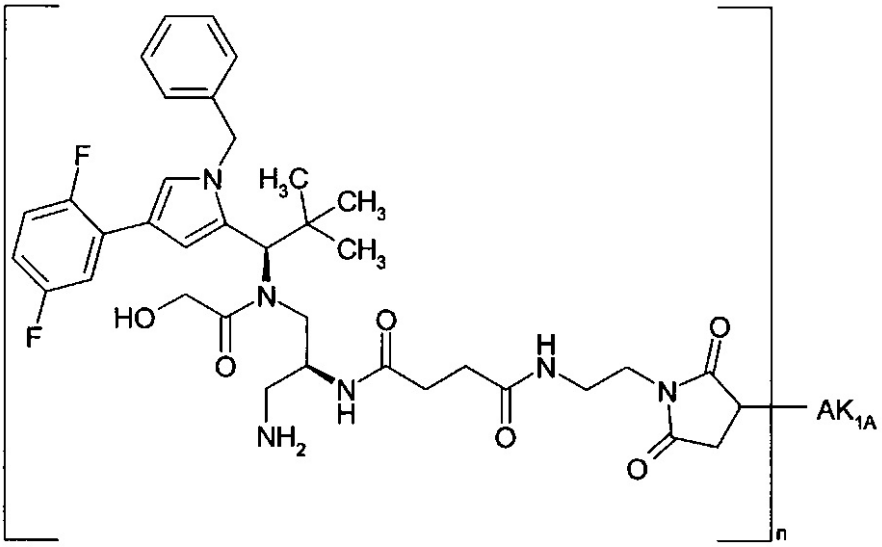


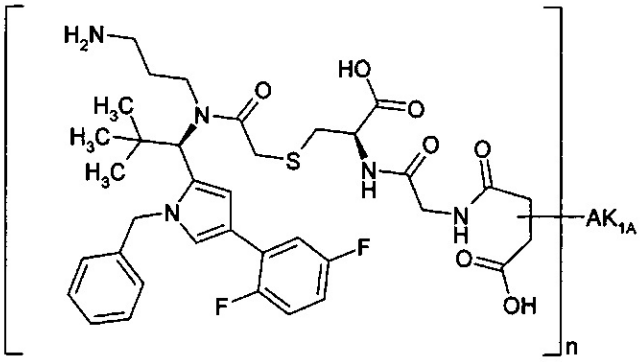


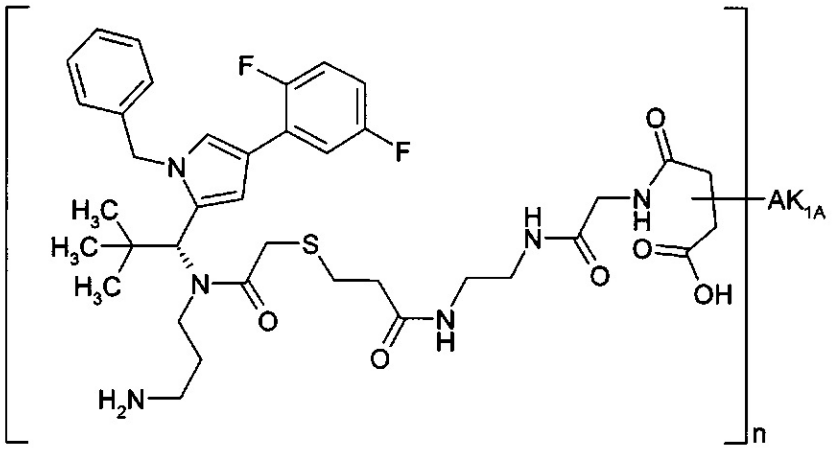


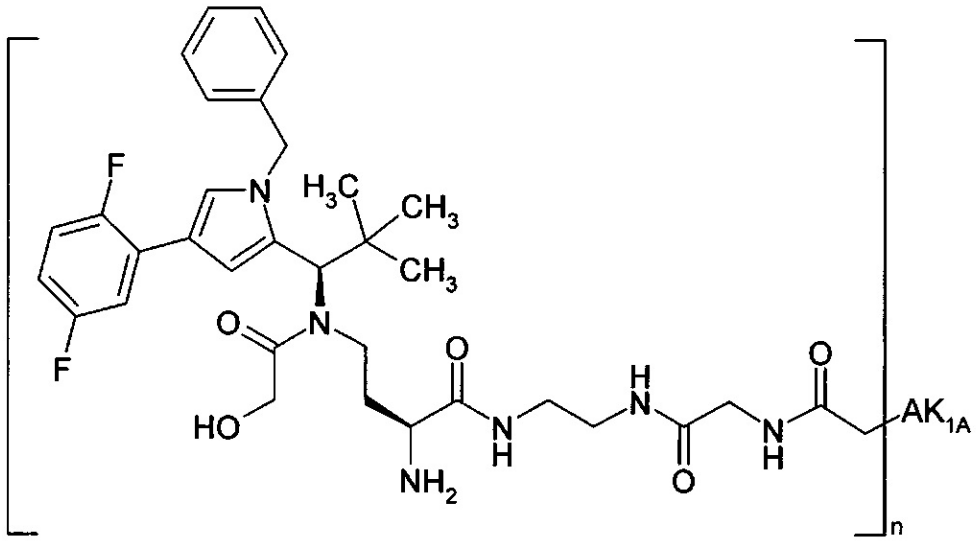

F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
O
OH
HO
O
NH2
N
H
O
OH
N
H
O
O
AK1A
n

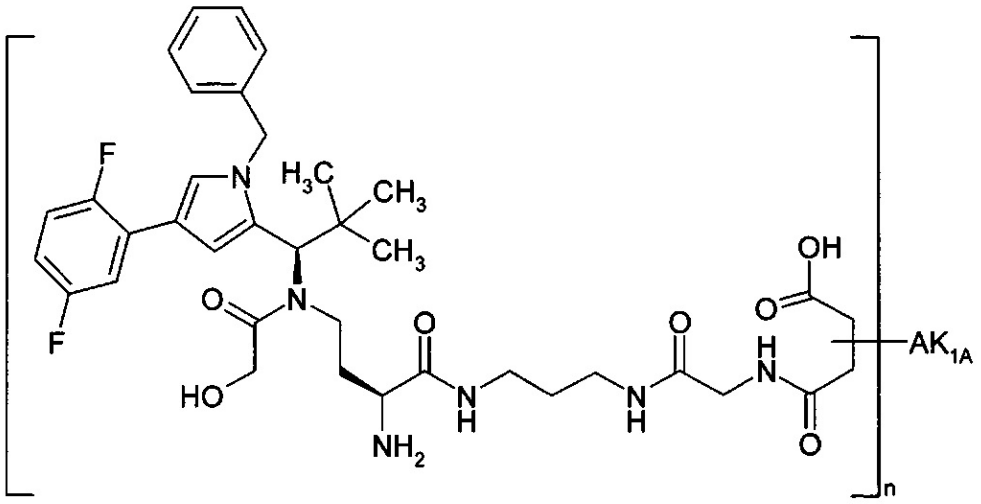

HO
O
H2N
O
N
S
N
H
O
O
O
O
O
N
H
O
N
H
O
AK1A
OH
F
H3C
H3C
CH3
N
F
n

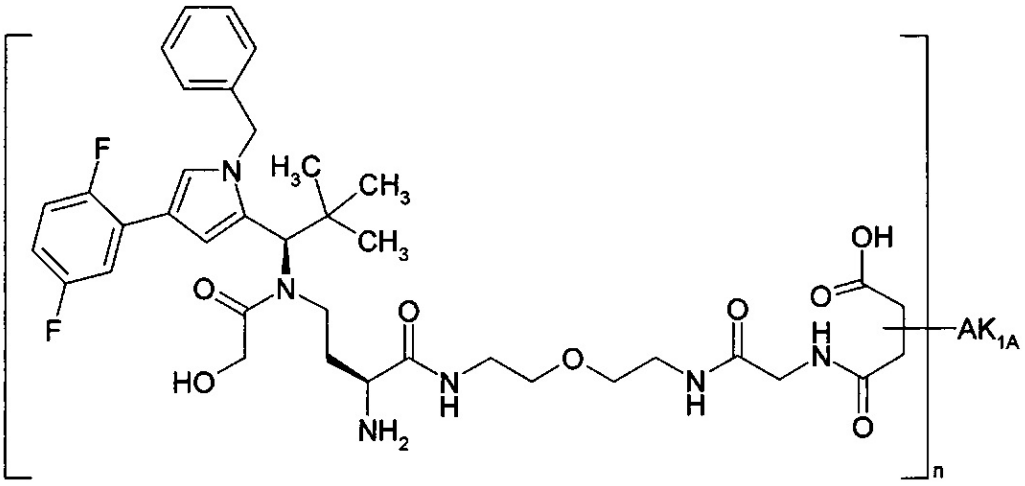

F
N
H3C
CH3
CH3
F
HO
O
N
O
NH2
N
H
O
H
N
O
N
O
O
AK1A
n

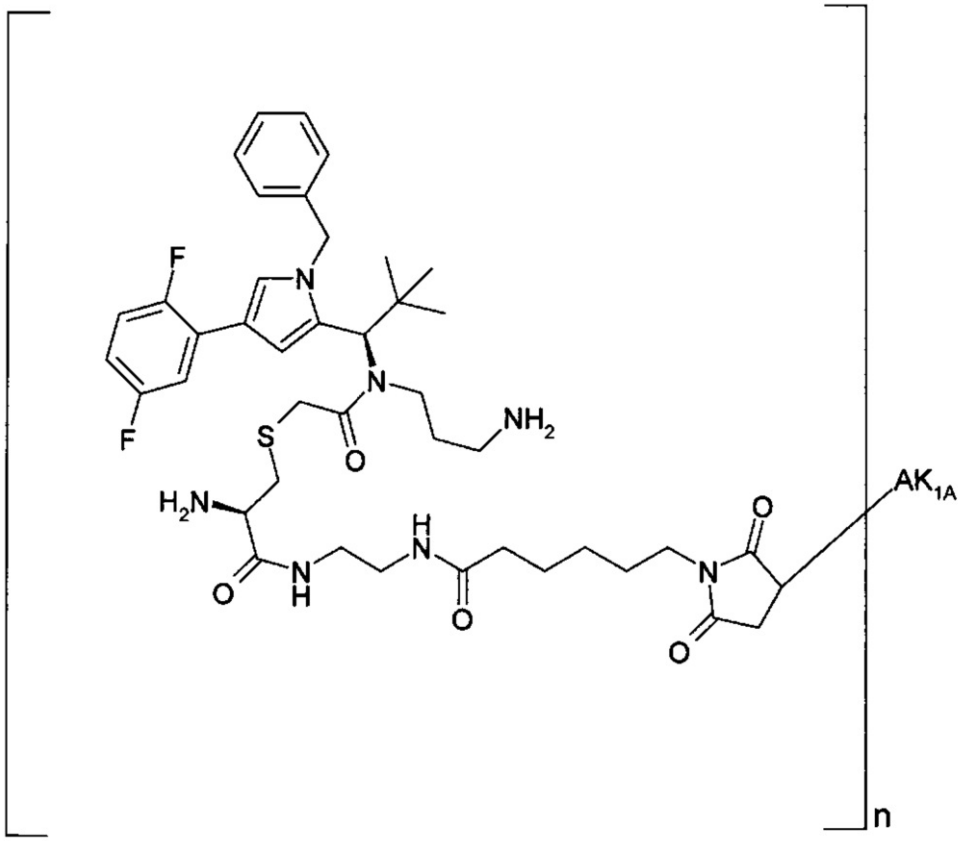


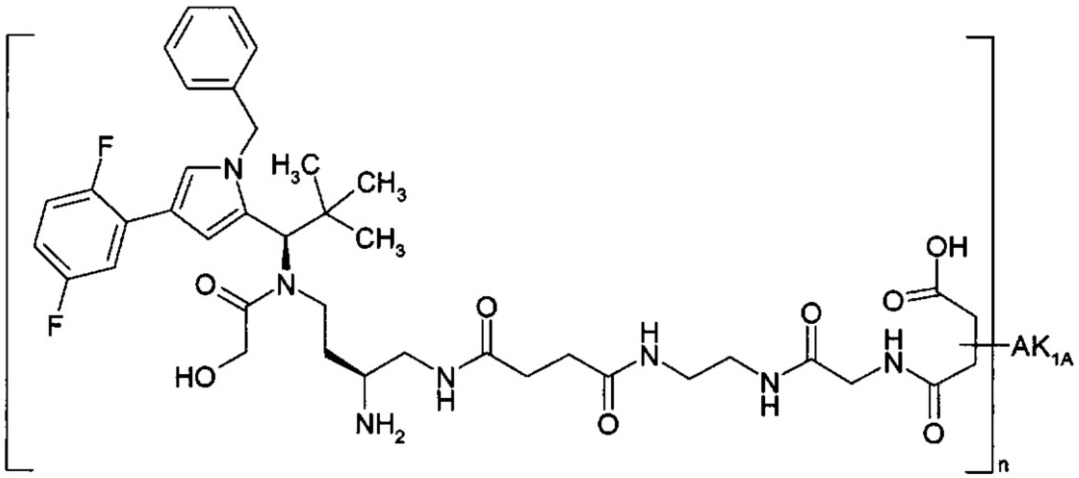


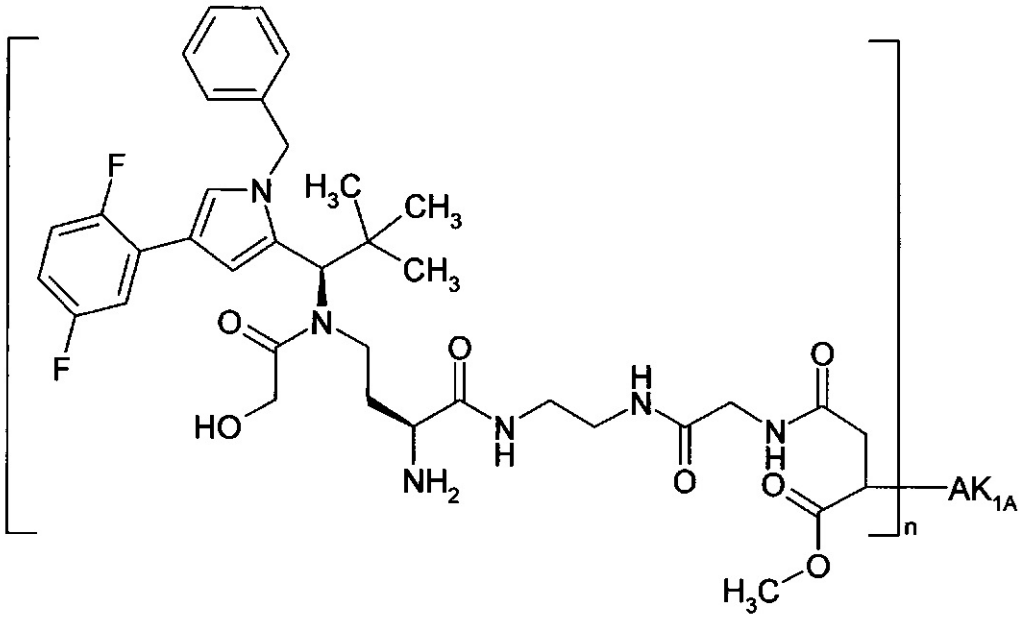


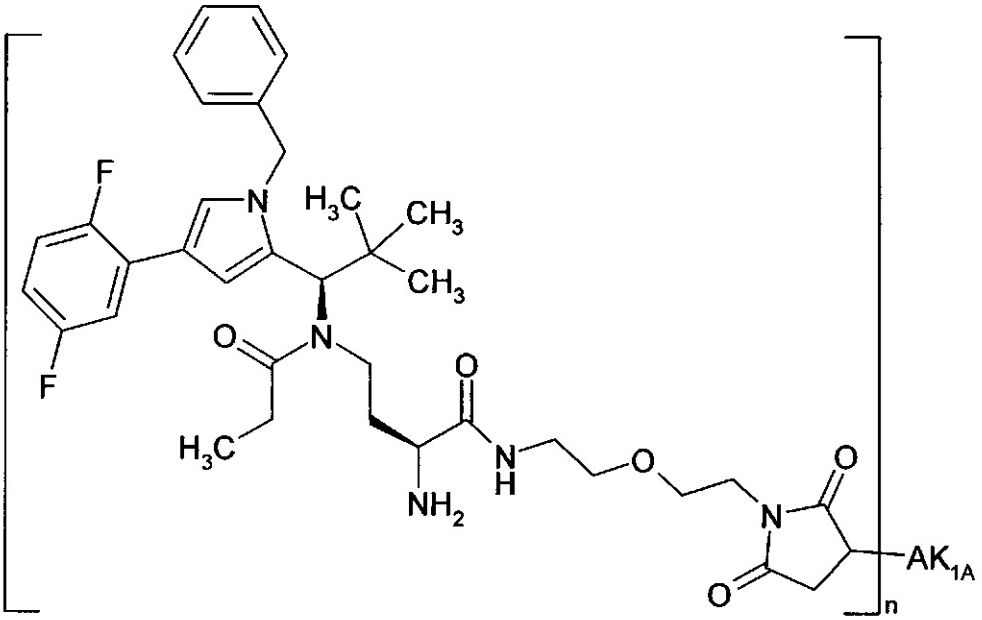

F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
O
HO
NH2
N
H
N
H
O
O
H
N
O
OH
O
AK1A
n

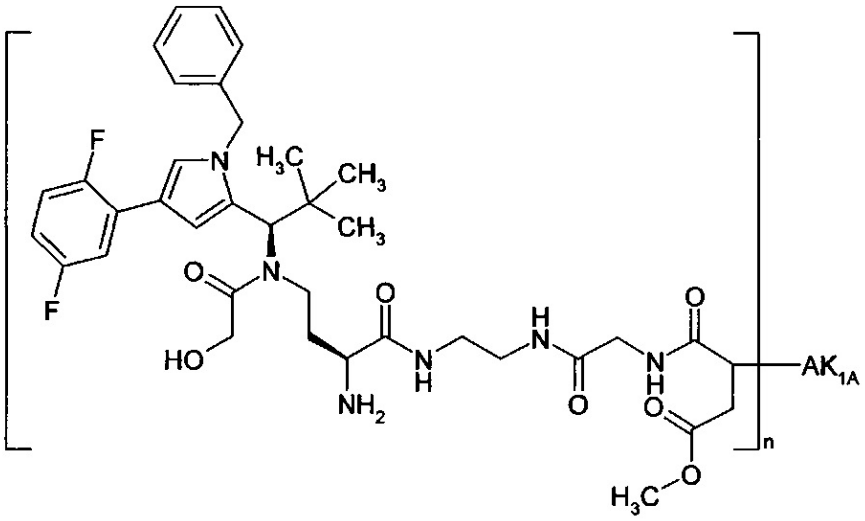

F
N
H3C
CH3
CH3
F
O
N
O
HO
NH2
N
H
O
N
H
O
O
H
N
O
OH
O
AK1A
n

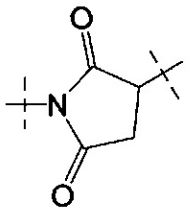




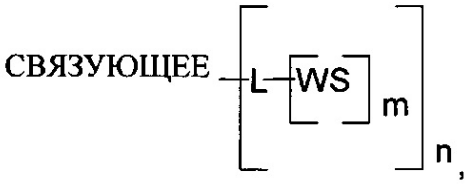

F
F
N
H3C
CH3
CH3
O
N
HO
O
NH2
N
H
H
N
O
N
H
O
O
O
AK1A
n
H3C
O


F
F
N
H3C
CH3
CH3
O
N
H3C
O
NH2
N
H
O
O
N
O
O
AK1A
n

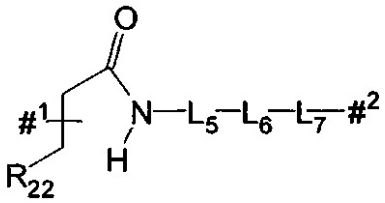


причем ADC, если связывается через группу  с антителом, вместо этой группы также может быть связано с антителом по меньшей мере частично в форме гидролизованных сукцинамидов с открытой цепью.

72. Связующее-активное соединение следующей общей формулы:



в которой СВЯЗУЮЩЕЕ представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, L представляет собой линкер, WS представляет собой активное соединение, которое является ингибитором кинезинового белка веретена, m равно числу от 1 до 2, n равно числу от 1 до 50, причем L имеет следующую структуру:



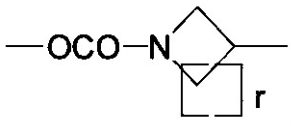
Формула A,

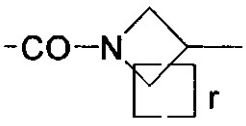
где #[1] обозначает точку присоединения к атому серы связующего, #[2] обозначает точку присоединения к активному соединению и R^{22} представляет собой COOH, COOR, COR (где R в каждом случае представляет собой C1-3-алкил), $CONH_2$, Br,

L_5 представляет собой группу, выбранную из $-(CH_2)_m-(CHR^S)_n-(OCH_2CH_2)_o-(X)_p-(CH_2)_q-$, причем m, n, o, p и q независимо друг от друга имеют следующие значения: m=

0-10; n=0 или 1; o=0-10; p=0 или 1 и q=0-10, причем m+n+o=1-15, X представляет собой 5- или 6-членный, ароматический или неароматический гетеро- или гомоцикл, R^S представляет собой кислотную группу,

L_6 представляет собой группу, выбранную из -CONH-, -OCONH-, -NHCO-, -NHCOO-,



или


, причем r равно 1, 2 или 3,

L_7 представляет собой простую связь или группу, выбранную из неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая имеет от 1 до 100 атомов углерода, из ариленовых групп, и/или неразветвленных, и/или разветвленных, и/или циклических алкиленовых групп, которая может прерываться один или более раз одной или более группами из -O-, -S-, -SO-, SO_2, $-NR^y-$, $-NR^yCO-$, $-C(NH)NR^y-$, $-CONR^y-$, $-NR^yNR^y-$, -SO2NR^yNR^y-, $-CONR^yNR^y-$ (причем R^y представляет собой H, фенил, C_1-C_{10}-алкил, C_2-C_{10}-алкенил или C_2-C_{10}-алкинил, каждый из которых может быть замещен заместителем $NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид или сульфоновая кислота), -CO-, $-CR^x$=N-O- (причем Rx представляет собой H, C_1-C_3-алкил или фенил) и/или 3-10-членного ароматического или неароматического гетероцикла, имеющего до 4 гетероатомов из N, O и S, -SO- или $-SO_2-$, причем углеводородная цепь, включая боковые цепи, если присутствуют, может быть замещена заместителем $-NHCONH_2$, -COOH, -OH, $-NH_2$, NH-$CNNH_2$, сульфонамид, сульфон, сульфоксид, или сульфоновая кислота.

73. Конъюгат по п. 71, причем антитело представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

74. Конъюгат по п. 73, причем антитело представляет собой анти-HER2 антитело, анти-EGFR антитело, анти-TWEAKR антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

75. Конъюгат по п. 74, причем анти-TWEAKR антитело специфически связывается с аминокислотой D в положении 47 (D47) в TWEAKR (SEQ ID NO: 169), предпочтительно анти-TWEAKR антитела TPP-2090.

1

1

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Bayer Pharma AG

<120> КОНЪЮГАТЫ СВЯЗУЮЩЕГО (ADC) С ИНГИБИТОРАМИ KSP

<130> 173 506

<160> 241

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 1

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

<210> 2
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 2

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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
```

2

```
        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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 3
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 4
Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 5
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe Ile Thr
1 5 10

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 6
Pro Tyr Pro Met Ile
1 5

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 7
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 8
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 9
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 10
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 10
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120
```

<210> 11
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 11

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

<210> 12
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 12

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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
```

5

```
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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 13
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 14
Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 15

6

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe Ile Thr
1 5 10

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 16
Pro Tyr Pro Met Ile
1 5

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 17
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 18
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 19
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 20
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

7

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

<210> 21
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 21

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

<210> 22
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 22

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 23
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 24
Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 25
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe Ile Thr

9

1 5 10

<210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 26
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 27
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 28
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 29
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 29
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 30
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 30
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

```
                                    10
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 Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120
```

<210> 31
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 31

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

<210> 32
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 32

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 33
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 34
Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 35
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe Ile Thr
1   5   10

<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 36
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 37
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 37
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 38
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 39
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 40
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120
```

<210> 41
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 41

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

<210> 42
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 42

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 43
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 44
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 45
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gly Ile Thr
1   5   10

15

<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 46
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 47
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 48
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 49
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gly
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 50
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 50
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His 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

16

85 90 95
Ala Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 51
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 51
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Gly
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 52
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 52
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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

17

```
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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 53
```
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1               5                   10
```

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 54
```
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1               5
```

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 55
```
Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Gly Ile Thr
1               5                   10
```

<210> 56

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 56
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 57
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 58
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 58
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 59
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 59
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Gly
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 60
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 60
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120
```

<210> 61
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 61

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

<210> 62
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 62

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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
```

20

```
                                                20
                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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 63
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 64
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 65
Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Gly Ile Thr
1   5   10

<210> 66
<211> 5

<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 66
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 67
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 68
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 68
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 69
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 69
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 70
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 70
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 71
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 71
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 72
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 72
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu 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 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
Thr Leu 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 Phe Leu Tyr 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> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 73
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 74
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 75
Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Gly Ile Thr
1   5   10

<210> 76
<211> 5
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 76
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 77
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 78
Gly Gly Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 79
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 79
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 80
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 80
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

25

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 81
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 81
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Gly Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Phe Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 82
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 82
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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

26

```
            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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 83
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 83
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 84
Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 85
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe Ile Thr
1   5   10

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 86
Pro Tyr Pro Met Ile
1 5

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 87
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 88
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 89
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 89
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Gly Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Phe Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 90
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 90
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 91
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 91
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 92
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 92
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 93
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 94
Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 95
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Gly Ile Thr
1   5   10

<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 96
Pro Tyr Pro Met Met
1 5

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 97
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 98
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 99
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 99
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 100
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 100
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 101
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 101
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Gly Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 102
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 102
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 103
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 104
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 104
Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 105
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Gly Ile Thr
1   5   10

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 106

```
Pro Tyr Pro Met Met
1               5

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 107
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15
Gly


<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 108
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1               5                   10

<210> 109
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 109
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1               5                   10                  15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
            20                  25                  30
Gly Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65                  70                  75                  80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
                85                  90                  95
Pro Gly Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 110
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120
```

<210> 111
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 111
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Phe Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 112
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 112
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 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
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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 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> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 113
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1   5   10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 114
Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 115
Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Phe Ile Thr
1   5   10

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 116
Pro Tyr Pro Met Met

1 5

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 117
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 118
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 119
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 119
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser
85 90 95
Pro Phe Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 120
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 120
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
20 25 30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 121

<211> 218
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 121
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 Asn Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser 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> 122
<211> 450
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 122
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Arg Pro Gly Val
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Tyr Tyr Gly Asn Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser
115 120 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val
130 135 140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu
145 150 155 160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr
180 185 190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr

```
    210                 215                 220
Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
            260                 265                 270
Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
        275                 280                 285
His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
    370                 375                 380
Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
385                 390                 395                 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
                405                 410                 415
Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
            420                 425                 430
His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
        435                 440                 445
Pro Gly
    450

<210> 123
<211> 218
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 123
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1                   5                   10                  15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Ser Tyr Ser Tyr Met Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
                85                  90                  95
Glu Ile 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> 124
<211> 448
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 124
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Lys Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asn Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Gly Gly Phe Ala Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
180 185 190
Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205
Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
245 250 255
Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
260 265 270
Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
275 280 285
Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
290 295 300
Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350
Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365
Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380
Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415
Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430
Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

<210> 125
<211> 218

<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 125
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 Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly 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> 126
<211> 450
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Val Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Tyr Tyr Gly Asn Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu 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 Leu Leu 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 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 Asp Glu Leu 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
    450
```

<210> 127
<211> 218
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 127

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
    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 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
                85                  90                  95
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 128

<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 128

```
Gln Val Glu 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Thr Gly Tyr Tyr Ala Asp Ala Met Asp Tyr 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 Leu Leu 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 Asp 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 Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        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 Lys Thr Thr 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
Lys
```

<210> 129
<211> 218
<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 129

```
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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Thr Tyr Ser Tyr Met Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
                85                  90                  95
Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg 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> 130
<211> 448
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 130

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

```
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
            260                 265                 270
Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285
Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
    370                 375                 380
Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
                405                 410                 415
Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
            420                 425                 430
Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 131
<211> 218
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 131

```
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 Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Thr Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95
Glu Leu Pro Trp 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> 132
<211> 451

<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 132
Gln Val Ser Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Arg Gly Pro Asp Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
115 120 125
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
130 135 140
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
180 185 190
Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His
195 200 205
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
210 215 220
Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
245 250 255
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
275 280 285
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
305 310 315 320
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro
325 330 335
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
355 360 365
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
370 375 380
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
405 410 415
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
420 425 430
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
435 440 445
Thr Pro Gly
450

<210> 133
<211> 282
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 133
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser His Gly Ser Ser Trp Ser
1 5 10 15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
20 25 30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ser Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
35 40 45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
275 280

<210> 134
<211> 282
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 134
Glu Gln Ala Pro Gly Asn Ala Pro Cys Ser Ser Gly Ser Ser Trp Ser
1 5 10 15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Pro Ala Arg Pro
20 25 30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala His Phe
35 40 45
Arg Met Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 135
<211> 282
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<400> 135

```
Glu Arg Val Pro Gly Thr Thr Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Pro Ala Arg Pro
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Ser Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 136
<211> 282
<212> PRT
<213> Canis lupus

<400> 136

```
Glu Arg Val Pro Gly Thr Thr Pro Cys Pro Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
```

```
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Thr Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 137
<211> 282
<212> PRT
<213> Mus Musculus

<400> 137

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

```
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 138
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 138

```
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 139
<211> 296
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 139

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

50

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
65 70 75 80
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
85 90 95
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
100 105 110
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
115 120 125
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
130 135 140
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
145 150 155 160
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
165 170 175
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
180 185 190
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
195 200 205
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
210 215 220
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
225 230 235 240
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
245 250 255
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
260 265 270
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
275 280 285
Gly Lys His His His His His His
290 295

<210> 140
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 140
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
20 25 30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
35 40 45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
50 55 60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65 70 75 80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
85 90 95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
100 105 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
115 120 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
130 135 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145 150 155 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
165 170 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
180 185 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
195 200 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
210 215 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225 230 235 240

51

```
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 141
<211> 47
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 141

```
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala His His His His His His
        35                  40                  45
```

<210> 142
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 142

```
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Gln Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 143
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 143
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1 5 10 15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
20 25 30
Lys Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
35 40 45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
275 280

<210> 144
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 144
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1 5 10 15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Pro Ala Arg Pro
20 25 30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
35 40 45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 145
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 145

```
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Ala Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 146
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 146

```
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Ala Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
```

```
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 147
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 147

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

55

```
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 148
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 148

```
Glu Gln Ala Pro Gly Gln Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1               5                   10                  15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
            20                  25                  30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
        35                  40                  45
Arg Leu Leu Trp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
    50                  55                  60
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                85                  90                  95
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
            100                 105                 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        115                 120                 125
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
    130                 135                 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145                 150                 155                 160
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
                165                 170                 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            180                 185                 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        195                 200                 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    210                 215                 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                245                 250                 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            260                 265                 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        275                 280
```

<210> 149
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 149

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

```
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 150
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 150

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Ala Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
```

```
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 151
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 151

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Ala Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 152
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 152

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

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

<210> 153
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 153

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro Ala Ser Asp Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 154
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 154
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Ala His Ser Asp Phe Cys Leu
20 25 30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
35 40 45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
50 55 60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65 70 75 80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
85 90 95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
100 105 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
115 120 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
130 135 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145 150 155 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
165 170 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
180 185 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
195 200 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
210 215 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225 230 235 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
245 250 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265 270
His His His His His His
275

<210> 155
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 155
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Ala Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
20 25 30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
35 40 45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
50 55 60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65 70 75 80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
85 90 95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
100 105 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
115 120 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
130 135 140

60

60

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145 150 155 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
165 170 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
180 185 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
195 200 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
210 215 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225 230 235 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
245 250 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265 270
His His His His His His
275

<210> 156
<211> 240
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 156
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Ala Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
20 25 30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
35 40 45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
50 55 60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65 70 75 80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
85 90 95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
100 105 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
115 120 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
130 135 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145 150 155 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
165 170 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
180 185 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
195 200 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
210 215 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225 230 235 240

<210> 157
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 157
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ala Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu

61

```
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 158
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 158

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

```
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 159
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 159

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Ala Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 160
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 160

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

```
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 161
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 161

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Ala Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
```

```
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 162
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 162

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ala Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 163
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 163

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

65

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

<210> 164
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 164

```
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ala Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 165
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 165
Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ala Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
20 25 30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
35 40 45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
50 55 60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65 70 75 80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
85 90 95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
100 105 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
115 120 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
130 135 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145 150 155 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
165 170 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
180 185 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
195 200 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
210 215 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225 230 235 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
245 250 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265 270
His His His His His His
275

<210> 166
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 166
Ala Pro Cys Ser Ala Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1 5 10 15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
20 25 30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
35 40 45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
50 55 60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65 70 75 80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
85 90 95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
100 105 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
115 120 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
130 135 140

67

```
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 167
<211> 278
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 167

```
Ala Pro Cys Ala Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys Cys
1               5                   10                  15
Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys Leu
            20                  25                  30
Gly Cys Ala Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
        35                  40                  45
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
    50                  55                  60
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
65                  70                  75                  80
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                85                  90                  95
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            100                 105                 110
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        115                 120                 125
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    130                 135                 140
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                165                 170                 175
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            180                 185                 190
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        195                 200                 205
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    210                 215                 220
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
225                 230                 235                 240
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                245                 250                 255
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            260                 265                 270
His His His His His His
        275
```

<210> 168
<211> 53
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 168
Glu Gln Ala Pro Gly Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser
1 5 10 15
Ala Asp Leu Asp Lys Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro
20 25 30
His Ser Asp Phe Cys Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe
35 40 45
Arg Leu Leu Trp Pro
50

<210> 169
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 169
Met Ala Arg Gly Ser Leu Arg Arg Leu Leu Arg Leu Leu Val Leu Gly
1 5 10 15
Leu Trp Leu Ala Leu Leu Arg Ser Val Ala Gly Glu Gln Ala Pro Gly
20 25 30
Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys
35 40 45
Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys
50 55 60
Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe Arg Leu Leu Trp Pro
65 70 75 80
Ile Leu Gly Gly Ala Leu Ser Leu Thr Phe Val Leu Gly Leu Leu Ser
85 90 95
Gly Phe Leu Val Trp Arg Arg Cys Arg Arg Arg Glu Lys Phe Thr Thr
100 105 110
Pro Ile Glu Glu Thr Gly Gly Glu Gly Cys Pro Ala Val Ala Leu Ile
115 120 125
Gln

<210> 170
<211> 959
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 170
atggctcggg gctcgctgcg ccggttgctg cggctcctcg tgctggggct ctggctggcg 60

ttgctgcgct ccgtggccgg ggagcaagcg ccaggcaccg ccccctgctc ccgcggcagc 120

tcctggagcg cggacctgga caagtgcatg gactgcgcgt cttgcagggc gcgaccgcac 180

agcgacttct gcctgggctg cgctgcagca cctcctgccc ccttccggct gctttggccc 240

atccttgggg gcgctctgag cctgaccttc gtgctggggc tgctttctgg ctttttggtc 300

tggagacgat gccgcaggag agagaagttc accaccccca tagaggagac cggcggagag 360

ggctgcccag ctgtggcgct gatccagtga caatgtgccc cctgccagcc ggggctcgcc 420

cactcatcat tcattcatcc attctagagc cagtctctgc ctcccagacg cggcgggagc 480

caagctcctc caaccacaag gggggtgggg ggcggtgaat cacctctgag gcctgggccc 540

agggttcagg ggaaccttcc aaggtgtctg gttgccctgc ctctggctcc agaacagaaa 600

gggagcctca cgctggctca cacaaaacag ctgacactga ctaaggaact gcagcatttg 660

cacaggggag gggggtgccc tccttcctta ggacctgggg gccaggctga cttgggggggc 720

agacttgaca ctaggcccca ctcactcaga tgtcctgaaa ttccaccacg ggggtcaccc 780

tgggggtta gggacctatt tttaacacta ggggctggcc cactaggagg gctggcccta 840

agatacagac ccccccaact ccccaaagcg gggaggagat atttattttg gggagagttt 900

ggaggggagg gagaatttat taataaaaga atctttaact ttaaaaaaaa aaaaaaaaa 959

<210> 171
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> SITE
<222> 5..5
<223> Xaa может быть любой аминокислотой природного происхождения

<400> 171
Pro Tyr Pro Met Xaa
1 5

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> SITE
<222> 8..8
<223> Xaa может быть любой аминокислотой природного происхождения

<400> 172
Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Xaa Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 173
Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> SITE
<222> 8..8
<223> Xaa может быть любой аминокислотой природного происхождения

<400> 174
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Xaa Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> SITE

<222> 1..1
<223> Xaa может быть любой аминокислотой природного происхождения

<400> 175
Xaa Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> SITE
<222> 5..6
<223> Xaa может быть любой аминокислотой природного происхождения

<220>
<221> SITE
<222> 8..8
<223> Xaa может быть любой аминокислотой природного происхождения

<400> 176
Gln Gln Ser Tyr Xaa Xaa Pro Xaa Ile Thr
1 5 10

<210> 177
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 177
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcct ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gagcatcagc ggctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctaccag gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agctacacca gccccttcat caccttcggc 300

cagggcacca aggtggaaat caagcggacc gtggccgctc ccagcgtgtt catcttccca 360

cccagcgacg agcagctgaa gtccggcaca gccagcgtgg tctgcctgct gaacaacttc 420

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480

caggaaagcg tgaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aaccggggcg agtgc 645

<210> 178
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 178
gaagttcaat tgttagagtc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt cacattcagc ccctacccca tgatctgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtcctac atcagcccca gcggcggcag cacccactac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgcgc cagaggcggc 300

gacacctact tcgattactt cgactactgg ggccagggca ccctggtgac agtgtccagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 179
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 179
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc ggctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agctacacta gtccattcat cactttcggc 300

cctgggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaactctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

72

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 180
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 180
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatctgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300

gatacttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 181
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 181
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcct ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctaccag gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

73

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agctacacca gccccttcat caccttcggc 300

cagggcacca aggtggaaat caagcggacc gtggccgctc ccagcgtgtt catcttccca 360

cccagcgacg agcagctgaa gtccggcaca gccagcgtgg tctgcctgct gaacaacttc 420

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480

caggaaagcg tgaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aaccggggcg agtgc 645

<210> 182
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 182
gaagttcaat tgttagagtc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt cacattcagc ccctacccca tgatgtgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtcctac atcagcccca gcggcggcag cacccactac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgcgc cagaggcggc 300

gacacctact tcgattactt cgactactgg ggccagggca ccctggtgac agtgtccagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgccccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 183
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 183
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agctacacta gtccattcat cactttcggc 300

cctgggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaactctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 184
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 184
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300

gatacttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggacccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 185
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 185
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgtctgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctatgcc gccagctctc tgcagagcgg agtgcccagc 180

agattttctg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga caatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agctacagca cccccggcat cacatttggc 300

cagggcacca aggtggaaat caagcggaca gtggccgctc ccagcgtgtt catcttccca 360

cctagcgacg agcagctgaa gtccggcaca gccagcgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 480

caggaaagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600

ggcctgtcta gccccgtgac caagagcttc aaccggggcg agtgt 645

<210> 186
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 186
gaagttcaat tgttagagtc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc ccctacccta tgatgtgggt ccgacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctac atctctccca gcggcggcag cacccactac 180

gccgattctg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagaggcggc 300

gacacctact tcgattactt cgactactgg ggccagggca ccctggtcac cgtgtcatct 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggacccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgccccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 187
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 187
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agctactcta gtccagggat cactttcggc 300

cctgggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaactctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 188
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 188
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300

gatacgtatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 189
<211> 651
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 189
gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca gccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 60

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 240

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagct actctagtcc agggatcact 300

ttcggccctg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 190
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 190
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300

gatacgtatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggaagag 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 191
<211> 651
<212> ДНК

79

<213> Homo Sapiens

<400> 191
gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca gccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 60

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 240

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagct actctagtcc agggatcact 300

ttcggccctg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 192
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 192
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300

gatggttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggaagag 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 193
<211> 651
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 193
gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca gccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 60

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcggct atttaaattg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tataacgcat ccagtttgca aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 240

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagct acactagtcc attcatcact 300

ttcggccctg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 194
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 194
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatctgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300

gatacttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 195
<211> 651
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 195
gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca gccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 60

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tataacgcat ccagtttgca aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 240

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagct acactagtcc agggatcact 300

ttcggccctg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 196
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 196
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300

gatacttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggacccct 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 197
<211> 651
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 197
gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca gccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 60

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcggct atttaaattg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tataacgcat ccagtttgca aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 240

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagct acactagtcc agggatcact 300

ttcggccctg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 198
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 198
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300

gatacttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 199
<211> 651
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 199
gcacaagaca tccagatgac ccagtctcca gccaccctgt ctgcatctgt aggagacaga 60

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tataacgcat ccagtttgca aagtggggtc 180

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 240

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagct acactagtcc attcatcact 300

ttcggccctg ggaccaaggt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 200
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 200
gaagttcaat tgttagagtc tggtggcggt cttgttcagc ctggtggttc tttacgtctt 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacccta tgatgtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttat atctctcctt ctggtggcaa gactcattat 180

gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300

gatacttatt tcgactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctggtgaaa gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac cagcggagtg cataccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgaca gtgcccagca gcagcctggg aacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga 720

cccagcgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaagtgaa gtttaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcataacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900

agcacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgagcctcag gtgtacacac tgcccccag ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaaag gcttctaccc cagcgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccccctgtg 1200

ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320

cagaagtccc tgagcctgag ccccggc 1347

<210> 201
<211> 654
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 201
gatatcgtgc tgacacagtc tcccgccagc ctggccgtgt ctctcggcca gagagccacc 60

atcagctgcc gggccaacaa gagcgtgtcc accagcagct acagctacat gcactggtat 120

cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgattaagt acgccagcaa cctggaaagc 180

ggcgtgcccg ccagattcag cggcagcggc tctggcaccg acttcatcct gaacatccac 240

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc acagcagaga gctgcccttc 300

accttcggca gcggcaccaa gctggaaatc aagcgggccg atgccgcccc taccgtgtcc 360

atcttcccac ccagcagcga gcagctgacc agcggcggag ccagcgtcgt gtgcttcctg 420

aacaacttct accccaagga catcaacgtg aagtggaaga tcgacggcag cgagcggcag 480

aacggcgtgc tgaacagctg gaccgaccag gacagcaagg actccaccta cagcatgagc 540

agcaccctga ccctgaccaa ggacgagtac gagcggcaca acagctacac atgcgaggcc 600

acccacaaga ccagcaccag ccccatcgtg aagtccttca accggaacga gtgc 654

<210> 202
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 202
caggtgcagc tgcagcagtc tggccctgaa gtcgtgcggc ctggcgtgtc cgtgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc gactacggca tccactgggt caagcagagc 120

cacgccaaga gcctggaatg gatcggcgtg atcagcacct acaacggcta caccaactac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccaccatg accgtggaca agagcagcag caccgcctac 240

atggaactgg cccggctgac cagcgaggac agcgccatct actactgcgc cagagcctac 300

tacggcaacc tgtactacgc catggactac tggggccagg gcaccagcgt gaccgtgtcc 360

tctgccaaga ccaccgcccc tagcgtgtac cctctggccc ctgtgtgtgg cgacaccacc 420

ggcagctctg tgactctggg ctgcctggtc aagggctact tccccgagcc cgtgacactg 480

acctggaaca gcggcagcct gagcagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagagc 540

gacctgtaca ccctgagcag ctccgtgacc gtgacaagca gcacctggcc cagccagagc 600

atcacctgta acgtggccca ccccgccagc agcaccaagg tggacaagaa gatcgagccc 660

agaggcccca ccatcaagcc ctgccccccc tgcaagtgcc cagcccccaa tctgctgggc 720

ggacccagcg tgttcatctt cccacccaag atcaaggacg tgctgatgat cagcctgagc 780

cccatcgtga cctgcgtggt ggtggacgtg tccgaggacg accccgacgt gcagatcagt 840

tggttcgtga acaacgtgga agtgcacacc gcccagaccc agacccacag agaggactac 900

aacagcaccc tgcgggtggt gtccgccctg cccatccagc accaggactg gatgagcggc 960

aaagaattca agtgcaaagt gaacaacaag gacctgcctg ccccccatcga gcggaccatc 1020

agcaagccca agggcagcgt gcgggctccc caggtgtacg tgctgccccc acccgaggaa 1080

gagatgacca agaagcaggt cacactgacc tgcatggtca ccgacttcat gcccgaggac 1140

atctacgtgg aatggaccaa caacggcaag accgagctga actacaagaa caccgagcct 1200

gtgctggaca gcgacggcag ctacttcatg tacagcaagc tgcgggtgga aaagaaaaac 1260

tgggtggaac ggaacagcta cagctgcagc gtggtgcacg agggcctgca caaccaccac 1320

accaccaaga gcttcagccg gacccccggc 1350

<210> 203
<211> 654
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 203
gatatcgtgc tgacacagag ccccgccagc ctgaccgtgt ctctcggcca gagagccacc 60

atcagctgcc gggccagcca gagcgtgtcc accagcagct acagctacat gcagtggtat 120

cagcagcggc ctggccagcc ccccaagctg ctgattaagt acgccaccaa cctggacagc 180

ggcgtgcccg ccagattttc tggcagcggc agcggcacag acttcaccct gaacatccac 240

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc acagctggga gatcccttac 300

accttcggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagcgggccg atgccgcccc taccgtgtcc 360

atcttcccac ccagcagcga gcagctgacc agcggcggag ccagcgtcgt gtgcttcctg 420

aacaacttct accccaagga catcaacgtg aagtggaaga tcgacggcag cgagcggcag 480

aacggcgtgc tgaacagctg gaccgaccag gacagcaagg actccaccta cagcatgagc 540

agcaccctga ccctgaccaa ggacgagtac gagcggcaca acagctacac atgcgaggcc 600

acccacaaga ccagcaccag ccccatcgtg aagtccttca accggaacga gtgc 654

<210> 204
<211> 1344
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 204
gaagtgaagc tggaagagtc tggcggcgga ctggtccagc ctggcggcag catgaagctg 60

agctgcgtgg ccagcggctt caccttcaac aactactgga tgagctgggt ccgacagagc 120

cccgagaagg gcctggaatg gctggccgag atccggctga agtccgacaa ctacgccacc 180

cactacgccg agagcgtgaa gggcaagttc accatcagcc gggacgacag caagagccgg 240

ctgtacctgc agatgaacaa cctgcgggcc gagaacaccg gcatctacta ctgcaccggc 300

ggcttcgccg actacttcga ctactggggc cagggcacca ccctgaccgt gtcctctgcc 360

aagaccaccg cccctagcgt gtaccctctg gcccctgtgt gtggcgacac caccggcagc 420

tctgtgactc tgggctgcct ggtcaagggc tacttccccg agcccgtgac actgacctgg 480

aacagcggca gcctgagcag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcgacctg 540

tacaccctga gcagctccgt gaccgtgaca agcagcacct ggcccagcca gagcatcacc 600

tgtaacgtgg cccaccccgc cagcagcacc aaggtggaca agaagatcga gcccagaggc 660

cccaccatca agccctgccc cccttgcaag tgcccagccc ccaatctgct gggcggaccc 720

agcgtgttca tcttcccacc caagatcaag gacgtgctga tgatcagcct gagccccatc 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtccgag gacgaccccg acgtgcagat cagttggttc 840

gtgaacaacg tggaagtgca caccgcccag acccagaccc acagagagga ctacaacagc 900

accctgcggg tggtgtccgc cctgcccatc cagcaccagg actggatgag cggcaaagaa 960

ttcaagtgca aagtgaacaa caaggacctg cctgccccca tcgagcggac catcagcaag 1020

cccaagggca gcgtgcgggc tccccaggtg tacgtgctgc ccccacccga ggaagagatg 1080

accaagaagc aggtcacact gacctgcatg gtcaccgact tcatgcccga ggacatctac 1140

gtggaatgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gcctgtgctg 1200

gacagcgacg gcagctactt catgtacagc aagctgcggg tggaaaagaa aaactgggtg 1260

gaacggaaca gctacagctg cagcgtggtg cacgagggcc tgcacaacca ccacaccacc 1320

aagagcttca gccggacccc cggc 1344

<210> 205
<211> 654
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 205
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ctggctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatcaaat atgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttctccct caacatccat 240

cccatggagg aggacgatac cgcaatgtat ttctgtcagc acagtaggga gcttccattc 300

acgttcggcg gagggacaaa gttggaaata aaacgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttcccac ccagcgacga gcagctgaag tccggcaccg ccagcgtcgt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggaaagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgtcc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 600

acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

<210> 206
<211> 1350
<212> ДНК

<213> Homo Sapiens

<400> 206
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatggca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacaag ggctagagtg gatgggagtt attagtactt acaatggtta tacaaactac 180

aaccagaagt ttaagggcag agtcacaatg actgtagaca aatccacgag cacagcctat 240

atggaacttc ggagcttgag atctgacgat acggccgtgt attactgtgc aagagcctac 300

tatggcaacc tttactatgc tatggactac tggggtcaag gaaccctggt caccgtctcc 360

tcagctagca ccaaaggccc gagcgtgttt ccgctggccc cgagcagcaa gagcaccagc 420

ggcggaacag ccgccctggg ctgcctggtg aaagactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480

tcctggaact ctggcgccct gaccagcgga gtgcatacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccca gcagcagcct gggaacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgt ccccccctgcc ctgcccctga actgctgggc 720

ggacccagcg tgttcctgtt ccccccaaag cccaaggaca ccctgatgat cagccggacc 780

cccgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaagt gaagtttaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcataac gccaagacca agcccagaga ggaacagtac 900

aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaggt ctccaacaag gccctgcctg cccccatcga gaaaaccatc 1020

agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caggtgtaca cactgccccc cagccgggat 1080

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga aaggcttcta ccccagcgat 1140

atcgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca attacaagac cacccccccct 1200

gtgctggaca gcgacggctc attcttcctg tactccaagc tgaccgtgga caagagccgg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc 1350

<210> 207
<211> 654
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 207
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gagcgtgtcc accagcagct acagctacat gcactggtat 120

cagcagaagc ccggcaaggc ccccaagctg ctgattaagt acgccagcaa cctggaaagc 180

ggcgtgccca gccggtttag cggctctggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

agtctgcagc ccgaggactt cgccacctac tactgccagc acagctggga gatcccttac 300

accttcggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcgtacgg 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 cgctgtctaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 208
<211> 1347
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 208
caggtggaat tggtggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggaag cctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctactgga tgagctgggt ccgacaggct 120

ccaggcaagg gcctggaatg ggtggccgag atccggctga agtccgacaa ctacgccacc 180

cactacgccg agagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacagc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcaccggc 300

tactacgccg acgccatgga ctactggggc cagggcaccc tggtcaccgt cagctcagcc 360

tccaccaagg gtccatcggt 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 acaagcgggt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccggg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaagagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 209
<211> 654

<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 209
gatatcgtgc tgacacagtc tcccgccagc ctggccgtgt ctctcggcca gagagccacc 60

atcagctgca aggccagcca gagcgtgtcc accagcacct acagctacat gcagtggtat 120

cagcagcggc ctggacagag ccccaagctg ctgattaagt acgccagcaa gctggacagc 180

ggcgtgcccg ccagattttc tggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaacatccac 240

cccgtggaag aagaggacac cgccacctac tactgccagc acagctggga gctgccctac 300

accttcggcg gaggcacccg gctggaaatc aagagggccg atgccgcccc taccgtgtcc 360

atcttcccac ccagcagcga gcagctgacc agcggcggag ccagcgtcgt gtgcttcctg 420

aacaacttct accccaagga catcaacgtg aagtggaaga tcgacggcag cgagcggcag 480

aacggcgtgc tgaacagctg gaccgaccag gacagcaagg actccaccta cagcatgagc 540

agcaccctga ccctgaccaa ggacgagtac gagcggcaca acagctacac atgcgaggcc 600

acccacaaga ccagcaccag ccccatcgtg aagtccttca accggaacga gtgc 654

<210> 210
<211> 1344
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 210
gaagtgaagc tgggagagtc tggcggcgga ctggtccagc ctggcggcag catgaagctg 60

agctgcgtgg ccagcggctt cccattcacc aaatactgga tgaactgggt ccgacagagc 120

cccgagaagg gcctggaatg ggtggccgag atccggctga agtccgacaa ctacgccacc 180

cactacgccg agagcgccaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag ccggtccagc 240

gtgtacctgc agatgaacaa cctgcgggcc gaggacaccg ccatctacta ctgcagcccc 300

acctatgccg acaccatgga ctactggggc cagggcacca gcgtgacagt gtccagcgcc 360

aagaccaccg cccctagcgt gtaccctctg gcccctgtgt gtggcgacac caccggcagc 420

tctgtgactc tgggctgcct ggtcaagggc tacttccccg agcccgtgac actgacctgg 480

aacagcggca gcctgagcag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcgacctg 540

tacaccctga gcagctccgt gaccgtgaca agcagcacct ggcccagcca gagcatcacc 600

tgtaacgtgg cccaccccgc cagcagcacc aaggtggaca agaagatcga gcccagaggc 660

cccaccatca agccctgccc cccttgcaag tgcccagccc ccaatctgct gggcggaccc 720

agcgtgttca tcttcccacc caagatcaag gacgtgctga tgatcagcct gagccccatc 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtccgag gacgaccccg acgtgcagat cagttggttc 840

gtgaacaacg tggaagtgca caccgcccag acccagaccc acagagagga ctacaacagc 900

accctgcggg tggtgtccgc cctgcccatc cagcaccagg actggatgag cggcaaagaa 960

ttcaagtgca aagtgaacaa caaggacctg cctgccccca tcgagcggac catcagcaag 1020

cccaagggca gcgtgcgggc tccccaggtg tacgtgctgc ccccacccga ggaagagatg 1080

accaagaagc aggtcacact gacctgcatg gtcaccgact tcatgcccga ggacatctac 1140

gtggaatgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gcctgtgctg 1200

gacagcgacg gcagctactt catgtacagc aagctgcggg tggaaaagaa aaactgggtg 1260

gaacggaaca gctacagctg cagcgtggtg cacgagggcc tgcacaacca ccacaccacc 1320

aagagcttca gccggacccc cggc 1344

<210> 211
<211> 654
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 211
gatatcgtgc tgacacagtc tcccgccagc ctggccgtgt ctctcggcca gagagccacc 60

atcagctgcc gggccagcaa gagcgtgtcc accagcagct acagctacat gcactggtat 120

cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatcaagt acaccagcaa cctggaaagc 180

ggcgtgcccg ccagattcag cggaagcggc tccggcaccg acttcatcct gaacatccac 240

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc acagcagaga gctgccctgg 300

accttcggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagcgggccg atgccgcccc taccgtgtcc 360

atcttcccac ccagcagcga gcagctgacc agcggcggag ccagcgtcgt gtgcttcctg 420

aacaacttct accccaagga catcaacgtg aagtggaaga tcgacggcag cgagcggcag 480

aacggcgtgc tgaacagctg gaccgaccag gacagcaagg actccaccta cagcatgagc 540

agcaccctga ccctgaccaa ggacgagtac gagcggcaca acagctacac atgcgaggcc 600

acccacaaga ccagcaccag ccccatcgtg aagtccttca accggaacga gtgc 654

<210> 212
<211> 1353
<212> ДНК
<213> Mus Musculus

<400> 212
caggtgtccc tgaaagagag cggccctggc atcctgcagc ctagccagac cctgagcctg 60

acctgcagct tcagcggctt cagcctgagc accagcggca tgggcgtgtc ctggatcaga 120

cagcccagcg gcaagggcct ggaatggctg gcccacatct actgggacga cgacaagcgg 180

tacaacccca gcctgaagtc ccggctgacc atctccaagg acaccagccg gaatcaggtg 240

ttcctgaaga tcaccagcgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgccagaaga 300

ggccccgact actacggcta ctaccccatg gactattggg gccagggcac cagcgtgacc 360

gtgtctgcca agaccaccgc ccctagcgtg taccctctgg cccctgtgtg tggcgacacc 420

accggcagct ctgtgactct gggctgcctg gtcaagggct acttccccga gcccgtgaca 480

ctgacctgga acagcggcag cctgagcagc ggcgtgcaca cctttccagc cgtgctgcag 540

agcgacctgt acaccctgag cagctccgtg accgtgacaa gcagcacctg gcccagccag 600

agcatcacct gtaacgtggc ccaccccgcc agcagcacca aggtggacaa gaagatcgag 660

cccagaggcc ccaccatcaa gccctgcccc ccttgcaagt gcccagcccc caatctgctg 720

ggcggaccca gcgtgttcat cttcccaccc aagatcaagg acgtgctgat gatcagcctg 780

agccccatcg tgacctgcgt ggtggtggac gtgtccgagg acgaccccga cgtgcagatc 840

agttggttcg tgaacaacgt ggaagtgcac accgcccaga cccagaccca cagagaggac 900

tacaacagca ccctgcgggt ggtgtccgcc ctgcccatcc agcaccagga ctggatgagc 960

ggcaaagaat tcaagtgcaa agtgaacaac aaggacctgc ctgcccccat cgagcggacc 1020

atcagcaagc ccaagggcag cgtgcgggct ccccaggtgt acgtgctgcc cccacccgag 1080

gaagagatga ccaagaagca ggtcacactg acctgcatgg tcaccgactt catgcccgag 1140

gacatctacg tggaatggac caacaacggc aagaccgagc tgaactacaa gaacaccgag 1200

cctgtgctgg acagcgacgg cagctacttc atgtacagca agctgcgggt ggaaaagaaa 1260

aactgggtgg aacggaacag ctacagctgc agcgtggtgc acgagggcct gcacaaccac 1320

cacaccacca agagcttcag ccggaccccc ggc 1353

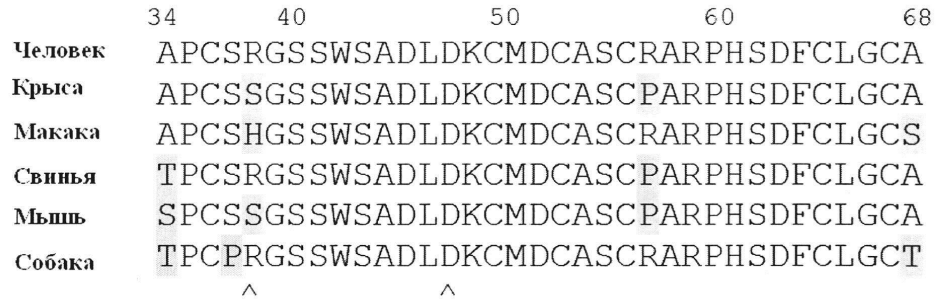
<210> 213
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Tyr
            20                  25                  30
Pro Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr His 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 Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Phe Asp Tyr 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 Leu Leu 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 His Glu
```

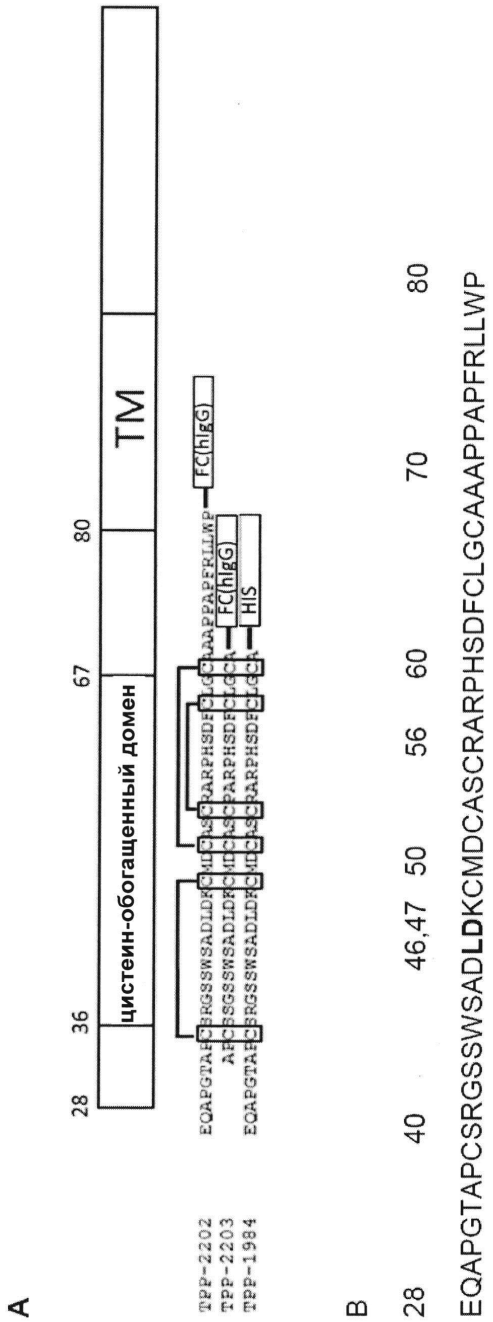
```
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val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

ФИГ. 1

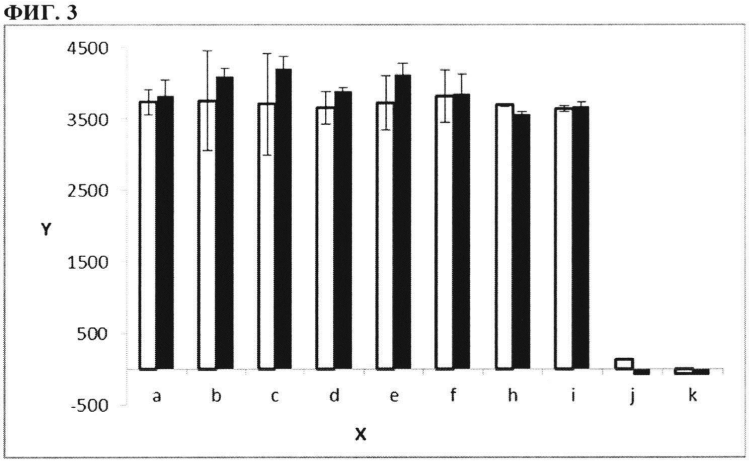

34 40 50 60 68
Человек APCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCA
Крыса APCSSGSSWSADLDKCMDCASCPARPHSDFCLGCA
Макака APCSHGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCS
Свинья TPCSRGSSWSADLDKCMDCASCPARPHSDFCLGCA
Мышь SPCSSGSSWSADLDKCMDCASCPARPHSDFCLGCA
Собака TPCPRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCT

95

ФИГ.2

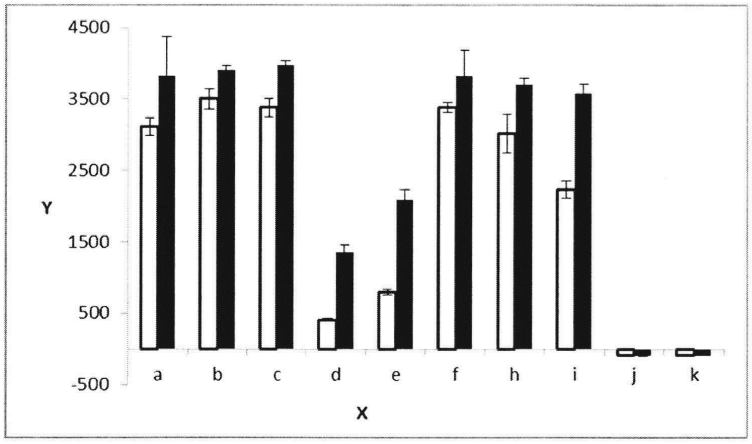

A
28
36
цистеин-обогащенный домен
67
80
TM
TPP-2202
TPP-2203
TPP-1984
FC(hIgG)
FC(hIgG)
HIS
B
28
40
46,47
50
56
60
70
80
EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAPPAPFRLLWP

ФИГ. 3



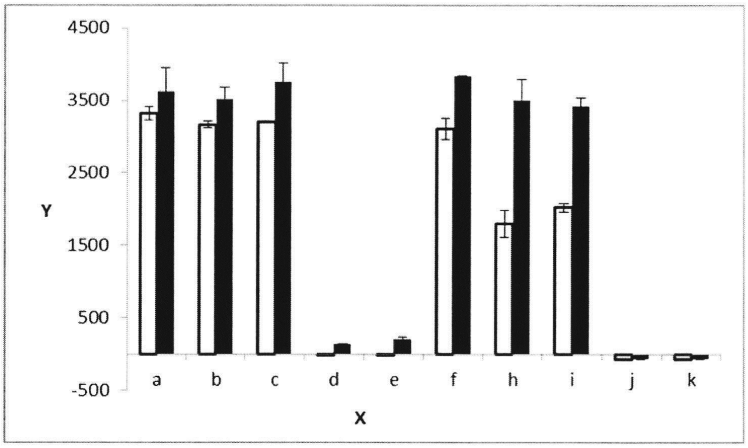
97

ФИГ. 4



98

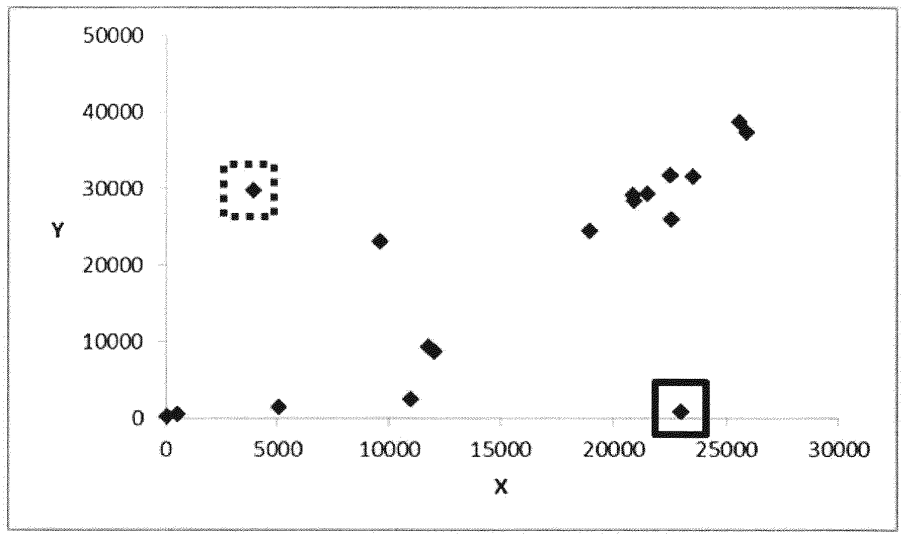
ФИГ. 5



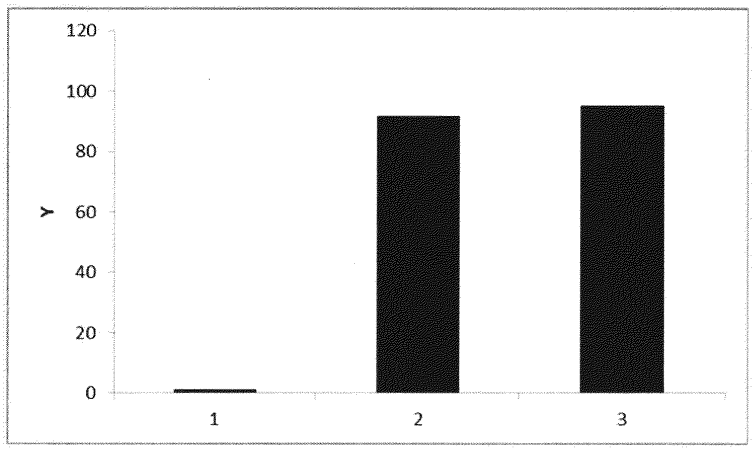
99

ФИГ. 6

A


50000
40000
30000
Y
20000
10000
0
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
X

B


120
100
80
Y
60
40
20
0
1
2
3

100

ФИГ. 7

