

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年8月18日(2005.8.18)

【公表番号】特表2004-509079(P2004-509079A)

【公表日】平成16年3月25日(2004.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2004-012

【出願番号】特願2002-515924(P2002-515924)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 K 14/00

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 38/04

A 6 1 K 38/22

A 6 1 P 3/10

【F I】

C 0 7 K 14/00 Z N A

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 37/43

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月1日(2003.12.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

米国特許第6,020,311号の請求項1記載のペプチドを除く、式 X_n-R_1 のペプチド、ならびに、シス立体配置およびトランス立体配置、エピマー、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含む任意のその異性体；

式中、 R_1 は、ペプチド配列、それらの機能的類似体またはそれらの断片であり；

各 X は、互いに同一又は独立であることができ、かつ高次構造的に強固な(conformationally rigid)部分(moiety)により構成された下記一覧

i)直鎖の置換型 C_1-C_{10} アルキル；

ii)分枝鎖の置換型 C_1-C_{10} アルキル；

iii)直鎖または分枝鎖の未置換型または置換型の C_1-C_{10} アルケン；

iv)直鎖または分枝鎖の未置換型または置換型の C_1-C_{10} アルキン；

v)ヘテロ原子がO、SまたはNである、未置換型または置換型で、飽和型または不飽和型の C_3-C_{10} シクロアルキルまたはヘテロ環式アルキル(heterocycloalkyl)；

vi)ヘテロ原子がO、SまたはNである、未置換型または置換型の C_5-C_{14} アリールまたはヘテロアリール

から選択され、定義i)からvi)の置換基は、1つまたは複数の

a)直鎖もしくは分枝鎖の C_1-C_6 アルキル、

b)直鎖もしくは分枝鎖の C_1-C_6 アルケン、

c)直鎖もしくは分枝鎖の C_1-C_6 アルキン、

d)少なくとも2つの炭素原子が、任意に C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_{10} アルケン、 C_1-C_{10} アルキン、 C_3-C_{10} シクロアルキルもしくはヘテロ環式アルキル、および C_5-C_{14} アリールもしくは

はヘテロアリールに結合される、 C_3 - C_{10} シクロアルキルもしくはヘテロ環式アルキル、または

e)アリールもしくはヘテロアリールの少なくとも2つの炭素原子が、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_1 - C_{10} アルケン、 C_1 - C_{10} アルキン、 C_3 - C_{10} シクロアルキルもしくはヘテロ環式アルキル、および C_5 - C_{14} アリールもしくはヘテロアリールに結合される C_5 - C_{14} アリールもしくはヘテロアリール

であり；

X基はまた、以下から選択される少なくとも1つの基を含み：

)ペプチド配列のN末端、ペプチド配列のC末端、ペプチド配列鎖上の利用可能なカルボキシ部位又はアミノ部位におけるアミド結合を介したペプチド配列とのカップリングのためのカルボキシ基又はアミノ基、およびそれらの組合せ；ならびに

)ペプチド配列鎖上の利用可能なヒドロキシ部位でのエステル結合を介したペプチド配列とのカップリングのためのカルボキシ基、およびその組合せ；

nは1から5の任意の整数である。

【請求項2】

ペプチド配列 R_1 がジペプチジルペプチダンIVの基質でありかつ

以下からなる群より選択される、請求項1記載のペプチド：

成長ホルモン放出因子(GRF)、グルカゴン様ペプチド(GLP)-1(7-37)、hGLP-1(7-36) NH_2 、hGLP-1(7-37)OH、グルカゴン様ペプチド-2(GLP-2)、ヒトニューロペプチドY(NPY)、ヒトペプチドYY(NPYY)、血管作動性腸管ペプチド(VIP)、サブスタンスP(SP)、カソモルフィン-5、エンドモルフィン-2、胃抑制ペプチド、エオタキシン、およびそれらの機能的類似体および誘導体または断片。

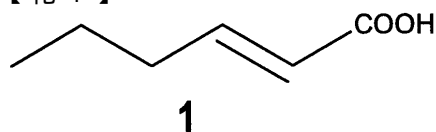
【請求項3】

高次構造的に強固な部分が、少なくとも1つの二重結合、三重結合、飽和型の環または不飽和型の環を含む、請求項1または2記載のペプチド。

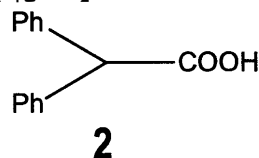
【請求項4】

高次構造的に強固な部分が、以下からなる群より選択される少なくとも1つの構造を含む、請求項1から3のいずれか一項記載のペプチド。

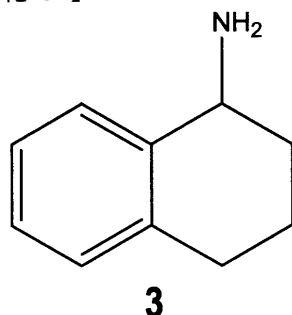
【化1】



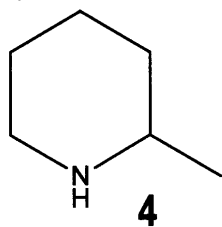
【化2】



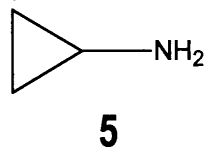
【化3】



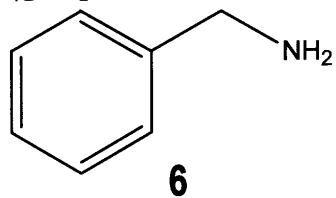
【化 4】



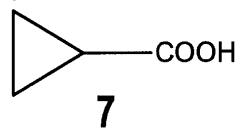
【化 5】



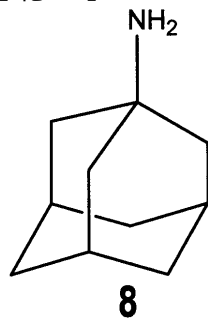
【化 6】



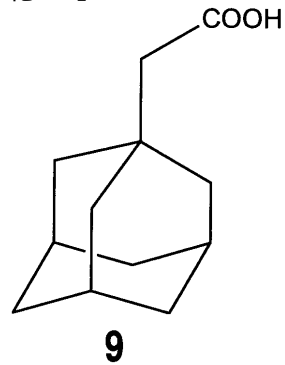
【化 7】



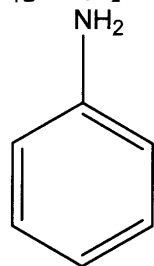
【化 8】



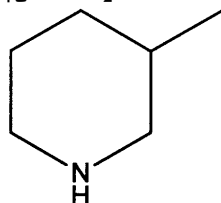
【化 9】



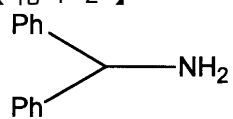
【化 1 0】

**10**

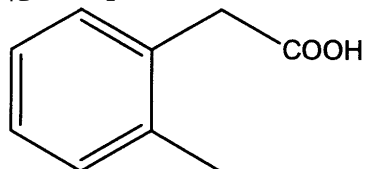
【化 1 1】

**11**

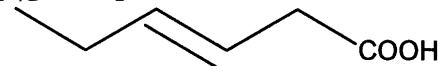
【化 1 2】

**12**

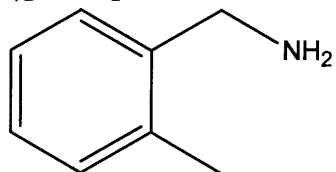
【化 1 3】

**13**

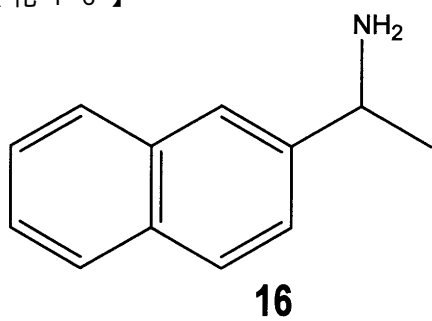
【化 1 4】

**14**

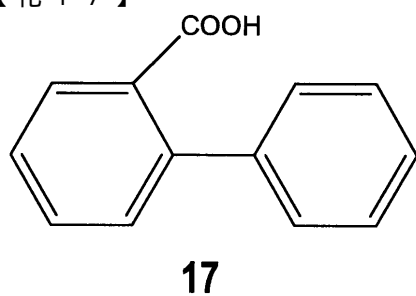
【化 1 5】

**15**

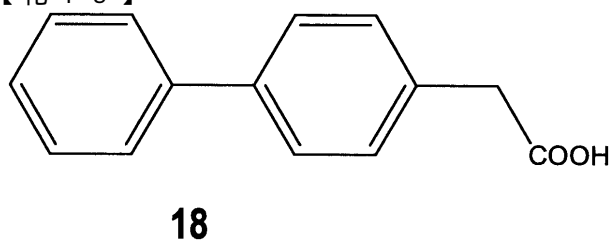
【化 1 6】



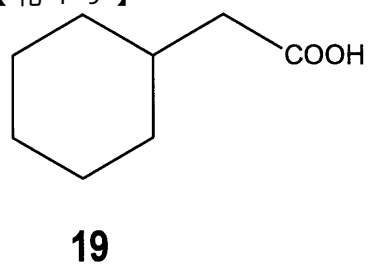
【化 1 7】



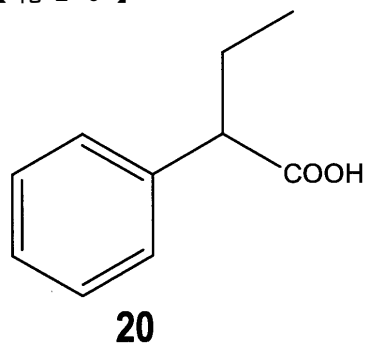
【化 1 8】



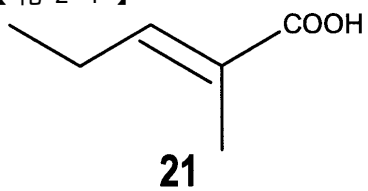
【化 1 9】



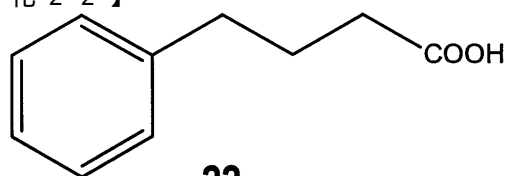
【化 2 0】



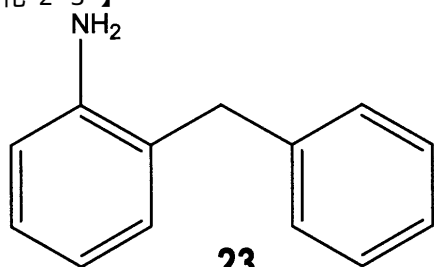
【化 2 1】



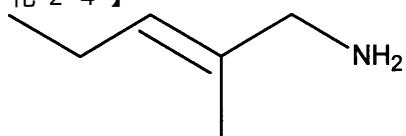
【化 2 2】

**22**

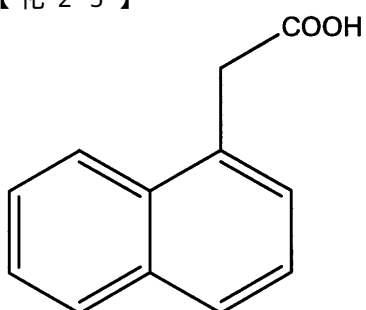
【化 2 3】

**23**

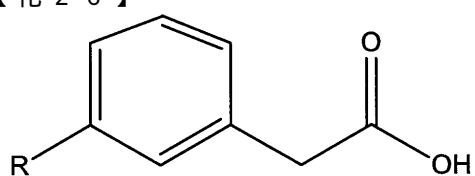
【化 2 4】

**24**

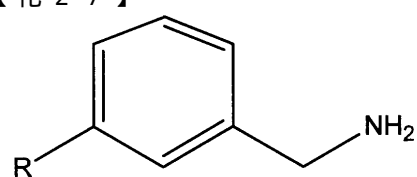
【化 2 5】

**25**

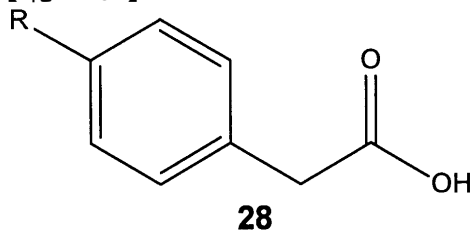
【化 2 6】

**26**

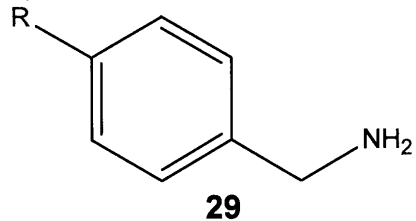
【化 2 7】

**27**

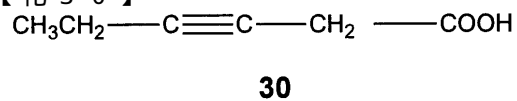
【化 2 8】



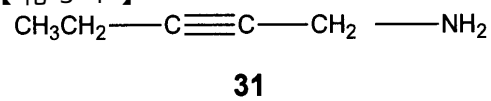
【化 2 9】



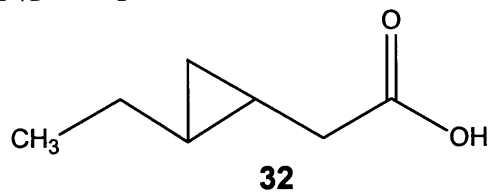
【化 3 0】



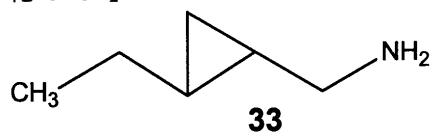
【化 3 1】



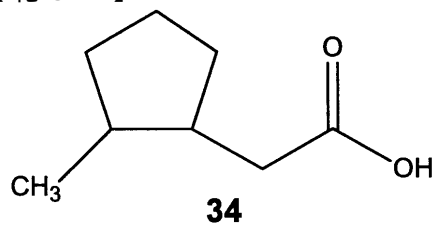
【化 3 2】



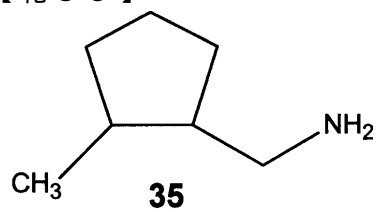
【化 3 3】



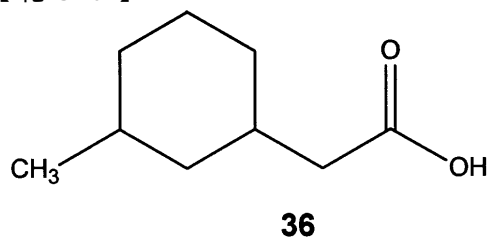
【化 3 4】



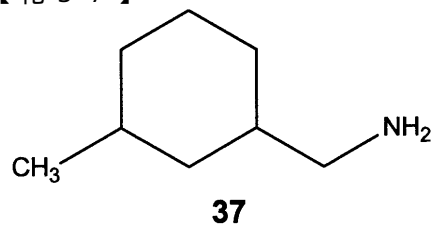
【化 3 5】



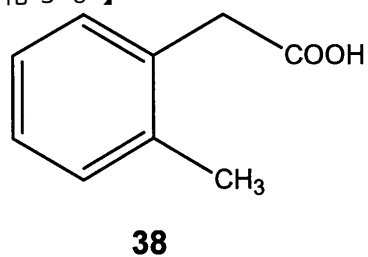
【化 3 6】



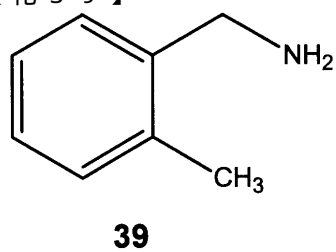
【化 3 7】



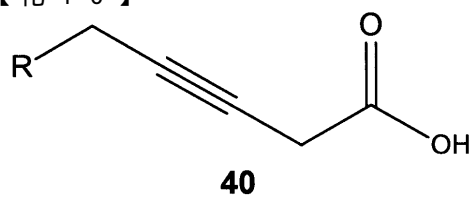
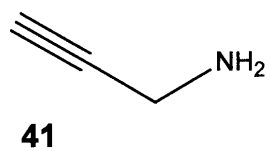
【化 3 8】



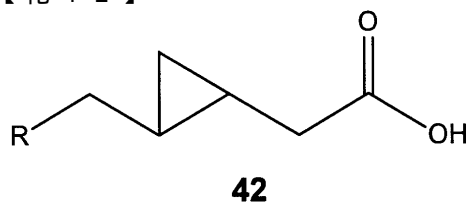
【化 3 9】



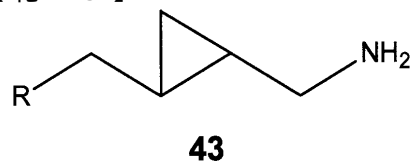
【化 4 0】

【化 4 1】
R

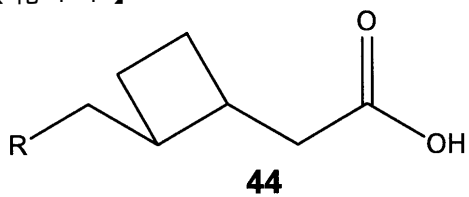
【化 4 2】



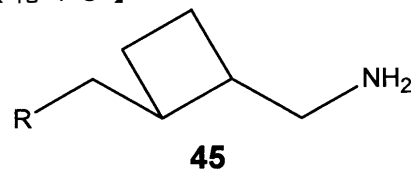
【化 4 3】



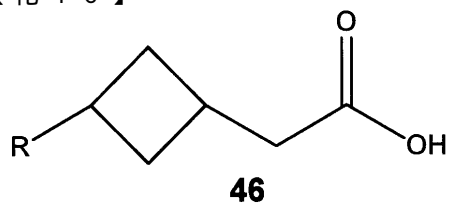
【化 4 4】



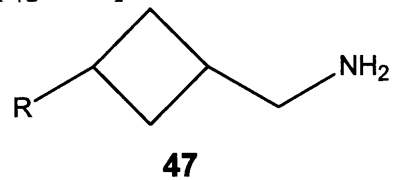
【化 4 5】



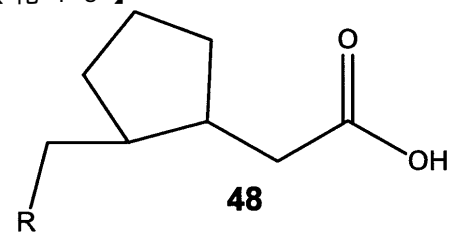
【化 4 6】



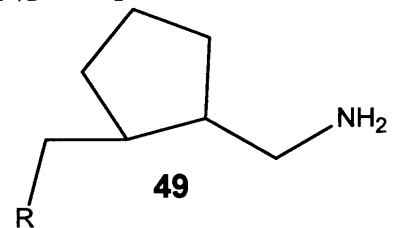
【化 4 7】



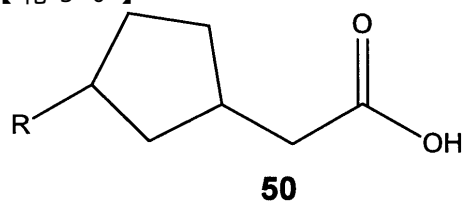
【化 4 8】



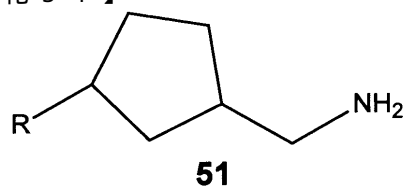
【化 4 9】



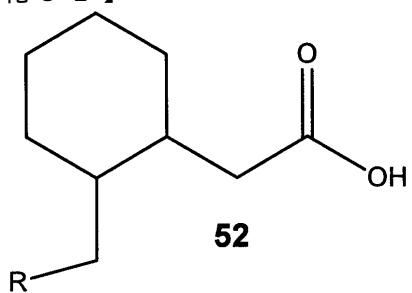
【化 5 0】



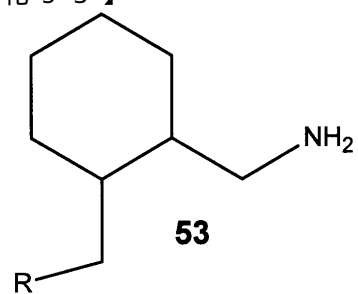
【化 5 1】



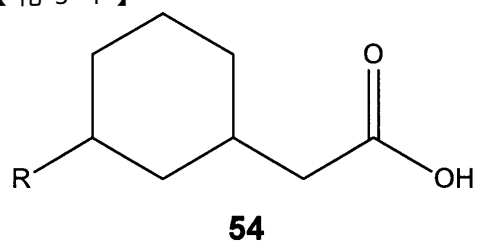
【化 5 2】



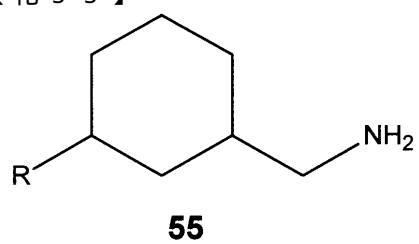
【化 5 3】



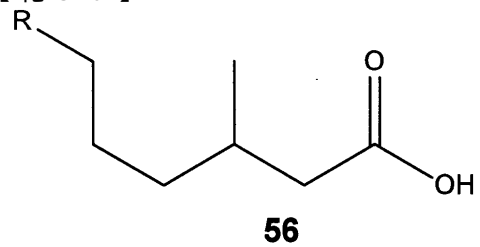
【化 5 4】



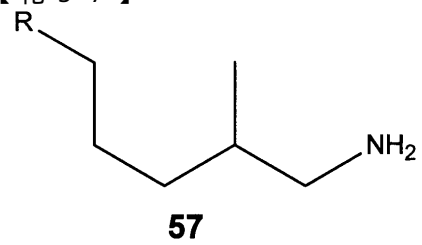
【化 5 5】



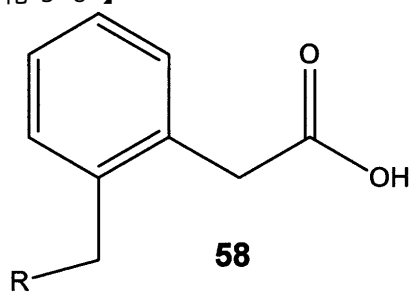
【化 5 6】



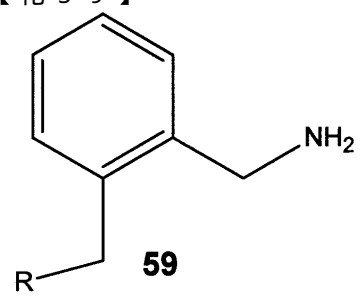
【化 5 7】



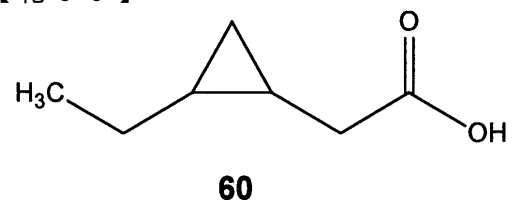
【化 5 8】



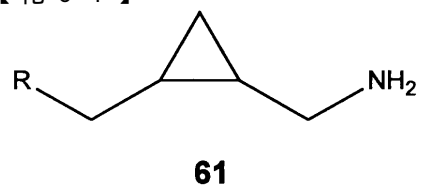
【化 5 9】



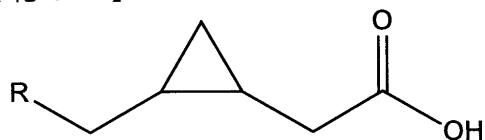
【化 6 0】



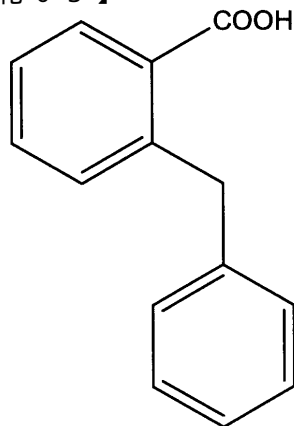
【化 6 1】



【化 6 2】

**62**

【化 6 3】

**63**

【請求項 5】

R_1 が下記からなる群より選択される、請求項1から4のいずれか一項記載のペプチド、ならびにそれらの機能性ペプチド、誘導体または断片：

成長ホルモン放出因子 (GRF)

Xaa₁-Xaa₂-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Xaa₈-Ser-Tyr-Arg-Lys-Xaa₁₃-Leu-Xaa₁₅-Gln-Leu-

Xaa₁₈-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Xaa₂₄-Xaa₂₅-Ile-Xaa₂₇-Xaa₂₈-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-

Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂

(式中、Xaa₁ は、Tyr または His であり、

Xaa₂ は、Val または Ala であり、

Xaa₈ は、Asn または Ser であり、

Xaa₁₃ は、Val または Ile であり、

Xaa₁₅ は、Ala または Gly であり、

Xaa₁₈ は、Ser または Tyr であり、

Xaa₂₄ は、Gln または His であり、

Xaa₂₅ は、Asp または Glu であり、

Xaa₂₇ は、Met、Ile または Nle であり、かつ

Xaa₂₈ は、Ser または Asn である)；

グルカゴン様ペプチド1(7-37)(アミド)

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-

Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH(NH₂)

；

GLP-2

His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Xaa₁₅₂-Xaa₁₅₃-Xaa₁₅₄-Xaa₁₅₅-Xaa₁₅₆-Xaa₁₅₇-Xaa₁₅₈-Leu-

Asp-Xaa₁₆₁-Xaa₁₆₂-Ala-Xaa₁₆₄-Xaa₁₆₅-Xaa₁₆₆-Phe-Xaa₁₆₈-Xaa₁₆₉-Trp-Xaa₁₇₁-Xaa₁₇₂-

Xaa₁₇₃-Thr-Xaa₁₇₅-Xaa₁₇₆-Xaa₁₇₇-Xaa₁₇₈

(式中、Xaa₁₅₂は、SerまたはThrであり、
 Xaa₁₅₃は、AspまたはSerであり、
 Xaa₁₅₄は、GluまたはAspであり、
 Xaa₁₅₅は、MetまたはPheであり、
 Xaa₁₅₆は、AsnまたはSerであり、
 Xaa₁₅₇は、ThrまたはLysであり、
 Xaa₁₅₈は、IleまたはValまたはAlaであり、
 Xaa₁₆₁は、AsnまたはIleまたはHisまたはSerであり、
 Xaa₁₆₂は、LeuまたはLysであり、
 Xaa₁₆₄は、AlaまたはThrであり、
 Xaa₁₆₅は、ArgまたはGlnまたはLysであり、
 Xaa₁₆₆は、AspまたはGluであり、
 Xaa₁₆₈は、IleまたはLeuであり、
 Xaa₁₆₉は、AsnまたはAspであり、
 Xaa₁₇₁は、LeuまたはIleであり、
 Xaa₁₇₂は、IleまたはLeuであり、
 Xaa₁₇₃は、GlnまたはAsnまたはHisであり、
 Xaa₁₇₅は、LysまたはProであり、
 Xaa₁₇₆は、IleまたはValであり、
 Xaa₁₇₇は、ThrまたはLysであり、かつ
 Xaa₁₇₈は、AspまたはGluである)；

ヒトニューロペプチドY

H-Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-asp-Met-Ala-

Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂

；

ヒトペプチドYY

H-Tyr-Pro-Ile-Lys-Pro-Glu-Ala-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Ser-Pro-Glu-Glu-Leu-Asn-

Arg-Tyr-Tyr-Ala-Ser-Leu-Arg-His-Tyr-Leu-Asn-Leu-Val-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-

NH₂

；

血管作動性腸管ペプチド(VIP)

H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-

Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH₂

；

サブスタンスP(SP)

Arg-Pro-Leu-Pro-Gln-Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-アミド

；

カソモルフィン-5

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly ;

エンドモルフィン-2

Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂ ;

胃抑制ペプチド

Tyr-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Lys-Ile-His-Gln-

Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-

;

エオタキシン

GlyProAlaSerValProThrThrCys...

。

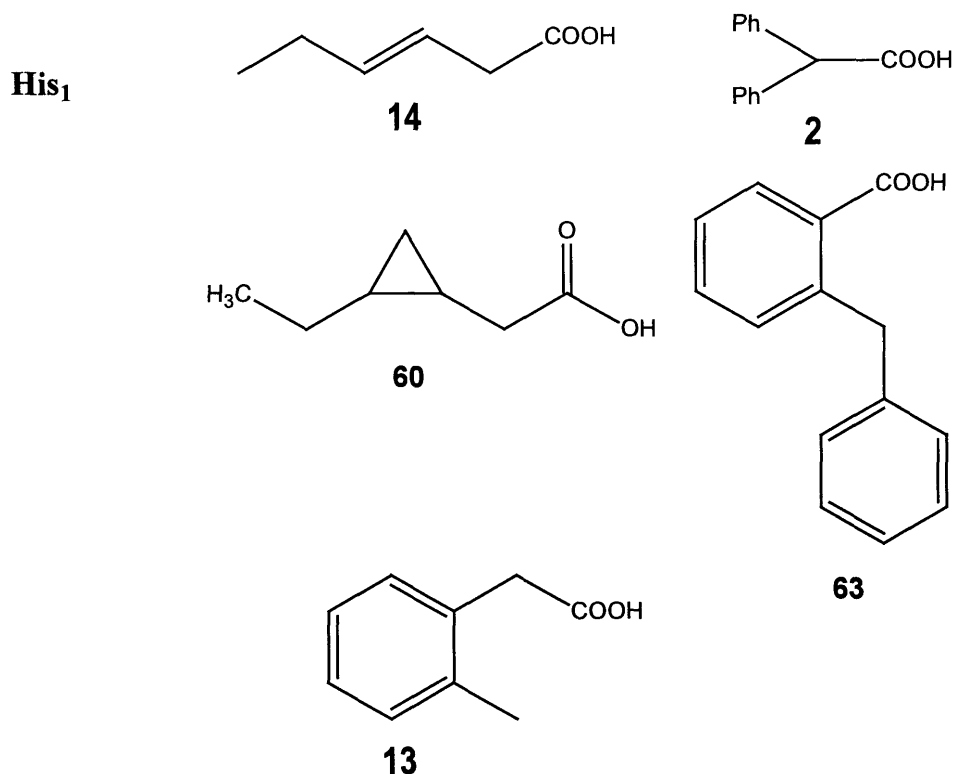
【請求項6】

R₁がGLP-1であり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分が、以下のようなHis¹においてアミド結合を介して該GLP-1ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド：

【化64】

部位

高次構造的に強固な部分



。

【請求項7】

R₁がGLP-2であり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分が、ペプチド配列のHis¹においてアミド結合またはエステル結合を介して該ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド。

【請求項8】

R₁がNPYであり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分は、ペプチド配列のTyr¹においてアミド結合を介して該ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド。

【請求項9】

R₁がNPYYであり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分が、ペプチド配列のTyr

1においてアミド結合を介して該ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド。

【請求項10】

R1が血管作動性腸管ペプチドであり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分が、ペプチド配列のHis¹においてアミド結合またはエステル結合を介して該ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド。

【請求項11】

R1が胃抑制ペプチドであり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分が、ペプチド配列のTyr¹においてアミド結合またはエステル結合を介して該ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド。

【請求項12】

R1がエオタキシンであり、かつ少なくとも1つの高次構造的に強固な部分が、ペプチド配列のGly¹においてアミド結合またはエステル結合を介して該ペプチド配列へカップリングしている、請求項1記載のペプチド。

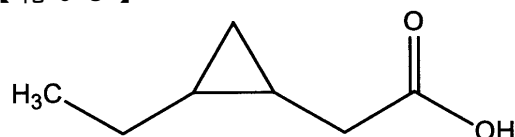
【請求項13】

高次構造的に強固な部分が、N末端においてアミド結合またはエステル結合を介してペプチド配列へカップリングしている、請求項1から6のいずれか一項記載のペプチド。

【請求項14】

高次構造的に強固な部分が下記式である、請求項7から13のいずれか一項記載のペプチド。

【化65】



60

【請求項15】

ペプチド配列がGLP-1である、請求項14記載のペプチド。

【請求項16】

インスリン耐性の病態に関連するまたはしないグルコース不耐 (glucose intolerance) の治療における、請求項15記載のペプチドの使用。

【請求項17】

グルコース不耐がインスリン耐性の病態に関連する、請求項16記載の使用。

【請求項18】

インスリン耐性の病態がII型糖尿病である、請求項17記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0083】

本発明は特定の態様に関連して説明されているが、更なる変更が可能であること、および、一般に本発明の原理に従う本発明の任意の変法、用途または適合に及ぶことが意図されており、かつ、本発明が属する技術分野に公知または慣習的実践内であり、かつ本明細書において前述した本質的特徴に適合しうり、かつ添付の特許請求の範囲に従うような記載からの逸脱を、本発明が含むことができることが、理解されることが考えられる。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> THERATECHNOLOGIES INC.

<120> MODIFIED BIOLOGICAL PEPTIDES WITH INCREASED POTENCY

<130>

<140> JP 2002-515924

<141> 2001-08-02

<150> US 60/222,619

<151> 2000-08-02

<160> 50

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Tyr or His

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Val or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = Asn or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)...(13)

<223> Xaa = Val or Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)...(15)

<223> Xaa = Ala or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (18)...(18)

<223> Xaa = Ser or Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> (24)...(24)

<223> Xaa = Gln or His

<220>

<221> VARIANT

<222> (25)...(25)

<223> Xaa = Asp or Glu

<220>

<221> VARIANT

<222> (27)...(27)

<223> Xaa = Met, Ile or Nle

<220>

<221> VARIANT

<222> (28)...(28)

<223> Xaa = Ser or Asn

<220>

<221> AMIDATION

<222> (44)...(44)

<400> 1

Xaa Xaa Asp Ala Ile Phe Thr Xaa Ser Tyr Arg Lys Xaa Leu Xaa Gln

1 5 10 15

Leu Xaa Ala Arg Lys Leu Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Arg Gln Gln Gly

20 25 30

Glu Ser Asn Gln Glu Arg Gly Ala Arg Ala Arg Leu

35 40

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)...(3)

<223> Disulfide linkage with amino acid 1 (Cys) of SEQ
ID NO: 3

<220>

<221> SITE

<222> (8)...(8)

<223> Linkage with amino acid 6 (Lys) of SEQ ID NO: 3

<400> 2

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp

1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> DISULFID

<222> (1)...(1)

<223> Disulfide linkage with amino acid 3 (Cys) of SEQ
ID NO: 2

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Tyr or Ser

<220>

<221> SITE

<222> (6)...(6)

<223> Linkage with amino acid 8 (Trp) of SEQ ID NO: 2

<400> 3

Cys Ser Xaa Phe Thr Lys

1 5

<210> 4

<211> 31

<212> PRT
<213> human
<400> 4
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30
<210> 5
<211> 34
<212> PRT
<213> human
<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Ser or Ala
<220>
<221> VARIANT
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ile or Met
<220>
<221> VARIANT
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Leu or Phe
<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = Lys or Glu
<220>
<221> VARIANT
<222> (15)...(15)
<223> Xaa = Leu or Arg
<220>
<221> VARIANT
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = Asn or Ala or Ser or His
<220>
<221> VARIANT
<222> (17)...(17)
<223> Xaa = Ser or Thr
<220>
<221> VARIANT
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = Met or Val or Leu
<220>
<221> VARIANT
<222> (21)...(21)
<223> Xaa = Val or Met or Gln
<220>
<221> VARIANT
<222> (22)...(22)

<223> Xaa = Glu or Gln or Asp

<220>

<221> VARIANT

<222> (25)...(25)

<223> Xaa = Arg or Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> (26)...(26)

<223> Xaa = Lys or Met

<220>

<221> VARIANT

<222> (33)...(33)

<223> Xaa = Asn or Ser

<220>

<221> AMIDATION

<222> (34)...(34)

<223> Xaa = Phe or Ala

<400> 5

Xaa Val Ser Glu Xaa Gln Xaa Met His Asn Leu Gly Xaa His Xaa Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Glu Arg Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Lys Leu Gln Asp Val His

20

25

30

Xaa Xaa

<210> 6

<211> 39

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)...(13)

<223> Xaa = Val or Met

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)...(15)

<223> Xaa = Lys or Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> (20)...(20)

<223> Xaa = Val or Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (26)...(26)

<223> Xaa = Gly or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (27)...(27)

<223> Xaa = Ala or Phe or Val

<220>

<221> VARIANT

<222> (28)...(28)

<223> Xaa = Glu or Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> (29)...(29)

<223> Xaa = Asp or Asn or Glu

<220>

<221> VARIANT

<222> (31)...(31)

<223> Xaa = Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (32)...(32)

<223> Xaa = Ala or Val or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (34)...(34)

<223> Xaa = Ala or Asn or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (35)...(35)

<223> Xaa = Phe or Met

<220>

<221> VARIANT

<222> (36)...(36)

<223> Xaa = Pro or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (37)...(37)

<223> Xaa = Leu or Val or Pro

<220>

<221> AMIDATION

<222> (39)...(39)

<223> Xaa = Phe or Val or Leu

<400> 6

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Xaa Gly Xaa Lys

1 5 10 15

Arg Arg Pro Xaa Lys Val Tyr Pro Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Xaa Xaa

20 25 30

Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Xaa

35

<210> 7

<211> 49

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Tyr or Asp or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)...(4)
 <223> Xaa - Gln or His or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = Trp or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (10)...(10)

<223> Xaa = Val or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (19)...(19)

<223> Xaa = Arg or Lys or His

<220>

<221> VARIANT

<222> (28)...(28)

<223> Xaa = Asp or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> (40)...(40)

<223> Xaa = Glu or Asp

<220>

<221> VARIANT

<222> (43)...(43)

<223> Xaa = Arg or Lys

<220>

<221> VARIANT

<222> (45)...(45)

<223> Xaa = Phe or Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (48)...(48)

<223> Xaa = Pro or Thr

<220>

<221> AMIDATION

<222> (49)...(49)

<400> 7

Tyr Leu Xaa Xaa Xaa Leu Gly Ala Pro Xaa Pro Tyr Pro Asp Pro Leu

1

5

10

15

Glu Pro Xaa Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Xaa Cys Asp Glu Leu

20

25

30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Xaa Ala Tyr Xaa Arg Xaa Tyr Gly Xaa

35

40

45

Val

<210> 8

<211> 32

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> VARIANT
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Gly or Ser or Ala
<220>
<221> VARIANT
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Asn or Ser
<220>
<221> VARIANT
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Met or Val
<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = Thr or Lys
<220>
<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = Tyr or Leu
<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = Thr or Ser
<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa = Gln or Lys
<220>
<221> VARIANT
<222> (15)...(15)
<223> Xaa = Asp or Glu
<220>
<221> VARIANT
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = Phe or Leu
<220>
<221> VARIANT
<222> (17)...(17)
<223> Xaa = Asn or His
<220>
<221> VARIANT
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = Lys or Asn
<220>
<221> VARIANT
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = Phe or Leu
<220>
<221> VARIANT
<222> (20)...(20)

<223> Xaa = His or Gln
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (22)...(22)
 <223> Xaa = Phe or Tyr
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (23)...(23)
 <223> Xaa = Pro or Ser
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (24)...(24)
 <223> Xaa = Gln or Gly or Arg
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (25)...(25)
 <223> Xaa = Thr or Ile
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (26)...(26)
 <223> Xaa = Ala or Gly or Ser or Asp or Asn
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (27)...(27)
 <223> Xaa = Ile or Phe or Val or Thr
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (29)...(29)
 <223> Xaa = Val or Ala or Ser
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (30)...(30)
 <223> Xaa = Gly or Glu
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (31)...(31)
 <223> Xaa = Ala or Thr
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (32)...(32)
 <400> 8
 Cys Xaa Xaa Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Pro
 20 25 30
 <210> 9
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> human
 <220>

<221> VARIANT
 <222> (22)...(22)
 <223> Xaa = Ala or Pro
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (23)...(23)
 <223> Xaa = Arg or Gly
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (41)...(41)
 <400> 9
 Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
 1 5 10 15
 Glu Val Leu Glu Met Xaa Xaa Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
 20 25 30
 Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
 35 40
 <210> 10
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 10
 Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn
 1 5 10 15
 Gln
 <210> 11
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa = Ser or Pro
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa = Lys or Arg
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (15)...(15)
 <223> Xaa = Val or Met
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (23)...(23)
 <223> Xaa = Ile or Val
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (26)...(26)
 <223> Xaa = Ala or Thr or Ser or Val
 <220>

<221> VARIANT
 <222> (27)...(27)
 <223> Xaa = Tyr or His
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (31)...(31)
 <223> Xaa = Glu or Leu or Gln or His
 <400> 11
 Tyr Gly Gly Phe Met Thr Xaa Glu Xaa Ser Gln Thr Pro Leu Xaa Thr
 1 5 10 15
 Leu Phe Lys Asn Ala Ile Xaa Lys Asn Xaa Xaa Lys Lys Gly Xaa
 20 25 30
 <210> 12
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(1)
 <223> Xaa = para-Glu or para-Gln
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)...(4)
 <223> Xaa = Pro or Leu
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (6)...(6)
 <223> Xaa = Gly or Asp
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa = Pro or Ser
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa = Pro or Gln
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa = His or Gln
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa = Leu or Met or Phe or Gln
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (11)...(11)
 <223> Xaa = Val or Ile
 <220>
 <221> VARIANT

<222> (14)...(14)
 <223> Xaa = Pro or Leu
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (15)...(15)
 <223> Xaa = Ser or Ala
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (18)...(18)
 <223> Xaa = Gln or Glu
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (19)...(19)
 <223> Xaa = Gly or Arg
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (21)...(21)
 <223> Xaa = Trp or Pro or Arg
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (22)...(22)
 <223> Xaa = Leu or Val or Met
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (24)...(24)
 <223> Xaa = Glu or Lys
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (27)...(27)
 <223> Xaa = Glu or Ala
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (34)...(34)
 <400> 12
 Xaa Leu Gly Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Asp Xaa Xaa Lys
 1 5 10 15
 Lys Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Glu Xaa Glu Glu Xaa Ala Tyr Gly Trp Met
 20 25 30
 Asp Phe
 <210> 13
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa = Ser or Thr
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)...(8)

<223> Xaa = Asp or Ser
<220>
<221> VARIANT
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Glu or Asp
<220>
<221> VARIANT
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = Met or Phe
<220>
<221> VARIANT
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = Asn or Ser
<220>
<221> VARIANT
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = Thr or Lys
<220>
<221> VARIANT
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = Ile or Val or Ala
<220>
<221> VARIANT
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = Asn or Ile or His or Ser
<220>
<221> VARIANT
<222> (17)...(17)
<223> Xaa = Leu or Lys
<220>
<221> VARIANT
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = Ala or Thr
<220>
<221> VARIANT
<222> (20)...(20)
<223> Xaa = Arg or Gln or Lys
<220>
<221> VARIANT
<222> (21)...(21)
<223> Xaa = Asp or Glu
<220>
<221> VARIANT
<222> (23)...(23)
<223> Xaa = Ile or Leu
<220>
<221> VARIANT
<222> (24)...(24)
<223> Xaa = Asn or Asp
<220>

<221> VARIANT
 <222> (26)...(26)
 <223> Xaa = Leu or Ile
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (27)...(27)
 <223> Xaa = Ile or Leu
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (28)...(28)
 <223> Xaa = Gln or Asn or His
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (30)...(30)
 <223> Xaa = Lys or Pro
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (31)...(31)
 <223> Xaa = Ile or Val
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (32)...(32)
 <223> Xaa = Thr or Lys
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (33)...(33)
 <223> Xaa = Asp or Glu
 <400> 13
 His Ala Asp Gly Ser Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa
 <210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(1)
 <223> Xaa = para-Glu or 5-oxoPro or Gln
 <400> 14
 Xaa His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
 1 5 10
 <210> 15
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> ACETYLTATION

<222> (1)...(1)

<220>

<221> AMIDATION

<222> (13)...(13)

<400> 15

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val

1 5 10

<210> 16

<211> 28

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)...(12)

<223> Xaa = Met or Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (20)...(20)

<223> Xaa = Gly or Ser

<400> 16

Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Xaa Asp Arg Ile Gly

1 5 10 15

Ala Gln Ser Xaa Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr

20 25

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> AMIDATION

<222> (10)...(10)

<400> 17

Gly Asn Leu Trp Ala Thr Gly His Phe Met

1 5 10

<210> 18

<211> 36

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> AMIDATION

<222> (36)...(36)

<400> 18

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp

1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr

20 25 30

Arg Gln Arg Tyr

35

<210> 19

<211> 33

<212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(1)
 <223> Glu is para-Glu
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (33)...(33)
 <400> 19
 Glu Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
 1 5 10 15
 Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
 20 25 30
 Leu

<210> 20
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (36)...(36)
 <400> 20
 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30
 Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 21
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (27)...(27)
 <400> 21
 His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Arg Leu Arg Glu Gly
 1 5 10 15
 Ala Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val
 20 25

<210> 22
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (28)...(28)
 <400> 22
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 <210> 23
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 23
 Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Gly Lys Phe Gly Lys Ala Phe
 1 5 10 15
 Val Gly Glu Ile Met Lys Ser
 20
 <210> 24
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 24
 Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe
 1 5 10 15
 Val Gly Glu Ile Met Asn Ser
 20
 <210> 25
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 25
 Lys Trp Lys Val Phe Lys Lys Ile Glu Lys Val Gly Gln Ala Thr Gln
 1 5 10 15
 Ile Ala Lys
 <210> 26
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 26
 Lys Trp Lys Val Phe Lys Lys Ile Glu Lys Met Gly Arg Asn Ile Arg
 1 5 10 15
 Asn Gly Ile Val Lys Ala Gly Pro Ala Ile Ala Val Leu Gly Glu Ala
 20 25 30
 Lys Ala Leu
 35
 <210> 27
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> human
 <220>
 <221> AMIDATION
 <222> (11)...(11)
 <400> 27
 Arg Pro Leu Pro Gln Glu Phe Phe Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> human

<400> 28

Tyr Pro Phe Pro Gly

1 5

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> AMIDATION

<222> (4)...(4)

<400> 29

Tyr Pro Phe Phe

1

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> human

<400> 30

Ala Pro Gly Pro Arg

1 5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> human

<400> 31

Val Pro Asp Pro Arg

1 5

<210> 32

<211> 42

<212> PRT

<213> human

<400> 32

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 33

<211> 113

<212> PRT

<213> human

<400> 33

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

1 5 10 15

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

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

Glu

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> human

<400> 34

Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys

1 5

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<213> human

<400> 35

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

1 5 10

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> human

<400> 36

Glu Ala Glu Glu Asp Gly Asp Leu Gln Cys Leu Cys

1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> human

<400> 37

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys

1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> human

<400> 38

Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser Cys

1 5 10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> human
<400> 39
Lys Pro Val Ser Leu Ser Tyr Arg Cys Pro Cys
1 5 10
<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> human
<400> 40
Ala Pro Leu Ala Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys
1 5 10
<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> human
<400> 41
Phe Pro Met Phe Lys Lys Gly Arg Cys Leu Cys
1 5 10
<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> human
<400> 42
Ser Pro Tyr Ser Ser Asp Thr Thr Pro Cys
1 5 10
<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> human
<400> 43
Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr Ala Cys
1 5 10
<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> human
<400> 44
Ala Pro Met Gly Ser Asp Pro Pro Thr Ala Cys
1 5 10
<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> human
<400> 45
Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys
1 5 10
<210> 46
<211> 11
<212> PRT
<213> human

<400> 46

Gln Pro Ser Asp Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> human

<400> 47

Gln Pro Val Gly Ile Asn Ser Thr Thr Cys

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> human

<400> 48

Gln Pro Asp Ala Leu Asp Val Pro Ser Thr Cys

1 5 10

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> human

<400> 49

Gly Pro Ala Ser Val Pro Thr Thr Cys

1 5

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> human

<400> 50

Gly Pro Tyr Gly Ala Asn Met Glu Asp Ser Val Cys

1 5 10