



등록특허 10-2202255



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월13일
(11) 등록번호 10-2202255
(24) 등록일자 2021년01월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 19/00 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01) *C07K 14/475* (2006.01)
C07K 14/505 (2006.01) *C07K 14/59* (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01) *C07K 14/755* (2006.01)
C07K 14/775 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 19/00 (2013.01)
A61K 38/1709 (2020.05)
- (21) 출원번호 10-2015-7016362
- (22) 출원일자(국제) 2013년11월20일
심사청구일자 2018년11월20일
- (85) 번역문제출일자 2015년06월19일
- (65) 공개번호 10-2015-0110486
- (43) 공개일자 2015년10월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/IL2013/050960
- (87) 국제공개번호 WO 2014/080401
국제공개일자 2014년05월30일

- (30) 우선권주장
61/728,662 2012년11월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Endocrinology 151.9 (2010): 4410-4417.*
International journal of cell biology 2011 (2011).*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 24 항

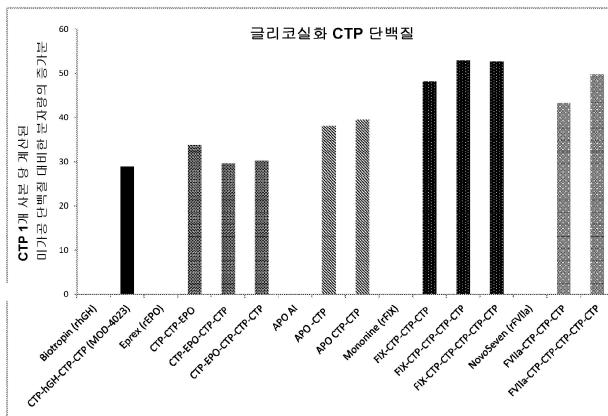
심사관 : 김정태

(54) 발명의 명칭 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웹타이드들과 부착하여 폴리웹타이드들의 유체역학적 부피를 증가시키는 방법

(57) 요 약

본 발명은 폴리웹타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 증가시키도록 폴리웹타이드 또는 그의 단편을 변형시키기 위한 용모막 생식샘자극 호르몬(gonadotrophin) 카복시 말단 웹타이드(CTP) 또는 그의 단편들의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 38/22 (2013.01)
A61K 47/64 (2017.08)
C07K 14/475 (2013.01)
C07K 14/505 (2013.01)
C07K 14/59 (2013.01)
C07K 14/605 (2013.01)
C07K 14/755 (2013.01)
C07K 14/775 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

재조합 폴리펩타이드의 유체역학적 크기를 증가시키는 방법으로서,

상기 폴리펩타이드는 활성 응고 인자 FVIIa(FVIIa) 또는 응고 인자 VII(FVII)이고,

상기 방법은

(i) 3개의 융모막 생식샘자극 호르몬(chorionic gonadotrophin) 카르복시 말단 펩타이드(CTPs) 단위를 상기 FVIIa 또는 FVII의 카르복시 말단에 재조합적으로 융합하는 단계, 및

(ii) CHO (Chinese hamster ovary) 숙주 세포 내에서 상기 재조합 CTP-변형된 폴리펩타이드를 발현하는 단계로서, 상기 발현은 상기 CTP 단위를 글리코실화하는 것을 포함하고,

상기 CTP-변형된 FVIIa 또는 FVII는 선택적으로 상기 FVIIa 또는 FVII의 아미노 말단에 부착된 신호 펩타이드를 포함하고,

상기 글리코실화된 CTP 단위는 FVIIa 또는 FVII의 유체역학적 크기를 글리코실화된 CTP 단위당 43 내지 50kDa 증가시키는,

방법.

청구항 2

재조합 폴리펩타이드의 유체역학적 크기를 증가시키는 방법으로서,

상기 재조합 폴리펩타이드는 인간 성장 호르몬(hGH)이고,

상기 방법은

(i) 상기 hGH의 아미노 말단에 1개의 CTP 단위를 및 상기 hGH의 카르복시 말단에 2개의 CTP 단위를 재조합적으로 융합하는 단계, 및

(ii) CHO (Chinese hamster ovary) 숙주 세포 내에서 상기 재조합 CTP-변형된 폴리펩타이드를 발현하는 단계로서, 상기 발현은 상기 CTP 단위를 글리코실화하는 것을 포함하고 상기 글리코실화는 상기 CTP 단위를 글리코실화하는 단계를 포함하며,

상기 CTP-변형된 hGH는 선택적으로 상기 하나의 CTP의 아미노 말단에 부착된 신호 펩타이드를 포함하고,

상기 글리코실화된 CTP 단위는 hGH의 유체역학적 크기를 글리코실화된 CTP 단위당 28 내지 40kDa 증가시키는,

방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 FVIIa 또는 FVII를 코딩하는 DNA는 CTP 펩타이드를 코딩하는 DNA 서열에 라이게이션된, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 FVIIa 또는 FVII를 코딩하는 DNA는 서열번호 45에 기재된 아미노산 서열을 코딩하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 FVII의 아미노산 서열은 서열번호 45에 기재된 것인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 CTP-변형된 FVII는 신호 펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 CTP-변형된 FVII의 아미노산 서열은 서열번호 52에 기재된 것인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 CTP-변형된 FVIIa는 신호 펩타이드가 없는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 CTP-변형된 FVIIa의 아미노산 서열은 서열번호 52의 아미노산 39-528에 기재된 것인, 방법.

청구항 10

제2항에 있어서,

상기 CTP-변형된 hGH는 신호 펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 CTP-변형된 hGH의 아미노산 서열은 서열번호 11에 기재된 것인, 방법.

청구항 12

제2항에 있어서,

상기 CTP-변형된 hGH는 신호 펩타이드가 없는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 CTP-변형된 hGH의 아미노산 서열은 서열번호 11의 아미노산 27-301에 기재된 것인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 글리코실화는 O-글리코실화인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 O-글리코실화는 α -글리코시드 결합에 의한 단백질 사슬의 세린(Ser) 또는 트레오닌(Thr)과 GalNAc 부착인, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 0-글리코실화는 코어 1 글리코실화, 0-퓨코실화, 0-만노실화, 또는 0-글리코실화인, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 0-글리코실화는 1개 내지 60개의 갈락토스 분자의 첨가에 의해 진행되거나;

상기 0-글리코실화는 1개 내지 120개의 시알산 분자의 첨가에 의해 진행되거나; 또는
이들의 조합인, 방법.

청구항 18

제2항에 있어서,

상기 글리코실화는 0-글리코실화인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 0-글리코실화는 α -글리코시드 결합에 의한 단백질 사슬의 세린(Ser) 또는 트레오닌(Thr)과 GalNAc 부착인, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 0-글리코실화는 코어 1 글리코실화, 0-퓨코실화, 0-만노실화, 또는 0-글리코실화인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 0-글리코실화는 1개 내지 60개의 갈락토스 분자의 첨가에 의해 진행되거나;

상기 0-글리코실화는 1개 내지 120개의 시알산 분자의 첨가에 의해 진행되거나; 또는
이들의 조합인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유체역학적 부피를 증가시키는 단계는 생물학적 시료에서 상기 폴리펩타이드의 정체 시간을 증가시키거나;

상기 폴리펩타이드의 생체유용성을 증가시키는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 혈액, 뇌척수액(CSF), 림프, 또는 혈청인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CTP 중 적어도 하나의 아미노산 서열은 서열번호 1 및 서열번호 2로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 증가시키기 위한 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드 (CTP)의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

생체기술학 (biotechnology) 산물들은 단일클론 항체들, 백신들, 성장인자들, 호르몬들, 사이토카인들, 응고인자들, 융합 단백질들, 효소들 및 기타 단백질들을 포함하는 모든 치료 약물들의 증가된 비율을 차지한다. 단일 클론 항체들 및 백신들을 제외한 이러한 목록상의 많은 것들이 50 kDa 미만의 분자 질량 그리고 수 분 내지 수 시간의 범위에 있는 짧은 말단 반감기를 소유한다.

[0003]

단백질 치료제들의 효능은 분배 및 배출에 영향을 주는 그들의 혈장 반감기들을 포함하는 그들의 약물역학적 성질들에 의해 강력하게 결정된다. 작은 크기는 조직 침투를 용이하게 하더라도, 이들 분자들은 종종 순환으로부터 신속하게 제거된다. 이에 따라, 연장된 기간 동안 치료적으로 유효한 농도를 유지하기 위하여 주입들 또는 빈번한 투여들이 이루어지거나, 약물들이 국소적 (loco-regional)으로 적용되거나, 피하로 혈류 내의 느린 흡수를 사용하고 있다. 작은 크기의 단백질 약물들의 이들 문제점들은 혈액에서 이들 재조합 항체들의 순환을 연장시키고 이에 따라 투여 및 약물동력학적 뿐만 아니라 약물역학적 성질들을 개선하도록 반감기 연장 전략들의 개발 및 이행을 선도하여 왔다.

[0004]

본 발명은 이러한 전략을 펩타이드들을 포함하는 관심 있는 단백질들 또는 그들의 단편들의 유체역학적 크기 또는 부피를 특정한 팩터로 증가시킴으로써 그들의 투여, 약물동력학 뿐만 아니라 약물역학적 성질들을 개선하기 위하여 채용한다. 이러한 유체역학적 부피의 증가는 단백질들 및 펩타이드들의 혈청 반감기를 연장하기 위한 펩타이드-기초 기술학을 사용하여 달성된다. 본 기술학은 천연의 펩타이드인, 인간 용모막 생식샘자극 호르몬 (hCG)의 베타 사슬의 C-말단 펩타이드 (CTP)를 사용하는 것을 기초로 하고, 이는 임신을 유지하는 데 요구되는 수명을 가진 hCG를 제공한다. 배란을 촉발하는 수정 (fertility) 호르몬인, 황체형성 호르몬 (LH)은 hCG와 거의 일치하지만 CTP를 포함하지 않는다. 그 결과, LH는 혈액에서 유의하게 더 짧은 반감기를 가진다. 관심 있는 단백질 또는 펩타이드와 선결정된 수의 CTP들을 부착하는 것은 특이적 팩터로 그의 유체역학적 부피를 증가시키고, 관심 있는 단백질 또는 펩타이드의 증진된 혈청 반감기 및 효능을 포함하는 개선된 성질들을 유도

한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005]

한 가지 구현예에서, 본 발명은 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 융모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 웨타이드들 (CTP들)을 부착시키는 단계를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 상기 1개 내지 10개의 CTP들을 부착시키는 단계는 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 각각의 부착된 CTP 당 약 28 내지 53 kDa으로 증가시키는 결과를 가져오고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는, 방법에 관한 것이다.

[0006]

또 다른 구현예에서, 본 발명은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개 사이 범위의 융모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 웨타이드들 (CTP들)을 부착시키는 단계를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 상기 1개 내지 10개의 CTP들을 부착시키는 단계는 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 CTP가 부착되는 특정한 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 의존적인 양으로 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 결과를 가져오고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는, 방법에 관한 것이다.

[0007]

본 발명의 다른 특징들 및 장점들은 다음의 상세한 설명의 실시예들 및 도면들로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정한 실시예들은 본 발명의 바람직한 구현예들을 나타내는 한편, 본 발명의 정신 및 범주 내에서 다양한 변화들 및 변형들이 본 상세한 설명으로부터 당업자들에게라면 자명할 것이기 때문에, 단지 설명으로서 주어지는 것으로 이해되어야 한다.

과제의 해결 수단

[0008]

한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피 또는 유체역학적 크기를 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 융모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 웨타이드 (CTP)를 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단 또는 C-말단 둘 중 하나 위에 융합시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0009]

한 가지 구현예에서, 용어들 "단백질" 및 "폴리펩타이드"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 용어들 "관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편", 또는 "관심 있는 단백질 또는 그의 단편"은 미가공 폴리펩타이드들 (분해 산물들, 합성적으로 합성된 폴리펩타이드들 또는 재조합 폴리펩타이드들) 및 웨타이드 모방체들 (peptidomimetics) (전형적으로, 합성적으로 합성된 폴리펩타이드들), 뿐만 아니라 폴리펩타이드 유사체들인 웨토이드들 및 세미웨토이드들을 포함하고, 이는 또 다른 구현예에서 본 명세서에서 제공된 변형된 폴리펩타이드들을 신체에 머무는 동안 훨씬 더 안정하게 만들거나 세포들 내로 더욱 잘 침투할 수 있게 만드는 변형들을 가진다. 또한, 용어들은 관심 있는 웨타이드들도 마찬가지로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 적어도 하나의 CTP 웨타이드는 관심 있는 폴리펩타이드들 또는 그의 단편들, 또는 본 명세서에서 제공된 관심 있는 웨타이드들과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 용어 "그의 단편"은 단백질 또는 폴리펩타이드를 기준으로 할 때 관심 있는 웨타이드들을 포함하는, 관심 있는 단백질 또는 폴리펩타이드의 절단된 버전들을 포함한다.

[0010]

또 다른 구현예에서, 용어 단백질 또는 폴리펩타이드의 "그의 단편"은 기능적 단편 (예로, 부모 폴리펩타이드가 가진 생물학적 활성 또는 부모 폴리펩타이드와 비교 시 증진된 활성을 가지는 단편)을 말한다. 그의 단편들의 예들은 폴리펩타이드의 변이체들, 또는 부모 폴리펩타이드로부터 유래된 웨타이드들을 포함할 수 있다. 따라서, 용어들 단백질 또는 폴리펩타이드의 "그의 단편", 및 용어 "웨타이드"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 것으로 이해될 수 있다.

[0011]

한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 적어도 약 28 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단 또는 C-말단 둘 중 하나 위에 적어도 하나의 융모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 웨타이드 (CTP)와 융합시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0012]

한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가

시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드 (CTP)를 부착시키는 단계를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 상기 1개 내지 10개의 CTP들을 부착시키는 단계는 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 결과를 가져오는, 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피는 상기 폴리펩타이드 및 그의 단편과 부착된 각각의 글리코실화 CTP 당 약 28 내지 53 kDa으로 증가되고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피는 상기 폴리펩타이드 및 그의 단편과 부착된 각각의 비-글리코실화 CTP 당 약 8.0 내지 22 kDa으로 증가되고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피는 상기 폴리펩타이드 및 그의 단편과 부착된 각각의 비-글리코실화 CTP 당 약 8.1 내지 21.6 kDa으로 증가되고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시킨다.

[0013] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개 사이 범위의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (CTP들)을 부착시키는 단계를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 상기 1개 내지 10개의 CTP를 부착시키는 단계는 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 CTP가 부착된 특정한 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 의존적인 양으로 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 결과를 가져오고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는, 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0014] 한 가지 구현예에서, 상기 1개 내지 10개의 CTP들은 상기 폴리펩타이드의 N-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 상기 1개 내지 10개의 CTP들은 상기 폴리펩타이드의 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 상기 1개 내지 10개의 CTP들은 상기 폴리펩타이드의 N-말단 및 C-말단 둘 다와 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개의 CTP는 상기 폴리펩타이드의 N-말단과 부착되고, 2개의 CTP들은 상기 폴리펩타이드의 상기 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 2개의 CTP들은 상기 폴리펩타이드의 N-말단과 부착되고, 2개의 CTP들은 상기 폴리펩타이드의 상기 C-말단과 부착된다.

[0015] 한 가지 구현예에서, 용어들 "유체역학적 크기" 또는 "유체역학적 부피"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 각각은 수용성 용액을 통한 문자의 확산을 기초로 하여 문자 (예로, 단백질 문자)의 외관상 크기를 말한다. 용액을 통한 확산 또는 단백질의 이동은, 단백질 입자의 "이동 반경 (stroke radius)" 또는 "유체역학적 반경"으로 주어지는 단백질의 외관상의 크기를 유도하도록 진행될 수 있다. 단백질의 "유체역학적 크기"는 질량 및 모양 (입체형태) 둘 다에 의존함으로써, 동일한 문자 질량을 가지는 두 가지 단백질들은 단백질의 전반적 입체형태를 기초로 하여 달라지는 유체역학적 크기들을 가질 수 있다.

[0016] 또 다른 구현예에서, 글리코실화의 유형은 0-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, 0-글리코실화의 유형은 α-글리코시드 결합에 의해 단백질 사슬의 세린 (Ser) 또는 트레오닌 (Thr)과 GalNAc 부착이다. 또 다른 구현예에서, 0-글리코실화의 유형은 단백질 사슬의 Ser 또는 Thr 잔기들과 N-아세틸글리코사민 (GlcNac) 부착이다. 또 다른 구현예에서, 0-글리코실화의 유형은 0-퓨코실화, 0-만노실화, 코아 1 0-글리코실화, 코아 2 0-글리코실화 또는 0-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, 0-글리코실화는 뮤신-유형 0-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, 0-글리코실화는 세린, 트레오닌, 타이로신, 하이드록시라이신, 또는 하이드록시프롤린 측쇄들의 하이드록시 산소에 부착된 0-결합된 글리칸들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 0-글리코실화는 갈락토스 및/또는 시알산의 첨가에 의해 진행되고, 다른 구현예들에서 0-글리코실화 이후에 관심 있는 단백질 문자에 적어도 하나의 갈락토스 문자가 첨가되고/거나, 적어도 하나의 시알산 문자가 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 3개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 3개의 시알산 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 5개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 5개의 시알산 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 10개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 21개 내지 30개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 31개 내지 40개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 41개 내지 50개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 51개 내지 60개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 61개 내지 70개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 10개의 시알산 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 첨가된 각각의 갈락토스 문자당 2개의 시알산 문자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 CTP 당 약 1개 내지 5개의 갈락토스 문자들이 첨가된다. 또 다른

른 구현예에서, 각각의 CTP 당 약 1개 내지 10개의 시알산 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 당 모두 약 1개 내지 60개의 갈락토스 분자들이 첨가되고 약 1개 내지 120개의 시알산 분자들이 첨가된다. 한 가지 구현예에서, 각각의 CTP 당 1개 내지 6개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 한 가지 구현예에서, 각각의 CTP 당 1개 내지 12개의 시알산 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 CTP 당 1개 내지 6개의 갈락토스 분자들 및 1개 내지 12개의 시알산 분자들이 첨가된다.

[0017] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 글리코실화의 유형은 N-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, N-결합된 글리칸들은 아스파라진 또는 아르기닌 측쇄들의 질소와 부착된다. N-결합된 아미노산 공통 서열은 Asn-임의의 아미노산-Ser 또는 Thr이고, 여기에서 임의의 아미노산은 프롤린일 수 없다.

[0018] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드 (CTP)를 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단 또는 C-말단과 부착시키는 단계를 포함하고, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착시키는 단계는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 CTP가 부착된 특정한 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 의존적인 양으로 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 결과를 가져오고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는, 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0019] 한 가지 구현예에서, 글리코실화 CTP는 이것이 부착되거나 융합된 단백질의 유체역학적 부피를 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 비-글리코실화 CTP는 이것이 부착되거나 융합된 단백질의 유체역학적 부피를 증가시킨다.

[0020] 한 가지 구현예에서, 단백질의 미가공 부분에 글리칸들을 포함하는 CTP 변형된 단백질들은 글리코실화 CTP의 1개 사본의 유체역학적 부피에 대하여 더 높은 증加分을 기여하고, 예를 들면 본 명세서에서 실시예 3/표 5는 단백질의 미가공 부분에서 글리칸을 포함하는 FIX 및 FVIIa-CTP 변형된 단백질들이 글리코실화 CTP의 1개 사본의 유체역학적 부피에 대하여 더 높은 증加分을 기여하는 점을 보여준다.

[0021] 본 발명의 명세서에 의해 안내될 때, 글리코실화 및 비-글리코실화 CTP들의 조합들이 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 유체역학적 크기 또는 부피를 증가시키는 데 사용하도록 채용될 수 있는 것으로 당업자라면 판단될 것이다. 이러한 조작들은 최적의 또는 바람직한 수준으로 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 유체역학적 부피를 증가시키도록 수행될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 유체역학적 부피의 이러한 최적의 또는 바람직한 수준은 개체에서 증진된 정체 시간, 개체로부터 낮은 제거율, 및 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 증진된 생물학적 활성과 연관되어 있다. 한 가지 구현예에서, 1개 내지 5개의 글리코실화 CTP들 및 1개 내지 5개의 비-글리코실화 CTP들이 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 동시에 부착된다. 또 다른 구현예에서, 글리코실화 또는 비-글리코실화 CTP 웨프타이드들이 N- 또는 C-말단 둘 중 하나 위에 일렬로 부착되거나 N- 및 C-말단 둘 다와 무작위로 부착된다. 또한 글리코실화 또는 비-글리코실화 CTP 웨프타이드들의 추가적인 조합들이 사용될 수 있고, 따라서 본 발명에 포함되는 점은 당업자라면 잘 이해될 것이다.

[0022] 한 가지 구현예에서, 용어 "부착된" 및 그의 문법적인 변형들은 또 다른 단백질, 폴리펩타이드 또는 웨프타이드과 한 가지 단백질, 폴리펩타이드 또는 웨프타이드의 결합을 말한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 결합은 본 명세서에서 제공된 적어도 하나의 CTP 웨프타이드와 관심 있는 단백질, 폴리펩타이드 또는 웨프타이드의 결합을 말한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 결합은 본 명세서에서 제공된 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들과 관심 있는 단백질, 폴리펩타이드 또는 웨프타이드의 결합을 말한다. 이러한 결합은 이에 제한되는 것은 아니지만 공유 결합, 수소 결합, 이온 결합, 금속 결합, 극성 공유 결합, 비-공유 결합 (반데르발스 상호작용들, 소수성 상호작용들, 수소 결합 등), 링커들의 사용에 의한 결합 등을 포함하는 수많은 수단을 통해 달성될 수 있다.

[0023] 한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 비-글리코실화 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드 (CTP)를 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단 또는 C-말단과 부착시키는 단계를 포함하고, 적어도 하나의 CTP를 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착시키는 단계는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 CTP가 부착된 특정한 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 의존적인 양으로 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 결과를 가져오고, 이로써 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는, 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0024] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP는 이에 제한되는 것은 아니지만 효소-기초 탈글리코실화를 포함하는 당해 기술분야에 알려진 방법들을 사용하여 탈글리코실화된다.

- [0025] 용어들 "비-글리코실화" 및 "탈글리코실화" 그리고 그들의 문법적인 변형들이 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 점은 당업자라면 이해될 것이다.
- [0026] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 더 제공된 바와 같이 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 생체내 생물학적 활성을 증가시키거나, 혈청 반감기를 증가시키거나, 생체유용성을 증가시키거나, 효능을 증가시키거나, 곡선 하 면적 (AUC)을 확장하는 방법으로서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 적어도 하나의 글리코실화 CTP 펩타이드를 융합하는 단계를 포함하고, 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 글리코실화 CTP 펩타이드를 융합하는 단계는 미변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피와 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 적어도 약 28 kDa으로 증가시키는 결과를 가져오는, 방법이 본 명세서에서 제공된다.
- [0027] 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드는 더 낮은 시험관내 생물학적 활성을 가지지만 이러한 더 낮은 활성은 연장된 반감기에 의해 보상된다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드는 증가된 시험관내 생물학적 활성을 가진다.
- [0028] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 증가시키는 단계는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도를 감소시킨다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 증가시키는 단계는 또한 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 증가시킨다.
- [0029] 한 가지 구현예에서, 외관상 분자량은 이에 제한되는 것은 아니지만 크기-배제 크로마토그래피 (SEC), 역동적 광분산 방법들 (DLS), 침전 속도, 침전 평형 원심분리법, 및 분광광도 검출을 포함하는 당해 기술분야에 잘 알려진 방법들을 사용하여 결정된다. 또 다른 구현예에서, 이론적인 분자량은 당해 기술분야에서 입수 가능한 프로테옴 소프트웨어를 사용하여 결정된다. 이러한 소프트웨어는 이에 제한되는 것은 아니지만, Expasy 포탈, ProteoIQ, 스캐폴드 3 등을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 실제 분자량은 이에 제한되는 것은 아니지만 MALDI-TOF를 포함하는 당해 기술분야에 잘 알려진 방법들을 사용하여 결정된다.
- [0030] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 적어도 28 kDa으로 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 1 내지 14 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 1 내지 14 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 15 내지 27 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 28 내지 40.0 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 28 내지 55.0 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 28 내지 70.0 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 28 내지 80.0 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 28 내지 100.0 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 28 내지 100.0 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 41.0 내지 50 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 51.0 내지 60 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 약 61.0 내지 70 kDa으로 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 CTP를 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, CTP는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, CTP는 비-글리코실화 CTP이다.

- [0031] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 글리코실화 CTP 웨프타이드들의 연속적 첨가들이 예기치 못하게도 CTP 웨프타이드의 사전 부착과 거의 동일한 외관상 분자량을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 대해 선형적으로 기여하는 점을 보여준다 (표 4 참조).
- [0032] 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 글리코실화 CTP는 관심 있는 단백질에 대하여 각각의 글리코실화 CTP 당 약 28 내지 40 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 글리코실화 CTP는 관심 있는 단백질에 대하여 각각의 글리코실화 CTP 당 약 28 내지 55 kDa을 부착된 CTP의 수와는 상관없이 기여한다.
- [0033] 한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 2의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드를 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 3 내지 5의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 적어도 하나의 CTP 웨프타이드를 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 6 내지 10의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 11 내지 20의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 21 내지 30의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 적어도 하나의 CTP 웨프타이드를 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 31 내지 40의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 41 내지 50의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 적어도 하나의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 51 내지 60의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 61 내지 70의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 71 내지 80의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 81 내지 90의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 외관상 분자량을 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 이론적인 분자량을 초과하여 약 91 내지 100의 팩터로 증가시키는 방법으로서, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 1개 내지 10개의 CTP 웨프타이드들을 부착시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 웨프타이드가 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 5개의 CTP 웨프타이드들이 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 15개의 CTP 웨프타이드들이 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 20개의 CTP 웨프타이드들이 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 웨프타이드는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 웨프타이드는 비-글리코실화 CTP 웨프타이드이다.
- [0034] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편 또는 관심 있는 웨프타이드의 생물학적 활성, 혈청 반감기, 생체유용성, 효능 등을 증가시키는 방법은 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 글리코실화 CTP를 부착하여 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 전체 유체역학적 부피를, 미변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단

편과 비교 시 약 28.0 kDa으로 증가시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 생물학적 활성, 혈청 반감기, 생체유용성, 효능 등을 증가시키는 방법은 본 명세서에서 제공된 CTP를 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여, 미변형된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 전체 유체역학적 부피를 약 1 내지 10 kDa, 11 내지 20 kDa, 21 내지 30 kDa, 31 내지 40 kDa, 41 내지 50 kDa, 51 내지 60 kDa, 61 내지 70 kDa, 71 내지 80 kDa, 81 내지 90 kDa, 91 내지 100 kDa, 100 내지 150 kDa, 151 내지 200 kDa, 201 내지 400 kDa, 401 내지 1,000 kDa, 또는 1,001 내지 5,000 kDa으로 증가시키는 단계를 포함한다.

[0035] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들에서 적어도 하나의 CTP는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들에서 적어도 하나의 CTP는 각각의 CTP 당 유체역학적 부피 약 28.3 내지 38.7 kDa를 본 명세서에서 역시 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 대하여 기여한다. 또 다른 구현예에서, 글리코실화 CTP는 이와 결합된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과는 상관없이 각각의 CTP 당 약 28.3 내지 38.7 kDa를 기여한다 (본 명세서에서 실시예 3 참조). 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP의 기여는 적어도 20 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP의 기여는 적어도 약 20 kDa 내지 27.9 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 1개 CTP의 기여는 적어도 28 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 1개 CTP의 기여는 약 28 kDa 내지 40 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 1개 CTP의 기여는 약 41 kDa 내지 50 kDa이다. 또 다른 구현예에서, 1개 CTP의 기여는 약 51 kDa 내지 60 kDa이다.

[0036] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 혈청 반감기를 증가시키거나 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 효능을 증진시키는 방법은 미변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 약 84 kDa으로 증가시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 부피를 약 84 kDa으로 증가시키는 단계는 본 명세서에서 제공된 방법에 따라 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 3개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들과 부착하여 변형시키는 단계에 해당한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된 3개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드 중에서, 1개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단과 부착된 한편, 2개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 C-말단과 일렬로 부착된다.

[0037] 한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법은 미변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 159 kDa으로 증가시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 56 내지 110 kDa으로 증가시키는 단계는 2개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 162 kDa으로 증가시키는 단계는 3개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 230 kDa으로 증가시키는 단계는 4개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 280 kDa으로 증가시키는 단계는 5개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 168 내지 330 kDa으로 증가시키는 단계는 6개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 196 내지 390 kDa으로 증가시키는 단계는 7개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 224 내지 425 kDa으로 증가시키는 단계는 8개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 252 내지 480 kDa으로 증가시키는 단계는 9개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 280 내지 330 kDa으로 증가시키는 단계는 10개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하여 달성된다.

[0038] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 또한 비-글리코실화 CTP를 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계를 포함한다. 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 글리코실화 및/또는 비-글리코실화 CTP로 변형하는 다양한 방식들이 수행될 수 있는 점이 이해될 것이다. 한 가지 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 적어도 하나의 글리코실화 CTP 단독으로, 또는 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP 단독으로 변형된다. 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 적어도 하나의 글리코실화 CTP, 또는 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP으로 변형된다. 또 다른 구현예에서, 글리코실화 및/또는 비-

글리코실화 CTP들 둘 다의 절단된 버전들은 본 명세서에서 제공된 방법들에서 사용하는 데 채용된다.

[0039] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 특이적 양으로 증가시켜서 생물학적 활성, 혈청 반감기, 생체유용성, 효능 등을 증가시키는 방법으로서, 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨პ타이드 (CTP)를 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단과 부착하는 단계를 포함하고, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP 웨პ타이드를 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착하는 단계는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 미변형된 형태와 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피를 증가시키는 결과를 가져오고, 특이적 양은 비-글리코실화 CTP가 부착되는 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 의존적인, 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP가 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착될 때, 비-글리코실화 CTP가 부착된 관심 있는 폴리펩타이드는 외관상 분자량 또는 유체역학적 부피의 증가량을 알려준다. 또 다른 구현예에서, 1개의 비-글리코실화 CTP가 hGH와 부착될 때, 비-글리코실화 CTP는 인간 성장호르몬 (hGH)의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피에 대하여 약 8 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 1개의 비-글리코실화 CTP가 에리트로포이에틴 (EPO)과 부착될 때, 비-글리코실화 CTP는 EPO의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피에 대하여 약 16 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 1개의 비-글리코실화 CTP가 아포지질단백질-A1 (APO-A1)과 부착될 때, 비-글리코실화 CTP는 APO-A1의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피에 대하여 약 21 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 1개의 비-글리코실화 CTP가 인자 IX (FIX)와 부착될 때, 비-글리코실화 CTP는 FIX의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피에 대하여 약 20 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 1개의 비-글리코실화 CTP가 인자 VIIa (FVIIa)와 부착될 때, 비-글리코실화 CTP는 FVIIa의 유체역학적 크기 또는 유체역학적 부피에 대하여 약 20 kDa을 기여한다.

[0040] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 증가시키는 방법은 폴리펩타이드의 또는 그의 단편의 생체유용성을 증진시킨다.

[0041] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 부피를 증가시키는 방법은 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도를 감소시킨다.

[0042] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들에 의해 변형된 폴리펩타이드는 사이토카인, 단일클론 항체, 성장인자, 호르몬, 사이토카인, 응고인자, 효소 등이다.

[0043] 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 웨პ타이드가 부착된 폴리펩타이드는 에리트로포이에틴 (EPO), 인간 성장호르몬 (hGH), 아포지질단백질-A1 (APO-A1), 인자 IIa (FIIa) 인자 IX (FIX), 인자 VIIa (FVIIa), 또는 옥신토모듈린 (OXM)이다.

[0044] 한 가지 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP는 EPO에 약 16 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP는 EPO와 부착될 때 EPO의 외관상 분자량에 대하여 약 16 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP는 hGH에 대하여 약 8 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP는 hGH와 부착될 때 hGH의 외관상 분자량에 대하여 약 8 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP는 APO-A1에 대하여 약 21 kDa을 기여한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP는 APO-A1과 부착될 때 APO-A1의 외관상 분자량에 대하여 약 21 kDa을 기여한다.

[0045] 한 가지 구현예에서, 비-글리코실화 CTP는 비-글리코실화 CTP가 결합된 각각의 폴리펩타이드에 대하여 서로 다른 유체역학적 부피를 기여한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 차이는 비-글리코실화 CTP가 결합된 폴리펩타이드 또는 그의 단편에 의존한다 (본 명세서에서 실시예 3 참조). 또 다른 구현예에서, 비-글리코실화 CTP는 예기치 못하게도 폴리펩타이드와 부착된 비-글리코실화 CTP 웨პ타이드들의 수와는 상관없이 각각의 특정한 폴리펩타이드 위에서 각각의 CTP 당 동일한 유체역학적 크기에 대해 기여한다 (본 명세서에서 실시예 3 참조).

[0046] 한 가지 구현예에서, hGH의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 hGH와 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 28 내지 40 kDa으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 56 내지 80 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 2개의 글리코실화 CTP 웨პ타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 120 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 3개의 글리코실화 CTP 웨პ타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 160 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 4개의 글리코실화 CTP 웨პ타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 5개의 글리코실화 CTP 웨პ타이드들을 부

착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 168 내지 240 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 6개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 196 내지 280 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 7개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 224 내지 320 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 8개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 252 내지 360 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 9개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 280 내지 400 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 10개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 10개의 절단된 또는 부분적 CTP 웨بت아이드들은 관심 있는 폴리웨بت아이드 또는 그의 단편과 부착된다.

[0047] 한 가지 구현예에서, EPO의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 hGH와 비교 시 폴리웨بت아이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 28 내지 40 kDa으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 56 내지 80 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 2개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 120 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 3개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 160 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 4개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 5개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 168 내지 240 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 6개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 224 내지 320 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 8개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 252 내지 360 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 9개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 280 내지 400 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 10개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다.

[0048] 한 가지 구현예에서, APO-A1의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 APO-A1과 비교 시 폴리웨بت아이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 28 내지 40 kDa으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 56 내지 80 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 2개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 120 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 3개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 160 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 4개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 5개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 168 내지 240 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 6개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 196 내지 280 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 7개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 224 내지 320 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 8개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 252 내지 360 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 9개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 280 내지 400 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 10개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다.

[0049] 한 가지 구현예에서, FIX의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 FIX와 비교 시 폴리웨بت아이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 48 내지 53 kDa으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 96 내지 106 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 2개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 144 내지 159 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 3개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 192 내지 212 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 4개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 240 내지 265 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 5개의 글리코실화 CTP 웨بت아이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 288 내지 318 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 6개

- [0056] 한 가지 구현예에서, 유체역학적 부피는 생물학적 시료에서 관심 있는 단백질의 정체 시간을 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 부피는 생물학적 시료에서 관심 있는 단백질의 곡선 하 면적 (AUC)을 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 생물학적 시료는 혈액, 표적 조직들 (예로, 관절, CNS), 뇌척수액 (CSF), 럼프, 또는 혈청 들이다.
- [0057] 또 다른 구현예에서, 유체역학적 부피를 증가시키는 단계는 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 생체유용성을 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드의 유체역학적 부피를 증가시키는 단계는 또한 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 혈청 반감기를 연장시킨다.
- [0058] 또 다른 구현예에서, 유체역학적 부피를 증가시키는 단계는 폴리펩타이드의 생체활성을 증가시킨다.
- [0059] 또 다른 구현예에서, 용어들 "CTP 웨بت아이드", "카복시 말단 웨بت아이드" 및 "CTP 서열"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 카복시 말단 웨بت아이드는 전장의 CTP이다. 또 다른 구현예에서, 카복시 말단 웨بت아이드는 절단된 CTP이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적 구현예를 나타낸다.
- [0060] 또 다른 구현예에서, 신호 웨بت아이드는 본 명세서에서 그의 전부가 참고문헌으로 통합되어 있는 미국 특허 제 US 7,553,940호에 기술된 바와 같이, CTP의 아미노 말단과 부착된다.
- [0061] 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP는 링커에 의해 폴리펩타이드와 부착된다. 또 다른 구현예에서, 링커는 웨بت아이드 결합이다. 또 다른 구현예에서, 융합된 단백질은 CTP-변형된 폴리펩타이드를 형성한다. 한 가지 구현 예에서 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 유체역학적 부피를 증가시키는 방법은 폴리펩타이드 또는 그들의 단편 들의 아미노 또는 카복시 말단 위에 적어도 하나의 CTP와 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 융합하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP는 폴리펩타이드 또는 그들의 단편들과 재조합적으로 융합된다. 또 다른 구현 예에서, CTP는 폴리펩타이드 또는 그들의 단편들과 화학적으로 결합된다.
- [0062] 한 가지 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드는 웨بت아이드의 N-(아미노) 또는 C-(카복시) 말단과 부착된 50개 이하의 아미노산들 및 적어도 하나의 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨بت아이드를 포함하는 웨بت아이드를 포함한다.
- [0063] 한 가지 구현예에서, 그들의 N-말단 및/또는 C-말단과 부착된 적어도 단일한 CTP를 포함하는 본 발명의 관심 있는 조작된 폴리펩타이드들은 생물학적 활성의 견지에서 관심 있는 비 CTP 변형된 폴리펩타이드들과 적어도 동등하다. 다른 구현예들에서, 그들의 N-말단 및/또는 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP를 포함하는 본 발명의 관심 있는 조작된 폴리펩타이드들은 약물역학 및 약물동력학과 같은 약학적 척도들의 견지에서 관심 있는 비 CTP 변형된 폴리펩타이드들과 적어도 동등하다.
- [0064] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP 서열은: DPRFQDSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPIL (서열번호 1)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열은: SSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 2)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열은 서열번호 1 및 서열번호 2에 개시된 서열들로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 보다 또 다른 구현예에서, CTP 서열은 서열번호 1 및 서열번호 2로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0065] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 카복시 말단 웨بت아이드 (CTP) 웨بت아이드는 인간 융모막 생식샘자극 호르몬의 아미노산 112번부터 145번까지의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 서열은 서열번호 2에 개시된 바와 같이 인간 융모막 생식샘자극 호르몬의 아미노산 118번부터 145번까지의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열은 또한 인간 융모막 생식샘자극 호르몬의 112번 내지 118번 사이의 임의의 자리로부터 시작하고 145번에서 종결한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열 웨بت아이드는 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개 또는 34개의 아미노산들 길이이고, CTP 아미노산 서열의 112번, 113번, 114번, 115번, 116번, 117번 또는 118번에서 시작한다.
- [0066] 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 3의 첫 번째 10개의 아미노산들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 3은 다음의 아미노산 서열 (AA): SSSSKAPPPSLP을 포함한다.
- [0067] 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2의 첫 번째 11개의 아미노산들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2의 첫 번째 12개의 아미노산들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2 또는 서열번호 3의 첫 번째 8개의 아미노산들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2의 첫 번째 13개의 아미노산들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2의 첫 번째 14개의 아미노산들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2 또는 서열번호 3의 첫 번째 6개의 아미노산들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 절단된 CTP는 서열번호 2 또는 서열번호 3의 첫 번째 5개의 아미노산들

을 포함한다.

[0068] 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 본 명세서에서 참고문헌으로 통합되어 있는 미국 특허 제 5,712,122호에 기술된 바와 같이 1개 내지 5개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 1개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 2개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 2개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 3개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 4개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드는 5개의 보존적 아미노산 치환들에 의해 미가공 CTP와 달라지는 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP의 변이체이다.

[0069] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 40% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 50% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 60% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 70% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 80% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 90% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 95% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드 아미노산 서열은 그의 미가공 CTP 아미노산 서열 또는 펩타이드와 적어도 98% 상동적이다.

[0070] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 그의 미가공 인간 CTP DNA 서열 또는 펩타이드와 적어도 70% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 그의 미가공 인간 CTP DNA 서열 또는 펩타이드와 적어도 80% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 그의 미가공 인간 CTP DNA 서열 또는 펩타이드와 적어도 90% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 그의 미가공 인간 CTP DNA 서열 또는 펩타이드와 적어도 95% 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 그의 미가공 인간 CTP DNA 서열 또는 펩타이드와 적어도 98% 상동적이다.

[0071] 한 가지 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 적어도 하나는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 둘 다는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 2개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 3개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 4개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 5개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 6개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 7개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 8개는 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 둘 이상은 절단된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들 모두는 절단된다.

[0072] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP 펩타이드들은 링커에 의해 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들과 부착된다. 한 가지 구현예에서, 1개 내지 10개의 CTP 펩타이드들은 링커에 의해 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들과 부착된다. 한 가지 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 펩타이드들은 링커에 의해 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 링커는 펩타이드 결합니다.

[0073] 한 가지 구현예에서, 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들은 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 둘 다는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 2개는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 3개는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP

아미노산 서열들의 4개는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 5개는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 둘 이상은 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들 모두는 글리코실화된다.

[0074] 한 가지 구현예에서, 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들은 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 둘 다는 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 2개는 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 3개는 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 4개는 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 5개는 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 둘 이상은 글리코실화되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들 모두는 글리코실화되지 않는다.

[0075] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 적어도 하나의 글리코실화 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 2개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 3개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 4개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 5개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 6개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 7개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 8개의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 4개부터 9개까지의 글리코실화 부위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 글리코실화 CTP 서열은 6개부터 12개까지의 글리코실화 부위들을 포함한다.

[0076] 한 가지 구현예에서, 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들은 전적으로 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 용모막 생식샘자극 호르몬 CTP 아미노산 서열들의 부분적으로 글리코실화된다. 한 가지 구현예에서, 부분적으로 글리코실화는 적어도 하나의 CTP 글리코실화 부위들이 글리코실화되는 것을 가리킨다. 또 다른 구현예에서, 글리코실화 부위들은 0-글리코실화 부위들이다. 또 다른 구현예에서, 글리코실화 부위들은 N-글리코실화 부위들이다.

[0077] 한 가지 구현예에서, CTP 서열 변형은 관심 있는 폴리펩타이드, 약물, 또는 제제와 부착될 때 더 낮은 용량들의 사용을 허용하는 데 유리하다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열 변형은 관심 있는 폴리펩타이드, 약물, 또는 제제의 더 적은 용량들을 허용하는 데 유리하다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열 변형은 관심 있는 CTP-변형된 폴리펩타이드, 약물, 또는 제제를 투여할 때 안전한 지속성 효과를 허용하는 데 유리하다.

[0078] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 관심 있는 폴리펩타이드들 및 CTP 웨타이드들의 변형들은 이에 제한되는 것은 아니지만 C-말단 변형, 이에 제한되는 것은 아니지만 CH₂-NH, CH₂-S, CH₂-S=O, O=C-NH, CH₂-O, CH₂-CH₂, S=C-NH, CH=CH 또는 CF=CH를 포함하는 폴리펩타이드 결합 변형, 골격 변형, 및 잔기 변형을 포함한다. 웨타이드 모방체 화합물들을 제조하는 방법은 잘 알려져 있으며, 예를 들면 Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Gd., Chapter 17.2, F. Choplin Pergamon Press (1992)에 기술되고, 이는 본 명세서에서 전부 개시된 것과 같이 참고문헌으로 통합된다.

[0079] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 내의 폴리펩타이드 결합들 (-CO-NH-)은 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 N-메틸화 결합들 (-N(CH₃)-CO-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 에스테르 결합들 (-C(R)H-C-O-O-C(R)-N-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 케토메틸렌 결합들 (-CO-CH₂-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 α-아자 결합들 (-NH-N(R)-CO-), 여기에서 R은 임의의 알킬 예로 메틸, 카바 결합들 (-CH₂-NH-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 하이드록시메틸렌 결합들 (-CH(OH)-CH₂-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 티오아마이드 결합들 (-CS-NH-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 올레핀 이중 결합들 (-CH=CH-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 역아마이드 결합들 (-NH-CO-)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 폴리펩타이드 유도체들 (-N(R)-CH₂-CO-), 여기에서 R은 자연적으로 탄소 원자 위에 제시되는 "정상적인" 측쇄이고, 이에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 이를 변형들은 폴리펩타이드 사슬을 따라 임의의 결합들에서 일어나고, 한 가지 구현예에서 여러 (2개 내지 3개) 결합들에서 동시에 일어난다.

[0080] 한 가지 구현예에서, 폴리펩타이드의 Trp, Tyr 및 Phe와 같은 천연 방향족 아미노산들은 폐닐글리신, TIC, 나프

틸레나닌 (naphthylealanine, Nol), Phe의 고리-메틸화 유도체들, Phe의 할로겐화 유도체들 또는 o-메틸-Tyr와 같은 합성 비-천연 아미노산으로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드들은 하나 이상의 변형된 아미노산 또는 하나 이상의 비-아미노산 단일체들 (예로, 지방산, 복합 탄수화물들 등)을 포함한다.

[0081] 한 가지 구현예에서, "아미노산" 또는 "아미노산 서열"은; 아미노산이 종종 예를 들면 하이드록시프롤린, 포스포세린 및 포스포트레오닌을 포함하여 생체내에서 번역후 변형되는 20개의 자연적으로 생기는 아미노산; 및 이에 제한되는 것은 아니지만 2-아미노 지방산 (2-amino adipic acid), 하이드록시라이신, 이소데스모신, 노르-발린, 노르-루이신 및 오르니틴을 포함하는 특별한 아미노산을 포함하는 것으로 이해된다. 한 가지 구현예에서, "아미노산"은 D- 및 L-아미노산들 둘 다를 포함한다.

[0082] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조작된 폴리펩타이드들 또는 웨بت아이드들은 표준 고체상 기법들을 사용하는 것과 같이 생화학적으로 합성된다. 또 다른 구현예에서, 이들 생화학적 방법은 배제적 고체상 합성, 부분적 고체상 합성, 단편 응축, 또는 고전적인 용액 합성을 포함한다.

[0083] 한 가지 구현예에서, 재조합 단백질 기법들이 본 발명의 관심 있는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들을 생성하는 데 사용된다. 또 다른 구현예에서, 재조합 기법들은 본 명세서에서 전부가 참고문헌으로 통합되어 있는 Bitter et al., (1987) Methods in Enzymol. 153: 516-544; Studier et al. (1990) Methods in Enzymol. 185: 60-89; Brisson et al. (1984) Nature 310: 511-514; Takamatsu et al. (1987) EMBO J. 6: 307-311; Coruzzi et al. (1984) EMBO J. 3: 1671-1680; Brogli et al., (1984) Science 224: 838-843; Gurley et al. (1986) Mol. Cell. Biol. 6: 559-565; 및 Weissbach & Weissbach, 1988, Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, 섹션 VIII, pp 421-463에 기술된다.

[0084] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 50개 이하의 아미노산들 그리고 폴리펩타이드의 N- 또는 C-말단과 부착된 적어도 하나의 글리코실화 및/또는 비-글리코실화 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨بت아이드를 포함하는 웨بت아이드를 포함한다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 50개 이하의 아미노산들 그리고 폴리펩타이드의 N- 또는 C-말단과 부착된 적어도 하나의 글리코실화 및/또는 비-글리코실화 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨بت아이드를 포함하는 웨بت아이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 40개 이하의 아미노산들 그리고 폴리펩타이드의 N- 또는 C-말단과 부착된 적어도 하나의 글리코실화 및/또는 비-글리코실화 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨بت아이드를 포함하는 웨بت아이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 30개, 20개, 또는 10개 이하의 아미노산들을 포함하는 웨بت아이드를 포함한다. 한 가지 구현예에서, 50개 이하의 아미노산들을 포함하는 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 본 명세서에서 제공된 웨بت아이드들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 50개 이하의 아미노산을 포함하는 웨بت아이드는 hGH, OXM, EPO, 아포지질단백질 A1 (APO-A1), 인터페론, 사이토카인 또는 응고인자이다.

[0085] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 EPO이다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 APO이다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 FVIIa이다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 FIX이다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 인터페론이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 hGH이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 OXM이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 EPO이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 GLP-1이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 인슐린이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 엔케팔린이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 ACTH이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 글루카곤이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 인슐린-유사 성장인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 표피 성장인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 산성 또는 염기성 섬유모세포 성장인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 혈소판-유래 성장인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 과립구-CSF이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 IL-2이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 IL-6이다.

리펩타이드 또는 그의 단편은 IL-3이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 종양괴사인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 LHRH이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 LHRH 유사체이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 소마토스타틴이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 성장호르몬 방출인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 엔돌핀이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 폐포 표면활성제 단백질이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 L나트륨이뇨인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 아드레진이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 엔도스타틴이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 수용체 웨პ타이드이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 수용체 결합 리간드이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 항체이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 항체 단편이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 임의의 변형된 형태를 포함하는 웨პ타이드 또는 단백질이다.

[0086]

또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 N-말단 위에 부착된 적어도 하나의 CTP 아미노산 웨პ타이드 및/또는 C-말단 위에 부착된 적어도 하나의 CTP 아미노산 웨პ타이드를 추가적으로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 다음의 목록으로부터 선택된다: 알부테인/알부민, 액티바제 알티플라제/tPA, 아데노신 탈아미나제, 면역글로불린, 글루코세레브로시다제, 루킨-사그라모스팀/GM-CSF, G-CSF, 베노글로불린-S/IgG, 프로루킨 알데스루킨, DNase, 인자 VIII, 헬리제이트, L-아스파라기나제, WinRho SDF Rh I, 레타바제 레타플라제/tPA, 인자 IX, FSH, 글로불린, 피브린, 인터루이kin-11, 베카플러민/PDGF, 레피루딘/헤루딘, TNF, 타이모글로불린, 인자 VIIa, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파 n-1, 인터페론 알파-N3, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마-1b, 인터루킨-2, HGH, 또는 단일클론 항체들.

[0087]

한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 신호 웨პ타이드를 또한 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 성장호르몬이다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 신호 웨პ타이드도 역시 포함한다. 또 다른 구현예에서, 발현 및 분비 이후에, 신호 웨პ타이드는 전구체 조작된 웨პ타이드들/폴리펩타이드들로부터 절단되어 성숙한 조작된 웨პ타이드들/폴리펩타이드들이 된다. 또 다른 구현예에서, 신호 서열은 이에 제한되는 것은 아니지만 내인성 신호 서열들을 포함한다.

[0088]

또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드들 및 방법들은 다음의 아미노산 서열들을 포함하는 신호 웨პ타이드를 추가적으로 가지는 성장호르몬을 제공한다: MATGSRTSLLAFLGLCLPWLQEGSA (서열번호 4).

[0089]

또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP-변형된 또는 결합된 성장호르몬들은 미변형된 성장호르몬들과 동일한 방식으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 결합된 성장호르몬들은 생체내에서 증가된 순환 반감기 및 혈장 정체 시간, 감소된 제거율, 및 증가된 임상적 활성을 가진다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 결합된 성장호르몬들의 개선된 성질들로 인해, 이들 결합체들은 미변형된 성장호르몬들보다 덜 빈번하게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 결합된 성장호르몬들은 매주 내지 격주로 1번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 결합된 성장호르몬들은 격주 내지 3주에 1번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 결합된 성장호르몬들은 매일 1번 내지 매주 3번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 감소된 투여의 빈도는 개선된 치료 성과들을 가져오는 개선된 환자 순응, 뿐만 아니라 개선된 환자 삶의 질을 가져올 것이다. 또 다른 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜)과 결합된 성장호르몬들의 통상적인 결합체들과 대비하여, 본 발명의 결합체들의 분자량 및 링커 구조를 가지는 성장호르몬 CTP 결합체들은 개선된 효능, 개선된 안정성, 증가된 곡선 하 면적 (AUC) 수준들, 및 증진된 순환 반감기를 가지는 점이 확인되어 왔다. 또 다른 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜)과 결합된 성장호르몬들의 통상적인 결합체들과 대비하여, 본 발명의 결합체들의 분자량 및 링커 구조를 가지는 성장호르몬들은 개선된 효능, 개선된 안정성, 증가된 AUC 수준들, 및 증진된 순환 반감기를 가지는 점이 확인되어 왔다. 또 다른 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜)과 결합된 성장호르몬들의 통상적인 결합체들과 대비하여, 본 발명의 결합체들의 최적의 유체역학적 부피를 가지는 성장호르몬들은 개선된 효능, 개선된 안정성, 증가된 AUC 수준들, 및 증진된 순환 반감기를 가지는 점이 확인되어 왔다. 또 다른 구현예에서, 결합된 성장호르몬의 치료적 유효량은 생체내 측정가능한 예상된 생물학적

활성을 위해 필요한 결합체의 양이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 제안들에 따라 사용된 성장호르몬은 증가된 효능을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬의 N- 및 C-말단 둘 다와 CTP 서열들의 부착은 연장된 생체내 활성을 유도한다.

[0090] 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 당업자에게 알려진 임의의 성장 호르몬이다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 인간 성장호르몬이다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬의 뉴클레오타이드 서열 및/또는 아미노산 서열은 진뱅크 데이터베이스에서 입수 가능하다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 본 명세서에서 제공된 성장호르몬의 및/또는 진뱅크 데이터베이스에서 제공된 성장호르몬의 상동체이다. 또 다른 구현예에서, 상동체는 또한 그의 결실, 삽입, 또는 아미노산 치환을 포함하는 치환 변이체 및 생물학적으로 활성을 가진 그의 폴리펩타이드 단편들을 말한다.

[0091] 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 엑손들 2번, 3번, 4번 또는 그의 임의의 조합을 소실한 hGH의 변이체이다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 신호 웨პ타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 신호 절단 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP들에 의해 변형된 GH를 포함하는 폴리펩타이드들은 재조합 GH를 포함한다.

[0092] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 성장호르몬은 성장호르몬 (GH)-유사 사이토카인들의 슈퍼 패밀리의 구성원이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 성장호르몬은 인간 성장호르몬 (hGH)이다. 또 다른 구현예에서, 인간 성장호르몬은 다음의 아미노산 서열 (진뱅크 기탁번호 제 P01241호)을 포함한다:

[0093] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEASFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAQDFTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSEIPTPSNREETQQKSNEELL RISLLIQSWEPEVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLR IVQCRSVEGSCGF (서열번호 5).

[0094] 또 다른 구현예에서, 인간 성장호르몬은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0095] MFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAQDFTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSEIPTPSNREETQQKSNEELL RISLLIQSWEPEVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLR IVQCRSVEGSCGF (서열번호 6). 또 다른 구현예에서, 인간 성장호르몬은 다음의 아미노산 서열을 포함한다: MFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLA (서열번호 7). 또 다른 구현예에서, hGH는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0096] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEASFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAQDFTYQEFEAYIPKVQKYSFLQNPQTSLCFSEIPTPSNREETQQKSNEELL RISLLIQSWEPEVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLR IVQCRSVEGSCGF (서열번호 8). 또 다른 구현예에서, hGH의 65번 글루타민이 발린으로 치환된 치환 변이체이다.

[0097] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 AAA72260호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 AAK69708호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 CAA01435호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 CAA01329호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 CAA00380호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 AAA72555호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 NP_000506.2호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 NP_072053.1호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 NP_072054.1호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 NP_072055.1호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 기탁번호 제 NP_072056.1호 하에 기탁된 진뱅크 아미노산 서열을 포함한다.

[0098] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 당업자에게 알려진 성장호르몬의 임의의 아미노산 서열을 인코딩한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 hGH를 인코딩한다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 기탁번호 제 NM_000515.3호 하에 기탁된 진뱅크 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 기탁번호 제 NM_022559.2호 하에 기탁된 진뱅크 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 기탁번호 제 NM_022560.2호 하에 기탁된 진뱅크 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 기탁번호 제 NM_022561.2호 하에 기탁된 진뱅

크 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬을 인코딩하는 핵산 분자는 기탁번호 제 NM_022562.2 호 하에 기탁된 진뱅크 핵산 서열을 포함한다.

[0099] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬을 포함하는 폴리펩타이드는 성장호르몬의 C-말단과 부착된 1개의 CTP를 포함하고 (hGH-CTP) 다음의 아미노산 서열을 가진다:

[0100] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLAHRLHQIQLAFDTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPPSNREETQQKSNE
LLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDM
DKVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 9).

[0101] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬을 포함하는 폴리펩타이드는 성장호르몬의 C-말단과 일렬로 부착된 2 개의 CTP들을 포함하고 (hGH-CTP-CTP) 다음의 아미노산 서열을 가진다:

[0102] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLAHRLHQIQLAFDTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPPSNREETQQKSNE
LLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYC
FRKDM DKVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 10).

[0103] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬을 포함하는 폴리펩타이드는 성장호르몬의 C-말단과 일렬로 부착된 2 개의 CTP들 및 성장호르몬의 N-말단과 부착된 1개의 CTP를 포함하고 (CTP-hGH-CTP-CTP) 다음의 아미노산 서열을 가진다:

[0104] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDNAMLAHRLHQIQLAFDTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNP
QTSLCFSESIPPSNREETQQKSNE LLRISLLL IQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNS
HNDDALLKNYGLLYCFRKDM DKVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서
열번호 11).

[0105] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬을 포함하는 폴리펩타이드는 성장호르몬의 C-말단과 일렬로 부착된 2 개의 CTP들을 포함하고, 2개 CTP들 중 1개 CTP는 절단되고 1개의 추가적인 CTP가 성장호르몬의 N-말단과 부착되며 (tCTP-hGH-CTP-CTP) 다음의 아미노산 서열을 가진다:

[0106] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPFPPTIPLSRLFDNAMLAHRLHQIQLAFDTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPPSNR
EETQQKSNE LLRISLLL IQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYC
FRKDM DKVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 12).

[0107] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬을 포함하는 폴리펩타이드는 성장호르몬의 C-말단과 부착된 1개의 CTP 및 성장호르몬의 N-말단과 부착된 1개의 CTP를 포함하고 (CTP-hGH-CTP) 다음의 아미노산 서열을 가진다:

[0108] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDNAMLAHRLHQIQLAFDTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNP
QTSLCFSESIPPSNREETQQKSNE LLRISLLL IQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNS
HNDDALLKNYGLLYCFRKDM DKVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 13).

[0109] 또 다른 구현예에서, 성장호르몬 및 1개의 CTP를 포함하는 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0110] MATGSRSTLLLAFGLLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDNAMLAHRLHQIQLAFDTYQEFEAYIPKEQKYSFLQNP
QTSLCFSESIPPSNREETQQKSNE LLRISLLL IQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSRTGQIFKQTYSKFDTNS
HNDDALLKNYGLLYCFRKDM DKVETFLRIVQCRSVEGSCGF (서열번호 14).

[0111] 또 다른 구현예에서, CTP-hGH-CTP를 가지는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 다음의 핵산 서열을 포함한다:

[0112] tctagaggacatggccaccggcagcaggaccgtgtggcattggcctgtgtgcctgccatggctgcaggaggcagcgccagctttttctaa
ggctccaccccatctgtccccagccccagcagaactgcggggcccccagcgacacacccattctgccccagttccccaccatccccctgaggcgtttcga
caacgcattgtggggctcaggcgtgcaccaggctggcattgacacctaccaggagttcgaggaaggctacatccccaggaggcagaaggcaacctggactgttc
gcaggaaaccccaaggccatccctgtgttcaggagaggcatccccaccccaaggcagaaggccatccctggactgttc
cctgtgttcaggactggggccatccctgtgtggccggccatccctggactgttcaggagaggcatccctggactgttc
gttcaggactggggccatccctgtgtggccggccatccctggactgttcaggagaggcatccctggactgttc
gttcaggactggggccatccctgtgtggccggccatccctggactgttcaggagaggcatccctggactgttc
gttcaggactggggccatccctgtgtggccggccatccctggactgttcaggagaggcatccctggactgttc
aatccctgcctcagtgttgatggatgcggccgc (서열번호 15).

- [0113] 또 다른 구현예에서, CTP-hGH-CTP-CTP를 가지는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 다음의 핵산 서열을 포함한다:

[0114] tctagaggacatggccaccggcagcaggaccgcctgtgtggcttcggcctgtgtgcctgcattggctgcaggagggcagcgccagcttttctaa
ggctccaccccatctgtcccagccccagactgcccggcccccagcgcacacaccatctgtcccagttccaccatccccctgaggcaggctgtcgca
caacccatgtctggggctcacaggctgcaccagctggcttgacacctaccaggagttcgaggactacatcccccaaggagcagaagtacagttct
gcagaaccccccagacccctgtgttcagcggagcatcccccaccccaagcaacagagagggagccaggcagaagagacaacctggagctgtgaggatctc
cctgtgtgtatccagagctggctggccgtgcagttctgagaagcgttgcacagccgtgggtacggccgcagcagacagaacagtgtacgac
gctgaaggacctggaggagggatccagaccctgtatggccggctggaggacggcagccccaggccaggatcttaaggcagacactacagcaagttcg
acccaacagccacaacgacgcacgcctgtgaagaactacggcgtgtactgcttcagaaaggacatggacaaggtggagaccttcgaggatctgtca
gtgcagaagcgtggaggcagctggccgttcagctccagcagaaggccccccccggccgtgcctcccaaggcaggctgcctggccctcgacacacc
aatccgtccacagagcagcttcctaaggccccctccatccctgccatccccctccggctgcctggccctctgacacccatatccgtccatcagtgatg
aaggctggatgcggcgc (서열번호 16).

[0115] 또 다른 구현예에서, CTP-hGH-CTP-CTP를 가지는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 다음의 핵산 서열을 포함한다:

[0116] tctagaggacatggccaccggcagcaggaccgcctgtgtggcttcggcctgtgtgcctgcattggctgcaggagggcagcgccagcttttctaa
ggctccaccccccggcccttcaccatccccctgaggcgtgttcgacacgcctgtgaggcgtacaggctgcaccagctggctttgacac
ctaccaggagttcgaggaagcctacatccccaggcagaagttacagcttcctgcagaaccccccagactccctgtgttcagcgagagcatcccccccc
cagcaacagagaggagccaggcagaagagcaacctggagctgtgaggatctccctgtgtatccagagctggctggagccgtgcagttcctgagaag
cgtgtcgccaaacagcctgggtacggccgcagcagacacgtgtacgacactgtgaaggacctggaggaggcatccagaccctgtatggccggctgg
ggacggcagccccaggaccggccagatctcaagcagacactacagcaagttcgacaccaacagccacaacgacgcacgcctgtgaagaactacggcgtgt
gtactgcttcagaaaggacatggacaagggtggagaccttcctgaggatctgtcagtgccatgcagaaggcgtggagggcagctgcggcttcagtcagc
ccctccccggccctcccaaggcaggtgcctggccctccgacacaccaatcctgccatgcacagagcagcttcataaggccccctccatccctgcc
atccccctccggctgcctggcccttcgacacccatcctgcctcagtgatgaaggctggatgcggcgc (서열번호 17).

[0117] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 성장호르몬의 기지의 서열과 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 성장호르몬은 본 명세서에서 개시된 바와 같은 성장호르몬 서열과 상동적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 상동성은 또한 그의 결실들, 삽입들, 또는 아미노산 치환을 포함하는 치환 변이체들 및 그의 생물학적으로 활성을 가진 폴리펩타이드 단편들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 치환 변이체는 hGH의 65번 글루타민이 발린으로 치환된 것이다 (Gellerfors et al., J. Pharm Biomed Anal 1989, 7: 173-83).

[0118] 한 가지 구현예에서, 용어 "인간 성장호르몬" (hGH)은 hGH 활성 (예로, 성장의 촉진)을 나타내는 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에서 개시된 바와 같은 폴리펩타이드를 말한다.

[0119] 한 가지 구현예에서, 용어 "인간 성장호르몬" (hGH)은 hGH 활성 (예로, 성장의 촉진)을 나타내는 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에서 개시된 바와 같은 폴리펩타이드를 말한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH는 또한 상동체를 말한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에 개시된 hGH 서열과 적어도 50% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에 개시된 hGH 서열과 적어도 60% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에 개시된 hGH 서열과 적어도 70% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에 개시된 hGH 서열과 적어도 80% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에 개시된 hGH 서열과 적어도 90% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 hGH 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 P01241호에 개시된 hGH 서열과 적어도 95% 상동적이다.

[0120] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 웹타이드는 옥신토모듈린이다. 또 다른 구현예에서, 옥신토모듈린 (OXM)은 다음의 아미노산 (AA)서열을 포함하다: HSOGTFTSDYSKYLDSRRAODFVOWLMNTKRNRRNNIA (서열번호

18). 또 다른 구현예에서, OXM은 서열번호 18의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, OXM은 CAS 번호 제 62340-29-8호에 나타낸 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0121] 한 가지 구현예에서, 용어 옥신토모듈린은 기지의 옥신토모듈린의 상동체를 또한 포함한다. 한 가지 구현예에서, 상동체는 기능적 상동체이다. 또 다른 구현예에서, 용어 "기능적"은 본 명세서에서 제공된 상동체, 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들이 작용을 억제하도록 가지는 능력을 말한다. 본 용어는 또한 본 명세서에서 제공된 상동체, 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들이 또 다른 단백질의 또는 웨بت아이드의 생물학적 반감기를 연장하도록 가지는 능력을 말한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 단백질, 웨بت아이드 또는 상동체의 생물학적 반감기 ($T_{1/2}$)는 단백질, 웨بت아이드 또는 상동체 양의 절반이 분해되거나 개체의 생물학적 배지에 존재하지 않는 데 걸리는 시간을 말한다. 또 다른 구현예에서, 생물학적 배지는 혈청, 뇌척수액, 조직, 점막 등이다.

[0122] 또 다른 구현예에서, OXM은 인간 OXM 또는 임의의 포유동물 OXM이다. 또 다른 구현예에서, OXM은 또한 글루카곤-37 또는 생체활성을 가진 엔테로글루카곤이라고 언급된다. 또 다른 구현예에서, OXM은 이중 폴리펩타이드 또는 그의 단편들이다. 또 다른 구현예에서, OXM은 생물학적으로 활성을 가진 OXM의 단편이다. 또 다른 구현예에서, 생물학적으로 활성을 가진 OXM은 서열번호 18의 아미노산 19번부터 아미노산 37번까지 연장된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 OXM은 2개의 C-말단 아미노산들이 결실된 옥타펩타이드에 해당한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 OXM은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 OXM 활성을 보유하는 서열번호 18의 임의의 단편에 해당한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한 예로 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 옥신토신과 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 87%, 적어도 89%, 적어도 91%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 상동적인 상동체들을 포함한다.

[0123] 다른 구현예들에서, 용어 조작된 옥신토신은 성숙화 옥신토모듈린의 아미노산 서열을 말한다. 다른 구현예들에서, 용어 조작된 옥신토신은 그의 신호 서열 또는 신호 웨بت아이드를 포함하는 옥신토모듈린의 아미노산 서열을 말한다.

[0124] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 신호 웨بت아이드 또는 신호 서열을 포함한다.

[0125] 또 다른 구현예에서, "신호 서열" 및 "신호 웨بت아이드"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, "서열"은 폴리뉴클레오타이드 문자를 기준으로 할 때 코딩 부분을 말할 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적 구현예를 나타낸다.

[0126] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 웨بت아이드는 에리트로포이에틴 (EPO)이다. 또 다른 구현예에서, 용어 "에리트로포이에틴"은 포유동물의 에리트로포이에틴을 말한다. 한 가지 구현예에서, "에리트로포이에틴"은 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 바와 같은 인간 에리트로포이에틴을 말한다.

[0127] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 또는 EPO 서열은 또한 상동체들을 말한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 에리트로포이에틴 서열과 적어도 50% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 에리트로포이에틴 서열과 적어도 60% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 에리트로포이에틴 서열과 적어도 70% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 에리트로포이에틴 서열과 적어도 80% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 에리트로포이에틴 서열과 적어도 90% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 에리트로포이에틴 아미노산 서열은 디폴드 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된

된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 AAA52400호에 개시된 에리트로포이에틴 서열과 적어도 95% 상동적이다.

[0128] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 추가적인 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 19에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 서열번호 19에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0129] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVL RGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLKLYTGEACRTGDRSSSKAPPSL PSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 19).

[0130] 또 다른 구현예에서, EPO 웨타이드는 빈혈의 치료를 위해 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 추가적인 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가진다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 20에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0131] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVL RGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLKLYTGEACRTGDRSSSKAPPSL PSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 20).

[0132] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 21에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0133] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGSSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFL RGKLKLYTGEACRTGDRSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 21).

[0134] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 22에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0135] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVL RGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLKLYTGEACRTGDRSSSKAPPSL PSPSRLPGPSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSS QPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLKLYTGEACRTGDR (서열번호 22).

[0136] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 23에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0137] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGSSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFL RGKLKLYTGEACRTGDR (서열번호 23).

[0138] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 웨타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 24에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0139] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGSSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVN FYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFL RGKLKLYTGEACRTGDRSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 24).

[0140] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 서열번호 25에 개시된 EPO 웨타이드를 제공한다:

[0141] MGVHECPAWLWLLSLLSPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVDPDKVNFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVL RGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLKLYTGEACRTGDR (서열번호 25).

[0142] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 웨타이드 및 C-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웨타이드들을 가지는 EPO 웨타이드를 인코딩하는 서열번호 26에 개시된 핵산을 제공한다: tctagaggc atcatgggg tgacgatgc tcctgcctgg ctgtggcttc tcctgtcccttc tgtcgctc cctctggccc tccctggcc gggctcccttc tcctcaaagg cccctcccc gaggcttcca agtccatccc gactccggg gccctcgac accccaatat taccacaagg cccaccacgc ctcatctgtc acagccgagt cctggagagg tacctttgg aggccaagga ggccgagaat atcacgacgg gctgtctga acactgcgc

ttgaatgaga atatcactgt cccagacacc aaagttaatt tctatgcctg gaagaggatg gaggtcgcc agcaggccgt agaagtctgg cagggcctgg ccctgctgtc ggaagctgtc ctgcgggccc aggcctgtt ggtcaactct tcccagccgt gggagccct gcagctgcgt gtggataaag ccgtcagtgg cttcgcagc ctcaccactc tgctcggc tctggagcc cagaaggaag ccatctcccc tccagatgcgc gcctcagctg ctccactccg aacaatcact gctgacact tccgaaact cttccgagtc tactcaatt tcctccggg aaagctgaag ctgtacacag gggaggcctg caggacaggg gacagatctt cttccctaaa ggcccctccc cccgacccctc caagtcate ccgactccgc gggccctccg acacaccaat cctgccacag agcagctctt ctaaggccctccatcc ctgcccattcc cctccggct gcctggcccc tctgacaccc ctatcctgcc tcaagtatga aggtctctg gatccgccc cgc (서열번호 26). 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웹타이드들을 가지는 서열번호 66에 개시된 EPO 웹타이드를 포함하는 아미노산

서열을

제공한다:

MGVHECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSKAPPSLPSPSRLPSPSDTIPILQSSSKAPPSLPSPSRLPSPSDTIPILQAPPRLICDSRVLERYLLEA KEAENITGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMVEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVGLRSLLRALGAQKEAISP PDAASAPLRTITADTFRKLFRVSNFLRGKLKLYTGEACRTGDR (서열번호 66).

[0143] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웹타이드들을 가지는 EPO 웹타이드를 인코딩하는 서열번호 67에 개시된 핵산 서열을 제공한다:

ATGGCGTGACGAGTGTCTGGCTGTGGCTGCTGAGCCTGCTGCCCTGCCCTGGCCTGCCTGTGCTGGCAGCAGCAGCTTAAGGCCCT CCACCCAGCCTGCCAGCCCTTAGACTGCCCTGGCCCCAGCGACACCCCCATCCTGCCCTAGAGCAGCAGCAAGGCCACCACCATCCCTGCCCTAGC CCCAGCAGACTGCCAGGCCCTTCGATAACCCATCCTGCCCTGGCCCCAGCGACTGATCTGCACAGCCGGTGTGGAAAGATACTGCTGAAGCC AAAGAGGCCAGAACATCACCACCGCTGCCGAGCACTGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTGCCGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAAAGCGG ATGGAAGTGGGCCAGCAGGCCGTGGAAGTGTGGCAGGGACTGCCCTGCTGAGCGAGGCCGTGCTGAGAGGACAGGCCCTGCTGGTGAACAGCAGGCC TGGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGATAAGCCGTGTCCGGCTGCCGAGCCTGACCACACTGCTGAGAGGCCCTGGGCTCAGAAAGAGGCCATCTCTCCC CCTGATGCCCTCTGCCGCCCTCTGAGAACATCACCGCCGACACCTTCCGGAAGCTGTTCCGGGTGACAGCAACTTCTGCCGGCAAGCTGAAGCTG TACACCGCGAGGCCCTGCCGGACCGCGATAGAACGAGCTCCAGCAAGGCTCCACCCCCCAGCCTGCCATCCCCAAGTAGACTGCCGGCCCTGACACA CCTATCTGCCACAGCAGCTCCAAAGCTCCCCACCATCCCTCCATCCAGACTGCCCTGGACCATCCGACACTCCAATTCTGCCCTCAGTAA GCTTGGCGCGCC (서열번호 67).

[0144] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웹타이드들 및 C-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웹타이드들을 가지는 서열번호 68에 개시된 EPO 웹타이드를 제공한다:

[0145] MGVHECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSKAPPSLPSPSRLPSPSDTIPILQSSSKAPPSLPSPSRLPSPSDTIPILQAPPRLICDSRVLERYLLEA KEAENITGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMVEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVGLRSLLRALGAQKEAISP PDAASAPLRTITADTFRKLFRVSNFLRGKLKLYTGEACRTGDRSSSKAPPSLPSPSRLPSPSDTIPILQSSSKAPPSLPSPSRLPSPSDTIPILQ (서열번호 68).

[0146] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웹타이드들 및 C-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웹타이드들을 가지는 EPO 웹타이드를 인코딩하는 서열번호 69에 개시된 핵산 서열을 제공한다:

[0147] ATGGCGTGACGAGTGTCTGGCTGTGGCTGCTGAGCCTGCTGCCCTGCCCTGGCCTGCCTGTGCTGGCAGCAGCAGCTTAAGGCCCT CCACCCAGCCTGCCAGCCCTTAGACTGCCCTGGCCCCAGCGACACCCCCATCCTGCCCTAGAGCAGCAGCAAGGCCACCACCATCCCTGCCCTAGC CCCAGCAGACTGCCAGGCCCTTCGATAACCCATCCTGCCCTGGCCCCAGCGACTGATCTGCACAGCCGGTGTGGAAAGATACTGCTGAAGCC AAAGAGGCCAGAACATCACCACCGCTGCCGAGCACTGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTGCCGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAAAGCGG ATGGAAGTGGGCCAGCAGGCCGTGGAAGTGTGGCAGGGACTGCCCTGCTGAGCGAGGCCGTGCTGAGAGGACAGGCCCTGCTGGTGAACAGCAGGCC TGGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGATAAGCCGTGTCCGGCTGCCGAGCCTGACCACACTGCTGAGAGGCCCTGGGCTCAGAAAGAGGCCATCTCTCCC CCTGATGCCCTCTGCCGCCCTCTGAGAACATCACCGCCGACACCTTCCGGAAGCTGTTCCGGGTGACAGCAACTTCTGCCGGCAAGCTGAAGCTG TACACCGCGAGGCCCTGCCGGACCGCGATAGAACGAGCTCCAGCAAGGCTCCACCCCCCAGCCTGCCATCCCCAAGTAGACTGCCGGCCCTGACACA CCTATCTGCCACAGCAGCTCCAAAGCTCCCCACCATCCCTCCATCCAGACTGCCCTGGACCATCCGACACTCCAATTCTGCCCTCAGTAA GCTTGGCGCGCC (서열번호 69).

[0148] 한 가지 구현예에서, "인터페론"은 포유동물의 인터페론 폴리웹타이드 유형 I을 말한다. 한 가지 구현예에서, "인터페론"은 포유동물의 인터페론 폴리웹타이드 유형 II를 말한다. 일정 구현예들에서, 당업자들에게 알려진 바와 같은 추가적인 적합한 인터페론 폴리웹타이드들이 사용된다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 알파-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 베타-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 감마-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 오메가-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 아종 인터페론이다. 한 가지 구현예에서, 아종 인터페론 (IFN)은 IFN- α 2a이다. 한 가지 구현예에서, 아종 인터페론 (IFN)은 IFN- α 2b이다. 한 가지 구현예에서, 아종 인터페론 (IFN)은 IFN- β 1a이다. 한 가지 구현예에서, 아종 인터페론 (IFN)은 IFN- β 1b이다.

- [0149] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 인터페론은 항바이러스 또는 항증식성 활성과 같은 인터페론 활성을 나타낸다. 일정 구현예들에서, 인터페론들의 비-제한적인 예들의 진뱅크 기탁번호들은 하기 표 1에 나열된다.
- [0150] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 인터페론은 또한 상동체들을 말한다. 한 가지 구현예들에서, 본 발명의 인터페론 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 인터페론 서열들과 적어도 50% 상동적이다. 한 가지 구현예들에서, 본 발명의 인터페론 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 인터페론 서열들과 적어도 60% 상동적이다. 한 가지 구현예들에서, 본 발명의 인터페론 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 인터페론 서열들과 적어도 70% 상동적이다. 한 가지 구현예들에서, 본 발명의 인터페론 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 인터페론 서열들과 적어도 80% 상동적이다. 한 가지 구현예들에서, 본 발명의 인터페론 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 인터페론 서열들과 적어도 90% 상동적이다. 한 가지 구현예들에서, 본 발명의 인터페론 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 표 1에 나열된 인터페론 서열들과 적어도 95% 상동적이다. 일정 구현예들에서, 본 발명에 따른 상동성은 또한 그의 결실들, 삽입들, 또는 아미노산 치환을 포함하는 치환 변이체들 및 그의 생물학적으로 활성을 가진 폴리펩타이드 단편들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 인터페론 β 의 17번 자리에서 시스테인은 세린으로 치환된다.
- [0151] 하기 표 1은 인터페론들의 예들을 그들 각각의 NCBI 서열 번호들과 함께 나열하고 있다.

표 1

인터페론 명칭	NCBI 서열번호
인터페론, α 1	<u>NP_076918.1</u>
인터페론, α 10	<u>NP_002162.1</u>
인터페론, α 13	<u>NP_008831.2</u>
인터페론, α 14	<u>NP_002163.1</u>
인터페론, α 16	<u>NP_002164.1</u>
인터페론, α 17	<u>NP_067091.1</u>
인터페론, α 2	<u>NP_000596.2</u>
인터페론, α 21	<u>NP_002166.1</u>
인터페론, α 4	<u>NP_066546.1</u>
인터페론, α 5	<u>NP_002160.1</u>
인터페론, α 6	<u>NP_066282.1</u>
인터페론, α 7	<u>NP_066401.2</u>
인터페론, α 8	<u>NP_002161.2</u>
인터페론, 베타 전구체	<u>NP_002167.1</u>
인터페론, ϵ 1	<u>NP_795372.1</u>
인터페론, γ	<u>NP_000610.2</u>
인터페론, ϵ	<u>NP_064509.1</u>
인터페론, Ω 1	<u>NP_002168.1</u>

[0152]

[0153] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 펩타이드로서 또는 폴리펩타이드로서 제공된 인터페론 (IFN)은 유형 I 인터페론이다. 또 다른 구현예에서, 인터페론 (IFN)은 INF- α 이다. 또 다른 구현예에서, 인터페론 (IFN)은 INF- β 이다. 또 다른 구현예에서, 인터페론 (IFN)은 INF- γ 이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 서열번호 27에 개시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 27은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0154]

MTNKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNE TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHHLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRN (서열번호 27, 인간 인터페론- β 1a). 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 인간 인터페론 β 1a (hIFN β 1a)의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 진뱅크 기탁번호 제 NP_002167.1호에 개시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0155]

또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 서열번호 28에 개시된 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 28은 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0156]

tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgtgcattcagcaccaccgcctgagcatgagctacaacctgtggcttcctgca gaggtccagcaacttccagtgcagaagctgctgtggcagctgaacggcaggctggaatactgcctgaaggacaggatgaacttcgacatcccagaggaaat caagcagctgcagcagtccagaaggaggacgcgcgcctgaccatctacgagatgctgcagaacatcttcgccccatcttcaggcaggacagcagcaccgg

ctggaaacgagaccatcgtggagaacctgtggccaaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaaccgtgttggaaagagaagctggaaaaggaggacttcac
caggggc当地有错别字，无法识别
gaggggtggagatcctgaggaacttctacttcatcaacaggctgaccggctacctgaggaactgtatgagtccggccgc (서열번호 28, 인간 인터페론- β 1a). 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웨타이드는 인간 인터페론 β 1a (hIFN β 1a)의 핵산 (NA) 문자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웨타이드는 진뱅크 기탁번호 제 NM_002176호에 개시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 (NA) 문자에 의해 인코딩된다.

또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웹타이드는 서열번호 29에 개시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 29는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다: TF*LPQFEAFALAQQVVGDTVRVNVMTNKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAA
LTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGNETIVENLLANVYHQINHLKTGLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHHLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFIN
RLTGYLRN (서열번호 29).

또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웹타이드는 서열번호 30에 개시된 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 30은 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

acattctaactgAACCTTcgaaGCCTTgctggcacaacaggtagtggcacactgttcgttgtcaacatgaccaaaagtgtccctccaatt
gcttcctgttgtctccactacagctttccatgagctacaactgtctggattctacaagaaggcagaatttcagtgtcagaagctctgtgg
caattgaatgggaggctgaatactgcctcaaggacaggatgaacttgcacatccctgaggagattaaagcagtcgcagcattccagaaggaggacgcgc
ttgaccatctatgagatgtccagaacatcttgctatttcagacaagattcatctgactggctggaatgagactatgttgaaacctctggtaat
gtctatcatcagataaacatctgaagacagtctggaagaaaactggagaaagaagattcaccagggaaaactcatgagcagtgcacactgaaaaga
tattatgggaggattctgcattacactgaaggccaaggagtagactgactgtgcctggaccatagtcaagttggaaatctaaaggactttacttattaa
agacttacaggttacctccgaaactga (서열번호 30).

또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 C-말단과 부착된 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 N-말단과 부착된 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 N-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 C-말단과 부착된 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 그리고 N-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 단위 및/ 또는 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, N-말단과 부착된 적어도 1개의 CTP 단위 및 C-말단과 일렬로 부착된 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, N-말단과 부착된 적어도 1개의 CTP 단위 및 C-말단과 부착된 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, N-말단과 부착된 1개의 CTP 단위 및 C-말단과 부착된 적어도 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, N-말단과 부착된 1개의 CTP 단위 및 C-말단과 일렬로 부착된 적어도 2개의 CTP 단위들을 포함한다.

또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨პ타이드 및 적어도 3개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨პ타이드 및 3개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 서열번호 31에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 의해 인코딩되는 인터페론 (IFN) 웨პ타이드 - CTP 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 31은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

MTNKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNRLREYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFKEDAALTIYEMLNQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTGLEEKLEKEDFTRGKLMSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPIPO (설명번호 31)

또 다른 구현 예에서 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페롤 (IFN) 펩타이드 – CTP를 포함하는 폴리펩타이드

는 서열번호 32에 개시된 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 32는 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0164] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgtgtgcctcagcaccaccgcctgagcatgagctacaacctgctggcttcctgca
gaggccagcaacttccagtgcagaagctgctgtggcagctgaacggcaggctgaaatactgcctgaaggacaggatgaaacttcgacatcccagaggaaat
caagcagctgcagcgttccagaaggaggacccgcgcctgaccatctacgagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcgcacccgg
ctggAACGAGACCATCGTGGAGAACCTGCTGGCCAACGTGTACCCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGTGGAAGAGAAGCTGGAAAAGGGAGACTTCAC
CAGGGCAAGCTGATGAGCAGCTGCACCTGAAGAGGTACTACGGCAGAATCCTGCACACCTGAAGGCCAAGGAGTACAGCCACTGCGCTGGACCATCGT
GAGGGTGGAGATCCTGAGGAACTCTACTTCAACAGGCTGACCGCTACCTGAGGAACAGCTCCAGCAGCAAGGCCCTCCACCTCCCTGCCAGTCC
AAGCCGACTCCCTGGCCCTCCGATAACACCAATTCTGCCACAGTGTGA (서열번호 32).

[0165] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드 및 그의 카복시 말단과 부착된 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 서열번호 33에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 의해 인코딩된 인터페론 (IFN) 웨타이드 - CTP ($\times 2$)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 33은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0166] MTNKCLLQIALLLCFSTTALMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFKEDAALTIYEMLNQIFAIFRQDSSSTGWNE
TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSSSKAPPPSLPSPSRL
PGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 33).

[0167] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웨타이드 - 그의 카복시 말단과 부착된 2개의 CTP를 포함하는 폴리펩타이드는 서열번호 34에 개시된 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 34는 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0168] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgtgtgcctcagcaccaccgcctgagcatgagctacaacctgctggcttcctgca
gaggccagcaacttccagtgcagaagctgctgtggcagctgaacggcaggctgaaatactgcctgaaggacaggatgaaacttcgacatcccagaggaaat
caagcagctgcagcgttccagaaggaggacccgcgcctgaccatctacgagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcgcacccgg
ctggAACGAGACCATCGTGGAGAACCTGCTGGCCAACGTGTACCCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGTGGAAGAGAAGCTGGAAAAGGGAGACTTCAC
CAGGGCAAGCTGATGAGCAGCTGCACCTGAAGAGGTACTACGGCAGAATCCTGCACACCTGAAGGCCAAGGAGTACAGCCACTGCGCTGGACCATCGT
GAGGGTGGAGATCCTGAGGAACTCTACTTCAACAGGCTGACCGCTACCTGAGGAACAGCTCCAGCAGCAAGGCCCTCCACCTCCCTGCCAGTCC
AAGCCGACTCCCTGGCCCTCCGACACACCAATCCTGCCACAGAGCAGCTCCTCTAAGGCCCTCCATCCCTGCCATCCCCCTCCGGCTGCCCTGGCCC
CTCTGACACCCCTACCTGCCCTAGTGTGAAGGTCTGGATCCGGCCGC (서열번호 34).

[0169] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, IFN의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위, 및 IFN의 카복시 말단과 부착된 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, IFN의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위, 및 IFN의 카복시 말단과 일렬로 부착된 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 (아미노 말단부터 카복시 말단까지): 서열번호 35에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 CTP ($\times 1$) - 인터페론 (IFN) 웨타이드 - CTP ($\times 2$)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 35는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0170] MTNKCLLQIALLLCFSTTALSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFKQE
DAALTIYEMLNQIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKKEYSHCAWTIVRVEILRNFY
FINRLTGYLRNSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 35).

[0171] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웨타이드, IFN의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위 및 IFN의 카복시 말단과 부착된 2개의 CTP 단위들을 포함하는 폴리펩타이드는 서열번호 36에 개시된 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 36은 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0172] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgtgtgcctcagcaccaccgcctgagcagcagctccaaggccccaccccccag
cctggcccagcccccagcagactggcaggccccagcgcacaccccatcttcgcccagatgagctacaacctgtggcttcctgcagaggccagacttc
gtgcagaagctgtggcagctgaacggcaggctgaaatactgcctgaaggacaggatgaaacttcgacatcccagaggaaatcaagcagctgcagcagt
ccagaaggaggacccgcgcctgaccatctacgagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcgcacccggctggaacgagaccatcg
ggagaacctgtggccaaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaaccgtgtggaagagaagctggaaaaggaggacttcaccaggggcaagctgatgag
cagctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaaggagtacagccactgcccacttcgctggaccatcgtgagggtggagatcctgag
gaacttctacttcatcaacaggtgtaccggctacctgaggaacagatccagcagcaaggccccccatccacccctccctgccagtcctggccactccaagccgactccctggcc

c tccgacacaccaat cct gcccacagagcagct ctt ctaaggccctt cccatccctgcattccccctcccgctgcctggcccttgcacaccctat cct
gecttcgtgtatgaaggtctggatccggggccgc (서열번호 36).

- [0173] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨بت아이드, IFN의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위, 및 IFN 코딩 서열 내에 위치한 단일한 CTP를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 (아미노 말단부터 카복시 말단까지): 서열번호 37에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 CTP ($\times 1$) - 인터페론 (IFN) 웨بت아이드 (단편 1) - 인터페론 (IFN) 웨بت아이드 (단편 2)를 포함하다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 37은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함하다:

- [0174] MTNKCLLQIALLCFSTALSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIQLQQFKEDAA
LTIYEMQNIFAIRQDSSSTGNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEKEYSHCAWTIVRVEILRN
FYFINRLTGYLRNSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIQLQQFKEDAA
LTIYEMQNIFAIRQDSSSTGNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEKEYSHCAWTIVRVEILRN
FYFINRLTGYLN (서열번호 37).

- [0175] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웹타이드, IFN의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위 및 IFN 코딩 서열 내에 위치한 단일한 CTP를 함하는 폴리펩타이드는 서열번호 38 개시된 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 38 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

- [0176] caactgatgaaggctggatgcggccgc (서열번호 38).

- [0177] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 웨بت아이드 및 그의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 서열번호 39에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 인터페론 (IFN) 웨بت아이드 - CTP를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 39는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

- [0178] MTNKCLLQIAALLCFSTTALSSSSKAPPSPSLPSRPLPGSDTPILPQMSYNLGLFLQRSSNFQCOKLLWLNRLLEYCLKDRMFIDIPPEIKOLQFOKE

DAALTIYEMQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFY FINRLTGYLRN* (서열번호 39).

[0179] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웨타이드 - 그의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위를 포함하는 폴리웨타이드는 서열번호 40에 의해 개시된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 40은 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0180] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgtgtgcctcagcaccaccgcctgagcagcagcagctccaaggccccaccccccag cctgcccccagccccaggcggctggcagccggccaggcgcacaccccatctgcggccatggatgactacaacctgtgggccttcgtcagggccatcgcacttcca gtgcgcagaaactgtgtggcagctgaacggcaggctggaatactgcctgaaggacggatgaaacttcgacatccccgaagagatcaagcagctgcagcagt ccagaagaggacgcgcctgaccatctacagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccggctggaacgagaccatcgt ggagaacctgtggccaaacgtgtaccaccatcaaccacctgaaaaccgtgtggaaagagaagctggaaaagaggacttcaccagggcaagctgatgag cagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaagagtacagccactgcccctggaccatcgtgagggtgagatcctgcg gaaccttacttcatcaacaggctgaccggctacctgagactgtggatccgcggccgc (서열번호 40).

[0181] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리웨타이드는 인터페론 (IFN) 웨타이드, 그의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위, 및 그의 카복시 말단과 부착된 단일한 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리웨타이드는 서열번호 41에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 인터페론 (IFN) 웨타이드 - CTP를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 41은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0182] MTNKCLLQIALLLCFTTALSSSSKAPPSLPSRPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE DAALTIYEMQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFY FINRLTGYLRNSSSKAPPSLPSRPGPSDTPILPQ* (서열번호 41).

[0183] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 웨타이드, 그의 아미노 말단과 부착된 단일한 CTP 단위 및 그의 카복시 말단과 부착된 단일한 CTP를 포함하는 폴리웨타이드는 서열번호 42에 의해 개시된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 42는 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0184] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgtgtgcctcagcaccaccgcctgagcagcagcagctccaaggccccaccccccag cctgcccccagccccaggcgcactggcagccggctggcagctgaacggcaggctggaatactgcctgaaggacaggatgaaacttcgacatccccgaagaaatcaagcagctgcagcagt ccagaaggaggacgcgcctgaccatctacagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccggctggaacgagaccatcgt ggagaacctgtggccaaacgtgtaccaccatcaaccacctgaaaaccgtgtggaaagagaagctggaaaagaggacttcaccagggcaagctgatgag cagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaaggagtacagccactgcccctggaccatcgtgagggtgagatcctgag gaaccttacttcatcaacaggctgaccggctacctgaggaacagtcacagcagcagcaccctccacccctccctgcctccacgtccaagecgactccctggcc ctccgatacaccaattctgccacagtgtggatccgcggccgc (서열번호 42).

[0185] 또 다른 구현예에서, 인터페론 β 웨타이드는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함하는 서열번호 43을 포함한다:

[0186] MSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVL EEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRN (서열번호 43).

[0187] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리웨타이드 또는 그의 단편은 글루카곤-유사 웨타이드-1이다. 또 다른 구현예에서, 글루카곤-유사 웨타이드-1은 본 발명의 제안에 따라 사용된다. 또 다른 구현예에서, "글루카곤-유사 웨타이드-1"의 아미노 및 카복시 말단들 둘 다와 CTP의 부착은 증가된 효능을 가져온다. 또 다른 구현예에서, 웨타이드의 아미노 및 카복시 말단들 둘 다와 CTP 서열들의 부착은 연장된 생체내 활성을 가져온다. 또 다른 구현예에서, 글루카곤-유사 웨타이드의 아미노 및 카복시 말단들 둘 다와 CTP의 부착은 연장된 생체내 활성을 가져온다.

[0188] 한 가지 구현예에서, "글루카곤-유사 웨타이드-1" (GLP-1)은 포유동물의 폴리웨타이드를 말한다. 한 가지 구현예에서, "글루카곤-유사 웨타이드-1" (GLP-1)은 인간 폴리웨타이드를 말한다. 또 다른 구현예에서, GLP-1은 GLP-1 수용체와 결합하는 능력을 가진 글루카곤 프리프로단백질 (진뱅크 수탁번호 제 NP002045호)로부터 절단되고 인슐린 자극 활성을 유도하는 신호전달 경로를 개시한다. 한 가지 구현예에서, "인슐린 자극 활성"은 증가된 포도당 수준에 반응하여 인슐린 분비를 촉진함으로써, 세포들에 의한 포도당 흡수 및 감소된 혈장 포도당 수준들을 유발하는 능력을 말한다. 일정 구현예들에서, GLP-1 폴리웨타이드들은 이에 제한되는 것은 아니지만 본 명세서에서 참고문헌으로 통합되어 있는 미국 특허 제 5,118,666호에서 기술된 것들을 포함한다.

[0189]

한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1은 또한 GLP-1 상동체를 말한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 NP002045호에 개시된 GLP-1 서열들과 적어도 50% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 NP002045호에 개시된 GLP-1 서열들과 적어도 60% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 NP002045호에 개시된 GLP-1 서열들과 적어도 70% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 NP002045호에 개시된 GLP-1 서열들과 적어도 80% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 NP002045호에 개시된 GLP-1 서열들과 적어도 90% 상동적이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 GLP-1 아미노산 서열은 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 진뱅크 기탁번호 제 NP002045호에 개시된 GLP-1 서열들과 적어도 95% 상동적이다.

[0190]

한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 아포지질단백질이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 아포지질단백질 A1 (APO-A1)이다. 또 다른 구현예에서, 아포지질단백질은 N- 또는 C-말단 위에 적어도 하나의 CTP 웨이드와 부착된다. 또 다른 구현예에서, 아포지질단백질은 아포지질단백질 AI, 아포지질단백질 AII, 아포지질단백질 AIV, 또는 그의 유사체 또는 변이체이다.

[0191]

한 가지 구현예에서, 본 발명에 따른 아포지질단백질 제작물들은 콜레스테롤 및 기타 지질들과 복합체들을 형성하고 간으로 이들 복합체들의 운반을 돋는 그들의 능력으로 인해 HDL 유사체들로서 광범위하게 간주될 수 있다.

[0192]

또 다른 구현예에서, 미가공 아포지질단백질 A-I, A-II 또는 A-IV와 기능적 동등성은 지질 결합 검정법을 사용하여 간편하게 측정될 수 있다. 포유동물에서 실질적으로 동일한 생리학적 반응을 나타내는 CTP-변형된 아포지질단백질의 능력은 토키들 또는 마우스들과 같은 설치류와 같은 테스트 유기체에서 역 콜레스테롤 운반을 수행하는 능력의 측정에 의해 간편하게 측정될 수 있다.

[0193]

한 가지 구현예에서, CTP-변형된 아포지질단백질을 포함하는 폴리펩타이드는 마찬가지로 역 콜레스테롤 운반을 수행할 수 있거나, 적어도 하나의 CTP의 첨가에 의해 유발된 변형에도 불구하고 생체내에서 미가공 아포지질단백질들보다 훨씬 더 좋다. 또 다른 구현예에서, 시험관내 CTP-변형된 아포지질단백질은 더 낮은 시험관내 생물학적 활성을 가지지만, 연장된 반감기에 의해 보상된다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 아포지질단백질의 혈장 반감기는 야생형 아포지질단백질과 대비하여 바람직하게 증가된다. 한 가지 구현예에서, 증가된 반감기는 아포지질단백질 제작물의 유체역학적 크기로 인하고, 이는 신장들을 통한 여과율을 감소시킬 수 있다.

[0194]

한 가지 구현예에서, APO-A1의 아미노산 서열은 DEPPQSPWDRVKDATVYVDVLKDSGRDYVSQFEGSAGKGLNLKLLDNWDSVTSTFSKLREQLGPVTQEWFWDNLEKETEGLRGEMSKDLEEVKAKVQPYLDFQKKWQEEELYRQKVEPLRAELQEGARQKLHELQEKLSPGEEMRDRARAHVDALRTHLAPYSDELRQRLAARLEALKENGARLAEYHAKATEHLSTLSEKAKPALEDLRQGLLPVLESFKVSFLSALEEYTKKLNTQSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 44) 또는 그의 상동체 또는 변이체이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 방법들은 C-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 웨이드를 가지는 APO-A1 웨이드를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다: MKAAVLTLAVLFLTGSQARHFWQQDEPPQSPWDRVKDLATVYVDVLKDSGRDYVSQFEGSALGKQLNLKLLDNWDSVTSTFSKLREQLGPVTQEWFWDNLEKEGLRGEMSKDLEEVKAKVQPYLDFQKKWQEEELYRQKVEPLRAELQEGARQKLHELQEKLSPGEEMRDRARAHVDALRTHLAPYSDELRQRLAARLEALKENGARLAEYHAKATEHLSTLSEKAKPALEDLRQGLLPVLESFKVSFLSALEEYTKKLNTQSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 70).

[0195]

또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 APO-A1 웨이드 및 C-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 웨이드를 인코딩하는 서열번호 71에 개시된 핵산 서열을 제공한다:

[0196]

ATGAAGGCCCGCTGCTGACCCCTGGCCGTGCTGTTCTGACCGGCTCTCAGGCCGGCACTCTGGCAGCAGGACGAGCTCCCCAGTCCCCCTGGGACAGA GTGAAGGACCTGGCACCGTGTACGTGGACGTGCTGAAGGACTCCGGCAGAGACTACGTGTCCTGAGGGCTCTGCCCTGGCAAGCAGCTGAACCTG AAGCTGCTGGACAACCTGGACTCCGTGACCTCACCTCTCAAGCTGCGAACAGCTGGACCTGTGACCCAGGAATTCTGGACACCTGGAAAGAGAG ACAGAGGGCCTGAGACAGGAAATGTCCAAGGACCTGGAAGAGGTCAAAGCCAAGGTGCAGCCCTACCTGGACGACTTCCAGAAGAAATGGCAGGAAGAGATG

GAACGTACCGGCAGAAGGTGGAACCCCTGCGGGCCGAGCTGCAGGAAGGCCTAGACAGAACGACTGCACGAAAGCTGTCCCCCTGGCGAG
GAAATGCGGACAGAGCCAGAGCCCACGTGGACGCCCTGAGAACCCACCTGGCCCTACTCTGACGAGCTGCCAGAGGCTGCCAGACTGGAAGCC
CTGAAAGAGAACGGCGAGCCCGCTGGCGAGTACCGCTAACGCTAAGGCTACCGAGCACCTGTCCACCTGTCCGAGAACGCAAGGCCCTGGAAGATCTG
CGGCAGGGCTGCTGCCGTGCTGAATCCTCAAGGTGTCCTCGCTGGAGAGTACACCAAGAACGCTAACCCAGTCCTCCAGCTCCAAG
GCCCTCCACCCCTCCCTGCTAGCCCTAGTAGACTGCCTGGCCCTCCGACACCCCCATCTGCCCCAGTGATGAGGATCCCGCGCCGAGCTC (서열
번호 71).

[0197] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 방법들은 C-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 웨타이드를 가지는 APO-A1 웨타이드를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다:

MKAAVLTLAVLFLTGSQARHFWQQDEPPQSPWDRVKDLATVYDVLKDGRDYVSQFEGSALGKQLNLKLLNWDSTFSKLREQLGPVTQEFDNLEKE
TEGLRQEMSKDLEEVKAKVQPYLDDFQKKWQEEEMLYRQKVEPLRAELQEGARQLHELQEKLSPLEEMDRARAHVDALRTHLAPYSDELRQRLAARLEA
LKENGGLAEYHAKATEHLSTLSEKAKPALEDLRQGLLPVLESFKVFSLSALEEYTKKLNTQSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPSL
PSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 72).

[0198] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 APO-A1 웨타이드 및 C-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 웨타이드를 인코딩하는 서열번호 73에 개시된 핵산 서열을 제공한다:

ATGAAGGCCGCGCTGCTGACCCCTGGCCGTGCTTCTGACCGGCTCTCAGGCCGGACTTCTGGCAGCAGGACGAGCCTCCCCAGTCCCCCTGGACAGA
GTGAAGGACCTGGCACCGTGTACGTGGACGTGCTGAAGGACTCCGGCAGAGACTACGTGTCCTGACCTGGACCTGTGACCCAGGAATTCTGGACAACCTGGAAAAGAG
AAGCTGCTGGACAACACTGGACTCCGTGACCTTCAAGCTGCGCAACAGCTGGGACCTGTGACCCAGGAAGTGCAGCCCTACCTGGACGACTTCCAGAAGAAATGGCAGGAAGAGATG
ACAGAGGGCTGAGACAGGAAATGTCCAAGGACCTGGAAGAGGTCAAAGCCAAGGTGAGCCCTACCTGGACGACTTCCAGAAGAAATGGCAGGAAGAGATG
GAACGTACCGGCAGAAGGTGGAACCCCTGGGGCCGAGCTGAGGAAGGCCTAGACAGAACGACTGCACGAAACTGCAGGAAAAGCTGTCCCCCTGGCGAG
GAAATGCGGACAGAGCCAGAGCCCACGTGGACGCCCTGAGAACCCACCTGGCCCTACTCTGACGAGCTGCCAGAGGCTGCCAGACTGGAAGCC
CTGAAAGAGAACGGCGAGCCGGCTGGCCGAGTACACGCTAAGGCTACCGAGCACCTGTCCACCTGTCCGAGAACGCAAGGCCCTGGAAGATCTG
CGGCAGGGCTGCTGCCGTGCTGAATCCTCAAGGTGTCCTCGCTGGAGAGTACACCAAGAACACCCAGTCCTCCAGCTCCAAG
GCCCTCCACCCCTCCCTGCTAGCCCTAGTAGACTGCCTGGCCCTCCGACACACCAATCTGCCACAGAGCAGCTCTTAAGGCCCTCCATCCCTG
CCATCCCCCTCCGGCTGCCTGGCCCTCTGACACCCCTATCTGCCTCAGTGATGAAGGTGATCCCGGCCGC (서열번호 73).

[0200] 한 가지 구현예에서, 아포지질단백질 또는 그의 단편들의 기능적 동등물은 적어도 하나의 아미노산의 삽입, 치환 또는 결실에 의해 획득될 수 있다. 아미노산 서열이 하나의 아미노산의 또 다른 것으로 치환을 포함할 때, 이러한 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다. 서열번호 44의 단편들은 하나 이상의 이러한 치환을 포함하고, 예를 들면 2개의 보존적 아미노산 치환들, 예를 들면 3개 또는 4개의 아미노산 치환들, 5개 또는 6개 아미노산 치환들, 예를 들면 7개 또는 8개의 보존적 아미노산 치환들, 10개부터 15까지의 보존적 아미노산 치환들, 15개부터 25까지의 보존적 아미노산 치환들, 25개부터 75까지의 보존적 아미노산 치환들, 75개부터 125까지의 보존적 아미노산 치환들, 125개부터 175까지의 보존적 아미노산 치환들과 같다. 치환들은 선결정된 아미노산들의 임의의 하나 이상의 그룹들 내에서 만들어질 수 있다.

[0201] 또 다른 구현예에서, 아포지질단백질의 단편은 지질 결합 부위를 포함한다.

[0202] 본 명세서에서 사용되는 바 "기능적 동등성"은 본 명세서에서 제공되는 서열들의 선결정된 단편의 해당하는 기능성을 참조하여 확립된 바람직한 구현예의 하나에 따른다.

[0203] 본 명세서에서 제공된 서열들의 변이체들의 기능적 동등물들은 삽입들, 결실들 및 보존적 치환들을 포함하는 치환들이 증가하면서 바람직한 선결정된 서열로부터 점진적으로 달라지는 아미노산 서열들을 나타낼 것으로 이해될 것이다. 이러한 치이는 바람직한 선결정된 서열 및 단편 또는 기능적 동등물 간의 상동성의 감소로서 측정된다.

[0204] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리웨타이드 또는 그의 단편은 사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 헤마토포이에틴 사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 인터페론 사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 케모카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 종양괴사인자 사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 사용되는 바 사이토카인은 생물학적 활성 및 임상적 효능을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 사용되는 바 사이토카인은 치료적 단백질이다.

[0205] 아포지질단백질의 모든 단편들 또는 기능적 동등물들은 아포지질단백질의 바람직한 선결정된 서열 대비 그들이 보여주는 상동성의 정도와는 상관없이, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 이유는 서열번호 44의 서열의 일정 부위들이 결과로 얻은 단편의 결합 활성에 미치는 임의의 유의한 효과가 없이도 바로 돌연변이 가능하거나,

완전하게 결실될 수 있기 때문이다. 기능적으로 동등한 서열번호 44의 변이체들을 생성하는 방법들이 본 명세서에서 참고문헌으로 통합되어 있는 미국 특허 제 6,897,039호에 기술되어 있다.

[0206] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 응고인자는 단백질이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 응고인자는 웹타이드이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 폴리펩타이드이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 효소이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 세린 프로테아제이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 당단백질이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 트랜스글루타미나제이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 불활성 자이모겐이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 당업자에게 알려져 있는 임의의 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FVIII이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FV이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 인자 XIII이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 인자 X이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 트롬빈이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 피브린이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FVIIa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FXa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FVa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 프로트롬빈이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 트롬빈이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FV이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FXI이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 vWF이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FVIIIa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 B-결실도메인 FVIII (FVIIIbDD)이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FIXa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 프리칼리크레인이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 칼리크레인이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FVIIa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 피브리노겐이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 트롬보모듈린이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FII이다.

[0207] 또 다른 구현예에서, 응고인자는 당단백질이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 비타민 K 의존성 단백질이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 비타민 K 비의존성 단백질이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 단백질이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 당단백질이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 당단백질 FV이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FVI이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FVII이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FVIII이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FIX이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FX이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FXI이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FXII이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FvW이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FII이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FIXa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FXIa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FVIIa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FXa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FVa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 프로트롬빈이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 FVIIIa이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 프리칼리크레인이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 재조합 칼리크레인이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 임의의 기지의 재조합 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, 신호 웹타이드를 포함하는 응고인자는 임의의 기지의 재조합 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없는 C-말단과 부착된 1개 내지 10개 CTP 반복서열들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 신호 웹타이드를 포함하는 응고인자는 임의의 기지의 재조합 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없는 C-말단과 부착된 1개 내지 10개 CTP 반복서열들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 신호 웹타이드를 포함하는 응고인자는 임의의 기지의 재조합 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없는 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 반복서열들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없고 C-말단과 부착된 1개 내지 10개의 CTP 반복서열들을 포함하는 응고인자는 조작된 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없고 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 반복서열들을 포함하는 응고인자는 조작된 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없고 C-말단과 부착된 1개 내지 10개의 CTP 반복서열들을 포함하는 응고인자는 결합된 응고인자이다. 또 다른 구현예에서, N-말단과 부착된 CTP들은 전혀 없고 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 반복서열들을 포함하는 응고인자는 결합된 응고인자이다.

[0208] 또 다른 구현예에서, 응고인자는 FIX, FVII, 인자 X, 단백질 C 및 프로트롬빈의 도메인 구성과 유사하거나 일치하는 도메인 구성을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 N-말단 프로펩타이드와 함께 전구체들로서 합성된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 사용되는 바 응고인자는 불활성 프로-효소 형태로 있다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 간세포들에서 생산된다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 글루타민산들 (Glu)을 감마 카복시 글루타민산들 (Gla)로 전환하는 감마카복실라제를 위한 결착 (docking) 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 시판되는 응고인자이다.

- [0209] 또 다른 구현예에서, 인자 VII의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0210] MVSQALRLCLLLGLQGCLAAVFVQEEAHVLHRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSQDGQCASSPCQNGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCETHKDDQLICVNENGCEQYCSDHTGKRSRCRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKCPGECPWQVLLVNGAQLCGTINTIWVSAAHCFDIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALLRLHQPVLTDHVVPLCLPERTFSERTLAFLVFRSLVSGWQQLDRGATALEMVNVPRLMTCQDCLQQSRKVGDSPNITEYMFCAGYSDGSKDSCKGDGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCATVGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFP (서열번호 45).
- [0211] 또 다른 구현예에서, 인자 VII의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0212] MVSQALRLCLLLGLQGCLAAVFVQEEAHVLHRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSQDGQCASSPCQNGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCETHKDDQLICVNENGCEQYCSDHTGKRSRCRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKCPGECPWQVLLVNGAQLCGTINTIWVSAAHCFDIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALLRLHQPVLTDHVVPLCLPERTFSERTLAFLVFRSLVSGWQQLDRGATALEMVNVPRLMTCQDCLQQSRKVGDSPNITEYMFCAGYSDGSKDSCKGDGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCATVGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFP*GCGR (서열번호 46).
- [0213] 또 다른 구현예에서, 인자 VII를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:
- ```
CTCGAGGACATGGCTCCAGGCCCTCAGGCTCCTGCCTGGCTTCAGGGCTGCCTGGCTCAGGAGGAGCTGC
AGTCTCGTAACCCAGGAGGAAGCCCACGGCGCCTGCACCGCGCCGGCGCCAACCGCTTCAGGAGGAGCTGC
GGCCGGGCTCCCTGGAGAGGGAGTGCAAGGAGGAGCAGTGCTCCTCGAGGAGGCCGGAGATCTCAAGGACGCG
GAGAGGACGAAGCTGTTCTGGATTCTTACAGTGATGGGACCACTGTGCCTCAAGTCCATGCCAGAATGGGGCTC
CTGCAAGGACCAGCTCCAGTCCTATCTGCTCTGCCTCCCTGCCTCGAGGGCCGAACTGTGAGACCGACAAGG
ATGACCAGCTGATCTGTAACGAGAACGGCGCTGTGAGCAGTACTGCAGTGACCACACGGCACCAAGCGCTCC
TGTGGTGCCACGAGGGTACTCTCTGCTGGCAGACGGGTGCTGCACACCCACAGTTGAATATCCATGTGGAAA
AATACCTATTCTAGAAAAAAGAAATGCCAGCAAACCCAAGGCCAATTGTGGGGGACCTGATCAACACCATCTGGT
AGTGTCCATGGCAGGTCTGTTGGTAATGGAGCTCAGTTGTGGGGGACCTGATCAACACCATCTGGT
GTCTCCGGCCACTGTTGCACAAATCAAGAACCTGAGGAACCTGATCCGGTGTGGGGGACCTGATCAACACCATCTGG
CGAGCACGACGGGATGAGCAGAGCCGGGGTGGCGCAGGTATCATCCCCAGCACGTACGTCCGGCACCA
ACCACGACATGCCCTGCTCCGCTGCACCAGCCGTGGCCTCACTGACCATGTGGTCCCCCTGCCTGCCGAA
CGGACGTTCTGAGAGGAGCAGAGCCGGGGTGGCGCTCTCATTGGTCAAGGGCTGGGGCAGCTGCTGGACCGTGG
CGCCACGGCCCTGGAGCTCATGGCCTCAACGTGCCCGGCTGATGACCCAGGACTGCCTGCAGCAGTCACGGAAGG
TGGGAGACTCCCCAAATATCACGGAGTACATGTTCTGTCGGCTACTCGGATGGCAGCAAGGACTCCTGCAAGGGG
GACAGTGGAGGCCACATGCCACCACTACCGGGCACGTGGTACCTGACGGCATCGTAGCTGGCTGAAAAGCTCATGGC
CGCAACCGTGGGCCACTTGGGTGTACACCAGGTCTCCAGTACATCGAGTGGCTGCAAAAGCTCATGGCTCAG
AGCCACGCCAGGAGTCCTCGAGCCCCATTCCCTGAGGATGCGGCCGC (서열번호 47).
```
- [0214] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP (카복시 말단에 부착됨)를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

CTCGAGGACATGGTCTCCAGGCCCTCAGGCTCCTGCCTCTGCTTGGGCTTCAGGGCTGCCGGCTGC  
 AGTCTCGTAACCCAGGAGGAAGCCCACGGCGCTCTGCACCGGCGCCGGCGCCAACGCCTGGAGGAGCTGC  
 GGCGGGCTCCCTGGAGAGGGAGTGCAAGGAGGAGCAGTGCTCCTCGAGGAGGCCGGAGATCTCAAGGAGCG  
 GAGAGGACGAAGCTGTTCTGGATTCTTACAGTGATGGGACCAGTGTGCCTCAAGTCCATGCCAGAATGGGGCTC  
 CTGCAAGGACCAGCTCCAGTCTATATCTGCTCTGCCTCCCTGCCTCGAGGCCGGAACTGTGAGACGCACAAGG  
 ATGACCAGCTGATCTGTGAACGAGAACGGGGCTGTGAGCAGTACTGCAGTGACCACACGGGACCAAGCGCTCC  
 TGCGGTGCCACGAGGGTACTCTGCTGGCAGACGGGGTGCCTGCACACCCACAGTTGAATATCCATGTGGAAA  
 AATACTATTCTAGAAAAAGAAATGCCAGCAAACCCAAGGCCAATTGTGGGGGCAAGGTGTGCCCAAAGGGG  
 AGTGTCCATGGCAGGTCTGTTGGTAATGGAGCTCAGTTGTGTGGGGGACCTGATCAACACCATCTGGTG  
 GTCTCCGGCCACTGTTGACAAAATCAAGAACTGGAGGAACCTGATCGCGTGCTGGCGAGCACGACCTCAG  
 CGAGCACGACGGGATGAGCAGAGCCGGGGTGGCGCAGGTACATCCCCAGCACGTACGTCCGGGACCAACCA  
 ACCACGACATCGCGCTGCTCCGCTGCACCAGCCGTGGCCTACTGACCATGTGGTCCCCCTGCCTGCCGAA  
 CGGACGTTCTGAGAGGACGCTGGCCTTCGTGCGCTCTCATTGGTCAGCGCTGGGCCAGCTGCTGGACCGTGG  
 CGCCACGGCCCTGGAGCTCATGGCCTCAACGTGCCCGGCTGATGACCCAGGACTGCCTGCAGCAGTCACGGAAGG  
 TGGGAGACTCCCCAAATATCACGGAGTACATGTTCTGTGCCGGCTACTCGATGGCAGCAAGGACTCCTGCAAGGG  
 GACAGTGGAGGCCACATGCCACCCACTACCGGGCACGTGGTACCTGACCGGATCGTAGCTGGGCCAGGGCTG  
 CGCACCGTGGCCACTCGGCGTACACCAAGGGTGTCCAGTACATCGAGTGGCTGCAGAAACTGATGAGAACCG  
 AGCCCAGACCGGGCGTGTGAGAGCCCCCTCCCCAGCAGCAGCTCAAGGCCCTCCCCTAGCCTGCCAGC

[0216] CCTAGCAGACTGCCTGGCCCAGCGACACCCATCCTGCCAGTGGATCCGCGCC (서열번호 48).

[0217] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP (카복시 말단에 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

MVSQALRLCLLGLQGLAAVFTQEEAHGVLRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEAREIFKDAERTKLFWISYSQGDQCASSPCQNGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCETHKDDQLCVNENGCEQYCSDHGTKRSCRCHEGYSLLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVCPKGECPWQVLLVNGAQLCGGTLINTIWVVAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIIPSTYVPGTTNHDIALLRHQPVLTDHVVPLCLPERTFSERTLAFVRFLVSGWGQLLDRGATALEMVLNPRLMTQDCLQQSRKVGDSPNITEYMFCAKYSDGSKDCKGDGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCATVGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ\* (서열번호 49).

[0219] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP-CTP (카복시 말단에 부착됨)를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

CTCGAGGACATGGCTCCCAGGCCCTCAGGCCTCTGCCTCTGCTGGCTTCAGGGCTGCCTGGCTGCAGTCTT  
 CGTAACCCAGGAGGAAGGCCACGGCGTCTGCACCGCGCCGGCGCCAACCGCTTCTGGAGGAGCTGGCCCG  
 GCTCCCTGGAGAGGGAGTGCAAGGAGGAGCAGTGCTCCTCGAGGAGGCCGGAGATCTCAAGGACCGAGAGG  
 ACGAAGCTGTTCTGGATTCTTACAGTGATGGGACCAGTGCTGCCTCAAGTCCATGCCAGAATGGGGCTCTGCAA  
 GGACAGCTCCAGTCCTATCTGCTCTGCCTCCCTGCCTCGAGGGCCGAACTGTGAGACCCACAAGGATGACC  
 AGCTGATCTGTGAACGAGAACGGCGCTGTGAGCAGTACTGCAGTGACCACACGGCACCAAGCGCTCTGCG  
 TGCCACGAGGGTACTCTCTGCTGGCAGACGGGTGTCCTGCACACCCACAGTTGAATATCCATGTGAAAAATACC  
 TATTCTAGAAAAAGAAATGCCAGCAAACCCAAGGCCAATTGTGGGGCAAGGTGTGCCCAAAGGGAGTGTC  
 CATGGCAGGTCTTGTGAATGGAGCTCAGTTGTGGGGGACCTGATCAACACCATGGTGGTCTCC  
 GCGGCCACTGTTGACAAATCAAGAACTGGAGGAACCTGATCGCGTGCTGGCGAGCACGACCTCAGCGAGCA  
 CGACGGGGATGAGCAGAGCCGGGGTGGCGCAGGTACATCCCCAGCACGTACGTCCCGGGCACCAACCAACG  
 ACATCGCGCTGCCCTGCACCAGCCGTGGCCTCACTGACCATGTGGTGCCCCCTGCCTGCCAACGGACG  
 TTCTCTGAGAGGACGCTGGCCTCGTGCCTCTCATGGTCAGCGCTGGGCCAGCTGCTGGACCGTGGGCCAC  
 GGCCCTGGAGCTCATGGCCTCAACGTCCCCGGCTGATGACCAAGGACTGCCTGCAGCAGTCACGGAGGTGGAG  
 ACTCCCCAAATACCGAGTACATGTTCTGCCCCGCTACTCGGATGGCAGCAAGGACTCCTGCAAGGGGAGACT  
 GGACGCCACATGCCACCACTACCGGGCACGTGGTACCTGACCGGCATCGTAGCTGGGCCAGGGCTGCCAC  
 CGTGGGCCACTCGCGTGTACACCAGGGTGTCCAGTACATCGAGTGGCTCAGAAACTGATGAGAACGAGCCA  
 GACCCGGCGTGTGAGAGCCCCCTCCCCAGCAGCAGCTCCAAGGCCCCCTCCCCTAGCCTGCCAGCCCTAGC  
 AGACTGCCTGGCCCTCCGACACACCAATCCTGCCACAGAGCAGCTCCTCTAAGGCCCCCTCCATCCCTGCCATC  
 CCCCTCCGGCTGCCAGGCCCCCTGACACCCCTATCCTGCCTCAGTGATGAAGGTCTGGATCCGGCCGC (서

[0221] 열번호 50).

[0222] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP-CTP (카복시 말단에 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0223] MVSQALRLCLLGLQGCLA AVFVQEEAHVLHRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSQGDQCASSPCQNNGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCE THKDDQLICVNENGCEQYCS DHTGTRKRSRCHEGYSLADGV S CPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGK VCPKGECPW QVLLVNGAQLCGTLINTIWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALLRLHQPVVLT DHVVPCLPERTF SERTLAFVRFLSVSGWQQLDRGATALELMVLPVRLMTQDCLQQRKVGDSPNITEYMFCAGYSDGSKDSCKGDGGPHATHYRGWTYLTGIVSWGQGCATVGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSKAPPPSLPSPSRPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRPGPSDTPILPQ\*\* (서열번호 51).

[0224] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP-CTP-CTP (카복시 말단에 3개가 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0225] MVSQALRLCLLGLQGCLA AVFVQEEAHVLHRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSQGDQCASSPCQNNGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCE THKDDQLICVNENGCEQYCS DHTGTRKRSRCHEGYSLADGV S CPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGK VCPKGECPW QVLLVNGAQLCGTLINTIWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALLRLHQPVVLT DHVVPCLPERTF

SERTLAFVRFSLVSGWGQLLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSPNITEYMFAGYSDGSKDSCKGDSGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCAT VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPS LPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 52).

[0226] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP ( $\times 4$ ) (카복시 말단에 4개가 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0227] MVSQALRLCLLGLQGCLAFFVTQEEAHGVHLHRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCETHKDDQLICVNENGCEQYCSHTGKRSRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKCPKGECPWQVLLVNGAQLCGGTLINTIWVVAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALLRLHQPVVLTDHVVPLCLPERTF SERTLAFVRFSLVSGWGQLLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSPNITEYMFAGYSDGSKDSCKGDSGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCAT VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPS LPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 53).

[0228] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP ( $\times 5$ ) (카복시 말단에 5개가 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0229] MVSQALRLCLLGLQGCLAFFVTQEEAHGVHLHRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGSCKDQLQSYICFCLPAFEGRNCETHKDDQLICVNENGCEQYCSHTGKRSRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKCPKGECPWQVLLVNGAQLCGGTLINTIWVVAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALLRLHQPVVLTDHVVPLCLPERTF SERTLAFVRFSLVSGWGQLLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSPNITEYMFAGYSDGSKDSCKGDSGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCAT VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPS LPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 54).

[0230] 또 다른 구현예에서, 인자 IX를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

```
GCGATGCCATGCAGCGCTGAACATGATCATGGCAGAACATCACCAGGCCCTCATCACCATTCGCTTTAGGATATCTA
CTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTTGATCATGAAAACCCAACAAATTCTGAATGCCAAAGAGGGTATAATTCTGAAGAGAGGATATCTGAAGAGCAC
AGGTAATTGGAAGAGTTGTTCAAGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTAGTTGAAGAAGCAC
GAGAAGTTTGAACACTGAAAGAACAACTGAATTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAA
CCATGTTAAATGGCGGCAGTGCAAGGATGACATTAATTCTATGAATGTTGGTGTCCCTTGATTGAAGGAAA
GAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAACATGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAAATAGTGTGATAACA
AGGTGGTTGCTCCTGACTGAGGGATATGACTTGCAGAAAACCAAGAACAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCTTCCA
TGTGGAAGAGTTCTGTTCACAAACTCTAACGTCACCCGTGCTGAGACTGTTTCTGATGTGGACTATGTAAA
```

TTCTACTGAAGCTGAAACCATTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAAATCATTAATGACTTCACTCGAGTTGTG  
 GTGGAGAAGATGCCAACCAACCAGGTCAATTCCCTGGCAGGTTGTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGC  
 TCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAACTGCTGCCACTGTGTTGAAACTGGTGTAAAATTACAGTTGTCGCAGG  
 TGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAGCGAAATGTGATTGAAATTATTCCCTACCACAACTACA  
 ATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTCTGGAACCTGGACGAACCCCTAGTGCTAACAGCTACGTT  
 ACACCTATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTCCTCAAATTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGG  
 AAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTAGTCTCCAGTACCTTAGAGTCCACTTGTGACCGAGCCACATGTC  
 TTGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACACATGTTCTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGTC  
 GGAGATAGTGGGGACCCATGTTACTGAAGTGGAGGGACAGTTCTTAACGGAAATTATTAGCTGGGTGAAGA  
 GTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATACCAAGGTATCCCGTATGCAACTGGATTAAGGAAAAACAAAGC

[0232] TCACTTGAACGCCGC (서열번호 55).

또 다른 구현예에서, 인자 IX의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0233] MQRVNMI MAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSKGLEEFVQGNLERECMEEKSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC  
 LNNGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSQSLSKTRAETVFPDVYVNS  
 TEAETILDNITQSTQSFNDTRVVGGEAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHYN  
 AAINKYNHDIALLELDEPLVLSYVTPICIADEKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFH  
 EGGRDSCQDGGPHVTEVEGTSFLTGII SWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLT\* (서열번호 56).

[0235] 또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP (카복시 말단에 부착됨)를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

GCGATGCCATGCAGCGCTGAACATGATCATGGCAGAACATACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTAGGATATCT  
 ACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTGATCATGAAAACCCAACAAATTCTGAATCGGCCAAGAGGTATAATT  
 CAGGTAATTGGAAGAGTTGTTCAAGGGACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTAGTTGAAGAAGCA  
 CGAGAAGTTTGAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAA  
 TCCATGTTAAATGGCGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCTATGAATGTTGGTCCCTTGGATTGAAGGAA  
 AGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAGGAA  
 AAGGTGGTTGCTCCTGACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCTTCC  
 ATGTGGAAGAGTTCTGTTCACAAACTCTAACGCTACCCGTGCTGAGACTGTTCTGATGTGAGCTATGAA  
 ATTCTACTGAAGCTGAAACCATTGGATAACATCACTCAAAGCACCCATCTTAATGACTTCACTCGAGTTGTT  
 GGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTGGCAGGTTGTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGG  
 CTCTATCGTTAATGAAAATGGATTGTAACTGCTGCCACTGTGTTGAAACTGGTGTAAAATTACAGTTGTCGCAG  
 GTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAGCGAAATGTGATTGAATTATTCCCTACCACAACTAC  
 AATGCAGCTATTAAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTCTGGAACGGACGAAACCTTAGTGCTAAACAGCTACGT  
 TACACCTATTGCTGACAAGGAATACAGAACATCTCCCTCAAATTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGG  
 GAAGAGTCTCCACAAAGGGAGATCAGCTTAGTTCTCAGTACCTTAGAGTTCCACTGTTGACCGAGCCACATGT  
 CTTCGATCTACAAAGTTACCATCTATAACACATGTTCTGCTGGCTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGATGTCA  
 AGGAGATAGTGGGGACCCATGTTACTGAAGTGGAGGGACCAGTTCTTAACGGATTATTAGCTGGGTGAAG  
 AGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATACCAAGGTATCCGGTATGTCACTGGATTAGGAAAAACAAAG  
 CTCACTAGCTCCAGCAAGGCCCCCTCCCCCGAGCCTGCCCTCCCCAACAGCAGGCTGCCTGGCCCTCCGACACACC

[0236] AATCCTGCCACAGT GATGAAGGTCTGGATCCGGGGCC (서열번호 57).

[0238] 또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP (카복시 말단에 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0239] MQRVNIMIAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKSFEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC  
 LNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCPEAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVYVNS  
 TEAETILDNITQSTQSNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKIVTVVAGEHIEETEHTEQKRNVIRIIPHHYN  
 AAINKNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIDKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQ  
 GDGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTLTSSSKAPPSLPSRPGPSDTPILPQ\*\* (서열번호 58).

[0240] 또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP-CTP (카복시 말단에 부착됨)를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

GCGATGCCATGCAGCGCTGAAACATGATCATGGCAGAACATCACCAGGCCATCACCATCTGCCCTTAGGATATCT  
 AACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTGATCATGAAAACGCCAACAAATTCTGAATCGGCCAAGAGGTATAATT  
 CAGGTAAATTGGAAGAGTTGTTCAAGGAAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTGAAGAAGCA  
 CGAGAAGTTTGAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCAA  
 TCCATGTTAAATGGCGGAGTTGCAAGGATGACATTAATTCTATGAATGTTGGTGTCCCTTGAGTTGAAGGAA  
 AGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAAATAGTGTGATAAC  
 AAGGTGGTTGCTCCTGACTGAGGGATATCGACTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGACCAGCAGTGCCTTCC  
 [0241] ATGTGGAAGAGTTCTGTTCAAAACTCTAACGTCACCCGTGCTGAGACTGTTCTGATGTGGACTATGTAA  
 ATTCTACTGAAGCTGAAACCATTGGATAACATCACTCAAAGCACCAATCTTAATGACTTCACTCGAGTTGTT  
 GGTGGAGAAGATGCCAACACCAGGTCAATTCCCTGGCAGGGTTGAATGGTAAAGGTGATGCATTCTGTGGAGG  
 CTCTATCGTTAATGAAAATGGATTGTAACTGCTGCCACTGTGTTGAAACTGGTGTAAAATTACAGTTGTCGAG  
 GTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGACAGCAAAGCGAAATGTGATTGAAATTATTCCCTACCACAACTAC  
 AATGCAGCTATTAAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTCTGAACTGGACGAACCCCTAGTGCTAACAGCTACGT  
 TACACCTATTGCTACAAGGAATACAGAACATCTCCTCAAATTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGG  
 AAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGTTAGTTCTCAGTACCTAGAGTTCCACTTGTGACCGAGCCACATGTC  
 TTGATCTACAAAGTTACCACATCTATAACACATGTTCTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGTC  
 GGAGATAGTGGGGACCCATGTTACTGAAGTGGAGGGACCAAGTTCTTAAGGAAATTATTAGCTGGGTGAAGA  
 GTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATACCAAGGTATCCCGTATGCAACTGGATTAAGGAAAAACAAAGC  
 TCACTAGCTCCAGCAGCAAGGCCCTCCCCGAGCCTGCCCTCCCAAGCAGGCTGCCTGGCCCTCCGACACACCA  
 ATCCTGCCACAGAGCAGCTCTAAGGCCCTCCATCCCTGCCATCCCCCTCCGCTGCCTGGCCCTCTGA  
 CACCCCTATCCTGCCCTCAGTGATGAAGGTCTGGATCCGCGCCGC (서열번호 59).

[0242]

또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP-CTP (카복시 말단에 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0243]

MQRVNIMIAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC  
 LNGSCKDDINSYECWCPFGFEKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSQSQTSLTRAETVFPDVYVNS  
 TEAETILDNTQSTQSFNDTRVVGGEAKPGQFPWQVVLNGKVDACGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKIVTVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHYN  
 AAINKNHDIALLEDEPLVLSYVTPIC1ADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFKGRSALVLQYLRVPLDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQ  
 GS DSGGPHVTEVEGTSFLTGII SWGEECAMKGKYGITYKVSRYVNWIKEKTLSSSKAPPSLPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPSLPSRLPGPS  
 DTPILPQ\*\* (서열번호 60).

[0244]

또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP-CTP (카복시 말단에 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0245]

MQRVNIMIAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC  
 LNGSCKDDINSYECWCPFGFEKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSQSQTSLTRAETVFPDVYVNS  
 TEAETILDNTQSTQSFNDTRVVGGEAKPGQFPWQVVLNGKVDACGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKIVTVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHYN

AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIDKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQ  
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGII SWGEECAMKGKYGIFTKVSRYVNWIKEKTLTSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPS  
DTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQ (서열번호 61).

[0247] 또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP ( $\times 4$ ) (카복시 말단에 4개가 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

MQRVNIMMAESPLGITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPC  
LNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTNCIKNGRCEQFCCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEAVPFPCGRVSQSQTSLTRAETVFPDVYVNS  
TEAETILDNTQSTQSFNDTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDACCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAEHNIEETEHTEQKRNVI IIPHNYN  
AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIDKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQ  
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGII SWGEECAMKGKYGIFTKVSRYVNWIKEKTLTSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPS  
DTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQ (서열번호 62).

[0249] 또 다른 구현예에서, 인자 IX-CTP ( $\times 5$ ) (카복시 말단에 5개가 부착됨)의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

MQRVNIMMAESPLGITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPC  
LNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTNCIKNGRCEQFCCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEAVPFPCGRVSQSQTSLTRAETVFPDVYVNS  
TEAETILDNTQSTQSFNDTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDACCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAEHNIEETEHTEQKRNVI IIPHNYN  
AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIDKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQ  
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGII SWGEECAMKGKYGIFTKVSRYVNWIKEKTLTSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPS  
DTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSRSLPGPSDTPILPQ (서열번호 63).

[0251] 또 다른 구현예에서, 퓨린이 본 발명의 응고인자-CTP를 발현하는 세포에 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 퓨린은 세포에서 본 발명의 응고인자-CTP의 생산 효율을 증가시킨다. 또 다른 구현예에서, 퓨린은 본 발명의 응고인자-CTP의 코딩 서열을 포함하는 벡터로 형질전환된다. 또 다른 구현예에서, 퓨린은 별도의 벡터에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 퓨린 및 응고인자-CTP는 하나의 벡터에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 퓨린의 코딩 서열은 pCI-DHFR 내로 삽입된다. 또 다른 구현예에서, 퓨린의 코딩 서열은 pCI-dhfr/smaI+Not I, Furin/AsisI F.I.+Not I에서 조작된다.

[0252]

또 다른 구현예에서, 퓨린을 코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

```
tctagagtgcacccGCCATGGAGCTGAGGCCCTGGTGCTATGGGTGGTAGCAGCAACAGGAACCTTGGTCCTGCT
AGCAGCTGATGCTCAGGCCAGAAGGTCTTACCAACACGTGGCTGTGCCATCCCTGGAGGCCAGCGGTGGCCA
ACAGTGTGGCACCGAACATGGTTCCCTAACCTGGCCAGATCTCGGGACTATTACCACTTCTGGCATCGAGGA
GTGACGAAGCGGTCCCTGTCGCTCACCGCCCGGGCACAGCCGGCTGCAGAGGGAGCCTCAAGTACAGTGGCTGGA
ACAGCAGGTGGCAAAGCGACGGACTAAACGGGACGTGTACAGGAGCCCACAGACCCAAGTTCCCTCAGCAGTGGT
ACCTGTCTGGTGTCACTCAGCGGACCTGAATGTGAAGGCGGCTGGCGCAGGGCTACACAGGCACGGCATTGTG
GTCTCCATTCTGGACGATGGCATCGAGAAGAACCAACCCGGACTTGGCAGGCAATTATGATCCTGGGCCAGTTTGA
TGTCAATGACCAGGACCCCTGACCCCCAGCCTCGGTACACACAGATGAATGACAACAGGCACGGCACCGTGTGCGG
GGGAAGTGGCTGCGTGGCCAACAACGGTGTCTGTGGTAGGTGTGGCTACAACGCCGCATTGGAGGGTGC
ATGCTGGATGGCGAGGTGACAGATGCAGTGGAGGCACGCTCGCTGGCCTGAACCCAACCACATCCACATCTACAG
TGCCAGCTGGGGCCCCGAGGATGACGGCAAGACAGTGGATGGCCAGCCGCCTCGGGAGGAGGCCTCTTCCGTG
GGGTTAGCCAGGGCCGAGGGGGCTGGCTCCATCTTGTCTGGCCTCGGGAAACGGGGCCGGAACATGACAGC
TGCAACTGCGACGGCTACACCAACAGTATCTACAGCTGTCCATCAGCAGCGCCACGCAGTTGGAACGTGCCGTG
GTACAGCGAGGCCTGCTGTCCACACTGGCACGACCTACAGCAGTGGCAACCAGAATGAGAACAGATCGTGACGA
CTGACTTGCGGAGAAGTGCACGGAGTCTCACAGGCACCTCAGCCTCTGCCCTAGCAGCCGGCATATTGCT
CTCACCCCTGGAGGCCATAAGAACCTCACATGGCGGACATGAAACACCTGGTGGTACAGACCTCGAAGCCAGCCA
CCTCAATGCCAACGACTGGGCCACCAATGGTGTGGCCGGAAAGTGAGCCACTCATATGGCTACGGGCTTTGGACG
```

[0253]

CAGGGGCCATGGTGGCCCTGGCCCAGAATTGGACCACAGTGGCCCCCAGCGGAAGTGCATCATGACATCCTCAC  
 GAGCCCAAAGACATCGGGAAACGGCTCGAGGTGCGGAAGACCGTGACCGCGTGCCTGGCGAGCCAAACCACATCAC  
 TCGGCTGGAGCACGCTCAGGCGCGCTACCCCTGCTATAATGCCGTGGCAGCTGCCATCCACCTGGTCAGCC  
 CCATGGGCACCCGCTCCACCCCTGCTGGCAGGCCACATGACTACTCCGAGATGGGTTAATGACTGGGCCTTC  
 ATGACAACCTATTCTGGATGAGGATCCCTCTGGCGAGTGGTCCTAGAGATTGAAAACACCAGCGAAGCCAACAA  
 CTATGGGACGCTGACCAAGTTCACCCCTCGTACTCTATGGCACCGCCCTGAGGGCTGCCGTACCTCAGAAAGCA  
 GTGGCTGCAAGACCCCTACGTCCAGTCAGGCCTGTGGTGTGCGAGGAAGGCTCTCCCTGCACCAGAAGAGCTGT  
 GTCCAGCACTGCCCTCCAGGCTCGCCCCCAAGTCCTCGATACGCACTATAGCACCGAGAATGACGTGGAGACCAT  
 CCGGGCCAGCGTCTGCGCCCCCTGCCACGCCTCATGTGCCACATGCCAGGGCCGGCCCTGACAGACTGCCAGCT  
 GCCCCAGCCACGCCCTTGGACCCCTGTGGAGCAGACTTGCTCCGGAAAGCCAGGCCAGGGCAGAGTCCCCGCA  
 CAGCAGCAGCCACCTCGGCTGCCCGAGGTGGAGGCAGACCGCTGCCAGGGCTGCTGCCCTCACACCT  
 GCCTGAGGTGGTGGCGCCCTCAGCTGCCTCATCGTGTGGTCTCGTCACTGTCTCCTGGTCAGCTG  
 CGCTCTGGTTAGTTTCGGGGGTGAAGGTGTACACCATGGACCGTGGCTCATCTCCTACAAGGGCTGCCCC  
 TGAAGCCTGGCAGGAGGTGCCGCTGACTCAGAAGAGGACGAGGGCCGGCGAGAGGACCGCTTATCAAAG

[0254] ACCAGAGCG CCCCTGAACGGGGCCC (서열번호 64).

[0255] 또 다른 구현예에서, 퓨린의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다.

[0256] MELRPWLLWVVAATGTLVLLAADAQGQKVFTNTWAVRIPGGPAVANSVARKHGFNLGQIFGDYYHFWHRGVTKRSLSPHRPRHSRLQREPQVOWLEQQVAK  
 RRTKRDVYQEPTDPKFQPQWYLSGVQRDLNVKAQGYTGHIIVSILDDGIEKNHPDLAGNYDPGASFVDNDQDPDPQPRYTQMNDNRHGTRCAGEVA  
 VANNGVGVGVAYNARIQGVRLDGVEVTDAVEARSLGLNPNIHIIYSASWGPEDDGKTVDPGPARLAEAFFRGVSQGRGGLGSIVVVASNGGREHDSCNCD  
 GYTNSIYTLSISSATQFGNPWYSEACSSTLATTYSSGNQNEKQIVTTDLRKCTESHTGTSASAPLAAGIIALTLEANKNLTWRDMQHLVVQTSPKAHLNA  
 NDWATNGVGRKVSHSYGYGLLDAGAMVALAQNWTTVAPQRKCIIDILTEPKDIDKRLEVRKTVTACLGEPNHITRLEHAQARLTLTSYNRRGDLAIHLVSPMG  
 TRSTLLAARPHDYSADGFNDWFMTTHSWDEDPGEWVLEIENTSEANNYGTLTKFTLVLYGTAPEGLPVPPESSGCKTLSSQACVCEEGFSLHQKSCVQ  
 HCPPGFAPQVLDTHYSTENDVETIRASVCAPCHASCATCQGPALTDCLSCPSHASLDPVEQTCSRQSQSSRESPQQPQLPPEVAGQRLRAGLPLSHLP  
 EVVAGLSCAFIVLVFVTFLVLQLRSGFSFRGVKVYTMDRGLISYKGLPPEAWQECPSEDEGRGERTAFIKDQSAL\* (서열번호 65).

[0257] 일정 구현예들에서, 용어 응고인자는 또한 응고 활성을 가지는 기지의 응고인자들의 상동체들을 포함한다. 일정 구현예들에서, 본 발명에 따른 상동성은 또한 그의 결실들, 삽입들, 또는 아미노산 치환을 포함하는 치환 변이체들 및 그의 생물학적으로 활성을 가진 폴리펩타이드 단편들을 포함한다.

[0258] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 응고 활성을 가지는 응고인자의 상동체들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 응고 활성을 가지는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 응고인자의 상동체들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 예로 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 응고인자와 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 91%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 더 말하지만 99% 상동적 폴리펩타이드들인 상동체들을 포함한다.

[0259] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퓨린의 상동체들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 예로 디폴트 매개변수들을 사용하는 국립 생체기술학 정보센터 (NCBI)의 블라스트P 소프트웨어를 사용하여 결정된 바와 같이 응고인자와 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 87%, 적어도 89%, 적어도 91%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는

는 더 말하지만 99% 상동적 폴리펩타이드들인 상동체들을 포함한다.

[0260] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 상동체들은 또한 그의 결실들, 삽입들, 또는 아미노산 치환을 포함하는 치환 변이체들 및 그의 생물학적으로 활성을 가진 폴리펩타이드 단편들을 말한다.

[0261] 또 다른 구현예에서, 3개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들이 본 명세서에서 제공된 웨프타이드 또는 폴리펩타이드의 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 4개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들이 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 5개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들이 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 10개의 CTP가 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 아미노 또는 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 10개의 CTP가 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 10개의 CTP가 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 C-말단과 부착된다.

[0262] 본 명세서에서 기술된 바와 같이 요소들 또는 단계들을 포함하는 본 발명의 조성물들 및 방법은, 또 다른 구현예에서 이들 요소들 또는 단계들로 구성되거나, 또 다른 구현예에서 이들 요소들 또는 단계들로 필수적으로 구성될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용어 "포함하다 (comprise)"는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 같은 지시된 활성 제제의 포함, 뿐만 아니라 다른 활성 제제 및 약제학적 산업에서 알려진 바와 같은 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용 가능한 담체들, 부형제들, 연화제들, 안정화제들 등의 포함을 말한다. 또 다른 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 그의 활성 성분은 단지 지시된 활성 성분인 조성물을 말하지만, 제형물을 안정화하거나 보존하거나 등을 하지만 지시된 활성 성분의 치료적 효과에는 직접적으로 관여하지 않는 다른 화합물들이 포함될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 활성 성분의 방출을 용이하게 하는 구성성분들을 말할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용어 "구성되는"은 활성 성분 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 말한다.

[0263] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 또는 C-말단에 부착된 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다.

[0264] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 1개 내지 3개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 1개 내지 5개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 1개 내지 10개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 2개 내지 3개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 2개 내지 5개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 2개 내지 10개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 3개 내지 5개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 3개 내지 8개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 3개 내지 10개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 6개 내지 10개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 1개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨프타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포

함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N- 및/또는 C-말단에 부착된 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨브타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 웨브타이드들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 측면 둘 중 하나 (N-말단 또는 C-말단) 위에 일렬로 부착된다.

[0265] 한 가지 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 발현 벡터를 포함하는 세포가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 발현 벡터를 포함하는 조성물이 본 명세서에서 제공된다.

[0266] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 세포를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 세포는 진핵세포이다. 또 다른 구현예에서, 세포는 원핵세포다.

[0267] 한 가지 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 분해에 대항한 증진된 보호작용을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 제거에 대항한 증진된 보호작용을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 연장된 제거 시간을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 그의  $C_{max}$ 를 증진시킨다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 그의  $T_{max}$ 를 증진시킨다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 그의  $T_{1/2}$ 를 증진시킨다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 그의 AUC를 연장시킨다.

[0268] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 결합된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 미변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 동일한 방식으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 미변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 동일한 방식으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 생체내에서 증가된 순환 반감기 및 혈장 정체 시간, 감소된 제거율, 및 증가된 임상적 활성을 가진다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 개선된 성질들로 인해, 이들 결합체들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편보다 덜 빈번하게 투여된다.

[0269] 또 다른 구현예에서, 감소된 투여의 빈도는 개선된 치료 전략을 가져오고, 이는 한 가지 구현예에서 개선된 치료 성과를 유도하는 개선된 환자 순응, 뿐만 아니라 개선된 환자 삶의 질을 가져온다. 또 다른 구현예에서, 통상적인 결합체들과 대비하여, 본 명세서에서 또한 제공된 유체역학적 부피를 가지는 본 명세서에서 제공된 결합체들은 개선된 생체내 효능, 개선된 안정성, 증가된 AUC 수준들, 및 증진된 순환 반감기를 가진다.

[0270] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단과 부착된 1개의 글리코실화 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 웨브타이드들 (CTP들) 및 C-말단과 부착된 2개의 글리코실화 CTP를 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0271] 또 다른 구현예에서, 글리코실화 및 비-글리코실화 CTP들의 조합들이 관심 있는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들을 변형하는 데 사용될 수 있고, 또한 본 명세서에서 제공되는 것으로 이해될 것이다. 이러한 조합들은 예를 들면 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단과 부착된 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP, 및 그의 C-말단과 부착된 적어도 하나의 글리코실화 CTP, 및 그의 역을 포함할 수 있다. 더우기, 또 다른 구현예에서 동일한 말단 (N- 또는 C-말단)과 부착된 적어도 하나의 글리코실화 CTP 및 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP의 조합들도 역시 참작된다. 이들 조합들은 또한 글리코실화 및/또는 비글리코실화 CTP의 절단들로 포함할 수 있다. 이러한 조합들은 관심 있는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들을 위한 최적으로 유체역학적 부피 또는 유체역학적 크기에 도달하도록 본 명세서에서 제공된 본 발명에 의해 안내된 당업자에 의해 결정될 수 있다. 그 결과로 최적의 유체역학적 부피를 가지는 관심 있는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 최적으로 원하는 특징들, 예로 개선된 효능, 개선된 안정성, 증가된 AUC 수준들, 증가된 생체유용성 및 증진된 순환 반감기를 소유한다.

[0272] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 치료적 유효량은 치료될 특이적 조건, 치료될 환자의 병태, 뿐만 아니라 조성물의 기타 성분들과 같은 요인들에 따라 결정된다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 치료적 효능은 최적의 유체역학적 부피에 도달하도록 글리코실화 및/또는 비-글리코실화 CTP 웨브타이드들을 첨가하거나 제거함으로써 최적으로 조정된다. 이와 같이 수행할 시, 당업자라면 최적의 치료적 효능을 가지는 CTP-변형된 폴리펩-

타이드 또는 그의 단편에 도달할 것으로 이해될 것이다.

[0273] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공되는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 치료적 용도들을 가진다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공되는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 예방적 용도들을 가진다.

[0274] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법들과 관련하여 사용될 때, 용어들 "감소시키는, 감소, 낮추는 등"은 이전에 측정되거나 결정된 수준으로부터 또는 정상적인 수준으로부터 100% 감소를 말한다. 또 다른 구현 예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 89 내지 99%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 79 내지 88%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 69 내지 78%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 59 내지 68%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 49 내지 58%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 39 내지 48%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 29 내지 38%로 이다. 또 다른 구현 예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 19 내지 28%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 9 내지 18%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 5 내지 8%로 이다. 또 다른 구현예에서, 감소는 이전에 결정된 수준으로부터 1 내지 4%로 이다.

[0275] 한 가지 구현예에서, 본 발명과 함께 사용에 적합한 조직-특이적 프로모터들은 하나 이상의 특이적 세포 집단들에서 기능적인 서열들을 포함한다. 예들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 간-특이적 일부만 프로모터들 [Pinkert et al., (1987) Genes Dev. 1: 268-277], 램프-특이적 프로모터들 [Calame et al., (1988) Adv. Immunol. 43: 235-275]; 상세하게는 T-세포 수용체들 [Winoto et al., (1989) EMBO J. 8: 729-733] 및 면역글로불린들 [Banerji et al. (1983) Cell 33:729-740]의 프로모터들; 신경필라멘트 프로모터와 같은 뉴런-특이적 프로모터 [Byrne et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5473-5477]; 혀장-특이적 프로모터들 [Edlunch et al. (1985) Science 230: 912-916]; 또는 유장 프로모터와 같은 유방샘-특이적 프로모터들 (미국 특허 제 4,873,316호 및 유럽 출원공고 제 264,166호)을 포함한다. 본 발명에서 사용하는 데 적합한 유도성 프로모터들은 예를 들면 테트라사이클린-유도성 프로모터를 포함한다 (Srou, M.A., et al., 2003. Thromb. Haemost. 90: 398-405).

[0276] 한 가지 구현예에서, 용어 "폴리뉴클레오타이드 문자"는 RNA 서열, 상보적 폴리뉴클레오타이드 서열 (cDNA), 게놈 폴리뉴클레오타이드 서열 및/또는 복합 폴리뉴클레오타이드 서열들 (예로, 상기의 조합)의 형태로 분리되고 제공되는 단일 또는 이중가닥 핵산 서열을 말한다.

[0277] 한 가지 구현예에서, "상보적 폴리뉴클레오타이드 서열"은 역전사효소 또는 기타 다른 RNA-의존성 DNA 중합효소를 사용하여 메신저 RNA의 역전사로부터 나오는 서열을 말한다. 한 가지 구현예에서, 서열은 DNA 중합효소를 사용하여 생체내 또는 시험관내에서 연속적으로 증폭될 수 있다.

[0278] 한 가지 구현예에서, "게놈 폴리뉴클레오타이드 서열"은 염색체로부터 유래된 (분리된) 서열을 말하고, 따라서 이것은 염색체의 인접한 부분을 나타낸다.

[0279] 한 가지 구현예에서, "복합 폴리뉴클레오타이드 서열"은 적어도 부분적으로 상보적이고 적어도 부분적으로 게놈 인 서열을 말한다. 한 가지 구현예에서, 복합 서열은 본 발명의 폴리펩타이드를 인코딩하도록 요구되는 일정 엑손 서열들, 뿐만 아니라 이들 사이에 끼어있는 일정 인트론 서열들을 포함할 수 있다. 한 가지 구현예에서, 인트론 서열들은 다른 유전자들을 포함하는 임의의 출처일 수 있고, 전형적으로 보존된 스프라이싱 신호 서열들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 인트론 서열들은 시스-작용 발현 조절 요소들을 포함한다.

[0280] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드들은 PCR 기법들, 또는 당업자에게 알려진 기타 다른 방법 또는 절차를 사용하여 제조된다. 또 다른 구현예에서, 절차는 두 가지 다른 DNA 서열들의 라이케이션이 관여한다 (예를 들면, "Current Protocols in Molecular Biology", eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons, 1992 참조).

[0281] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 조작된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들을 인코딩하는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드들은 재조합 펩타이드/폴리펩타이드의 발현을 가능하게 하는 발현 벡터들 (예로, 핵산 제작물) 내로 삽입된다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 발현 벡터는 이러한 벡터를 원핵세포들에서 복제 및 삽입 (integration)에 적합하게 하는 추가적인 서열들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 발현 벡터는 이러한 벡터를 진핵세포들에서 복제 및 삽입에 적합하게 하는 추가적인 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 발현 벡터는 이러한 벡터를 원핵세포들 및 진핵세포들 둘 다에서 복제 및 삽입에 적합하게 하

는 셔틀 벡터를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 클로닝 벡터들은 전사 및 번역 개시 서열들 (예로, 프로모터들, 인핸서들) 및 전사 및 번역 종결인자들 (예로, 폴리아데닐화 신호들)을 포함한다.

[0282]

한 가지 구현예에서, 다양한 원핵 또는 진핵 세포들이 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그의 단편들을 발현하도록 숙주-발현 시스템들로서 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 폴리펩타이드 코딩 서열을 포함하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아; 폴리펩타이드 코딩 서열을 포함하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모; 폴리펩타이드 코딩 서열을 포함하는, 재조합 바이러스 발현 벡터들 (예로, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 Ti 플라스미드와 같은 재조합 플라스미드 발현 벡터들로 형질전환된 효모과 같은 미생물들을 포함한다.

[0283]

한 가지 구현예에서, 비-박테리아 발현 시스템들이 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 발현하는 데 사용될 수 있다 (예로, CHO 세포들과 같은 포유동물 발현 시스템들). 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드들을 발현하는 데 사용되는 발현 벡터는 pCI-dhfr 벡터이다. 한 가지 구현예에 따르면, pCI-dhfr 벡터의 제작은 하기 실시예의 재료들 및 방법들에서 기술된다.

[0284]

한 가지 구현예에서, 본 발명의 박테리아 시스템들에서, 많은 발현 벡터들은 발현되는 폴리펩타이드를 위해 의도된 용도에 의존하여 유리하게 선택될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 많은 양의 폴리펩타이드들이 바람직하다. 한 가지 구현예에서, 높은 수준들의 단백질 산물의 발현을 가능하게는 소수성 신호 서열과의 융합으로서 유도하고, 단백질 산물이 바로 정제되도록 박테리아의 원형질막공간 또는 배양 배지 내로 발현된 산물을 유도하는 벡터들이 바람직하다. 한 가지 구현예에서, 소정의 융합 단백질들이 폴리펩타이드의 회수를 돋도록 특이적 절단부위로 조작된다. 한 가지 구현예에서, 이러한 조작에 적응 가능한 벡터들은 이에 제한되는 것은 아니지만 pET 시리즈의 대장균 발현 벡터들을 포함한다 [Studier et al., Methods in Enzymol. 185: 60-89 (1990)].

[0285]

한 가지 구현예에서, 효모 발현 시스템들이 사용된다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 그의 전부가 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 제 5,932,447호에서 개시된 바와 같이, 구성적 (constitutive) 또는 유도성 프로모터들을 포함하는 많은 벡터들이 효모에서 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 외래 DNA 서열들을 효모 염색체내로 삽입을 촉진하는 벡터들이 사용된다.

[0286]

한 가지 구현예에서, 본 발명의 발현 벡터는 또한 예를 들면 내부 리보솜 진입 부위 (IRES)와 같은 단일한 mRNA로부터 여러 단백질들의 번역을 허용하는 추가적인 폴리뉴클레오타이드 서열들 및 프로모터-키메라 폴리펩타이드의 계놈 삽입을 위한 서열들을 포함할 수 있다.

[0287]

한 가지 구현예에서, 포유동물 발현 벡터들은 이에 제한되는 것은 아니지만

[0288]

인비트로젠사로부터 입수가능한 pcDNA3, pcDNA3.1(+/-), pGL3, pZeoSV2(+/-), pSecTag2, pDisplay, pEF/myc/cyto, pCMV/myc/cyto, pCR3.1, pSinRep5, DH26S, DHBB, pNMT1, pNMT41, pNMT81, 프로메가사로부터 입수가능한 pCI, 스트라트젠사로부터 입수가능한 Promega, pMbac, pPbac, pBK-RSV 및 pBK-CMV, 클론테크사로부터 입수가능한 pTRES 및 그들의 유도체들을 포함한다.

[0289]

한 가지 구현예에서, 레트로바이러스들과 같은 진핵세포 바이러스들로부터 얻은 조절 요소들을 포함하는 발현 벡터들이 본 발명에서 사용된다. SV40 벡터들은 pSVT7 및 pMT2을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 소의 파필로마바이러스로부터 유래된 벡터들은 pBV-1MTHA을 포함하고, 엡스타인 바 바이러스로부터 유래된 벡터들은 pHEBO, 및 p205을 포함한다. 기타 대표적인 벡터들은 pMSG, pAV009/A+, pMT010/A+, pMAMneo-5, 배콜로바이러스 pDSVE, 및 SV-40 초기 프로모터, SV-40 후기 프로모터, 메탈로티오네인 프로모터, 마우스 유선 종양 바이러스 프로모터, 라우 육종 바이러스 프로모터, 폴리헤드린 프로모터, 또는 진핵 세포들의 발현에 효과적으로 보이는 기타 프로모터들 하에 단백질들의 발현을 허용하는 기타 다른 벡터를 포함한다.

[0290]

한 가지 구현예에서, 재조합 바이러스 벡터들은 그들이 잠복 감염 및 표적 특이성과 같은 장점들을 제시하기 때문에 본 발명의 웨타이드들/폴리펩타이드들의 생체내 발현에 유용하다. 한 가지 구현예에서, 잠복 감염은 예를 들면 레트로바이러스의 생활 주기에서 고유하고, 단일한 감염된 세포가 발아하여 이웃하는 세포들을 감염시키는 많은 자손 비리온들을 생산하는 과정이다. 한 가지 구현예에서, 결과는 넓은 영역이 신속하게 감염되는 것이고, 이들 대부분은 원래의 바이러스 입자들에 의해 초기에 감염된 것이 아니다. 한 가지 구현예에서, 잠복으로 전파될 수 있는 바이러스성 벡터들이 생산된다. 한 가지 구현예에서, 이러한 특징은 원하는 목적이 특정된 유전자를 단지 국소화된 많은 표적화 세포들 내로 도입하는 경우라면 유용할 수 있다.

[0291]

한 가지 구현예에서, 다양한 방법들이 본 발명의 발현 벡터를 세포들 내로 도입하는 데 사용될 수 있다. 이러한

방법들은 일반적으로 Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Laboratory, New York (1989, 1992); Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, Md. (1989); Chang et al., Somatic Gene Therapy, CRC Press, Ann Arbor, Mich. (1995); Vega et al., Gene Targeting, CRC Press, Ann Arbor Mich. (1995); Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses, Butterworths, Boston Mass. (1988); 및 Gilboa et al., Biotechniques 4 (6): 504-512, 1986에 기술되어 있고, 예를 들면 재조합 바이러스성 벡터들로 안정한 또는 일시적 형질전환법, 리포렉션, 전기천공법 및 감염을 포함한다. 또한, 양성-음성 선별 방법들의 경우는 본 명세서에서 참고문헌으로 통합되어 있는 미국 특허 제 5,464,764호 및 제 5,487,992호를 참조한다.

[0292] 한 가지 구현예에서, 바이러스 감염에 의한 핵산의 도입은 더 높은 형질전환 효율이 바이러스들의 감염적 특성으로 인해 획득될 수 있기 때문에, 리포렉션 및 전기천공법과 같은 다른 방법들을 능가하는 여러 장점들을 제공한다.

[0293] 본 명세서에서 제공된 조작된 폴리펩타이드들 또는 그의 단편들은 또한 임의의 적합한 투여의 방식 (예로, 피하 투여, 경구 투여, 비강내 투여, 정맥내 투여, 또는 생체내 유전자 치료법)을 채용하여 개인에게 투여되는 핵산 제작물로부터 발현될 수 있는 것으로 판단될 것이다. 한 가지 구현예에서, 핵산 제작물은 적절한 유전자 전달 운반체/방법 (형질전환, 형질감염, 상동적 재조합 등) 및 필요한 경우 발현 시스템을 통해 적합한 세포 내로 도입되고, 변형된 세포들은 배양으로 증식되며 개인에게로 복귀된다 (예로, 생체외 유전자 치료법).

[0294] 한 가지 구현예에서, 식물 발현 벡터들이 사용된다. 한 가지 구현예에서, 폴리펩타이드 코딩 서열의 발현은 많은 프로모터들에 의해 추진된다. 또 다른 구현예에서, 35S RNA 및 CaMV의 19S RNA 프로모터들 CaMV [Brisson et al., Nature 310: 511-514 (1984)], 또는 TMV의 피막 단백질 프로모터 [Takamatsu et al., EMBO J. 6: 307-311 (1987)]와 같은 바이러스성 프로모터들이 사용된다. 또 다른 구현예에서, 예를 들면 루비스코의 작은 소단위 [Coruzzi et al., EMBO J. 3: 1671-1680 (1984); 및 Brogli et al., Science 224:838-843 (1984)], 열충격 단백질 예로 콩의 hsp17.5-E 또는 hsp17.3-B [Gurley et al., Mol. Cell. Biol. 6: 559-565 (1986)]와 같은 식물 프로모터들이 사용된다. 한 가지 구현예에서, 제작물들은 Ti 플라스미드, Ri 플라스미드, 식물 바이러스성 벡터들, 직접적 DNA 형질전환, 미세주입법, 전기천공법 및 당업자에게 잘 알려진 기타 기법들을 사용하여 식물 세포들 내로 도입된다. 예를 들면, Weissbach & Weissbach, Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, 섹션 VIII, pp 421-463 (1988)를 참조한다. 당해 기술분야에서 잘 알려진 곤충들 및 포유동물 숙주세포 시스템들과 같은 기타 발현 시스템들도 역시 본 발명에 의해 사용될 수 있다.

[0295] 삽입된 코딩 서열 (폴리펩타이드를 인코딩함)의 전사 및 번역을 위해 필요한 요소들을 포함하는 것이외에도, 본 발명의 발현 제작물은 또한 발현된 폴리펩타이드의 안정성, 생산, 정제, 수율 또는 활성을 최적화하도록 조작된 서열들을 포함할 수 있는 것으로 판단될 것이다.

[0296] 한 가지 구현예에서, 형질전환된 세포들은 효과적인 조건들 하에서 배양되고, 이는 재조합 조작된 옥신토모들린 펩타이드들의 높은 양들의 발현을 허용한다. 또 다른 구현예에서, 효과적인 배양 조건들은 이에 제한되는 것은 아니지만 단백질 생산을 허용하는 효과적인 배지, 생물반응기, 온도, pH 및 산소 조건들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 효과적인 배지는 세포가 본 발명의 재조합 폴리펩타이드를 생산하는 임의의 배지를 말한다. 또 다른 구현예에서, 배지는 전형적으로 동화가능한 탄소, 질소 및 포스페이트 출처들, 그리고 적절한 염들, 미네랄들, 금속들 및 비타민들과 같은 기타 영양소들을 가지는 수용성 용액을 포함한다. 본 발명의 세포들은 통상적인 발효 생물반응기들, 진탕 플라스크들, 시험관들, 마이크로타이터 접시들 및 페트리디쉬들에서 배양될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 배양은 재조합 세포를 위해 적절한 온도, pH 및 산소 함량에서 수행된다. 또 다른 구현예에서, 배양 조건들의 결정은 당업자의 전문성에 속한다.

[0297] 한 가지 구현예에서, 생산에 사용되는 벡터 및 숙주 시스템에 의존하여, 결과로 얻은 폴리펩타이드 또는 그의 단편 또는, 또 다른 구현예에서 결과로 얻은 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 CTP의 글리코실화가 일어나도록 재조합 세포 내에서 발현되거나, 발효 배지 내로 분비되거나, 포유동물 세포의 외부 표면 위에 보유된다.

[0298] 한 가지 구현예에서, 선결정된 시간의 배양 이후에 재조합 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 회수가 수행된다.

[0299] 한 가지 구현예에서, 용어 "재조합 조작된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 회수하는 단계"는 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 전체 발효 배지를 수집하는 것을 말하고 분리 또는 정제의 추가적인 단계들을 내포할 것을 필요로 하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 당해 기술분야에서 잘 알려진 분리 또는 정제의 추가적인 단계들

은 재조합 조작된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 회수하기 위하여 수행된다.

[0300] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조작된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 또는 그의 변이체들은 이에 제한되는 것은 아니지만 친화 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 여과법, 전기영동법, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 젤 여과 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 콘카나발린 A 크로마토그래피, 크로마토포커싱 및 차별적 용액화법과 같은 다양한 표준 단백질 정제 기법들을 사용하여 정제된다.

[0301] 회수를 용이하게 하기 위하여, 발현된 코딩 서열은 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 융합된 절단가능한 분체를 인코딩하도록 조작될 수 있다. 또한, 융합 단백질은 폴리펩타이드가 폴리펩타이드가 친화 크로마토그래피에 의해, 예로 절단가능한 분체에 대한 특이적 컬럼 상의 고정화에 의해 바로 분리될 수 있도록 설계될 수 있다. 절단가능한 부위는 조작된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들 및 절단가능한 분체 사이에서 조작되고 절단가능한 분체 및 폴리펩타이드는 융합 단백질을 이러한 부위에서 특이적으로 절단할 수 있는 적절한 효소 또는 제제로의 처리에 의해 크로마토그래피 컬럼으로부터 방출될 수 있다 [예로, Booth et al., Immunol. Lett. 19:65-70 (1988); and Gardella et al., J. Biol. Chem. 265: 15854-15859 (1990) 참조].

[0302] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조작된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 "실질적으로 순수한" 형태로 복구된다.

[0303] 한 가지 구현예에서, 용어 "실질적으로 순수한"은 본 명세서에서 기술된 적용들에서 단백질의 효과적인 사용을 허용하는 순도를 말한다.

[0304] 본 명세서에서 제공된 조작된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 또한 시험관내 발현 시스템들을 사용하여 합성될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 시험관내 합성 방법들이 당해 기술분야에서 잘 알려져 있고 시스템의 구성성분들은 시판되고 있다.

[0305] 한 가지 구현예에서, 재조합 조작된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 합성되고 정제되며, 그들의 치료적 효능은 생체내 또는 시험관내 둘 중 하나에서 검정될 수 있다. 본 발명의 재조합 조작된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 결합 활성들은 당업자에게 알려진 바와 같은 다양한 검정법들을 사용하여 확인될 수 있다.

[0306] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개인에게 그 자체로 제공될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조작된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합된 약제학적 조성물의 일부로서 개인에게 제공될 수 있다.

[0307] 또 다른 구현예에서, "약제학적 조성물"은 생리학적으로 적합한 담체들 및 부형제들과 같은 다른 화학적 구성성분들을 가진 본 명세서에서 기술된 하나 이상의 활성 성분들의 조제물을 말한다. 약제학적 조성물의 목적은 유기체로 화합물의 투여를 용이하게 하는 것이다.

[0308] 또 다른 구현예에서, "활성 성분"은 생물학적 효과를 부여할 수 있는 관심 있는 폴리펩타이드 서열을 말한다.

[0309] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어들 "생리학적으로 허용가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 유기체에게 유의한 자극을 유발하지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 성질들을 없애지 않는 담체 또는 희석제를 말한다. 아쥬반트가 이들 용어들 하에 포함된다. 한 가지 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체에 포함된 성분들의 하나는 예를 들면 유기성 및 수용성 배지들 둘 다에서 넓은 범위의 용해도를 가진 생체적합한 중합체인 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)일 수 있다 (Mutter et al. (1979)).

[0310] 또 다른 구현예에서, 용어 "부형제"는 활성 성분의 투여를 더 용이하게 하도록 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 말한다. 한 가지 구현예에서, 부형제들은 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당들 및 전분 유형들, 셀룰로스 유도체들, 젤라틴, 식물성 오일들 및 폴리에틸렌 글리콜들을 포함한다.

[0311] 약물들의 제형화 및 투여를 위한 기법은 본 명세서에서 참고문헌으로 통합되어 있는 "레밍턴의 약제학적 과학들" Mack 출판사, Easton, PA, 최신판에서 확인된다.

[0312] 용량 범위들의 다양한 구현예들이 본 발명에 의해 고려된다. 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 용량은 한 가지 구현예에서 0.005 내지 100 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.005 내지 5 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.01 내지 50 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.1 내지 20 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.1 내지 10 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.01 내지 5 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.001 내지 0.01 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.001 내지 0.1 mg/일의 범위를 가

진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.1 내지 5 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.5 내지 50 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.2 내지 15 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.8 내지 65 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 50 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 5 내지 10 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 8 내지 15 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 20 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 20 내지 40 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 60 내지 120 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 12 내지 40 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 40 내지 60 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 50 내지 100 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 60 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 15 내지 25 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 5 내지 10 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 55 내지 65 mg/일의 범위를 가진다.

[0313] 또 다른 구현예에서, 용량은 50 내지 500 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 50 내지 150 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 100 내지 200 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 150 내지 250 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 200 내지 300 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 250 내지 400 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 300 내지 500 mg/일의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 350 내지 500 mg/일의 범위를 가진다.

[0314] 한 가지 구현예에서, 용량은 20 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 30 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 40 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 50 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 0.01 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 0.1 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 1 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 0.530 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 0.05 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 50 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 10 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 20 내지 70 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, 용량은 5 mg/일이다.

[0315] 한 가지 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 용량은 1 내지 5 mg/일이다. 한 가지 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 용량은 1 내지 3 mg/일이다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 용량은 2 mg/일이다.

[0316] 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/2일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/3일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/4일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/5일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/6일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/주이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/9일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/11일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 90 mg/14일이다.

[0317] 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 용량은 10 내지 50 mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/2일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/3일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/4일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/5일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/6일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg주이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/9일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/11일이다. 또 다른 구현예에서, 용량은 10 내지 50 mg/14일이다.

[0318] 또 다른 구현예에서, 투여량들은 mg/kg 또는 유닛/kg으로서 주어질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 용량은, 한 가지 구현예에서 0.005 내지 100 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.005 내지 5 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.01 내지 50 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.1 내지 20 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.1 내지 10 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.001 내지 0.01 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.001 내지 0.1 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.1 내지 5 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.5 내지 50 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 0.8 내지 65 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 50 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량은 5 내지 10 mg/kg 또는 유닛/kg의 범위를 가진다. 또 다른 구현예에서, 용량



타이드들 또는 그들의 단편들을 사용하여 투여된 양보다 35%의 작동제의 양을 포함하는 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 용량은 비-CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들을 사용하여 투여된 양보다 75%의 작동제의 양을 포함하는 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 용량은 비-CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들을 사용하여 투여된 양보다 100%의 작동제의 양을 포함하는 것이다. 그러나, 용량이 비-CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들과 동일한 양의 작동제를 포함하더라도, 정상적인 작동제와 대비하여 그의 증가된 반감기 때문에 덜 빈번하게 투여될 것이라는 점이 개체에게 여전히 유리하다.

[0323] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 결합된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 치료적 유효량은 매일 한번 투여되는, 체중 kg 당 50 내지 500 IU 사이 범위이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 결합된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 치료적 유효량은 매일 한 번 투여되는, 체중 kg 당 150 내지 250 IU 사이 범위이다. 또 다른 구현예에서, 결합된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 다양한 수단에 의한 인간 환자에게로 투여를 위한 유효 강도로 제형화된다.

[0324] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드는 개체에서 순환하는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 활성을 20 내지 30 IU/dL로 만드는 유효량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드는 개체에서 순환하는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 활성을 25 내지 50 IU/dL로 만드는 유효량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드는 개체에서 순환하는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 활성을 50 내지 100 IU/dL로 만드는 유효량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드는 개체에서 순환하는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 활성을 100 내지 200 IU/dL로 만드는 유효량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드는 개체에서 순환하는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 활성을 10 내지 50 IU/dL로 만드는 유효량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 CTP-변형된 폴리펩타이드는 개체에서 순환하는 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 활성을 20 내지 100 IU/dL로 만드는 유효량으로 투여된다.

[0325] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 주간을 기초로 하여 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 매주 두 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 격주를 기초로 하여 (격주에 한 번) 개체에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 매달 두 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 매달 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 일간을 기초로 하여 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 격일로 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 개체에게 3일마다 한 번 투여된다.

[0326] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 4일마다 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 5일마다 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 6일마다 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 7 내지 14일마다 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 10 내지 20일마다 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 5 내지 15일마다 한 번 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드는 개체에게 15 내지 30일마다 한 번 투여된다.

[0327] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들 치료법을 필요로 하는 만성 질환들로 고생하는 환자들의 순응을 증가시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 팩터로 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기를 증가시키는 것에 의한다. 또

다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도에서 감소를 가능하게 한다.

[0328] 또 다른 구현예에서, 용어 순응은 부착을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기를, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도를 감소시키는 결과를 가져오는 본 명세서에서 제공된 팩터 또는 증가분으로 증가시키는 단계에 의해 치료를 필요로 하는 환자들의 순응을 증가시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도의 감소는, 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 더욱 안정하게 만드는 CTP 변형들 및 이와 연속적인 본 명세서에서 제공된 팩터 또는 증가분으로 유체역학적 크기의 증가로 인해 달성된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 반감기 ( $T_{1/2}$ )를 증가시키는 CTP 변형들 및 이와 연속적인 본 명세서에서 제공된 팩터 또는 증가분으로 유체역학적 크기의 증가로 인해 달성된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도의 감소는, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 제거 시간을 증가시키거나 제거율을 감소시키는 결과를 가져오는 본 명세서에서 제공된 팩터 또는 증가분으로 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기를 증가시키는 단계에 의해 달성된다.

[0329] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 투여 빈도의 감소는, 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 AUC 최도를 증가시키는 결과를 가져오는 본 명세서에서 제공된 팩터 또는 증가분으로 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기를 증가시키는 단계에 의해 달성된다.

[0330] 경구적 투여는, 한 가지 구현예에서 정제들, 캡슐들, 로젠지들, 씹는 정제들, 혼탁액들, 에멀전들 등을 포함하는 단위 용량 형태를 포함한다. 이러한 단위 용량 형태들은 본 명세서에서 제공된 바람직한 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들의 안전한 유효량을 포함하고, 각각은 한 가지 구현예에서 약 0.7 또는 3.5 mg부터 약 280 mg/70 kg까지, 또는 또 다른 구현예에서 약 0.5 또는 10 mg부터 약 210 mg/70 kg까지이다. 경구 투여를 위한 단위 용량 형태들의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체들은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 또 다른 구현예에서, 정제들은 전형적으로 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 만니톨, 락토스, 및 셀룰로스와 같은 불활성 희석제들; 전분, 젤라틴 및 슈크로스와 같은 결합제들; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로스와 같은 붕해제들; 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크와 같은 윤활제들로서 통상적인 약제학적으로 적합한 아쥬반트들을 포함한다. 한 가지 구현예들에서 이산화실리콘과 같은 글리던트들은 분말-혼합물의 유동 특징들을 개선하는 데 사용될 수 있다. 한 가지 구현예에서, FD & C 염색제들과 같은 채색제들은 모양을 위해 첨가될 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트, 및 과일 향들과 같은 감미제들 및 향미제들은 씹는 정제들에 유용한 아쥬반트들이다. 캡슐들은 전형적으로 상기에 개시된 하나 이상의 고체 희석제들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 담체 구성성분들의 선택은 맛, 가격, 및 보관 안정성과 같은 이차적 고려사항들에 의존하고, 이는 본 발명의 목적을 위해 중요하지 않으며, 당업자에 의해 바로 시행될 수 있다.

[0331] 한 가지 구현예에서, 경구적 용량 형태는 선정의된 방출 프로파일을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 경구적 용량 형태는 연장된 방출 정제들, 캡슐들, 로젠지들 또는 씹는 정제들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 경구적 용량 형태는 느린 방출 정제들, 캡슐들, 로젠지들 또는 씹는 정제들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 경구적 용량 형태는 즉시 방출 정제들, 캡슐들, 로젠지들 또는 씹는 정제들을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 경구적 용량 형태는 당업자에게 알려진 바와 같은 약제학적 활성 성분의 바람직한 방출 프로파일에 따라 제형화된다.

[0332] 또 다른 구현예에서, 경구적 조성물들은 액체 용액들, 에멀전들, 혼탁액들 등을 포함한다. 이러한 조성물들의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체들은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 또 다른 구현예에서, 액체 경구적 조성물들은 약 0.001%부터 약 0.933%까지 범위의 바람직한 화합물 또는 화합물들을 포함하거나, 또 다른 구현예에서 약 0.01%부터 약 10%까지 범위를 포함한다.

[0333] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 방법들에서 사용하는 조성물들은 용액들 또는 에멀전들을 포함하고, 이는 또 다른 구현예에서 본 발명의 화합물들, 선택적으로 국소적 비강내 투여를 목적으로 하는 다른 화합물들의 안전한 유효량을 포함하는 수용성 용액들 또는 에멀전들이다. 또 다른 구현예에서, 조성물들은 약 0.01%부터 약 10.0%까지 범위의 주요 화합물, 더욱 바람직하게는 약 0.1%부터 약 2.0%까지 범위를 포함하고, 이는 비강내 경로에 의한 화합물들의 전신적 전달에 사용된다.

[0334] 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드가 근육내로 주사된다 (근육내 주사). 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드가 피부 아래로 주사된다 (피하 주사). 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리

펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드가 근육 내로 주사된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 및 적어도 하나의 CTP 단위를 포함하는 폴리펩타이드가 피부 내로 주사된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편이 본 명세서에서 기술된 바와 같이 전신적 투여를 통해 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편이 본 명세서에서 기술된 바와 같이 정맥내 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, 투여는 비경구적, 호흡기로, 경구적, 국소적, 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하로, 비강내로, 경비강으로, 안구내, 안과적, 경막외, 볼, 직장, 경점막, 장 또는 골수내 주사를 뿐만 아니라 경막내 또는 직접 뇌실내 투여를 포함하는 비경구적 전달일 수 있다.

[0335] 또 다른 구현예에서, 조제물은 전신적 방식이 아닌 국소적 방식으로 예를 들면 환자의 신체의 특이적 부위 내로 직접 조제물의 주사를 통해 투여된다.

[0336] 한 가지 구현예에서, 투여의 경로는 장관일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 경로는 결막, 경피, 피부내, 동맥내, 질, 직장, 종양내, 경암 (parcanceral), 경점막, 근육내, 혈관내, 뇌실내, 두개내, 비강내, 설하, 또는 그들의 조합일 수 있다.

[0337] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물들은 액체 조제물의 정맥내, 동맥내, 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, 액체 제형물들은 용액들, 혼탁액들, 분산제들, 에멀전들, 오일들 등을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 약제학적 조성물들은 정맥내로 투여되고, 따라서 정맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물들은 동맥내로 투여되고, 따라서 동맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물들은 근육내로 투여되고, 따라서 근육내 투여에 적합한 형태로 제형화된다.

[0338] 또한, 또 다른 구현예에서 약제학적 조성물들은 신체 표면으로 국소적으로 투여되고, 따라서 국소적 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 적합한 국소적 제형물들은 젤들, 연고들, 크림들, 로션들, 점적들 등을 포함한다. 국소적 투여를 위해, 본 발명의 화합물들은 추가적인 적절한 치료적 제제 또는 제제들과 조합되고, 약제학적 담체의 존재 또는 부재 시 생리학적으로 허용 가능한 희석제에서 용액들, 혼탁액들 또는 에멀전들로서 제조되고 적용된다.

[0339] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 기술분야에 잘 알려진 공정들에 의해, 예로 통상적인 혼합, 용해화, 과립화, 드라지화 (dragee-making), 분말화 (levigating), 에멀전화, 피막화, 포집화 또는 동결건조 공정들에 의해 제조된다.

[0340] 한 가지 구현예에서, 본 발명에 따라 사용하는 약제학적 조성물들은, 약제학적으로 사용될 수 있는 조제물들 내로 활성 성분들의 프로세싱을 용이하게 하는 부형제들 및 보조제들을 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체들을 사용하는 통상적인 방식으로 제형화된다. 한 가지 구현예에서, 제형물은 선택된 투여 경로에 의존한다.

[0341] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 주사제들은 수용성 용액들에서 제형화된다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 주사제들은 행크 용액, 링거 용액, 또는 생리학적 염 완충액과 같은 생리학적으로 적합한 완충액들에서 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 경점막 투여를 위해 투과될 장벽에 적합한 침투제들 (penetrant)이 제형물에 사용된다. 이러한 침투제들은 일반적으로 당해 기술분야에서 알려져 있다.

[0342] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 조제물들은 예를 들면 볼루스 주사 또는 연속적 주입에 의한 비경구적 투여를 위해 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 주사를 위한 제형물들은 단위 용량 형태로, 예를 들면 앰풀로 또는 선택적으로 첨가된 보존제와 함께 다중투여 용기들로 포장된다. 또 다른 구현예에서, 조성물들은 오일성 운반체에 있는 혼탁액들, 용액들 또는 에멀전들이고, 혼탁화, 안정화 및/또는 분산화 제제들과 같은 제형화 제제들을 포함한다.

[0343] 또 다른 구현예에서 조성물들은 또한 염화 벤즈알코니움 및 티미로잘 등과 같은 보존제들; 소듐 에데테이트 등과 같은 킬레이팅 제제; 포스페이트, 시트레이트 및 아세테이트와 같은 완충액들; 염화나트륨, 염화칼륨, 글리세린, 만니톨 등과 같은 강직성 제제들; 아스코브산, 아세틸시스틴, 소듐 메타비설포트 등과 같은 항산화제들; 방향제들; 셀룰로스 및 그의 유도체들을 포함하는 중합체들과 같은 점도 조절제들; 및 폴리비닐알코올 그리고 필요할 때 이를 수용성 조성물들의 pH를 조정하는 산 및 염기들을 포함한다.

[0344] 한 가지 구현예들에서, 비경구적 투여를 위한 약제학적 조성물들은 물-용해성 형태로 활성을 가진 조제물의 수용성 용액들을 포함한다. 추가적으로, 활성 성분들의 혼탁액들이 적절한 오일 또는 물을 기초로 하는 주사 혼탁액들로서 제조될 수 있다. 적합한 지질친화성 용매들 또는 운반체들은 또 다른 구현예에서 함께 오일과 같은 지

방성 오일들, 또는 에틸 올레이트, 트리글리세레이트들 또는 리포좀들과 같은 합성 지방산 에스테르들을 포함한다. 수용성 주사 혼탁액들은, 또 다른 구현예에서 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 소비톨 또는 텍스트란과 같은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 혼탁액들은 또한 매우 농축된 용액들의 제조를 허용하도록 적합한 안정화제들 또는 활성 성분들의 용해도를 증가시키는 제제들을 포함한다.

[0345] 또 다른 구현예에서, 활성을 가진 화합물은 소포체 (vesicle), 상세하게는 리포좀으로 전달될 수 있다 (Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; J. E. Diederichs et al., Pharm./nd. 56 (1994) 267- 275 참조).

[0346] 또 다른 구현예에서, 조절된 방출 시스템으로 전달된 약제학적 조성물은 정맥내 주입, 이식 가능한 삼투 펌프, 경피적 패치, 리포좀들, 또는 기타 투여 방식들을 위해 제형화된다. 한 가지 구현예에서, 펌프가 사용된다 (Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989) 참조). 또 다른 구현예에서, 중합체 물질들이 사용될 수 있다. 보다 또 다른 구현예에서, 조절된 방출 시스템은 치료적 표적, 예로 뇌와 근접하여 배치되고, 따라서 단지 전신적 투여량의 분획을 요구한다 (예를 들면, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). 다른 조절된 방출 시스템들은 랭거의 리뷰에서 논의된다 (Langer, Science 249: 1527-1533 (1990)).

[0347] 또 다른 구현예에서, 활성 성분은 적합한 운반체로, 예를 들면 무균의 무-발열원 물을 기초로 하는 용액으로 재구성을 위해 사용 전에 분말 형태로 있다. 또 다른 구현예에서, 조성물들은 분무화 및 흡입 투여를 위해 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 조성물들은 부착된 분무화 수단을 가지고 용기에 포함된다.

[0348] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 조제물은 예로 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드들과 같은 통상적인 좌약 베이스들을 사용하여 좌약들 또는 정체 관장약들과 같은 직장 조성물들로 제형화된다.

[0349] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 맥락에서 사용에 적합한 약제학적 조성물들은 활성 성분들이 의도된 목적을 달성하는 유효량으로 포함되는 조성물들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효량은 질환의 증상들을 예방하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 치료될 개체의 생존을 연장시키는 활성 성분들의 유효량을 의미한다.

[0350] 한 가지 구현예에서, 치료적 유효량의 결정은 당업자들의 능력 범위에 속한다.

[0351] 약제학적으로-허용가능한 담체들 또는 그의 구성성분들로서 작용할 수 있는 물질들의 일정 예들은 락토스, 포도당 및 슈크로스와 같은 당들; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분들; 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스와 같은 셀룰로스 및 그의 유도체들; 분말화된 트라칸스; 말트; 젤라틴; 탈크; 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제들; 칼슘 설페이트; 땅콩 오일, 면종자 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 디오브로민 오일과 같은 식물성 오일들; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올들; 알긴산; 트윈™ 상표 에멀전화제들과 같은 에멀전화제들; 소듐 로릴 설페이트와 같은 습윤 제제들; 채색제들; 정제화 (tabletting)제들; 안정화제들; 항산화제들; 보존제들; 무-발열원 물; 등장성 식염수; 및 포스페이트 완충액 용액들이다. 화합물과 결합하여 사용될 약제학적으로-허용가능한 담체의 선택은 기본적으로 투여될 화합물에 의해 결정된다. 한 가지 구현예에서, 주요 화합물이 주사될 경우라면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 pH가 약 7.4로 조정되었던 혈액-적합한 혼탁화 제제를 가진 무균의 생리학적 식염수이다.

[0352] 또한, 조성물들은 결합제들 (예로, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴, 카보머, 에틸 셀룰로스, 구아검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 포비돈), 봉해화 제제들 (예로, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 이산화 실리콘, 소듐 크로스카멜로스, 크로스포비돈, 구아검, 소듐 전분 글리콜레이트), 다양한 pH 및 이온 강도의 완충액들 (예로, 트리스-HCl, 아세테이트, 포스페이트), 표면으로 흡수를 방지하는 알부민 또는 젤라틴과 같은 첨가제들, 계면활성제들 (예로, 트윈 20, 트윈 80, 플루로닉 F68, 담즙산 염들), 프로테아제 저해제들, 표면활성제들 (예로, 소듐 로릴 설페이트), 투과 증진제들, 용해화 제제들 (예로, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제들 (예로, 아스코브산, 소듐 금속비설파이트, 부틸화 하이드록시아니솔), 안정화제들 (예로, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 점성 증강제들 (예로, 카보머, 콜로이드 성 이산화 실리콘, 에틸 셀룰로스, 구아검), 감미제들 (예로, 아스파탐, 시트르산), 보존제들 (예로, 티머로살, 벤질 알코올, 파라벤들), 윤활제들 (예로, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 로릴 설페이트), 유동-조력제들 (예로, 콜로이드 성 이산화 실리콘), 성형화제들 (예로, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸

시트레이트), 에멀전화제들 (예로, 카보머, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 로릴 설페이트), 중합체 코팅제들 (예로, 폴록사머들 또는 폴록사민들), 코팅 및 필름 형성제들 (예로, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트들, 폴리메타아크릴레이트들) 및/또는 아쥬반트들을 더 포함한다.

[0353] 시럽들, 엘리시르들, 에멀전들 및 혼탁액들을 위한 담체들의 전형적인 구성성분들은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소비톨 및 물을 포함한다. 혼탁액의 경우, 전형적인 혼탁화 제제들은 메틸 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 (예로, Avice<sup>TM</sup>, RC-591), 트라칸스 및 소듐 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤 제제들은 레시틴 및 폴리에틸렌 옥사이드 소비탄 (예로, 폴리솔베이트 80)을 포함한다. 전형적인 보존제들은 메틸 파라벤 및 소듐 벤조에이트를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 경구적 액체 조성물들은 또한 상기에 개시된 감미제들, 향미제들 및 채색제들과 같은 하나 이상의 구성성분들을 포함한다.

[0354] 또한 조성물들은 폴리락트산, 폴리글리콜산, 하이드로겔 등과 같은 중합체 화합물들의 미립자 조제물들 내로 또는 위에, 또는 리포좀들, 마이크로에멀전들, 미셀들, 단일 층상 또는 다중 층상 소포들, 빈 적혈구들, 또는 스페로플라스트들 위에 활성 물질의 도입을 포함한다. 이러한 조성물들은 물리적 상태, 용해도, 안정성, 생체내 방출율, 및 생체내 제거율에 영향을 미친다.

[0355] 또한 중합체들 (예로, 폴록사머들 또는 폴록사민들) 및 조직-특이적 수용체들, 리간드들 또는 항원들에게로 유도되는 항체들과 결합되거나 조직-특이적 수용체들의 리간드들과 결합된 화합물로 코팅된 미립자 조성물들이 본 발명에 의해 참작된다.

[0356] 한 가지 구현예에서, 화합물들은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체들, 카복시메틸 셀룰로스, 데스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린과 같은 물-용해성 중합체들의 공유적 부착에 의해 변형된다. 또 다른 구현예에서, 변형된 화합물들은 해당하는 미변형된 화합물들보다 정맥내 주사 이후에 혈액에서 실질적으로 더 긴 반감기들을 나타낸다. 한 가지 구현예에서, 변형들은 또한 수용성 용액에서 화합물의 용해도를 증가시키고, 응집을 제거하고, 화합물의 물리적 및 화학적 안정성을 증진시키고, 화합물의 면역원성 및 반응성을 매우 감소시킨다. 또 다른 구현예에서, 바람직한 생체내 생물학적 활성은 미변형된 화합물로보다 덜 빈번하거나 더 낮은 투여량들로 이러한 중합체-화합물 외전물들의 투여에 의해 달성된다.

[0357] 조제물의 유효량 또는 투여량은 처음에 시험관내 검정법들로부터 추정될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 투여량은 동물 모델들에서 제형화될 수 있고, 이러한 정보는 인간들에서 유용한 투여량들을 더욱 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다.

[0358] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 활성 성분들의 독성 및 치료적 효능은 세포 배양들 또는 실험적 동물들에서 시험관내 표준 약제학적 절차들에 의해 결정될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 이들 시험관내 및 세포 배양 검정법들로부터 획득된 데이터 및 동물 연구들은 인간에서 사용을 위한 용량 범위를 제형화하는 데 사용될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 용량들은 채용되는 용량 형태 및 사용된 투여 경로에 의존하여 변화한다. 한 가지 구현예에서, 정확한 제형물, 투여 경로 및 용량은 환자의 병태의 견지에서 개별 의사에 의해 선택될 수 있다 (예로, Fingl, et al., (1975) "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p.1 참조).

[0359] 한 가지 구현예에서, 치료될 병태의 중증도 및 반응성에 의존하여, 투여 (dosing)는 수일부터 수주까지 지속하는 치료의 과정으로, 또는 치료가 완료되거나 질환 상태의 감소가 달성될 때까지 단일한 또는 다수의 투여들로 이루어질 수 있다.

[0360] 한 가지 구현예에서, 투여될 조성물의 양은 당연히 치료될 개체, 침범의 중증도, 투여의 방식, 처방하는 의사의 판단 등에 의존할 것이다.

[0361] 한 가지 구현예에서, 적합한 약제학적 담체에서 제형화된 본 발명의 조제물을 포함하는 조성물들은 또한 제조되고, 적절한 용기에 포장되고, 지시된 병태의 치료에 대해 라벨을 가진다.

[0362] 또 다른 구현예에서, 본 발명에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드 또는 그의 단편 또는 그의 변이체 (CTP-변형됨) 형태는 비이온성 표면 활성 제제들 (예로, 표면활성제들), 다양한 당들, 유기 폴리올들 및/또는 인간 혈청 알부민과 같은 복잡한 유기 부형제들 및 안정화제들과 조합으로 동결건조된 (예로, 냉동-건조된) 조제물이다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 주사를 위해 무균의 물로 제조된, 본 명세서에서 제공된 동결건조된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 주사를 위해 무균 PBS로 제조된 본 명세서에서 제공된 동결건조된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적

조성물은 주사를 위해 무균의 0.9% NaCl로 제조된 본 명세서에서 제공된 동결건조된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다.

[0363] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편 그리고 인간 혈청 알부민, 폴리올들, 당들, 및 음이온성 표면 활성 안정화 제제들과 같은 복잡한 담체들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 CTP-폴리펩타이드 또는 그의 단편 그리고 락토바이온산 및 아세테이트/글리신 완충액을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-폴리펩타이드 또는 그의 단편 그리고 물에서 인터페론 조성물들의 용해도를 증가시키는 아르기닌 또는 글루타메이트와 같은 아미노산들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 동결건조된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들 그리고 글리신 또는 인간 혈청 알부민 (HSA), 완충액 (예로, 아세테이트) 및 등장성 제제 (예로, NaCl)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 동결건조된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들 그리고 포스페이트 완충액, 글리신 및 HSA를 포함한다.

[0364] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 pH 약 4 및 7.2 사이의 범위를 가지는 완충화된 용액들에 비치될 때 안정화된다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 pH 약 4 및 8.5 사이의 범위를 가지는 완충화된 용액들에 존재한다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 pH 약 6 및 7 사이의 범위를 가지는 완충화된 용액들에 존재한다. 또 다른 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 pH 약 6.5를 가지는 완충화된 용액들에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 안정화 제제로서 아미노산으로 안정화되고, 일정 경우들에서 염으로 (아미노산이 하전된 측쇄를 포함하지 않는 경우라면)이다.

[0365] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 아미노산이 되는 안정화제를 무게로 약 0.3% 및 5% 사이 범위로 포함하는 액체 조성물이다.

[0366] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 투여 정확성 및 산물 안전성을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 주사가능한 적용들에서 사용을 위한 생물학적으로 활성을 가진, 안전한 액체 제형물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 비-동결건조된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함한다.

[0367] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 투여 전에 보관 및 운송을 용이하게 하는 액체 상태로 장기간 동안 보관을 허용하는 액체 제형물을 제공한다.

[0368] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 약제학적 조성물은 기질 물질로서 고체 지질들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같이 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 주사가능한 약제학적 조성물은 기질 물질로서 고체 지질들을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 분사 응고화 (spray congealing)에 의한 지질 미세입자들의 생산은 스페이저 (Speiser and al., Pharm. Res. 8 (1991) 47-54)에 의해 기술되었고, 경구 투여를 위한 지질 나노펠렛들으로 진행되었다 (Speiser 유럽 특허 제 EP 0167825호 (1990)). 또 다른 구현예에서, 사용된 지질들은 신체에 의해 잘 내성화된다 (예로, 비경구적 영양 공급을 위한 애벌전들에 존재하는 지방산들로 구성된 글리세라이드들).

[0369] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 중합체 미세입자들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 나노입자들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 리포좀들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 지질 애벌전을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 미세구들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 지질 나노입자들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 양친화성 지질들을 포함하는 지질 나노입자들을 포함한

다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 약물, 지질 기질 및 표면활성제를 포함하는 지질 나노입자들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 지질 기질은 적어도 50% w/w가 되는 모노글리세라이드 함량을 가진다.

[0370] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 조성물은 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 단위 용량 형태들을 포함하는, FDA 승인된 키트와 같은 팩 또는 디스펜서 기기로 주어진다. 한 가지 구현예에서, 팩은 예를 들면 금속 또는 밤포 팩과 같은 플라스틱 호일을 포함한다. 한 가지 구현예에서, 팩 또는 디스펜서 기기는 투여를 위한 지침서들이 동봉된다. 한 가지 구현예에서, 팩 또는 디스펜서는 약제들의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부기관에 의해 규정된 형태로의 용기와 연관된 통지가 동봉되고, 통지는 조성물들의 형태 또는 인간 또는 동물 투여의 정부 기관에 의한 승인을 반영한다. 한 가지 구현예에서, 이러한 통지는 처방 약물들 또는 승인된 산물 삽입물에 대한 미국 식품의약품 기관에 의해 승인된 라벨이다.

[0371] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드들 또는 그들의 단편들은 각각의 제제 자체로의 치료와 대비하여 증가된 치료적 효과를 달성하도록 추가적인 활성 제제들과 함께 개인에게 제공될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 측정들 (예로, 상보적인 제제의 투여 및 선택)이 조합 치료법들과 연관된 부작용들을 피하기 위해 시도된다.

[0372] 한 가지 구현예에서, 용어 "약"은 정량적 용어들에서 플러스 또는 마이너스 5%, 또는 또 다른 구현예에서 플러스 또는 마이너스 10%, 또는 또 다른 구현예에서 플러스 또는 마이너스 15%, 또는 또 다른 구현예에서 플러스 또는 마이너스 20%를 의미한다.

[0373] 한 가지 구현예에서, 용어 "개체"는 병태 또는 그의 후유증을 위한 또는 이에 취약한 치료법을 필요로 하는 인간을 포함하는 포유동물을 말한다. 개체는 개들, 고양이들, 돼지들, 소들, 양들, 염소들, 말들, 래트들, 및 쥐들 그리고 인간들을 포함할 수 있다. 용어 "개체"는 모든 측면들에서 정상적인 개인을 배제하지 않는다.

### 도면의 간단한 설명

[0374] 다음의 도면들은 본 명세서의 일부를 구성하고 본 발명의 소정의 관점들을 더 기술하도록 포함되며, 본 발명들은 본 명세서에서 제시된 특정한 구현예들의 상세한 설명과 조합으로 이들 도면들의 하나 이상을 참조하여 더욱 잘 이해될 수 있다.

도 1은 6가지의 서로 다른 정제된 CTP-변형된 단백질들 및 그들의 해당하는 미가공 단백질들의 SDS-PAGE 분석을 나타낸 것이다. 1. CTP-hGH-CTP-CTP (MOD-4023), 2. 바이오토로핀 (rhGH), 3. 크기 마커, 4. CTP-EPO-CTP-CTP, 5. CTP-CTP-EPO, 6. CTP-CTP-EPO-CTP-CTP, 7. EPREX® (rEPO), 8. 크기 마커, 9. APO-A1, 10. 크기 마커, 11. Apo-CTP, 12. Apo-CTP-CTP, 13. 크기 마커.

도 2는 5가지의 서로 다른 정제된 CTP-변형된 단백질들 및 그들의 해당하는 미가공 단백질들의 SDS-PAGE 분석을 나타낸 것이다. 1. FIX-CTP-CTP-CTP, 2. 크기 마커, 3. FIX-CTP-CTP-CTP-CTP, 4. FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP, 5. 모노닌® (rFIX), 6. 크기 마커, 7. FVIIa-CTP-CTP-CTP, 8. FVIIa-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP, 9. 크기 마커.

도 3은 MALDI-TOF에 의해 측정된 바, 비-글리코실화 (A) 및 글리코실화 CTP-변형된 단백질들 둘 다의 CTP 사본 1개의 문자량 (kDa)의 증加分을 나타낸 것이다.

도 4는 SEC-HPLC에 의해 측정된 바, 글리코실화 CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 크기의 증加分을 그들의 해당하는 미가공 단백질들과 비교하여 나타낸 것이다. (A)는 유체역학적 크기의 전체 증加分을 보여주는 한편, (B)는 글리코실화 CTP의 사본 1개 당 계산된 증加分을 보여준다.

도 5는 SEC-HPLC 컬럼에 의해 측정된 바, 비-글리코실화 CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 크기의 증加分을 그들의 해당하는 미가공 단백질들과 비교하여 나타낸 것이다. (A)는 유체역학적 크기의 전체 증加分을 보여주는 한편, (B)는 비-글리코실화 CTP의 사본 1개 당 계산된 증加分을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0375] 본 발명의 추가적인 목적들, 장점들, 및 새로운 특징들은 다음의 실시예들의 검토 시 당업자에게 자명해질 것이고, 이는 제한하도록 의도되지 않는다. 상기 본 명세서에서 기술된 바와 같이 그리고 하기 청구항 섹션에서 청구된 바와 같이 본 발명의 다양한 구현예들 및 관점들은 각각 다음의 실시예들에서 실험적인 지지를 확인시켜주고 있다.

- [0376] 실시예들
- [0377] 재료들 및 방법들:
- [0378] CTP-변형된 단백질들의 생산
- [0379] 인간 성장호르몬 (hGH), 에리트로포이에틴 (EPO), APO-A1, 인자 IX 및 인자 VII의 DNA 코딩 부위는 CTP 펩타이드의 DNA 서열과 라이게이션되었다. CTP 펩타이드는 표 2에 상술된 바와 같이, 단일한 사본으로 또는 일렬로 N-말단 및/또는 C-말단과 융합되었다. 조작된 플라스미드들은 단백질들의 유체역학적 부피를 증가시키는 데 중요한 역할을 담당하는 O-글리칸들의 적절한 구조화를 가능하게 하는 CHO 세포주에서 형질전환되고 발현되었다 (표 5 참조). 서로 다른 단백질들이 하기에 상술된 바와 같이 각각의 단백질에 대하여 독특하게 개발된 맞춤 공정들에 따라 정제되었다.
- [0380] *CTP-EPO-CTP-CTP*: 정화된 수화물들이 블루 세파로스 컬럼 상에 로딩되었다. 용출된 산물은 희석되어 Q 세파로스 컬럼 상에 로딩되었다. Q 세파로스 컬럼으로부터 얻은 용출된 분획은 아미콘 원심분리 장치 (30 kDa 컷-오프)를 사용하는 초원심분리법에 의해 프로세싱되고 투석되었다. 농축되고 투석된 분획은 페닐 세파로스 컬럼 상에 로딩되었다. 페닐 세파로스로부터 얻은 용출된 분획은 아미콘 원심분리 장치 (30 kDa 컷-오프)로 초원심분리법에 의해 프로세싱되어 PBS pH 7에 대하여 투석되었다.
- [0381] *CTP-CTP-EPO* 및 *CTP-CTP-EPO-CTP-CTP*: 정화된 수화물은 DEAE 세파로스 컬럼 상에 로딩되고 용출되었다. 용출된 분획은 암모니움 살레이트로 조정되고 페닐 세파로스 HS 컬럼 상에 로딩되었다. 용출 페닐은 농축되고 투석되었다. 다음 순서의 2가지 컬럼들은 유동-통과 방식이다: 하이드록시아파타이트 유형 I 40 μ 및 SP 세파로스. 최종 산물은 농축되고, 투석되었으며 -20°C에 보관되었다.
- [0382] *APO-CTP* 및 *APO-CTP-CTP*: APO 단백질들의 이들 2가지 버전들은 친화 컬럼 (Capture Select Apo, Bac)으로 정제되었다. 정화된 수화물은 PBS로 1 : 1로 희석되고 컬럼으로부터 용출되었다. 용출물은 농축되고 PBS에 대하여 투석되었으며 -80°C에 보관되었다.
- [0383] *CTP-hGH-CTP-CTP*: 정화된 수화물은 UFDF1를 사용하여 여과되었다. 바이러스 불활성화가 수행되었다. 첫 번째 크로마토그래피는 음이온 교환 크로마토그래피, DEAE 세파로스 FF. 두 번째 크로마토그래피의 레진은 페닐 세파로스이다. 두 번째 크로마토그래피의 용출물 풀은 투석 여과되고 UFDF-2에서 농축되었다. UFDF-2 단계는 유동-통과 방식으로 2가지 추가 크로마토그래피들, 세라믹 하이드록시아파타이트 유형 I 40 μM 및 SP 세파로스 FF에 의해 진행되었다. 나노여과법이 수행되었다. 산물 용액은 41 ± 1 mg/mL로 농축되고 투석되었다.
- [0384] *FIX-CTP-CTP-CTP*: 트리스-HCl, pH 9가 정화된 수화물로 첨가되었다. 첫 번째 크로마토그래피 컬럼은 음이온 교환 Q 컬럼을 사용하여 수행되었다. 다음 순서의 컬럼은 헤파린 하이퍼 D이었다. 용출된 분획은 최종 pH 6.8을 가진 10 mM 소듐 포스페이트로의 최종 농도로 조정되었다. 마지막 크로마토그래피 단계는 CHT 레진 상에서 수행되었다. 용출된 분획은 농축되었고 TBS pH 7.5에 대하여 투석되었다.
- [0385] *FIX-CTP-CTP-CTP-CTP*: 정화된 수화물은 농축되었고 투석되었다. 유일한 크로마토그래피 단계는 친화 크로마토그래피, 고정된 자칼린 (Jacalin)이다. 용출된 산물은 농축되었고 TBS pH 7.5에 대하여 투석되었다.
- [0386] *FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP*: 정화된 수화물은 농축되었고 투석되었다. 유일한 크로마토그래피 단계는 친화 크로마토그래피, 고정된 자칼린 (Jacalin)이다. 용출된 산물은 농축되었고 TBS pH 7.5에 대하여 투석되었다.
- [0387] *APOA1-CTP-CTP*: 정화된 수화물은 농축되었고 투석되었다. 첫 번째 크로마토그래피는 음이온 교환 크로마토그래피, DEAE 세파로스 FF 컬럼을 사용하여 수행되었다. 두 번째 크로마토그래피 단계는 고정된 자칼린 레진 상에서 수행되었다. 용출물은 투석 여과되었고 UFDF-2로 TBS pH 7.4에 대하여 농축되었다.
- [0388] *APOA1-CTP*: 첫 번째 크로마토그래피는 친화 크로마토그래피, Capture-Select APO-AI 컬럼을 사용하여 수행되었다. 두 번째 크로마토그래피 단계는 고정된 자칼린 레진 상에서 수행되었다. 용출물은 투석 여과되었고 UFDF-2로 TBS pH 7.4에 대하여 농축되었다.
- [0389] *APOA1*: 희석된 수화물은 친화 크로마토그래피, Capture-Select APO-AI 상에 로딩되었다. 용출물은 투석 여과되었고 UFDF-2로 TBS pH 7.4에 대하여 농축되었다.
- [0390] *FVIIa-CTP-CTP-CTP*: 정화된 수화물은 농축되고 여과되었다. 바이러스 불활성화가 수행되었다. 첫 번째 크로마토그래피는 친화 컬럼, VII Select를 사용하여 수행되었다. 용출된 분획은 다음 순서의 컬럼 - 세라믹 하이드록시아파타이트 (CHT) 상에 로딩 이전에 희석되었다. CHT 용출물은 페닐 세파로스 컬럼 상에 로딩되었다. 용출물은

투과 여과되었고 음이온 교환 크로마토그래피 컬럼 상에서 활성화되었다. 컬럼은 다음으로 세척되었고 산물은 용출되었다. 나노여과가 수행되었다.

[0391] *FVIIa-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP*: 정화된 수확물은 농축되고 여과되었다. 첫 번째 크로마토그래피는 친화 컬럼, VII Select를 사용하여 수행되었다. 용출된 분획은 다음 순서의 컬럼 - 세라믹 하이드록시아파타이트 (CHT) 상에 로딩되었다. 컬럼은 세척되었고 산물은 용출되었다. CHT 용출물은 페닐 세파로스 컬럼 상에 로딩되었다. 용출물은 투과 여과되고 농축되었다. 인자 VII는 음이온 교환 크로마토그래피 상에서 활성화되었다. 컬럼은 다음으로 세척되었고 산물은 용출되었다. 하기 표 2는 CTP-변형된 단백질의 모식적 설명을 나타낸다.

[표 2]

| 플라스미드 모식적 설명               |
|----------------------------|
| CTP-hGH-CTP-CTP (MOD-4023) |
| CTP-CTP-EPO                |
| CTP-EPO-CTP-CTP            |
| CTP-CTP-EPO-CTP-CTP        |
| APO -CTP                   |
| APO -CTP- CTP              |
| FIX-CTP-CTP-CTP            |
| FIX-CTP-CTP-CTP-CTP        |
| FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP    |
| FVIIa-CTP-CTP-CTP          |
| FVIIa-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP  |

[0393] *CTP-변형된 단백질들의 탈글리코실화*

[0394] *CTP-변형된 단백질들의 탈글리코실화는 Glyko 시알리다제 A (카탈로그 번호 PZ PZGK80040, 프로자임사 (Prozyme)), O-글리카나제 (카탈로그 번호 PZ PZGK80090, 프로자임사) 및 N-글리카나제 (카탈로그 번호 PZGKE-5006A, 프로자임사)를 사용하여 수행되었다. 단백질은 시알리다제 A로 2시간 동안 (37°C에서) 소화되었고, 이후에 O-글리카나제로 또한 필요한 경우라면 N-글리카나제로 밤샘 동안 소화되었다.*

[0395] *MALDI-TOF에 의한 분자량 결정*

[0396] *CTP-변형된 단백질의 분자량 (Mw)은 REFLEX-IV 모델 (독일 브레멘, 브루커 달토닉스사 (Bruker Daltonics))을 사용하는 MALDI-TOF 기술학에 의해 측정되었다. 매트릭스-지원된 레이저 탈착/이온화 - 비행 시간 질량 분광분석법 (MALDI-TOF MS)은 UV-광 흡수 매트릭스 및 단백질들 또는 웹타이드와 같은 생체분자의 공동-침전물을 레이저 펄스에 의해 조사된다. 이온화된 생체분자들은 전기장에서 가속되고 비행판으로 들어간다. 이 관에서 비행하는 동안, 서로 다른 분자들이 전하율에 대한 그들의 질량에 따라 분리되고 서로 다른 시간대에 검출기에 도달한다. 이러한 방식으로 각각의 분자는 분자량으로 전환될 수 있는 구별되는 신호를 수득한다. 본 방법은 400 및 350,000 Da 사이 범위의 분자적 질량들을 가진 서로 다른 단백질들 및 웹타이드의 특성화에 사용된다. 이것은 0.1 내지 0.01%의 정확도로 낮은 (10 - 15 내지 10 - 18몰) 정량들의 시료의 검출을 허용하는 매우 민감한 방법이다. 측정들은 분석적 리서치 서비스 유닛 (이스라엘 비어-쉐바, 벤-구리온 대학교 (Ben-Gurion University))에서 수행되었다*

[0397] *SEC 컬럼을 사용한 HPLC에 의한 유체역학적 크기의 분석*

[0398] *단백질들의 유체역학적 크기는 hGH, Epo 및 Apo 미가공 및 관련된 CTP-변형된 단백질들의 경우 TSKgel G2000SW SEC 컬럼 (카탈로그 번호 08540, 토소하스사 (TosoHaas)) 또는 인자 IX 및 인자 VII 미가공 및 관련된 CTP-변형된 단백질들의 경우 TSKgel G3000WXL SEC 컬럼 (카탈로그 번호 08541, 토소하스사)을 사용하는 HPLC (Dionex UltiMate 3000) (TosoHaas)에 의해 측정되었다. H Mw 산정 키트 (카탈로그 번호 151-1901, 바이오래드사)가 단백질 크기를 측정하는 데 사용되었다. 결과들은 로 대수 맞춤으로 맞추어졌고 ( $y = a \cdot \ln X + b$ ) 서로 다른 단백질*

들의 유체역학적 크기들이 계산되었다.

#### [0399] 결과들

##### [0400] **실시예 1: 서로 다른 CTP-변형된 단백질들의 생산**

11개의 서로 다른 CTP-변형된 단백질들이 CHO 세포주에 형질전환되고 발현되었다. 다양한 수확물들이 상기에 기술된 방법들에 따라 정제되었다. 정제된 단백질들은 도 1 및 도 2에 나타낸다.

##### [0402] **실시예 2: MALDI-TOF 방법에 의한 분자량의 분석**

서로 다른 글리코실화 및 비-글리코실화 CTP-변형된 단백질들의 분자량은 MALDI-TOF 기술학을 사용하여 결정되었고 그들의 해당하는 미가공 단백질들 (CTP와 융합되지 않은 그대로의 단백질들, hGH의 경우 바이오토로핀 (Biotropin), Epo의 경우 EPREX®, ApoAI, 인자 IX의 경우 Mononine®, 및 인자 VIIa의 경우 Novoseven®)과 비교되었다. 모든 미가공 및 비-글리코실화 단백질들에 대한 측정된 Mw은 단백질들의 아미노산 서열들을 기초로 한 이론적인 Mw과 잘 일치하였다. 비-글리코실화 및 글리코실화 CTP의 1개 사본 당 분자량들의 증加分들이 계산되었고 도 3a 및 3b에 각각 나타낸다. CTP의 1개 사본의 분자량에 대한 기여는 다음과 같이 계산되었다: 먼저 분자량의 증加分은 미가공 단백질들의 측정된 또는, hGH의 경우에 이론적인 분자량을 해당하는 CTP-변형된 단백질들의 측정된 분자량으로부터 차감하여 계산되었다. 다음으로, 계산된 증加分은 각각의 단백질의 경우에 CTP 사본들의 수로 나누어졌다. 예를 들면, MOD-4023 (N-말단에서 1개 CTP 사본 및 C-말단에서 일렬로 2개 CTP 사본들과 융합된 hGH)는 38,128의 분자량을 가지는 한편, 미가공 hGH는 22,000의 이론적인 분자량을 가진다. 이들 두 가지 단백질들의 차이는 각각의 글리코실화 CTP의 기여가 5.4 kDa인 점 (16.13을 3개 CTP 사본들로 나눔)을 의미하는 16.13 kDa이다. 모든 측정된 단백질들에서 비-글리코실화 CTP의 사본 1개의 평균 기여는 2.76 kDa ± 0.103이다 (도 3a, 표 3). 이러한 결과는 2.78 kDa인 단일한 CTP의 이론적인 Mw과 함께 정렬된다. 글리코실화 CTP는 다양한 측정된 단백질 간의 유의한 차이들이 없이도 평균 4.76kDa ± 0.422를 Mw에 기여한다 (도 3b, 표 3).

[0404] 표 3은 비-글리코실화 및 글리코실화 CTP-변형된 단백질들 및 그들의 해당하는 미가공 단백질들의 MALDI-TOF 결과들을 나타낸다. ND - 미결정

표 3

| 단백질 설명                     | 이론 Mw (글리칸 제외 단백질 골격 기초) | 비-글리코실화 단백질·MALDI-TOF 결과 (Da) | 글리코실화 단백질·MALDI-TOF 결과 (Da) | 비-글리코실화 CTP 1개 사본 당 분자 크기의 증가분 | 글리코실화 CTP 1개 사본 당 분자 크기의 증가분 |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 바이오토로핀 (rhGH)              | 22000                    | ND                            | ND                          | ND                             | ND                           |
| CTP-hGH-CTP-CTP (MOD-4023) | 30469.4                  | 30525                         | 38128                       | 2.8                            | 5.4                          |
| EPREX®(rEPO)               | 18396                    | 18246                         | 29160                       | 0.0                            | 0.0                          |
| CTP-CTP-EPO                | 23956                    | 23690                         | 37074                       | 2.7                            | 4.0                          |
| CTP-EPO-CTP-CTP            | 26736                    | 27300                         | 43547.8                     | 3.0                            | 4.8                          |
| APO AI                     | 28078                    | 28021.5                       | 28024.5                     | 0.0                            | 0.0                          |
| APO -CTP                   | 30858                    | 30686.5                       | 32505                       | 2.7                            | 4.5                          |
| APO CTP-CTP                | 33638                    | 33569                         | 36710                       | 2.8                            | 4.3                          |
| Mononine® (rFl X)          | 48695.6                  | 47172                         | 53270                       | 0.0                            | 0.0                          |
| FIX-CTP-CTP-CTP            | 57036                    | 55626.5                       | 68876                       | 2.8                            | 5.2                          |
| FIX-CTP-CTP-CTP-CTP        | 59816.2                  | 58346.5                       | 73552.5                     | 2.8                            | 5.1                          |
| FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP    | 62596.2                  | 61051.5                       | 77797                       | 2.8                            | 4.9                          |
| Novoseven® (rF VIIa)       | 47222.6                  | 45899                         | 50310.4                     | 0.0                            |                              |
| FVIIa-CTP-CTP-CTP          | 58343.1                  | 53755.5                       | 64302                       | 2.6                            | 4.7                          |
| FVIIa-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP  | 61123.2                  | 59266                         | 74431                       | 2.7                            | 4.8                          |
|                            |                          | Ave.                          | <b>2.76</b>                 | <b>4.76</b>                    |                              |
|                            |                          | SD                            | <b>0.103</b>                | <b>0.422</b>                   |                              |
|                            |                          | %CV                           | <b>3.72</b>                 | <b>8.87</b>                    |                              |

[0405]

## [0406] 실시예 3: HPLC 방법에 의한 유체역학적 크기의 분석

[0407]

유체역학적 부피는 크기 배제 컬럼을 통과할 때 단백질들의 정체 시간에 영향을 미치는 주요 매개변수이다. 따라서, 단백질 크기들은 HMW 젤 여과 산정 키트 (카탈로그 번호 151-1901, 바이오래드사)를 사용하는 SEC 컬럼에 의해 계산되었다. 표준 단백질들의 정체 시간은 SEC TSK 2000 및 TSK 3000 컬럼들에서 측정되었고 각각의 컬럼을 위한 %상대오차 (%RE)가 분석적 방법들의 정확성을 결정하기 위하여 계산되었다. 산정 단백질들의 관찰된 Mw의 %RE가 계산되었고 산정 단백질들의 기지의 및 예상된 Mw와 비교되었다. 산정 곡선을 위한 계산된 Mw 및 %RE의 결과들은 TSK 2000 SEC 컬럼의 경우 표 4a에 그리고 TSK 3000 SEC 컬럼의 경우 표 4b에 나타낸다. 결과들은 %RE가 20% ( $\leq 20\%$ ) 미만 또는 이와 동등한 점을 보여주고, 단백질의 넓은 범위의 결정된 분자량에 대한 높은 정확성을 가리킨다.

[0408]

표 4a는 TSK 2000을 사용한 H Mw 산정 곡선 결과들 및 계산된 %RE를 나타낸다. 산정 곡선 단백질들의 예상된 분자량은 사용된 시판 키트 (H Mw 산정 키트, 바이오래드사 카탈로그 번호 151-1901)에 의해 제공되었다.

[0409]

표 4b는 TSK 3000 컬럼을 사용한 H Mw 산정 곡선 결과들 및 계산된 %RE를 나타낸다. 산정 곡선 단백질들의 예상된 분자량은 사용된 시판 키트 (H Mw 산정 키트, 바이오래드사 카탈로그 번호 151-1901)에 의해 제공되었다.

표 4

| 표준 단백질  | 예상된 M.W. | R.T.   | 관찰된 M.W.  | %RE    |
|---------|----------|--------|-----------|--------|
| 감마-글로불린 | 158,000  | 15.535 | 155279.16 | -1.72  |
| 오브알부민   | 44,000   | 18.535 | 52924.39  | 20.28  |
| 미오글로불린  | 17,000   | 22.315 | 13635.14  | -19.79 |
| 비타민 B12 | 1,350    | 28.61  | 1424.88   | 5.55   |

[0410]

| 표준 단백질  | 예상된 M.W. | R.T.   | 관찰된 M.W. | %RE    |
|---------|----------|--------|----------|--------|
| 티로글로불린  | 670,000  | 11.925 | 753,500  | 12.46  |
| 감마-글로불린 | 158,000  | 16.250 | 126,808  | -19.74 |
| 오브알부민   | 44,000   | 18.702 | 46,172   | 4.94   |
| 미오글로불린  | 17,000   | 21.012 | 17,824   | 4.85   |

[0411]

[0412] CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 부피에 대한 글리코실화 CTP의 기여를 결정하기 위하여, 다양한 CTP-변형된 단백질들이 SEC 컬럼에 의해 분석되었고, 그들의 유체역학적 크기들이 계산되었다. 해당하는 재조합 단백질들: 바이오토로핀 rhGH), EPREX® (rEPO), ApoAI, Mononine® (rFIX) and Novoseven® (rFVIIa)가 그들의 CTP-변형된 해당하는 단백질들과 비교하여 단백질에 대한 글리코실화 CTP의 기여를 계산하기 위하여 분석되었다 (표 5, 도 4). 도 4a는 SEC 컬럼에 의해 측정된 바와 같이 미가공 단백질에 대한 CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 크기의 전체 증가분을 나타낸다.

[0413]

표 5는 CTP-변형된 단백질들 및 그들의 해당하는 미가공 단백질의 1개 CTP 사본의 SEC-HPLC 결과들 및 계산된 증가를 나타낸다.

표 5

| 글리코실화 단백질                      | SEC-HPLC<br>Mw (Da) | 글리코실화<br>CTP 당 kDa<br>증가 |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------|
| 바이오토로핀 (rhGH)                  | 21116               | NA                       |
| CTP-hGH-CTP-CTP<br>(MOD-4023)  | 107750              | 28.9                     |
| EPREX® (rEPO)                  | 79014               | NA                       |
| CTP-CTP-EPO                    | 146616              | 33.8                     |
| CTP-EPO-CTP-CTP                | 168032              | 29.7                     |
| CTP-CTP-EPO-CTP-CTP            | 199970              | 30.2                     |
| APO                            | 62086               | NA                       |
| APO -CTP                       | 100233              | 38.1                     |
| APO CTP-CTP                    | 141094              | 39.5                     |
| Mononine® (rFIX)               | 117553              | NA                       |
| FIX-CTP-CTP-CTP                | 261982              | 48.1                     |
| FIX-CTP-CTP-CTP-CTP            | 329362              | 53.0                     |
| FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-<br>CTP    | 381095              | 52.7                     |
| Novoseven® (rFVIIa)            | 76706               | NA                       |
| FVIIa -CTP-CTP-CTP             | 206645              | 43.3                     |
| FVIIa -CTP-CTP-CTP-CTP-<br>CTP | 325602              | 49.8                     |

[0414]

[0415] 글리코실화 CTP의 1개 사본의 분자량에서 증가분은 미가공 단백질들의 측정된 유체역학적 크기를 그들의 해당하는 CTP-변형된 단백질들의 측정된 유체역학적 크기로부터 차감하여 계산되었다. 다음으로, 계산된 증가분은 각각의 단백질의 경우에 CTP 사본들의 수로 나누어졌다. 다양한 단백질들의 분자량에 대한 글리코실화 CTP들의 1개 사본의 계산된 기여는 표 4b에 나타낸다. 다양한 단백질은 글리코실화 CTP의 1개 사본 당 29 kDa 내지 53 kDa 사이 범위를 가지는 증가분들을 보여준다.

[0416]

흥미롭게도 그리고 예기치 못하게도, FIX 및 FVIIa의 글리코실화 CTP들의 1개 사본의 기여는 다른 측정된 단백질들과 비교하여 43 내지 53 kDa (CTP 1개 사본 당)의 기여로 현저하게 더 높았다 (표 5). 글리코실화 CTP의 1개 사본 당 유체역학적 크기의 증가분은 MALDI-TOF에 의해 측정된 바와 같이 분자량에 대한 글리코실화 CTP의 1개 사본 당 4.76 kDa의 계산된 기여보다 훨씬 더 높다. 방법들 간의 계산된 Mw에서 차이들은 MALDI-TOF가 단백질의 실제 Mw를 측정하고 있는 반면, SEC-HPLC 측정은 단백질의 유체역학적 부피에 의해 영향을 받는 점으로부터 초래되고, 글리코실화 CTP가 이와 부착된 단백질들의 유체역학적 부피를 실질적으로 증가시키는 점을 제시한다. 유체역학적 부피의 크기는 MALDI-TOF에 의해 측정된 CTP 당 계산된 기여와 비교하여 약 6 내지 11배 더 높다. 분명하게, 변형될 단백질의 유체역학적 크기에 대한 CTP의 기여는 hGH 및 CTP-변형된 EPO 변이체들의 경우 더 낮지만 (대략 30kDa), FIX 및 FVII-CTP 변형된 변이체들의 경우 약간 더 높고, 놀랍게도 특정한 단백질에 침가된 CTP들의 수에 의해 영향을 받지 않는다.

[0417]

또한, 단백질의 Mw에 대한 비-글리코실화 CTP의 기여는 SEC-HPLC에 의해 결정되었다 (표 6, 도 5a 및 5b). 탈-글리코실화는 단백질들을 시알리다제 A (시알산을 제거함)를 37°C에서 2시간 동안 반응시키고 이후에 0-글리카나제 (0-글리칸들을 제거함)를 첨가하여 수행되었다. N-글리칸들을 포함하는 EPREX® (rEPO), Mononine®

(rFIX), NovoSeven® (rFVII) 및 그들의 해당하는 CTP-변형된 단백질들의 경우, N-글리카나제가 밤샘 소화로 N-글리칸들을 제거하도록 첨가되었다. 다양한 단백질의 유체역학적 크기 또는 부피에 대한 비-글리코실화 CTP의 기여가 계산되었고 그의 해당하는 미가공 단백질과 비교되었으며, 예로 유체역학적 부피에 대한 비-글리코실화 CTP-변형된 폴리펩타이드들의 기여가 비-글리코실화 CTP-변형된 폴리펩타이드들의 유체역학적 부피를 비-글리코실화 해당하는 미가공 단백질의 부피와 비교하여 계산되었다. 예를 들면, EPO의 경우 N- 및 O-글리칸들이 Eprex®으로부터 제거되었고, CTP-변형된 Epo 변이체들의 유체역학적 부피에서 증가가 계산되었고 그들의 분자량과 비교되었다.

[0418]

도 5a는 미가공 단백질들의 유체역학적 부피에서 증가분을 나타내는 반면, 도 5b는 비-글리코실화 CTP-변형된 단백질들의 1개 사본의 기여를 나타낸다. 현저하게, 비-글리코실화 CTP는 CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 크기를 해당하는 미가공 단백질들과 비교할 때 증가시킨다. 비-글리코실화 CTP의 1개 사본의 기여는 다양한 단백질들 간에 서로 다르고, 비-글리코실화 CTP의 1개 사본 당 8 kDa 내지 21 kDa 사이 범위를 가진다 (표 6). 28개 아미노산들로 구성되는 CTP의 이론적인 분자량은 2.78 kDa이고 측정된 분자량 (MALDI-TOF에 의함)도 역시 약 2.76 kDa인 점을 고려하여, 이를 결과들은 분자량에 대한 비-글리코실화 CTP의 기여가 예상된 것보다 더 높은 점을 제시한다. 또한, 글리코실화 CTP의 경우 유사하게 관찰된 바와 같이, 유체역학적 부피도 역시 비-글리코실화 CTP의 경우 예상된 것보다 훨씬 더 높은 점이 관찰되었다. 전반적으로, 단백질과 CTP를 부착하는 것은 CTP 골격 및 CTP 글리칸들 둘 다가 기여할 수 있는 유체역학적 부피의 증가를 가져온다.

[0419]

또한 특정한 단백질에 첨가된 CTP들의 수는 그의 유체역학적 크기에 대한 기여에 영향을 미치지 않았던 점이 관찰되었다. 비-글리코실화 CTP의 가장 유의한 증가분은 단백질의 C-말단에서 CTP의 사본들이 가지는 Apo, FIX 및 FVIIa의 경우에 관찰되었다. C-말단에 CTP를 첨가하는 것이 유체역학적 부피에 대해 더 높은 기여를 유도한다는 이러한 연구 예기치 못하였다. 흥미롭게도 그리고 예기치 못하게도, Apo, FIX 및 FVIIa CTP-변형된 단백질들의 비-글리코실화 CTP의 1개 사본의 기여는 매우 유사하였고 ~ 20 kDa으로 측정되었지만 (표 6), 응고인자들의 글리코실화 CTP의 기여는 Apo 글리코실화 CTP와 비교하여 유의하게 더 높았다 (표 5).

[0420]

표 6은 CTP-변형된 단백질들 및 그들의 해당하는 미가공 단백질의 1개 CTP 사본의 SEC-HPLC 결과들 및 계산된 증가를 나타낸다.

표 6

| 비-글리코실화 단백질                       | SEC-HPLC Mw<br>(Da) | 비-글리코실화<br>CTP 당 kDa 증가 |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>바이오토로핀 (rhGH)</b>              | 21116               | NA                      |
| <b>CTP-hGH-CTP-CTP (MOD-4023)</b> | 45480               | 8.1                     |
| <b>EPREX® (rEPO)</b>              | 18083               | NA                      |
| <b>CTP-CTP-EPO</b>                | 49472               | 15.7                    |
| <b>CTP-EPO-CTP-CTP</b>            | 65991               | 16.0                    |
| <b>CTP-CTP-EPO-CTP-CTP</b>        | 85228               | 16.8                    |
| <b>APO</b>                        | 61267               | NA                      |
| <b>APO -CTP</b>                   | 82846               | 21.6                    |
| <b>APO CTP-CTP</b>                | 104007              | 21.4                    |
| <b>Mononine® (rFIX)</b>           | 79539               | NA                      |
| <b>FIX-CTP-CTP-CTP</b>            | 138132              | 19.5                    |
| <b>FIX-CTP-CTP-CTP-CTP</b>        | 160115              | 20.1                    |
| <b>FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP</b>    | 186677              | 21.4                    |
| <b>Novoseven® (rFVIIa)</b>        | 52570               | NA                      |
| <b>FVIIa-CTP-CTP-CTP</b>          | 107321              | 18.3                    |
| <b>FVIIa-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP</b>  | 158706              | 21.2                    |

[0421]

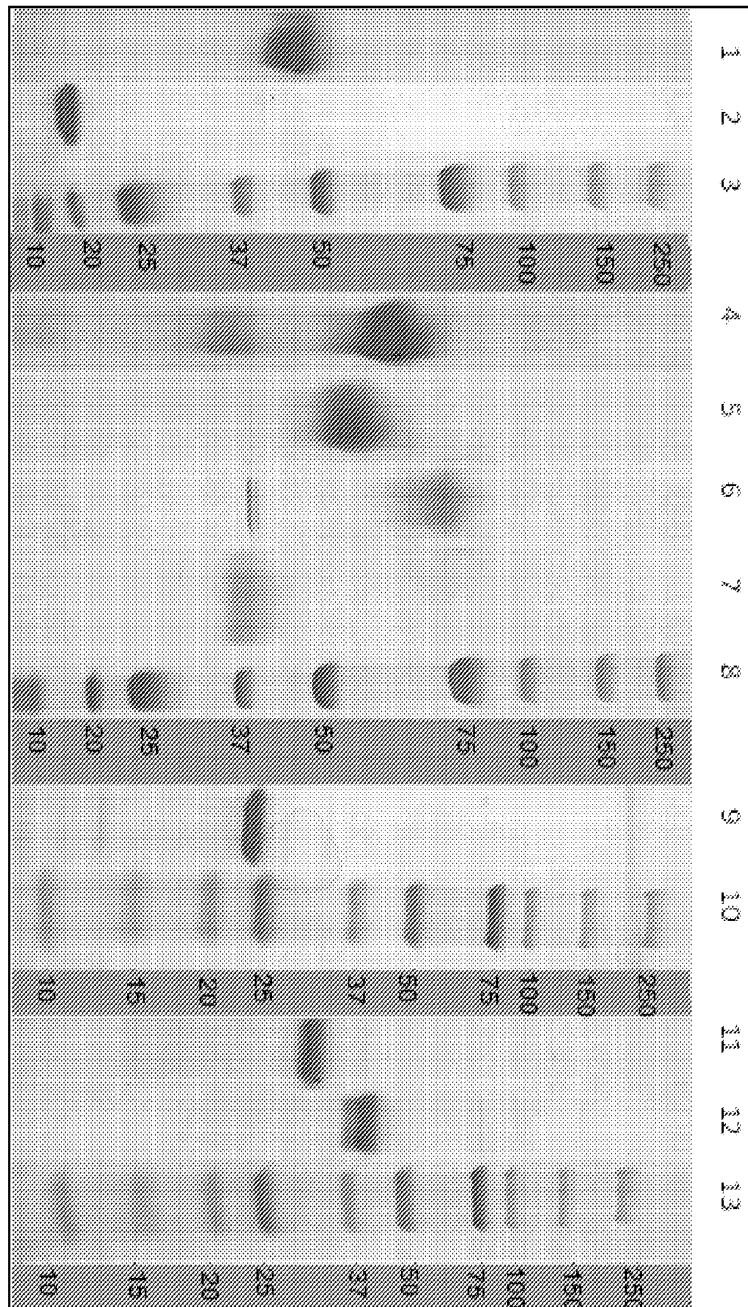
본 연구는 글리코실화 CTP의 1개 사본이 유체역학적 부피에 대하여 적어도 28 (kDa)을 기여하는 한편 Mw의 증가분은 SEC-HPLC 및 MALDI-TOF를 사용하여 결정된 바와 같이 각각 4.76 (kDa) 및 0.422이다. CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 부피에서 예기치 못한 크기는 CTP-변형된 단백질들의 관찰된 연장된 혈청 반감기 및 생물학적 활성의 증진에 대한 이유일 수 있다. 비-글리코실화 CTP는 유체역학적 부피에 대해 적어도 8 (kDa)를 기여하는 한편, 문자량 증가분은 2.76 (kDa) 0.103이었다. 흥미롭게도, 비-글리코실화 및 글리코실화 CTP 웨타이드의 Mw는 MALDI-TOF에 의해 측정된 바와 같이 모든 단백질들 간에 유사하였다. 또한 글리코실화 및 비-글리코실화 CTP 웨타이드-변형된 단백질들의 유체역학적 부피는 SEC-HPLC에 의해 측정된 바와 같이 모든 단백질들 간에 서로 달랐다. 이들 연구들은 서로 다른 자리에서 서로 다른 단백질들과 융합될 때 CTP 웨타이드의 Mw가 유사하더라도, SEC 컬럼 측정들에 의해 입증된 바와 같이 이와 부착된 서로 다른 단백질들의 유체역학적 부피의 예기치 못한 증가를 초래하는 점을 제시한다.

[0423]

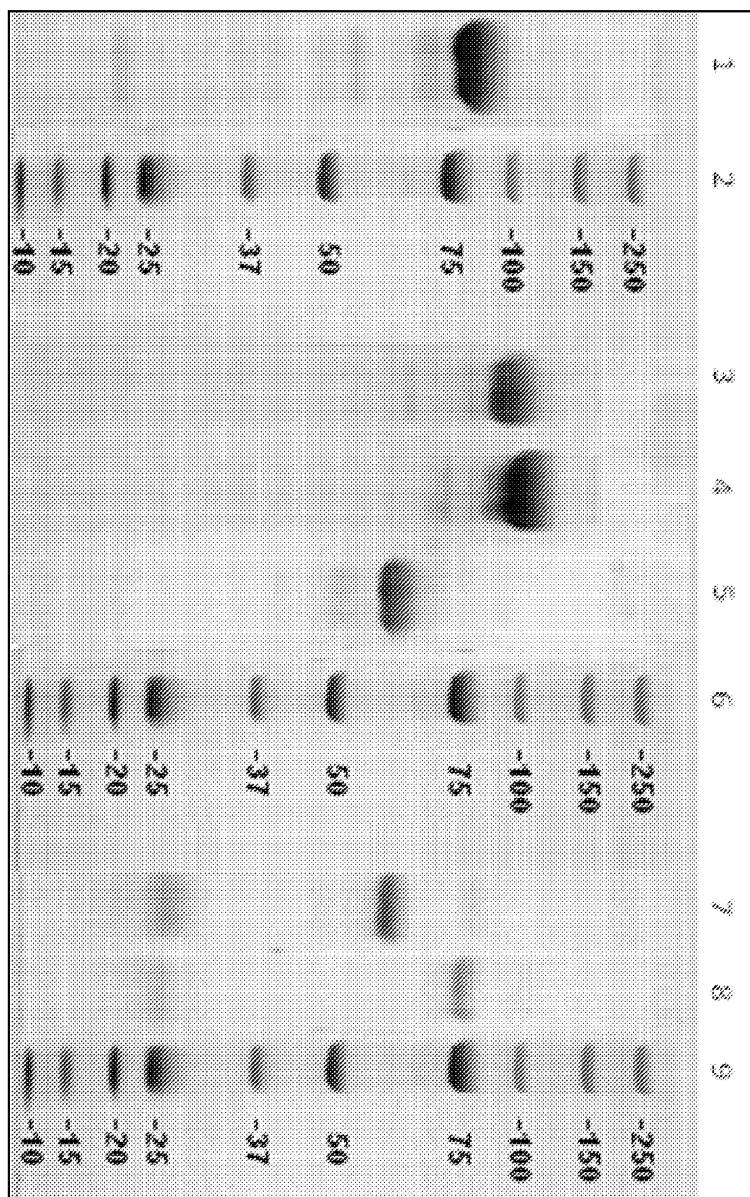
첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 바람직한 구현예들이 기술되었더라도, 본 발명은 명확한 구현예들에 제한되지 않으며, 다양한 변화들 및 변형들이 첨부된 청구항들에서 정의된 바와 같은 본 발명의 범주 및 정신을 벗어나지 않고도 당업자들에 의해 수행될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

도면

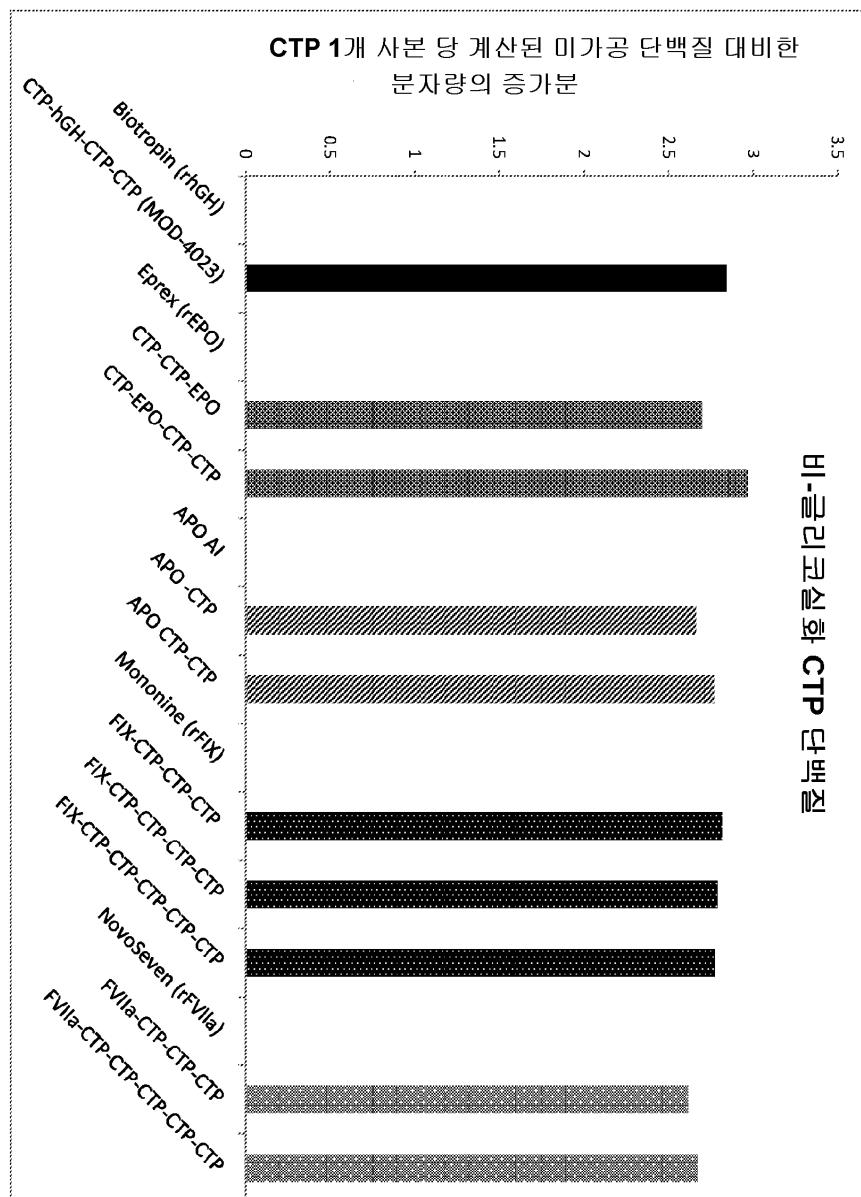
도면1



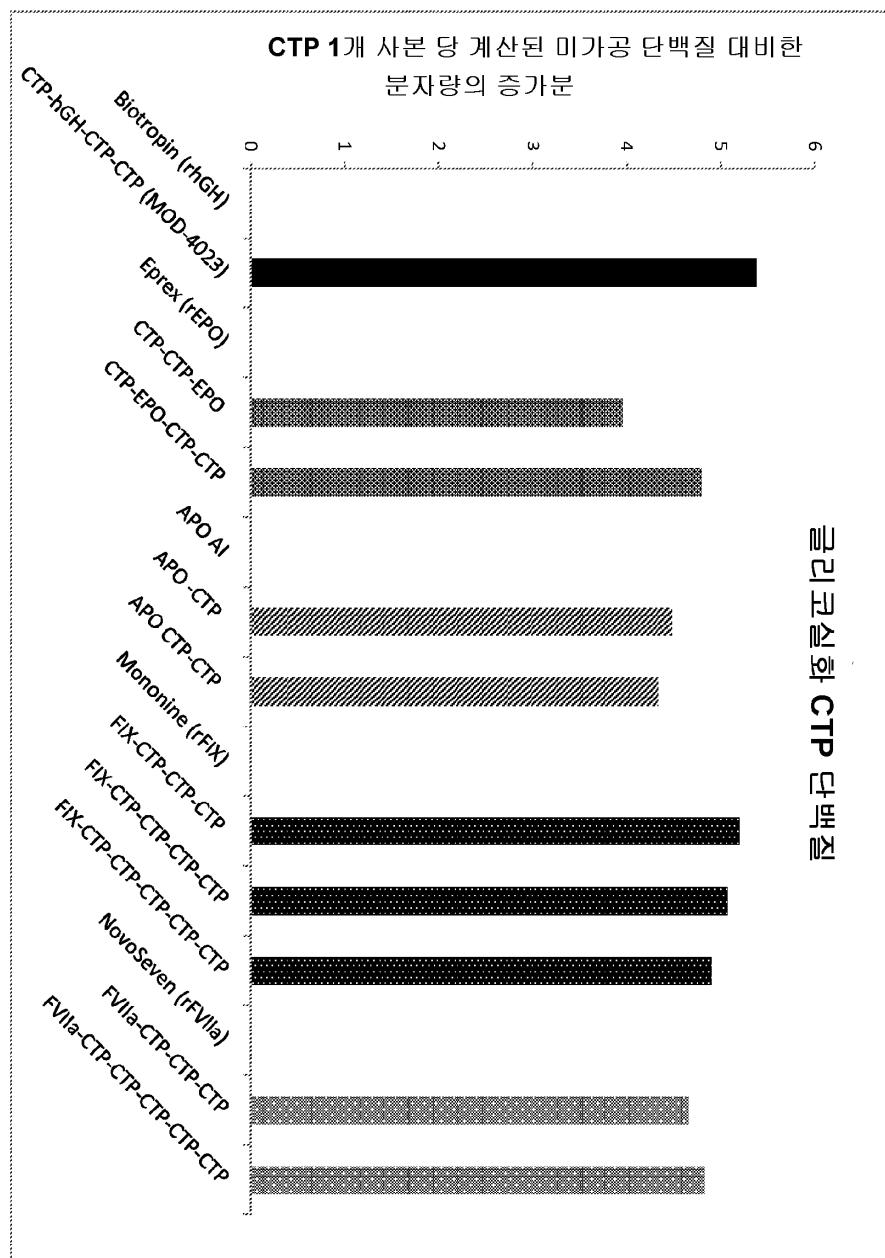
도면2



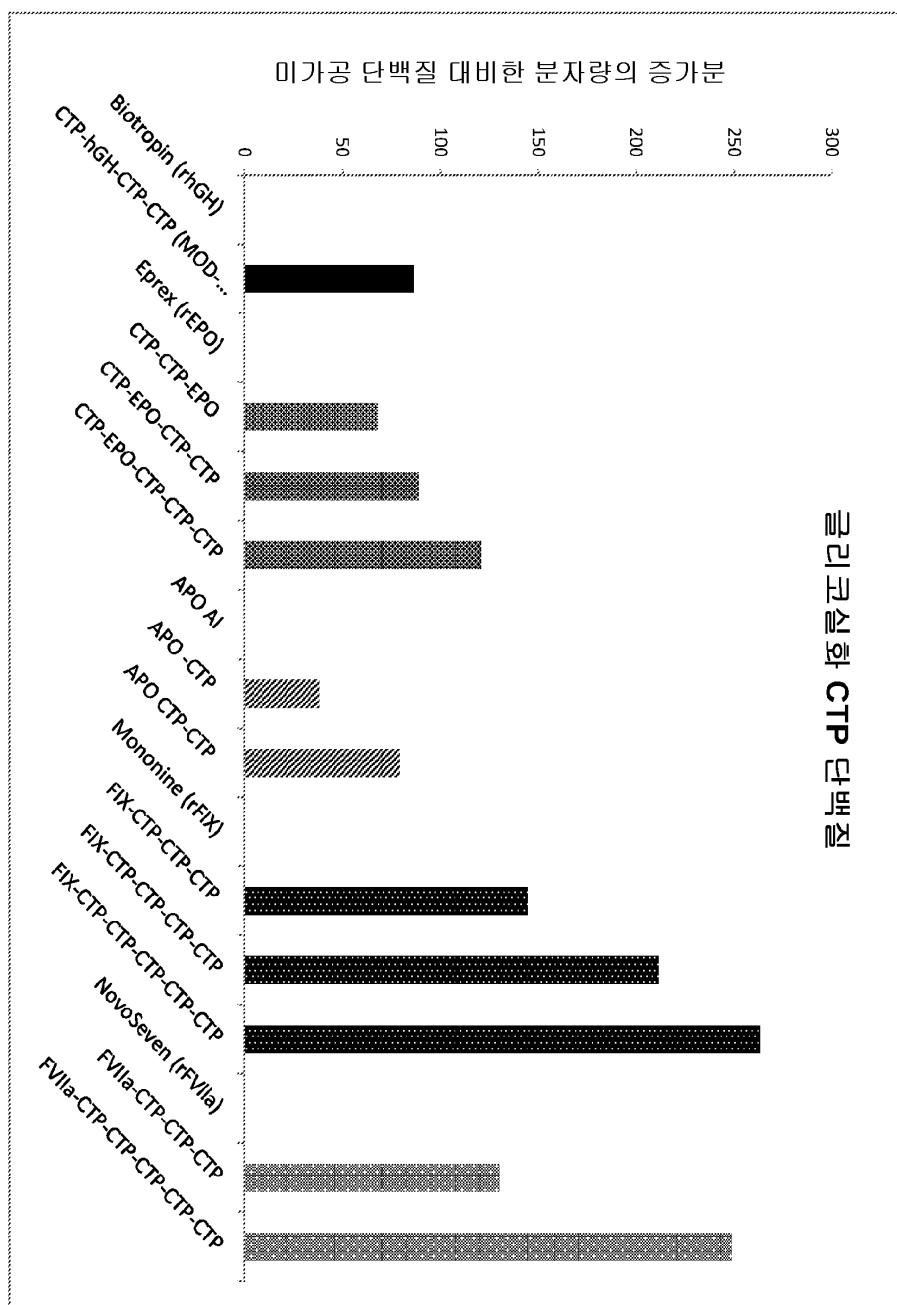
## 도면3a



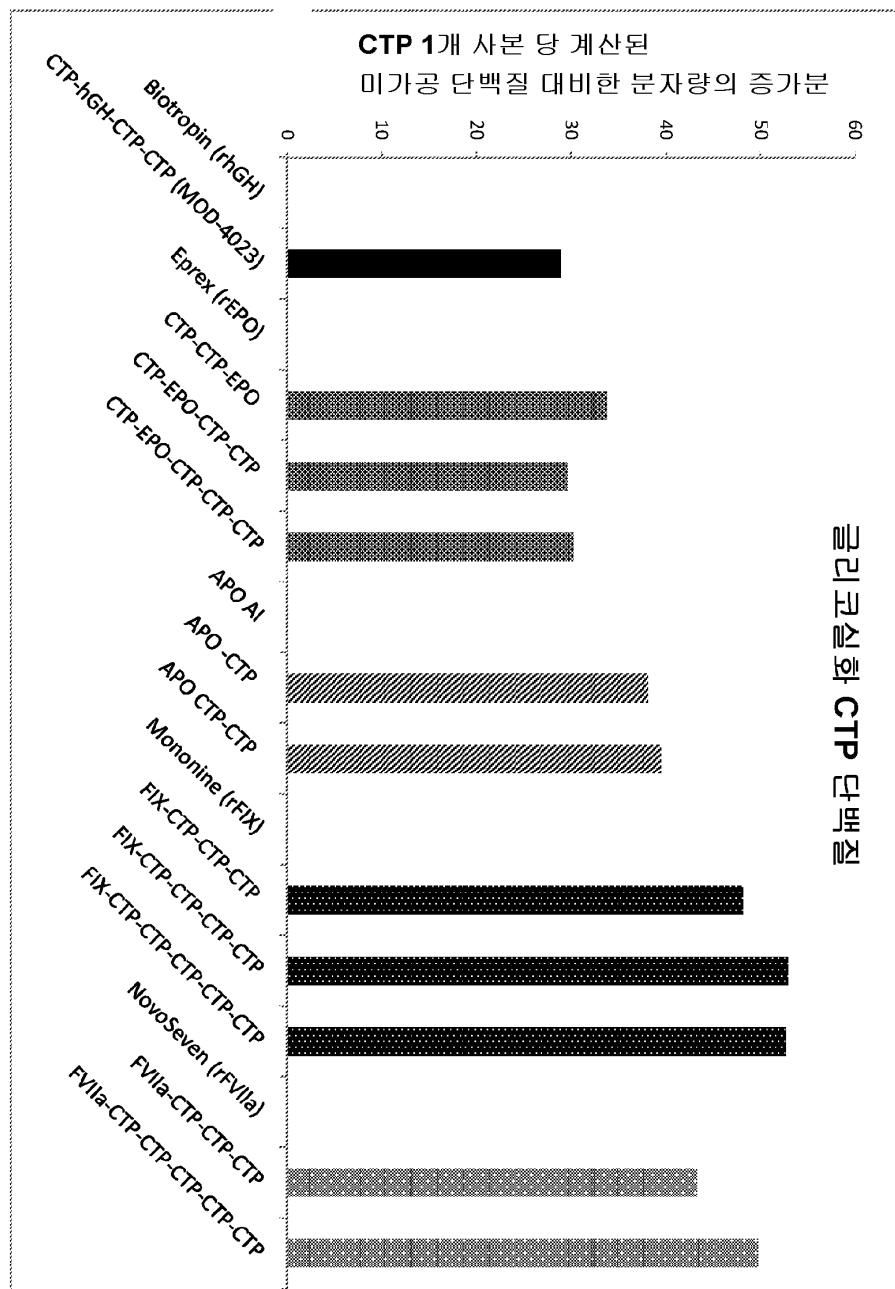
## 도면3b



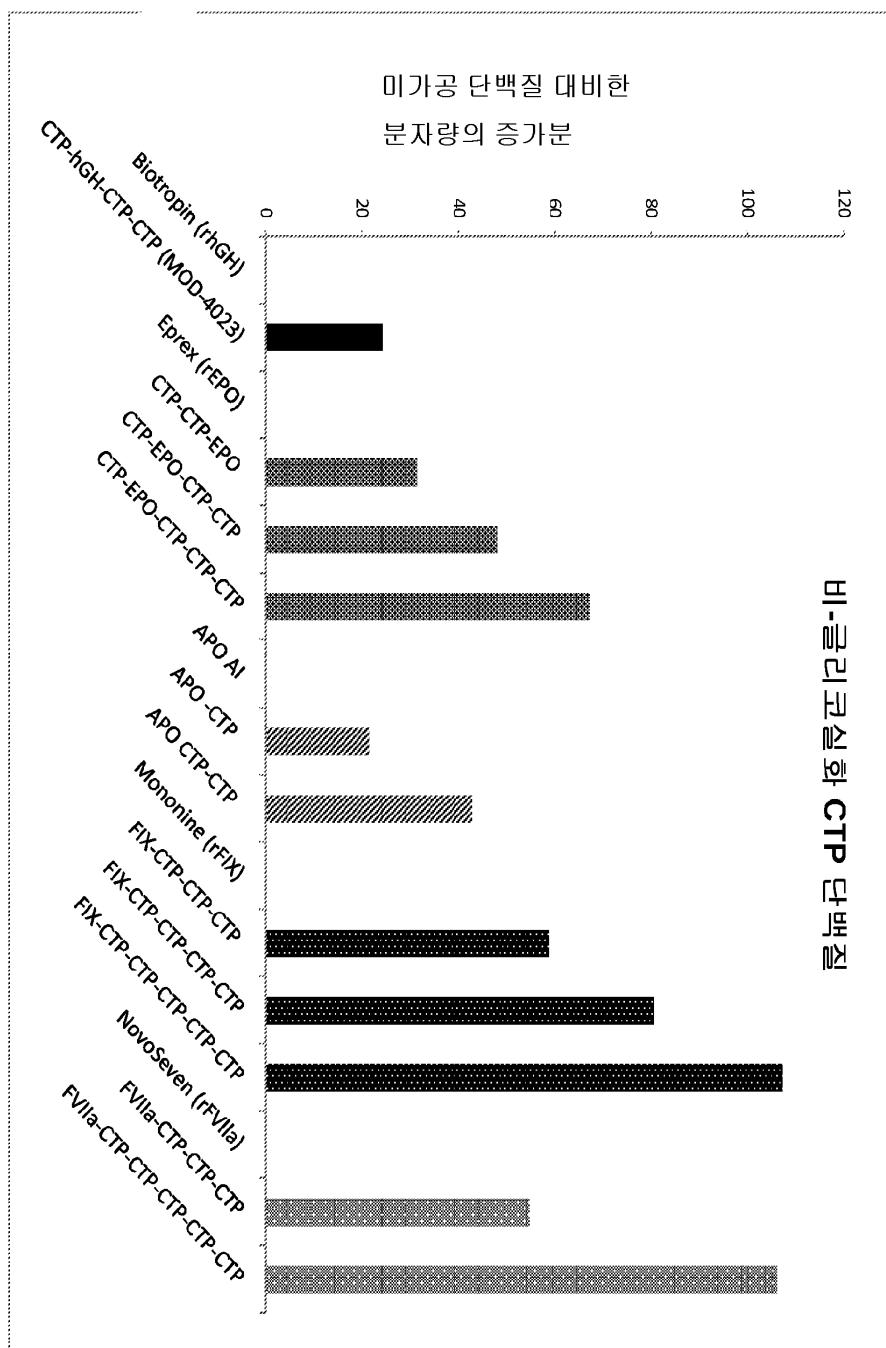
도면4a



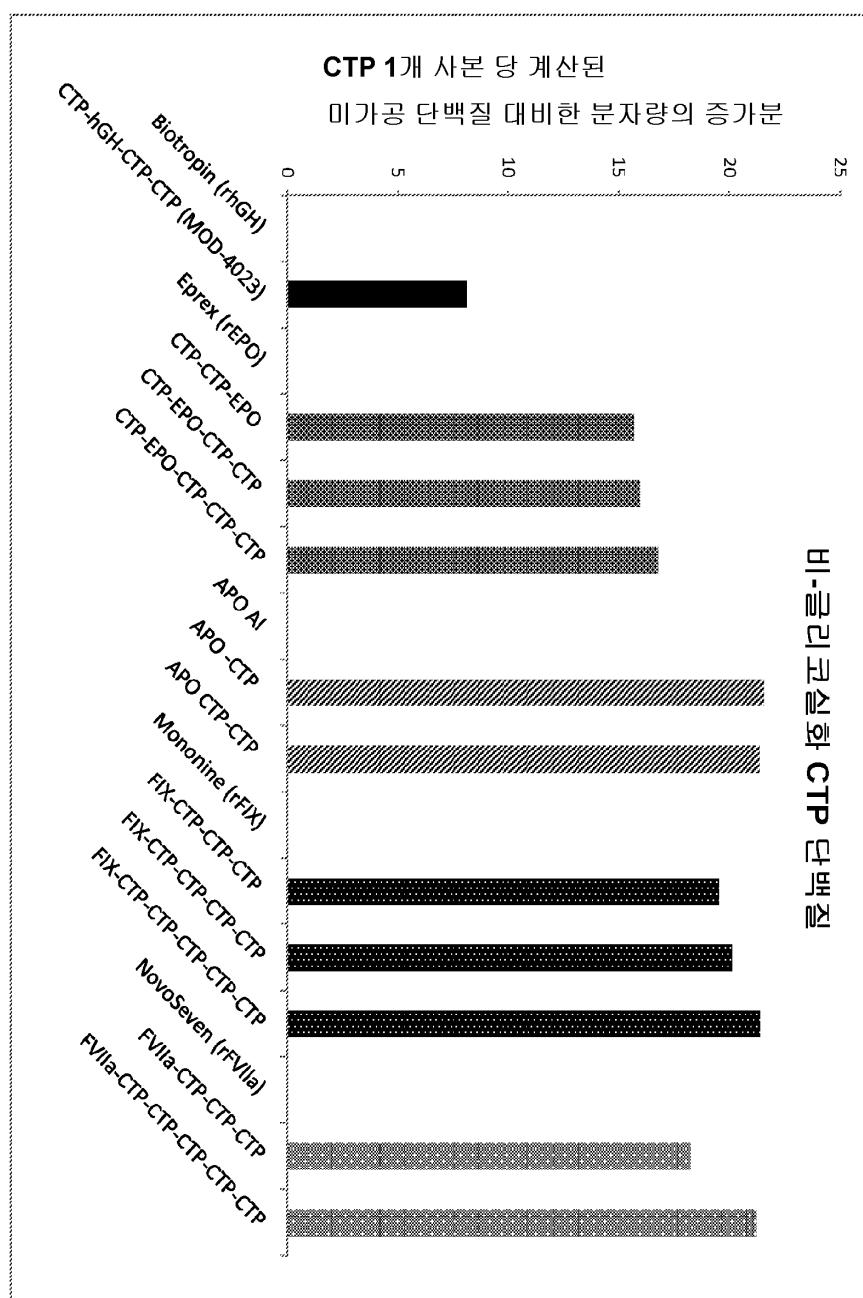
도면4b



## 도면5a



## 도면5b



## 서 열 목 록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Prolor Biotech Inc.

<120> METHOD OF INCREASING THE HYDRODYNAMIC VOLUME OF POLYPEPTIDES BY  
ATTACHING TO GONADOTROPHIN CARBOXY TERMINAL PEPTIDES

&lt;130&gt; P-76221-PC

&lt;140&gt; PCT/IL2013/050960

&lt;141&gt; 2013-11-20

<150> 61/728,662

<151> 2012-11-20

<160> 73

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP sequence

<400> 1

Asp Pro Arg Phe Gln Asp Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

<210> 2

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP sequence

<400> 2

Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

|    |    |
|----|----|
| 20 | 25 |
|----|----|

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Truncated CTP sequence

<400> 3

Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 4

&lt;211&gt; 26

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; hGH signal peptide

&lt;400&gt; 4

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala

20 25

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 217

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 5

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu

20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln

35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys

50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe

65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys

85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp

100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val

115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu

130 135 140

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

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys  
 195 200 205  
 Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe  
 210 215  
<210> 6

&lt;211&gt; 192

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; hGH sequence

&lt;400&gt; 6

Met Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu  
 1 5 10 15  
 Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe

20 25 30  
 Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn  
 35 40 45

Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn  
 50 55 60

Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser

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

Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr

165 170 175

Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe

180 185 190

<210> 7

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGH sequence

<400> 7

Met Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu

1 5 10 15

Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala

20 25

<210> 8

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu

20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln

35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys

50 55 60

Val Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe

65                    70                    75                    80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys

85                    90                    95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp

100                    105                    110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val

115                    120                    125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu

130                    135                    140

Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg

145                    150                    155                    160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser

165                    170                    175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe

180                    185                    190

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys

195                    200                    205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe

210                    215

<210> 9

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGH-CTP

<400> 9

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1                    5                    10                    15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu

20                    25                    30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln

35                    40                    45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Ser Ser Ser Lys Ala Pro     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Ile Leu Pro Gln                                             |     |     |
| 245                                                             |     |     |
| <210> 10                                                        |     |     |
| <211> 273                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |
| <220><223> hGH-CTP-CTP                                          |     |     |
| <400> 10                                                        |     |     |
| Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu |     |     |

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln

|    |    |    |
|----|----|----|
| 35 | 40 | 45 |
|----|----|----|

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys

|    |    |    |
|----|----|----|
| 50 | 55 | 60 |
|----|----|----|

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
|----|----|----|----|

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys

|    |    |    |
|----|----|----|
| 85 | 90 | 95 |
|----|----|----|

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 100 | 105 | 110 |
|-----|-----|-----|

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 115 | 120 | 125 |
|-----|-----|-----|

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 |
|-----|-----|-----|

Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 145 | 150 | 155 | 160 |
|-----|-----|-----|-----|

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 165 | 170 | 175 |
|-----|-----|-----|

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 180 | 185 | 190 |
|-----|-----|-----|

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 195 | 200 | 205 |
|-----|-----|-----|

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Ser Ser Ser Lys Ala Pro

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 |
|-----|-----|-----|

Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 225 | 230 | 235 | 240 |
|-----|-----|-----|-----|

Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 245 | 250 | 255 |
|-----|-----|-----|

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

260 265 270

Gln

<210> 11

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-hGH-CTP-CTP

<400> 11

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Ser Ser Ser Lys Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp

35 40 45

Thr Pro Ile Leu Pro Gln Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe

50 55 60

Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp

65 70 75 80

Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr

85 90 95

Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile

100 105 110

Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu

115 120 125

Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val

130 135 140

Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser

145 150 155 160

Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 165 | 170 | 175 |
|-----|-----|-----|

Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 180 | 185 | 190 |
|-----|-----|-----|

Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 195 | 200 | 205 |
|-----|-----|-----|

Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 |
|-----|-----|-----|

Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 225 | 230 | 235 | 240 |
|-----|-----|-----|-----|

Gly Ser Cys Gly Phe Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 245 | 250 | 255 |
|-----|-----|-----|

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 260 | 265 | 270 |
|-----|-----|-----|

Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 275 | 280 | 285 |
|-----|-----|-----|

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

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 290 | 295 | 300 |
|-----|-----|-----|

<210>

12

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Truncated-CTP-hGH-CTP-CTP

<400> 12

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Ser Ser Ser Lys Ala

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Pro Pro Pro Ser Leu Pro Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe

|    |    |    |
|----|----|----|
| 35 | 40 | 45 |
|----|----|----|

Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp

|    |    |    |
|----|----|----|
| 50 | 55 | 60 |
|----|----|----|

Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr  
 65 70 75 80  
 Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile  
 85 90 95  
 Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu  
 100 105 110  
  
 Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val  
 115 120 125  
 Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser  
 130 135 140  
 Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln  
 145 150 155 160  
 Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile  
 165 170 175  
  
 Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp  
 180 185 190  
 Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met  
 195 200 205  
 Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu  
 210 215 220  
 Gly Ser Cys Gly Phe Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu  
 225 230 235 240  
  
 Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro  
 245 250 255  
 Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser  
 260 265 270  
 Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln  
 275 280 285  
 <210> 13  
 <211> 273  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-hGH-CTP

&lt;400&gt; 13

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Ser Ser Ser Lys Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp

35 40 45

Thr Pro Ile Leu Pro Gln Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe

50 55 60

Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp

65 70 75 80

Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr

85 90 95

Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile

100 105 110

Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu

115 120 125

Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val

130 135 140

Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser

145 150 155 160

Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln

165 170 175

Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile

180 185 190

Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp

195 200 205

Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met

210 215 220

Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu

225                    230                    235                    240

Gly Ser Cys Gly Phe Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

245                    250                    255

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

260                    265                    270

Gln

<210> 14

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GH-CTP

<400> 14

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu

1                    5                    10                    15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Ser Ser Ser Lys Ala

20                    25                    30

Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp

35                    40                    45

Thr Pro Ile Leu Pro Gln Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe

50                    55                    60

Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp

65                    70                    75                    80

Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr

85                    90                    95

Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile

100                    105                    110

Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu

115                    120                    125

Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val

130                    135                    140

Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser

145                    150                    155                    160  
Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln  
165                    170                    175

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

Gly Ser Cys Gly Phe

245

<210> 15

<211> 853

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-hGH-CTP

<400> 15

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atggccacccg gcagcaggac cagcctgctg ctggccctcg gcctgctgtg | 60  |
| cctgccccatgg ctgcaggagg gcagcgccag ctcttttct aaggctccac ccccatctct | 120 |
| gcccagcccc agcagactgc cggggcccaag cgacacaccc attctgcccc agttccccac | 180 |
| catccccctg agcaggctgt tcgacaacgc catgctgagg gtcacaggc tgcaccagct   | 240 |
| ggcccttgac acctaccagg agttcgagga agcctacatc cccaaggagc agaagtacag  | 300 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cttcctgcag aacccccaga cctccctgtg cttcagcgag agcatcccc ccccccagcaa | 360 |
| cagagaggag acccagcaga agagcaacct ggagctgctg aggatctccc tgctgctgat | 420 |
| ccagagctgg ctggagcccg tgcagttct gagaagcgtg ttgcacaaca gcctgggtta  | 480 |
| cggcgccagc gacagcaacg tgtacgacct gctgaaggac ctggaggagg gcatccagac | 540 |
| cctgatggc cggctggagg acggcagccc caggaccggc cagatctca agcagaccta   | 600 |
| cagcaagttc gacaccaaca gccacaacga cgacgccctg ctgaagaact acgggctgct | 660 |
| gtactgcttc agaaaggaca tggacaaggt ggagaccttc ctgaggatcg tgcagtgcag | 720 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| aagcgtggag ggcagctgct cttcagtc cagcagcaag gcccctcccc cgagcctgcc    | 780 |
| cctcccaaggc aggctgcctg ggccctccga cacaccaatc ctgcctcagt gatgaaggtc | 840 |
| tggatgcggc cgc                                                     | 853 |
| <210> 16                                                           |     |
| <211> 937                                                          |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> Artificial Sequence                                          |     |
| <220><223> CTP-hGH-CTP-CTP                                         |     |
| <400> 16                                                           |     |
| tcttagaggac atggccaccg gcagcaggac cagccgtcg ctggccttcg gcctgctgtg  | 60  |
| cctccatgg ctgcaggagg gcagcggccag ctcttcttct aaggctccac ccccatctct  | 120 |
| gcccagcccc agcagactgc cggggcccaag cgacacaccc attctgcccc agttccccac | 180 |
| catccccctg agcaggctgt tcgacaacgc catgctgagg gtcacaggc tgaccaggct   | 240 |
| ggcccttgac acctaccagg agttcgagga agcctacatc cccaaggagc agaagtacag  | 300 |
| cttcctgcag aacccccaga cctccctgtg ctgcagcggag agcatcccc ccccccagcaa | 360 |
| cagagaggag acccagcaga agagcaacct ggagctgcgtg agatctccc tgctgctgat  | 420 |
| ccagagctgg ctggagcccg tgcagttct gagaagcgtg ttgcacaaca gcctgggtta   | 480 |
| cggcgccagc gacagcaacg tgtacgaccc gctgaaggac ctggaggagg gcatccagac  | 540 |
| cctgatgggc cggctggagg acggcagccc caggaccggc cagatctca agcagaccta   | 600 |
| cagcaagtgc gacaccaaca gccacaacga cgacgcctg ctgaagaact acgggctgct   | 660 |
| gtactgttc agaaaggaca tggacaagggt ggagaccttc ctgaggatcg tgcagtcgcag | 720 |
| aagcgtggag ggcagctgct cttcagtc cagcagcaag gcccctcccc cgagcctgcc    | 780 |
| cctcccaaggc aggctgcctg ggccctccga cacaccaatc ctgcacacaga gcagctcc  | 840 |
| taaggccccct cctccatccc tgccatcccc ctccggctg cctggccct ctgacaccccc  | 900 |
| tatccctgcct cagtgtgaa ggtctggatg cggccgc                           | 937 |
| <210> 17                                                           |     |
| <211> 889                                                          |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> Artificial Sequence                                          |     |
| <220><223> CTP-hGH-CTP-CTP                                         |     |
| <400> 17                                                           |     |
| tcttagaggac atggccaccg gcagcaggac cagccgtcg ctggccttcg gcctgctgtg  | 60  |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| cctgccatgg ctgcaggagg gcagcgccag ctcttcttct aaggctccac ccccgagcct  | 120 |
| gcccttcccc accatcccc tgagcaggct gttcgacaac gccatgtga gggctcacag    | 180 |
| gctgcaccag ctggccttgc acacctacca ggagttcgag gaagcctaca tccccaa     | 240 |
| gcagaagtac agcttcctgc agaacccttca gaccccttg tgcttcagcg agagcatccc  | 300 |
| caccccccagc aacagagagg agacccagca gaagagcaac ctggagctgc tgaggatctc | 360 |
| cctgctgctg atccagagct ggctggagcc cgtcgagtgc ctgagaagcg tgttcgccaa  | 420 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagcctggtg tacggcgcca ggcacagcaa cgtgtacgac ctgctgaagg acctggagga | 480 |
| gggcatccag accctgatgg gcccgttgg ggacggcagc cccaggaccg gccagatctt  | 540 |
| caagcagacc tacagcaagt tcgacaccaa cagccacaac gacgacgccc tgctgaagaa | 600 |
| ctacggctg ctgtactgct tcagaaagga catggacaag gtggagacct tcctgaggat  | 660 |
| cgtgcagtgc agaagcgtgg agggcagctg cggcttcage tccagcagca aggccctcc  | 720 |
| cccgagcctg ccctcccaa gcaggctgcc tggccctcc gacacaccaa tcctgccaca   | 780 |
| gagcagctcc tctaaggccc ctccatc cctgccatcc ccctccggc tgctggccc      | 840 |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| ctctgacacc cctatcctgc ctcagtgtat aaggcttgaa tgccgcgc | 889 |
|------------------------------------------------------|-----|

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 37

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oxyntomodulin

&lt;400&gt; 18

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 221

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; EPO peptide

&lt;400&gt; 19

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu  
 20 25 30  
 Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu  
 35 40 45  
 Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu  
 50 55 60  
 Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg  
 65 70 75 80  
 Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu  
 85 90 95  
 Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser  
 100 105 110  
 Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly  
 115 120 125  
 Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu  
 130 135 140  
 Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile  
 145 150 155 160  
 Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu  
 165 170 175  
 Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp  
 180 185 190  
 Arg Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser  
 195 200 205  
 Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln  
 210 215 220  
 <210> 20  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; EPO-CTP-CTP

&lt;400&gt; 20

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu

20 25 30

Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu

35 40 45

Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu

50 55 60

Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg

65 70 75 80

Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile

145 150 155 160

Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu

165 170 175

Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp

180 185 190

Arg Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly

225 230 235 240

Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

245

<210> 21

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-EPO-CTP-CTP

<400> 21

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Lys

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser

35 40 45

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

50 55 60

Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile

65 70 75 80

Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val

85 90 95

Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly

100 105 110

Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala

115 120 125

Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu

130 135 140

Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr

|                                                                 |                     |     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|
| 180                                                             | 185                 | 190 |
| Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu |                     |     |
|                                                                 |                     |     |
| 195                                                             | 200                 | 205 |
| Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg Ser Ser Ser |                     |     |
| 210                                                             | 215                 | 220 |
| Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly |                     |     |
| 225                                                             | 230                 | 235 |
| Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro |                     |     |
| 245                                                             | 250                 | 255 |
| Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr |                     |     |
|                                                                 |                     |     |
| 260                                                             | 265                 | 270 |
| Pro Ile Leu Pro Gln                                             |                     |     |
| 275                                                             |                     |     |
| <210>                                                           | 22                  |     |
| <211>                                                           | 387                 |     |
| <212>                                                           | PRT                 |     |
| <213>                                                           | Artificial Sequence |     |
| <220><223>                                                      | EPO-CTP             |     |
| <400>                                                           | 22                  |     |
| Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu     |                     |     |
| 1                                                               | 5                   | 10  |
| Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu |                     |     |
| 20                                                              | 25                  | 30  |
| Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu |                     |     |
|                                                                 |                     |     |
| 35                                                              | 40                  | 45  |
| Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu |                     |     |
| 50                                                              | 55                  | 60  |
| Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg |                     |     |
| 65                                                              | 70                  | 75  |
| Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu |                     |     |
| 85                                                              | 90                  | 95  |

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

100 105 110

Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile

145 150 155 160

Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu

165 170 175

Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp

180 185 190

Arg Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser

195 200 205

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

210 215 220

Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala

225 230 235 240

Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu

245 250 255

Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp

260 265 270

Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val

305 310 315 320

Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln

325 330 335

Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Gly Asp Arg                                                     |     |     |
| 385                                                             |     |     |
| <210> 23                                                        |     |     |
| <211> 221                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |
| <220><223> CTP-EPO                                              |     |     |
| <400> 23                                                        |     |     |
| Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu     |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  |
| Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Lys |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |
| Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |

Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr

180 185 190

Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu

195 200 205

Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg

210 215 220

<210> 24

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-EPO-CTP

<400> 24

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Lys

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser

35 40 45

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

50 55 60

Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile

65 70 75 80

Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val

85 90 95

Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly

100 105 110

Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| <br>                                                            |     |     |
| Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg Ser Ser Ser |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln                             |     |     |
| 240                                                             | 245 |     |
| <br>                                                            |     |     |
| <210> 25                                                        |     |     |
| <211> 193                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |
| <220><223> EPO                                                  |     |     |
| <400> 25                                                        |     |     |
| Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu     |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  |
| Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |
| Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |
| <br>                                                            |     |     |
| Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg |     |     |

|                                                                 |    |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|----|-----|-----|
| 65                                                              | 70 | 75  | 80  |
| Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu |    |     |     |
| 85                                                              |    | 90  | 95  |
| Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser |    |     |     |
| 100                                                             |    | 105 | 110 |

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly |     |     |     |
| 115                                                             |     | 120 | 125 |
| Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |

Arg

<210> 26

<211> 873

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> EPO-CTP-CTP

<400> 26

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggc atcatgggg tgcacgaatg tcctgcctgg ctgtggcttc tcctgtccct   | 60  |
| tctgtcgctc cctctgggcc tcccagtctt gggctctctt tcctcaaagg cccctcccc  | 120 |
| gagccttcca agtccatccc gactccggg gccctcgac accccaatat taccacaagg   | 180 |
| cccacccacgc ctcatctgtg acagccgagt cctggagagg tacctttgg aggccaagga | 240 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ggccgagaat atcacgacgg gctgtgtga acactgcgc ttgaatgaga atatcactgt   | 300 |
| cccagacacc aaagttaatt tctatgcctg gaagaggatg gaggtcgccg agcaggccgt | 360 |
| agaagtctgg cagggcctgg ccctgctgca ggaagctgtc ctgcggggcc aggcctgtt  | 420 |
| ggtaactct tcccagccgt gggagccct gcagctgcat gtggataaag ccgtcagtgg   | 480 |
| ccttcgcagc ctcaccactc tgcttcgggc tctggagcc cagaaggaag ccatacccc   | 540 |

tccagatgct gcctcagctg ctccactcg aacaatcact gctgacactt tccgcaaact 600  
 cttccgagtc tactccaatt tcctccgggg aaagctgaag ctgtacacag gggaggcctg 660

caggacaggg gacagatcct cttcctcaaa ggcccctccc ccgagccttc caagtccatc 720  
 ccgactcccg gggccctccg acacaccaat cctgccacag agcagctcct ctaaggcccc 780  
 tcctccatcc ctgcacatccc cctcccgct gcctggcccc tctgacaccc ctatcctgcc 840  
 tcagtatgtga aggtttctg gatccgcggc cgc 873

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 187

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg

20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg

35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu

50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu

115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys

130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser

145 150 155 160

His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr

165 170 175

Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn

180 185

<210> 28

<211> 589

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atgaccaaca agtgcctgt gcagatcgcc ctgctgtgt gcttcagcac | 60  |
| caccgcctg agcatgagct acaacctgt gggcttcctg cagaggtcca gcaacttcca | 120 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gtgccagaag ctgctgtggc agctgaacgg caggctggaa tactgcctga aggacaggat | 180 |
|-------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| gaacttcgac atccagagg aaatcaagca gctgcagcag ttccagaagg aggacgcgc | 240 |
|-----------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| cctgaccatc tacgagatgc tgcagaacat cttcgccatc ttccaggcagg acagcagcag | 300 |
|--------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| cacggctgg aacgagacca tcgtggagaa cctgctggcc aacgtgtacc accagatcaa | 360 |
|------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| ccacctgaaa accgtgctgg aagagaagct ggaaaaggag gacttcacca gggcaagct | 420 |
|------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| gatgagcgc ctgcacctga agaggtacta cggcagaatc ctgcactacc tgaaggccaa | 480 |
|------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ggagtagacgc cactgcgcct ggaccatcgt gagggtgag atcctgagga acttctactt | 540 |
|-------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| catcaacagg ctgaccggct acctgaggaa ctgatgagtc cgccgcgc | 589 |
|------------------------------------------------------|-----|

<210> 29

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Interferon

<400> 29

Thr Phe Leu Gln Pro Phe Glu Ala Phe Ala Leu Ala Gln Gln Val Val

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Gly Asp Thr Val Arg Val Val Asn Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Ile Ala Leu Leu Leu Cys Phe Ser Thr Thr Ala Leu Ser Met Ser Tyr

|    |    |    |
|----|----|----|
| 35 | 40 | 45 |
|----|----|----|

Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys

|                                                                 |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|
| 50                                                              | 55 | 60 |
| Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg |    |    |
| 65                                                              | 70 | 75 |
| Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln |    |    |
|                                                                 | 85 | 90 |
| Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe |    |    |

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

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Leu Arg Asn                                                     |     |     |
| 210                                                             |     |     |

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 639

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Interferon

&lt;400&gt; 30

acattctaac tcaaaccttt cgaaggcctt gctctggcac aacaggtagt aggcgacact 60

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gttcgtgttg tcaacatgac caacaagtgt ctccctccaa ttgctctcct gttgtgtttc  | 120 |
| tccactacag ctcttccat gagctacaac ttgcttgat tcctacaaag aagcagcaat    | 180 |
| tttcagtgtc agaagctcct gtggcaattg aatggggaggc ttgaatactg cctcaaggac | 240 |
| aggatgaact ttgacatccc tgaggagatt aagcagctgc agcagttcca gaaggaggac  | 300 |

gccgcattga ccatctatga gatgctccag aacatcttg ctatttcag acaagattca 360  
tcttagcactg gctggaatga gactattgtt gagaacctcc tggctaatgt ctatcatcag 420  
ataaaaccatc tgaagacagt cctggaagaa aaactggaga aagaagattt caccaggga 480

aaactcatga gcagtctgca cctgaaaaga tattatggga ggattctgca ttacctgaag 540  
gccaggagt acagtcactg tgcctggacc atagtcagag tgaaatcct aaggaacttt 600  
tacttcatta acagacttac aggttaccc cgaaactga 639

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 215

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; IFN-CTP

&lt;400&gt; 31

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg

20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg

35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu

50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu

115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys

130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Ser Ser Lys     |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln                                     |     |     |     |
| 210                                                             | 215 |     |     |

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 661

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; IFN-CTP

&lt;400&gt; 32

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac  | 60  |
| caccgcctg agcatgagct acaacctgct gggcttcctg cagaggtcca gcaacttcca   | 120 |
| gtgccagaag ctgctgtggc agctgaacgg caggctggaa tactgcctga aggacaggat  | 180 |
| gaacttcgac atccagagg aaatcaagca gctgcagcag ttccagaagg aggacgccgc   | 240 |
| cctgaccatc tacgagatgc tgcagaacat cttcgccatc ttccaggcagg acagcagcag | 300 |
| cacggctgg aacgagacca tcgtggagaa cctgctggcc aacgtgtacc accagatcaa   | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ccacctgaaa accgtgctgg aagagaagct ggaaaaggag gacttcacca gggcaagct   | 420 |
| gatgagcgc ctgcacctga agaggtacta cgccagaatc ctgcactacc tgaaggccaa   | 480 |
| ggagtagacgc cactgcgcct ggaccatcgt gagggtggag atcctgagga acttctactt | 540 |
| catcaacagg ctgaccggct acctgaggaa cagctccagc agcaaggccc ctccaccc    | 600 |
| cctgcccagt ccaagccgac tccctggcc ctccgataca ccaattctgc cacagtgtat   | 660 |
| a                                                                  | 661 |

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 243

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; IFN-CTP-CTP

&lt;400&gt; 33

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg

20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg

35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu

50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu

115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys

130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser

145 150 155 160

His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr

165 170 175

Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Ser Ser Lys

180 185 190

Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser

195 200 205

Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro

210 215 220

Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile

225 230 235 240

Leu Pro Gln

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 765

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; IFN-CTP-CTP

&lt;400&gt; 34

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgtgt gcttcagcac   | 60  |
| caccgcctg agcatgagct acaaccttgt gggcttcctg cagaggtcca gcaacttcca   | 120 |
| gtgccagaag ctgctgtggc agctgaacgg caggctggaa tactgcctga aggacaggat  | 180 |
| gaacttcgac atccagagg aaatcaagca gctgcagcag ttccagaagg aggacgcgc    | 240 |
| cctgaccatc tacgagatgc tgcagaacat cttcgccatc ttccaggcagg acagcagcag | 300 |
| cacccgctgg aacgagacca tcgtggagaa cctgctggcc aacgtgtacc accagatcaa  | 360 |
| ccacctgaaa accgtgctgg aagagaagct ggaaaaggag gacttcacca gggcaagct   | 420 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gatgagcagc ctgcacctga agaggtacta cggcagaatc ctgcactacc tgaaggccaa  | 480 |
| ggagtagcagc cactgcgcct ggaccatcgt gagggtggag atcctgagga acttctactt | 540 |
| catcaacagg ctgaccggct acctgaggaa cagctccagc agcaaggccc ctccaccc    | 600 |
| cctgcccagt ccaagccgac tccctggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag   | 660 |
| ctcctctaag gcccttcctc catccctgcc atccccctcc cggctgcctg gcccctctga  | 720 |
| caccctatac ctgcctcagt gatgaaggtc tggatccgcg gcccgc                 | 765 |

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 271

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-IFN-CTP-CTP

&lt;400&gt; 35

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

20 25 30

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

35 40 45

Gln Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe

50 55 60

Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys

65 70 75 80

Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu

85 90 95

Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu

100 105 110

Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp

115 120 125

Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile

130 135 140

Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Asp Phe

145 150 155 160

Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly

165 170 175

Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp

180 185 190

Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg

195 200 205

Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro

210 215 220

Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile

225 230 235 240

Leu Pro Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser

245 250 255

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

260 265 270

<210> 36

<211> 849

<212> DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-IFN-CTP-CTP

&lt;400&gt; 36

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atgaccaaca agtgcgtgt gcagatcgcc ctgcgtgt gcttcagcac    | 60  |
| caccgcctg agcagcagca gctccaaggc cccacccccc agcctgccca gccccagcag  | 120 |
| actgccaggc cccagcgaca ccccatct gccccagatg agctacaacc tgctgggctt   | 180 |
| cctgcagagg tccagcaact tccagtgeca gaagctgctg tggcagctga acggcaggct | 240 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ggaatactgc ctgaaggaca ggtatgaactt cgacatccca gagaaatca agcagctgca  | 300 |
| gcagttccag aaggaggacg ccgcctgac catctacgag atgctgcaga acatcttcgc   | 360 |
| catttcagg caggacagca gcagcacccg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct   | 420 |
| ggccaaacgtg taccaccaga tcaaccacct gaaaaccgtg ctggaagaga agctggaaaa | 480 |
| ggaggacttc accaggggca agctgatgag cagcctgcac ctgaagaggt actacggcag  | 540 |
| aatcctgcac tacctgaagg ccaaggagta cagccactgc gcctggacca tcgtgagggt  | 600 |
| ggagatcctg aggaacttct acttcatcaa caggctgacc ggctacctga ggaacagctc  | 660 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagcagcaag gccctccac cttccctgcc cagtccaaagc cgactccctg gcccctccga | 720 |
| cacaccaatc ctgccacaga gcagctcctc taaggccct cctccatccc tgccatcccc  | 780 |
| ctccggctg cctggccct ctgacacccct tatcctgcct cagtgatgaa ggtctggatc  | 840 |
| cgccggccgc                                                        | 849 |

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 409

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-IFN(CTP)

&lt;400&gt; 37

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

20 25 30

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

35 40 45

Gln Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe

50 55 60

Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys

65 70 75 80

Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu

85 90 95

Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu

100 105 110

Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp

115 120 125

Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile

130 135 140

Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe

145 150 155 160

Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly

165 170 175

Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp

180 185 190

Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg

195 200 205

Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro

210 215 220

Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile

225 230 235 240

Leu Pro Gln Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser

245 250 255

Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu

260 265 270

Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys

275 280 285

Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu

290 295 300

Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr

305                    310                    315                    320

Gly Trp Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His

325                    330                    335

Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu

340                    345                    350

Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr

355                    360                    365

Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys

370                    375                    380

Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile

385                    390                    395                    400

Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn

405

<210> 38

<211> 1261

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN(CTP)

<400> 38

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac | 60  |
| caccgcctg agcagcagca gctccaaggc cccacccccc agcctgccca gccccagcag  | 120 |
| gctgccaggc cccagcgaca ccccatctt gccccagatg agctacaacc tgctggctt   | 180 |
| cctgcagagg tccagcaact tccagtgcc aaaaactgctg tggcagctga acggcaggct | 240 |
| ggaatactgc ctgaaggacc ggatgaactt cgacatcccc gaagagatca agcagctgca | 300 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcagttccag aaagaggacg ccgcctgac catctacgag atgctgcaga acatttcgc    | 360 |
| catttcagg caggacagca gcagcacgg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct    | 420 |
| ggccaaacgtg taccaccaga tcaaccacct gaaaaccgtg ctggaagaga agctggaaaa | 480 |
| agaggacttc accagggca agctgatgag cagcctgcac ctgaagaggt actacggcag   | 540 |
| aatcctgcac tacctgaagg ccaaagagta cagccactgc gcctggacca tcgtgaggt   | 600 |
| ggagatcctg cgaaacttct acttcatcaa caggctgacc ggctacctga ggaacagctc  | 660 |
| cagcagcaag gccctccac cctccctgcc ctccccaaagc agactgcccc gaccctccga  | 720 |

|            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| cacaccaatt | ctgccacaga | tgtcctacaa | tctgctcgga | tttctgcage | gctccctcaa | 780  |
| cttcagtgt  | cagaagctcc | tctggcagct | caatggccgc | ctggaatatt | gtctgaaaga | 840  |
| cagaatgaat | tttgacatcc | cagaggaaat | taaacagctc | cagcagttc  | agaaagaaga | 900  |
| tgctgcttc  | acaatctatg | aaatgctcca | gaatatcttt | gcaatcttc  | gccaggacag | 960  |
| ctcctccacc | gggtggaatg | agacaattgt | cgagaatctg | ctcgccatg  | tctatcatca | 1020 |
| gatcaatcac | ctcaagacag | tcctcgaaga | aaaactcgaa | aaagaagatt | tcacacgcgg | 1080 |
| caaactgatg | tcctccctgc | atctgaagcg | ctactatggg | cgcacatcgc | attatctgaa | 1140 |

|            |            |             |            |            |            |      |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| agctaaagaa | tactcccact | gtgcttggac  | aattgtgcgc | gtcgagatcc | tgagaaactt | 1200 |
| ttatttcatt | aaccgcctga | caggataacct | gcgcaactga | tgaaggtctg | gatgcggccg | 1260 |
| c          |            |             |            |            |            | 1261 |

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 215

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-IFN

&lt;400&gt; 39

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

20 25 30

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

35 40 45

Gln Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe

50 55 60

Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys

65 70 75 80

Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu

85 90 95

Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu

100 105 110

Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Thr Gly Trp

115 120 125

Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile

130 135 140

Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe

145 150 155 160

Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly

165 170 175

Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp

180 185 190

Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg

195 200 205

Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn

210 215

<210> 40

<211> 673

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN

<400> 40

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagaggac atgaccaaca agtgcctgt gcagatcgcc ctgctgtgt gtttcagcac   | 60  |
| caccggcctg agcagcagca gtc当地agcc cccaccccccc agcctgccc gccccagcag  | 120 |
| gctgccaggc cccagcgaca ccccatctt gccccagatg agctacaacc tgctgggctt  | 180 |
| cctgcagagg tccagcaact tccagtgc当地 gaaactgctg tggcagctga acggcaggct | 240 |
| ggaatactgc ctgaaggacc ggatgaactt cgacatcccc gaagagatca agcagctgca | 300 |
| gcagttccag aaagaggacg cc当地ctgac catctacgag atgctgc当地 acatttcgc    | 360 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| catcttcagg caggacagca gcagcaccgg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct | 420 |
| ggccaacgtg taccaccaga tcaaccacct gaaaaccgtg ctggaagaga agctggaaaa | 480 |
| agaggacttc accagggca agctgatgag cagcctgc当地 ctgaagaggt actacggcag  | 540 |
| aatcctgc当地 tacctgaagg ccaaagagta cagccactgc gc当地ggacca tc当地tggagg | 600 |
| ggagatcctg cggacttct acttcatcaa caggctgacc ggctacctga ggaacttgatg | 660 |
| agtccgc当地 cgc                                                     | 673 |

<210> 41

<211> 243

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-IFN-CTP

&lt;400&gt; 41

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

20 25 30

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

35 40 45

Gln Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe

50 55 60

Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys

65 70 75 80

Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu

85 90 95

Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu

100 105 110

Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Thr Gly Trp

115 120 125

Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile

130 135 140

Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe

145 150 155 160

Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly

165 170 175

Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp

180 185 190

Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg

195 200 205

Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Leu Pro Gln                                                     |     |     |

<210> 42  
<211> 763  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> CTP-IFN-CTP

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 42                                                          | 60  |
| tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgtgt gcttcagcac  | 120 |
| caccggcctg agcagcagca gctccaaggc cccacccccc agcctgccca gccccagcag | 180 |
| actgccaggc cccagcgcaca ccccatctt gccccagatg agctacaacc tgctggcctt | 240 |
| cctgcagagg tccagcaact tccagtgcga gaagctgctg tggcagctga acggcaggct | 300 |
| ggaatactgc ctgaaggaca ggatgaactt cgacatccca gagaaatca agcagctgca  | 360 |
| gcagttccag aaggaggacg ccgcctgac catctacgag atgctgcaga acatttcgc   | 420 |
| catttcagg caggacagca gcagcacccgg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct |     |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ggccaacgtg taccaccaga tcaaccacct gaaaaccgtg ctggaagaga agctggaaaa | 480 |
| ggaggacttc accaggggca agctgatgag cagcctgcac ctgaagaggt actacggcag | 540 |
| aatcctgcac tacctgaagg ccaaggagta cagccactgc gcctggacca tcgtgagggt | 600 |
| ggagatcctg aggaacttct acttcatcaa caggctgacc ggctacctga ggaacagctc | 660 |
| cagcagcaag gccctccac cttccctgcc cagtccaagc cgactccctg gccctccga   | 720 |
| tacaccaatt ctgccacagt gatgaaggtc tggatgcggc cgc                   | 763 |

<210> 43  
<211> 166  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220><223> IFN-beta  
<400> 43

Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Ser Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu

20 25 30

Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln

35 40 45

Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln

50 55 60

Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp Asn

65 70 75 80

Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile Asn

85 90 95

His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe Thr

100 105 110

Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg

115 120 125

Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr

130 135 140

Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu

145 150 155 160

Thr Gly Tyr Leu Arg Asn

165

<210> 44

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> APO-A1

<400> 44

Asp Glu Pro Pro Gln Ser Pro Trp Asp Arg Val Lys Asp Lys Ala Thr

1 5 10 15

Val Tyr Val Asp Val Leu Lys Asp Ser Gly Arg Asp Tyr Val Ser Gln

20 25 30

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

35 40 45

Trp Asp Ser Val Thr Ser Thr Phe Ser Lys Leu Arg Glu Gln Leu Gly  
 50 55 60  
 Pro Val Thr Gln Glu Phe Trp Asp Asn Leu Glu Lys Glu Thr Glu Gly  
 65 70 75 80

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

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

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

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 444

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 45

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Gly Cys Leu Ala Ala Val Phe Val Thr Gln Glu Glu Ala His Gly Val |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |     |
| Leu His Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro     |     |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Cys Val Asn Glu Asn Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr     |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |

Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr

260 265 270

Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln

275 280 285

Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg

290 295 300

Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser

305 310 315 320

Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met

325 330 335

Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser

340 345 350

Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala

355 360 365

Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly

370 375 380

Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val

385 390 395 400

Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr

405 410 415

Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu

420 425 430

Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro

435 440

<210> 46

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10 15

Gly Cys Leu Ala Ala Val Phe Val Thr Gln Glu Glu Ala His Gly Val

20 25 30

Leu His Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro

35 40 45

Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu

50 55 60

Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile

65 70 75 80

Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly

85 90 95

Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro

100 105 110

Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile

115 120 125

Cys Val Asn Glu Asn Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr

130 135 140

Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala

145 150 155 160

Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile

165 170 175

Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val

180 185 190

Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu

195 200 205

Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile

210 215 220

Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg

225 230 235 240

Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly

245 250 255

Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr

|                                                                     |     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 260                                                                 | 265 | 270 |
| Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln     |     |     |
|                                                                     |     |     |
| 275                                                                 | 280 | 285 |
| Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg     |     |     |
| 290                                                                 | 295 | 300 |
| Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser     |     |     |
| 305                                                                 | 310 | 315 |
| Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met     |     |     |
| 325                                                                 | 330 | 335 |
| Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser     |     |     |
|                                                                     |     |     |
| 340                                                                 | 345 | 350 |
| Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala     |     |     |
| 355                                                                 | 360 | 365 |
| Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly     |     |     |
| 370                                                                 | 375 | 380 |
| Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val     |     |     |
| 385                                                                 | 390 | 395 |
| Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr     |     |     |
|                                                                     |     |     |
| 405                                                                 | 410 | 415 |
| Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu     |     |     |
| 420                                                                 | 425 | 430 |
| Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Gly Cys Gly Arg     |     |     |
| 435                                                                 | 440 | 445 |
| <210> 47                                                            |     |     |
| <211> 1356                                                          |     |     |
| <212> DNA                                                           |     |     |
| <213> Homo sapiens                                                  |     |     |
| <400> 47                                                            |     |     |
| ctcgaggaca tggctccca ggcctcagg ctccctgcc ttctgcttg gcttcaggc 60     |     |     |
| tgcctggctg cagtctcgt aaccaggag gaagcccacg gcgtcctgca ccggcgccgg 120 |     |     |
| cgcgccaacg cttcctgga ggagctgcgg ccggctccc tggagaggga gtgcaaggag 180 |     |     |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gagcagtgt cttcgagga ggccggag atctcaagg acgcggagag gacgaagctg       | 240 |
| ttctggattt ctacagtga tgggaccag tgtgcctcaa gtccatgccaa gaatggggc    | 300 |
| tcctgcaagg accagctcca gtcctataatc tgctctgcc tccctgcctt cgagggccgg  | 360 |
| aactgtgaga cgacacaagga tgaccagctg atctgtgtga acgagaacgg cggctgtgag | 420 |
| cagtaactgca gtgaccacac gggcaccaag cgctcctgtc ggtgccacga ggggtactct | 480 |
| ctgctggcag acgggtgtc ctgcacaccc acagttaat atccatgtgg aaaaataacct   | 540 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| attctagaaa aaagaaatgc cagcaaacc c aaggccaa ttgtggggg caaggtgtgc    | 600 |
| cccaaagggg agtgtccatg gcaggtcctg ttgttgtga atggagctca gttgtgtgg    | 660 |
| gggacctiga tcaacaccat ctgggtggc tccgccc actgttcga caaaatcaag       | 720 |
| aactggagga acctgatcgc ggtgctggc gagcacgacc tcagcgagca cgacgggat    | 780 |
| gagcagagcc ggccgggtggc gcaggtcatc atccccagca cgtacgtccc gggcaccacc | 840 |
| aaccacgaca tcgcgctgct ccgcctgcac cagccgtgg tcctcaactga ccatgtggtg  | 900 |
| ccccctgtcc tgcccgaaacg gacgttctct gagaggacgc tggcctcgt ggccttcata  | 960 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| ttggtcagcg gctggggcca gctgctggac cgtggccca cggccctgga gctcatggc   | 1020 |
| ctcaacgtgc cccggctgat gaccaggac tgcctgcagc agtcacggaa ggtggagac   | 1080 |
| tccccaata tcacggagta catgttctgt gccggctact cggatggcag caaggactcc  | 1140 |
| tgcaaggggg acagtggagg cccacatgcc acccactacc gggcacgtg gtacctgacg  | 1200 |
| ggcatcgtca gctggggcca gggctgcga accgtggcc actttgggt gtacaccagg    | 1260 |
| gtctcccagt acatcgagtg gctgaaaaat ctcatgcgtc cagagccacg cccaggagtc | 1320 |
| ctcctgcgag cccatttcc ctgaggatgc ggccgc                            | 1356 |

<210> 48  
<211> 1442  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Factor VII-CTP  
<400> 48

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| ctcgaggaca tggctccca ggccctcagg ctccctgcc ttctgcttgg gcttcaggc  | 60  |
| tgcctggctg cagtcttcgt aaccaggag gaagcccacg gcgtcctgca cggcgccgg | 120 |
| cgcggcaacg cttcctgga ggagctgcgg cgggtccc tggagaggaa gtgcaaggag  | 180 |
| gagcagtgt cttcgagga ggccggag atctcaagg acgcggagag gacgaagctg    | 240 |
| ttctggattt ctacagtga tgggaccag tgtgcctcaa gtccatgccaa gaatggggc | 300 |

tcctgcaagg accagctcca gtcctatac tgcttgc tccctgc tt cgaggccgg 360

aactgtgaga cgcacaagga tgaccagctg atctgtgtga acgagaacgg cggctgtgag 420  
 cagtaactgca gtgaccacac gggcaccaag cgctcctgtc ggtgccacga ggggtactct 480  
 ctgctggcag acggggtgtc ctgcacaccc acagttaat atccatgtgg aaaaatacct 540  
 attctagaaa aaagaatgc cagcaaacc caaggccaa ttgtggggg caaggtgtgc 600  
 cccaaagggg agtgtccatg gcaggtcctg ttgttgtga atggagctca gttgtgtgg 660  
 gggacctgta tcaacaccat ctgggtggc tccgcggcc actgttcga caaaatcaag 720  
 aactggagga acctgatcgc ggtgctggc gagcacgacc tcagcgagca cgacgggat 780

gaggcagagcc ggcgggtggc gcaggtcatc atccccagca cgtacgtccc gggcaccacc 840  
 aaccacgaca tcgcgctgct ccgcctgac cagccctgg tcctcaactga ccatgtggtg 900  
 cccctctgcc tgcccgaaacg gacgttctct gagaggacgc tggccttcgt ggccttc 960  
 ttggtcagcg gctggggcca gctgctggac cgtggcgc 1020  
 ctcaacgtgc cccggctgat gaccaggac tgcctgcagc agtcacggaa ggtggagac 1080  
 tccccaaata tcacggagta catgttctgt gccggctact cggatggcag caaggactcc 1140  
 tgcaaggggg acagtggagg cccacatgcc acccactacc gggcacgtg gtacctgacc 1200

ggcatcgtga gctggggcca gggctgcgc accgtggcc acttcggcgt gtacaccagg 1260  
 gtgtcccaactgcgatgactgcgatgaa ctgatgagaa gcgagccag accccggcgt 1320  
 ctgctgagag ccccttccc cagcagcgc tccaggccc ctccccctag cctgccc 1380  
 ccttagcagac tgcctggcc cagcgacacc cccatctgc cccagtggagg atccgcggcc 1440  
 gc 1442

<210> 49

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Factor VII-CTP

<400> 49

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

1 5 10 15

Gly Cys Leu Ala Ala Val Phe Val Thr Gln Glu Glu Ala His Gly Val

20 25 30

Leu His Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Cys Val Asn Glu Asn Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr     |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |

Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg

290 295 300

Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser

305 310 315 320

Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met

325 330 335

Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser

340 345 350

Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala

355 360 365

Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly

370 375 380

Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val

385 390 395 400

Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr

405 410 415

Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu

420 425 430

Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Ser Ser Ser

435 440 445

Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro

450 455 460

Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

465 470

<210> 50

<211> 1535

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Factor VII-CTP-CTP

<400> 50

ctcgaggaca tggctccca ggcctcagg ctcctgtcc ttctgcttgg gcttcaggc 60

tgcctggctg cagtttcgt aaccaggag gaagcccacg gcgtcctgca ccggcgccgg 120

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgcgccaaacg cgttcctgga ggagctgcgg ccgggctccc tggagaggga gtgcaaggag | 180  |
| gagcagtgct cttcgagga ggcccgaggag atcttcaagg acgcggagag gacgaagctg  | 240  |
| <br>                                                               |      |
| ttctggattt ctacagtga tggggaccag tgtgcctcaa gtccatgccaa gaatggggc   | 300  |
| tcctgcaagg accagctcca gtcctatac tgctctgcc tccctgcctt cgagggccgg    | 360  |
| aactgtgaga cgcacaagga tgaccagctg atctgtgtga acgagaacgg cggctgtgag  | 420  |
| cagtaactgca gtgaccacac gggcaccaag cgctcctgtc ggtgccacga ggggtactct | 480  |
| ctgctggcag acggggtgtc ctgcacaccc acagttaat atccatgtgg aaaaataacct  | 540  |
| attcttagaaa aaagaaatgc cagcaaacc c aaggccgaa ttgtggggg caaggtgtgc  | 600  |
| cccaaaggaa agtgtccatg gcaggtccctg ttgttgtga atggagctca gttgtgtgg   | 660  |
| <br>                                                               |      |
| gggaccctga tcaacaccat ctgggtggc tccggcccc actgtttcga caaaatcaag    | 720  |
| aactggagga acctgatcgc ggtgctggc gagcacgacc tcagcgagca cgacgggat    | 780  |
| gagcagagcc ggcgggtggc gcaggtcatc atccccagca cgtacgtccc gggcaccacc  | 840  |
| aaccacgaca tcgcgctgct ccgcctgcac cagccgtgg tccctactga ccatgtggtg   | 900  |
| cccccttgcc tgcccgaaacg gacgttcttctt gagaggacgc tggccttcgt ggccttc  | 960  |
| ttggtcagcg gctggggcca gctgctggac cgtggccca cggccctgga gctcatggc    | 1020 |
| ctcaacgtgc cccggctgtat gacccaggac tgcctgcagc agtcacggaa ggtggagac  | 1080 |
| <br>                                                               |      |
| tccccaaata tcacggagta catgttctgt gccggctact cggatggcag caaggactcc  | 1140 |
| tgcaaggggg acagtggagg cccacatgcc acccactacc gggcacgtg gtacctgacc   | 1200 |
| ggcatcgtga gctggggcca gggctgcgc accgtggcc acttcggcgt gtacaccagg    | 1260 |
| gtgtccctagt acatcgagtg gctgcagaaa ctgtatggaa gcgagcccg accccggcgt  | 1320 |
| ctgctgagag ccccttccc cagcagcagc tccaaggccc ctccctctt cctgcccagc    | 1380 |
| ccttagcagac tgcctggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag ctcctctaag  | 1440 |
| ccccctctc catccctgcc atccccctcc cggctgcagc gcccctctga caccctatc    | 1500 |
| <br>                                                               |      |
| ctgcctcagt gatgaaggc tggatccgcg ggcgc                              | 1535 |
| <210> 51                                                           |      |
| <211> 500                                                          |      |
| <212> PRT                                                          |      |
| <213> Artificial Sequence                                          |      |
| <220><223> factor VII-CTP-CTP                                      |      |
| <400> 51                                                           |      |
| Met Val Ser Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Leu Leu Gly Leu Gln        |      |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Cys | Leu | Ala | Ala | Val | Phe | Val | Thr | Gln | Glu | Glu | Ala | His | Gly | Val |
| 20  |     | 25  |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | His | Arg | Arg | Arg | Arg | Ala | Asn | Ala | Phe | Leu | Glu | Glu | Leu | Arg | Pro |
| 35  |     | 40  |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Leu | Glu | Arg | Glu | Cys | Lys | Glu | Glu | Gln | Cys | Ser | Phe | Glu | Glu |
| 50  |     | 55  |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Arg | Glu | Ile | Phe | Lys | Asp | Ala | Glu | Arg | Thr | Lys | Leu | Phe | Trp | Ile |
| 65  |     | 70  |     | 75  |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Tyr | Ser | Asp | Gly | Asp | Gln | Cys | Ala | Ser | Ser | Pro | Cys | Gln | Asn | Gly |
| 85  |     | 90  |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Cys | Lys | Asp | Gln | Leu | Gln | Ser | Tyr | Ile | Cys | Phe | Cys | Leu | Pro |
| 100 |     | 105 |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Phe | Glu | Gly | Arg | Asn | Cys | Glu | Thr | His | Lys | Asp | Asp | Gln | Leu | Ile |
| 115 |     | 120 |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Cys | Val | Asn | Glu | Asn | Gly | Gly | Cys | Glu | Gln | Tyr | Cys | Ser | Asp | His | Thr |
| 130 |     | 135 |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Thr | Lys | Arg | Ser | Cys | Arg | Cys | His | Glu | Gly | Tyr | Ser | Leu | Leu | Ala |
| 145 |     | 150 |     | 155 |     | 160 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Gly | Val | Ser | Cys | Thr | Pro | Thr | Val | Glu | Tyr | Pro | Cys | Gly | Lys | Ile |
| 165 |     | 170 |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ile | Leu | Glu | Lys | Arg | Asn | Ala | Ser | Lys | Pro | Gln | Gly | Arg | Ile | Val |
| 180 |     | 185 |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Gly | Lys | Val | Cys | Pro | Lys | Gly | Glu | Cys | Pro | Trp | Gln | Val | Leu | Leu |
| 195 |     | 200 |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Val | Asn | Gly | Ala | Gln | Leu | Cys | Gly | Gly | Thr | Leu | Ile | Asn | Thr | Ile |
| 210 |     | 215 |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Trp | Val | Val | Ser | Ala | Ala | His | Cys | Phe | Asp | Lys | Ile | Lys | Asn | Trp | Arg |
| 225 |     | 230 |     | 235 |     | 240 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Leu | Ile | Ala | Val | Leu | Gly | Glu | His | Asp | Leu | Ser | Glu | His | Asp | Gly |
| 245 |     | 250 |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr

260 265 270

Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln

275 280 285

Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg

290 295 300

Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser

305 310 315 320

Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met

325 330 335

Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser

340 345 350

Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala

355 360 365

Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly

370 375 380

Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val

385 390 395 400

Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr

405 410 415

Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu

420 425 430

Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Ser Ser Ser Ser

435 440 445

Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro

450 455 460

Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro

465 470 475 480

Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro

485 490 495

Ile Leu Pro Gln

500

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 528

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; factor VII-CTP-CTP-CTP

&lt;400&gt; 52

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

1 5 10 15

Gly Cys Leu Ala Ala Val Phe Val Thr Gln Glu Glu Ala His Gly Val

20 25 30

Leu His Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro

35 40 45

Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu

50 55 60

Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile

65 70 75 80

Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly

85 90 95

Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro

100 105 110

Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile

115 120 125

Cys Val Asn Glu Asn Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr

130 135 140

Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala

145 150 155 160

Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile

165 170 175

Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val

180 185 190

Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |
| Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Ser Ser Ser     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |

Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro  
 450 455 460  
 Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro  
 465 470 475 480  
 Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro

485 490 495  
 Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro  
 500 505 510  
 Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln  
 515 520 525

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 556

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; factor VII-CTP-CTP-CTP-CTP

&lt;400&gt; 53

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

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

65 70 75 80  
 Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly  
 85 90 95  
 Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro  
 100 105 110  
 Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile  
 115 120 125

Cys Val Asn Glu Asn Gly Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr

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

|                                                                 |          |     |
|-----------------------------------------------------------------|----------|-----|
| 370                                                             | 375      | 380 |
| Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val |          |     |
| 385                                                             | 390      | 395 |
| Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr |          |     |
| 405                                                             | 410      | 415 |
| Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu |          |     |
| 420                                                             | 425      | 430 |
| Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Ser Ser Ser Ser |          |     |
| 435                                                             | 440      | 445 |
| Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro |          |     |
| 450                                                             | 455      | 460 |
| Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro |          |     |
| 465                                                             | 470      | 475 |
| 480                                                             | 485      | 490 |
| Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro |          |     |
| 495                                                             | 500      | 505 |
| Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro     |          |     |
| 510                                                             | 515      | 520 |
| Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln |          |     |
| 525                                                             | 530      | 535 |
| Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg |          |     |
| 540                                                             | 545      | 550 |
| Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln                 |          |     |
| 555                                                             | <210> 54 |     |
| <211> 584                                                       |          |     |
| <212> PRT                                                       |          |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |          |     |
| <220><223> factor VII-CTP-CTP-CTP-CTP                           |          |     |
| <400> 54                                                        |          |     |
| Met Val Ser Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Leu Leu Gly Leu Gln     |          |     |

Gly Cys Leu Ala Ala Val Phe Val Thr Gln Glu Glu Ala His Gly Val  
           20                  25                  30  
 Leu His Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro  
           35                  40                  45  
 Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu  
       50                  55                  60  
 Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile  
       65                  70                  75                  80  
  
 Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly  
       85                  90                  95  
 Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro  
       100                 105                 110  
 Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile  
       115                 120                 125  
 Cys Val Asn Glu Asn Gly Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr  
       130                 135                 140  
  
 Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala  
       145                 150                 155                 160  
 Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile  
       165                 170                 175  
 Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val  
       180                 185                 190  
 Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu  
       195                 200                 205  
  
 Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile  
       210                 215                 220  
 Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg  
       225                 230                 235                 240  
 Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly  
       245                 250                 255  
 Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 260 | 265 | 270 |
|-----|-----|-----|

Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 275 | 280 | 285 |
|-----|-----|-----|

Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 290 | 295 | 300 |
|-----|-----|-----|

Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 305 | 310 | 315 | 320 |
|-----|-----|-----|-----|

Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 325 | 330 | 335 |
|-----|-----|-----|

Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 340 | 345 | 350 |
|-----|-----|-----|

Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
|-----|-----|-----|

Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 |
|-----|-----|-----|

Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 |
|-----|-----|-----|-----|

Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 405 | 410 | 415 |
|-----|-----|-----|

Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 420 | 425 | 430 |
|-----|-----|-----|

Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Ser Ser Ser Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 435 | 440 | 445 |
|-----|-----|-----|

Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 450 | 455 | 460 |
|-----|-----|-----|

Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 465 | 470 | 475 | 480 |
|-----|-----|-----|-----|

Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 485 | 490 | 495 |
|-----|-----|-----|

Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 500 | 505 | 510 |
|-----|-----|-----|

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

515 520 525

Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg

530 535 540

Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser

545 550 555 560

Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro

565 570 575

Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

580

<210> 55

<211> 1404

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

|                       |                       |                       |     |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| gcgatcgcca tgcagcgcgt | gaacatgatc atggcagaat | caccaggcct catcaccatt | 60  |
| gccttttagg atatctactc | agtgcgtaat gtacagttt  | tcttgatcat gaaaacgcca | 120 |
| acaaaattct gaatcgccca | aagaggtaaa attcaggtaa | attggaagag tttttcaag  | 180 |
| ggaaccttga gagagaatgt | atggaagaaa agtgtatTTT | tgaagaagca cgagaagtt  | 240 |
| ttgaaaacac tgaagaaca  | actgaatTTT ggaagcagta | tgttgatgga gatcagtgt  | 300 |
| agtccaatcc atgtttaaat | ggcggcagtt gcaaggatga | cattaattcc tatgaatgtt | 360 |
| ggtgtccctt tgatttgaa  | ggaaagaact gtgaattaga | tgtaacatgt aacattaaga | 420 |

|                       |                       |                                 |     |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|-----|
| atggcagatg cgagcagttt | tgtaaaaata gtgcgtataa | caaggtggtt tgctccgtta           | 480 |
| ctgagggata tcgacttgca | gaaaaccaga agtcctgtga | accagcagtg ccatttccat           | 540 |
| gtggaagagt ttctgtttca | caaacttcta agtcacccg  | tgctgagact gttttcctg            | 600 |
| atgtggacta tggaaattct | actgaagctg aaaccatTTT | ggataacatc actcaaagca           | 660 |
| cccaatcatt taatgacttc | actcgagttt            | ttggggaga agatgccaaa ccaggtcaat | 720 |
| tccctggca gttgttttg   | aatggtaaag ttgatgcatt | ctgtggaggc tctatcgta            | 780 |
| atgaaaaatg gattgtaact | gctgccact gtgtgaaac   | tggtgttaaa attacagtt            | 840 |

|                        |                       |                       |     |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| tcgcagggtga acataatatt | gaggagacag aacatacaga | gcaaaagcga aatgtgattc | 900 |
| gaattattcc tcaccacaac  | tacaatgcag ctattaataa | gtacaaccat gacattgcc  | 960 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttctggaact ggacgaaccc ttagtgctaa acagctacgt tacacctatt tgcattgctg  | 1020 |
| acaaggaata cacgaacatc ttccctcaat ttggatctgg ctatgttaagt ggctggggaa | 1080 |
| gagtcctcca caaaggaga tcagcttag ttctccagta ccttagagtt ccactgttg     | 1140 |
| accgagccac atgtcttcga tctacaaagt tcaccatcta taacaacatg ttctgtgtcg  | 1200 |
| gcttccatga aggaggtaga gattcatgtc aaggagatag tggggaccc catgttactg   | 1260 |

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| aagtggaagg gaccagttc ttaactggaa ttattagctg gggtaagag tgtgcaatga | 1320 |
| aaggcaata tgaaatatat accaaggtat cccgtatgt caactggatt aaggaaaaaa | 1380 |
| caaagctcac ttgaacgcgg ccgc                                      | 1404 |

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 461

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 56

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr

1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu

20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn

35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys

50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn

65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln

85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile

100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys

115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe

130 135 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 145 | 150 | 155 | 160 |
|-----|-----|-----|-----|

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

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp  
 225                    230                    235                    240  
 Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Ser Ile  
 245                    250                    255  
 Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly  
 260                    265                    270  
 Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu  
 275                    280                    285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn  
 290                    295                    300  
 Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu  
 305                    310                    315                    320  
 Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile  
 325                    330                    335  
 Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr  
 340                    345                    350

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

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val

405 410 415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly

420 425 430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser

435 440 445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr

450 455 460

<210> 57

<211> 1502

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor IX-CTP

<400> 57

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| gcgatcgcca tgcagcgcgt gaacatgatc atggcagaat caccaggct catcaccatc | 60 |
|------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| tgccttttag gatatctact cagtgcgtaa tgtacagtt ttcttgatca tgaaaacgcc    | 120 |
| aacaaaattc tgaatcgccc aaagaggtat aattcaggta aattggaaga gtttgttcaa   | 180 |
| ggAACCTTg agagagaatg tatggaaagaa aagtgttagtt ttgaagaagc acgagaagtt  | 240 |
| tttggaaaaca ctgaaagaac aactgaattt tggaaggcagt atgttgatgg agatcagtgt | 300 |
| gagtc当地 catgtttaaa tggccgcgt tgcaaggatg acattaattc ctatgaatgt       | 360 |
| tgggtgtccct ttggatttga aggaaagaac tgtgaattag atgtaacatg taacattaag  | 420 |
| aatggcagat gcgagcgtt ttgtaaaaat agtgcgtata acaagggtggt ttgcctgt     | 480 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| actgagggat atcgacttgc agaaaaccag aagtccgtg aaccaggcgt gccatttcca  | 540 |
| tgtgaaagag ttctgttcc acaaacttct aagctcaccc gtgtgagac tgttttcct    | 600 |
| gatgtggact atgtaaattc tactgaagct gaaaccat tggataacat cactcaaagc   | 660 |
| acccaatcat ttaatgactt cactcgagtt gttggggag aagatgccaa accaggtcaa  | 720 |
| ttcccttggc agttgtttt gaatggtaaa gttgatgcat tctgtggagg ctctatcggt  | 780 |
| aatgaaaaat ggattgtaac tgctgcccac tgtgtgaaa ctgggttaa aattacagtt   | 840 |
| gtcgcagggtg aacataatat tgaggagaca gaacatacag agcaaaagcg aatgtgatt | 900 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgaatttattc ctaccaccaa ctacaatgca gctattaata agtacaacca tgacattgcc | 960  |
| cttctggAAC tggacgaacc cttagtgcta aacagctacg ttacacctat ttgcattgct  | 1020 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gacaaggaat acacgaacat cttcctcaa tttggatctg gctatgtaa tggtgggaa    | 1080 |
| agagtcttcc acaaaggag atcagctta gttcttcagt accttagagt tccacttgtt   | 1140 |
| gaccgagcca catgtcttcg atctacaaag ttccacatct ataacaacat gttctgtgct | 1200 |
| ggcttccatg aaggaggtag agattcatgt caaggagata gtggggacc ccatgttact  | 1260 |
| gaagtggaag ggaccagttt cttaactgga attattagct ggggtgaaga gtgtgcaatg | 1320 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aaaggcaaat atgaaatata taccaaggtt tcccggtatg tcaactggat taaggaaaaa  | 1380 |
| acaaagctca cttagctccag cagcaaggcc cctccccga gcctgcctc cccaaaggcagg | 1440 |
| ctgcctggc cctccgacac accaatcctg ccacagtgtt gaaggtctgg atccgcggcc   | 1500 |
| gc                                                                 | 1502 |

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 489

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; factor IX-CTP

&lt;400&gt; 58

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr

1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu

20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn

35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys

50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn

65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln

85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile

100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys

115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
|                                                                 |     |     |
| Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Ser Ile     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
|                                                                 |     |     |
| Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
|                                                                 |     |     |
| Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His

385 390 395 400

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val

405 410 415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly

420 425 430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser

435 440 445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Ser Ser Ser

450 455 460

Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly

465 470 475 480

Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

485

<210> 59

<211> 1585

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor IX-CTP-CTP

<400> 59

gcgatcgcca tgcagcgcgt gaacatgatc atggcagaat caccaggcct catcaccatc 60

tgccttttag gatatctact cagtgctgaa tgtacagtt ttcttgatca tgaaaacgcc 120

aacaaaattc tgaatcgccc aaagaggtat aattcaggta aattggaaga gtttggtaaa 180

ggAACCTTG AGAGAGAATG TATGGAAGAA AAGTGTAGTT TTGAAGAACG ACAGAGAAGTT 240

TTGAAAACA CTGAAAGAAC AACTGAATT TGGAAGCAGT ATGTTGATGG AGATCAGTGT 300

GAGTCCAATC CATGTTAAA TGGCGGCAGT TGCAAGGATG ACATTAATTCTATGAATGT 360

TGGTGTCCCT TTGGATTGAGAAGAAC TGTGAATTAG ATGTAACATG TAACATTAAG 420

AATGGCAGAT GCGAGCAGTT TTGAAAAAT AGTGTCTGATA ACAAGGTGGT TTGCTCCGT 480

ACTGAGGGAT ATCGACTTGC AGAAAACCAG AAGTCCTGTG AACCAGCAGT GCCATTCCA 540

TGTGGAAGAG TTTCTGTTTCA CAAACTTCT AAGTCACCC GTGCTGAGAC TGTTCCT 600

GATGTGGACT ATGTAATTCTACTGAAGCT GAAACCATTG TGGATAACAT CACTCAAAGC 660

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| accacaatcat ttaatgactt cactcgagtt gttggggag aagatccaa accaggtaa   | 720  |
| ttcccttggc aggttgttt gaatggtaaa gttgatgcat tctgtggagg ctctatcgaa  | 780  |
| aatgaaaaat ggattgtaac tgctgccac tgtgtgaaa ctgggttaa aattacagtt    | 840  |
| gtcgcaggta aacataatat tgaggagaca gaacatacag agcaaaagcg aaatgigatt | 900  |
| cgaattatttc ctaccacaa ctacaatgca gctattaata agtacaacca tgacattgcc | 960  |
| cttctggaac tggacgaacc cttagtgcta aacagctacg ttacacctat ttgcattgct | 1020 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acaaggaata cacgaacatc ttccctcaaatttggatctgg ctatgttaagt ggctggggaa | 1080 |
| gagttttcca caaaggaga tcagcttag ttcttcagta ctttagagtt ccacttgttgc   | 1140 |
| accgagccac atgtttcga tctacaaagt tcaccatcta taacaacatg ttctgtgttg   | 1200 |
| gcttccatga aggaggtaga gattcatgtc aaggagatag tgggggaccc catgttactg  | 1260 |
| aagtggaaagg gaccagtttc ttaactggaa ttattagctg gggtaagag tgtgcaatga  | 1320 |
| aaggcaata tggaatatat accaaggtat cccgtatgt caactggatt aaggaaaaaa    | 1380 |
| caaagctcac tagtccagc agcaaggccc ctccccgag cctgccctcc ccaagcagggc   | 1440 |

|                                                                  |      |
|------------------------------------------------------------------|------|
| tgcctggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag ctcctctaag gcccttcctc | 1500 |
| catccctgcc atccccctcc cggtgcctg gcccctctga caccctatc ctgcctcagt  | 1560 |
| gatgaaggta tggatccgccc gcccgc                                    | 1585 |

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 517

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; factor IX-CTP-CTP

&lt;400&gt; 60

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr

1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu

20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn

35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys

50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn

65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln

85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile

100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys

115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe

130 135 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly

145 150 155 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe

165 170 175

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

180 185 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu

195 200 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe

210 215 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp

225 230 235 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Ser Ile

245 250 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly

260 265 270

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu

275 280 285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn

290 295 300

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu

305 310 315 320

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |
| Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |
| Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Ser Ser Ser |     |     |
| 450                                                             | 455 | 460 |
| Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 465                                                             | 470 | 475 |
| Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro |     |     |
| 485                                                             | 490 | 495 |
| Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr |     |     |
| 500                                                             | 505 | 510 |
| Pro Ile Leu Pro Gln                                             |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 515                                                             |     |     |
| <210> 61                                                        |     |     |
| <211> 545                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |
| <220><223> factor IX-CTP-CTP-CTP                                |     |     |
| <400> 61                                                        |     |     |

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr

1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu

20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn

35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys

50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn

65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln

85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile

100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys

115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe

130 135 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly

145 150 155 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe

165 170 175

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

180 185 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu

195 200 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe

210 215 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp

225 230 235 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |
| Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |
| Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Ser Ser Ser |     |     |
|                                                                 |     |     |
| 450                                                             | 455 | 460 |
| Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly |     |     |
| 465                                                             | 470 | 475 |
| Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro |     |     |
| 485                                                             | 490 | 495 |

Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr

500 505 510

Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

515 520 525

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

530 535 540

Gln

545

<210> 62

<211> 573

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor IX-CTP-CTP-CTP-CTP

<400> 62

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr

1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu

20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn

35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys

50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn

65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln

85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile

100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys

115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe

130 135 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly

145 150 155 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe

165 170 175

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

180 185 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu

195 200 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe

210 215 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp

225 230 235 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Ser Ile

245 250 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly

260 265 270

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu

275 280 285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn

290 295 300

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu

305 310 315 320

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile

325 330 335

Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr

340 345 350

Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val

355 360 365

Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg

370 375 380

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His

385                    390                    395                    400

Glu Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val

405                    410                    415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly

420                    425                    430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser

435                    440                    445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Ser Ser Ser

450                    455                    460

Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly

465                    470                    475                    480

Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro

485                    490                    495

Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr

500                    505                    510

Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

515                    520                    525

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

530                    535                    540

Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser

545                    550                    555                    560

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

565                    570

<210> 63

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor IX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP

<400> 63

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr

1                    5                    10                    15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu  
 20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn  
 35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys  
 50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn  
 65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln  
 85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile  
 100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys  
 115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe  
 130 135 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly  
 145 150 155 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe  
 165 170 175

Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala  
 180 185 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu  
 195 200 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe  
 210 215 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp  
 225 230 235 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Ser Ile  
 245 250 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 260 | 265 | 270 |
|-----|-----|-----|

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 275 | 280 | 285 |
|-----|-----|-----|

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 290 | 295 | 300 |
|-----|-----|-----|

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 305 | 310 | 315 | 320 |
|-----|-----|-----|-----|

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 325 | 330 | 335 |
|-----|-----|-----|

Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 340 | 345 | 350 |
|-----|-----|-----|

Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
|-----|-----|-----|

Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 |
|-----|-----|-----|

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 |
|-----|-----|-----|-----|

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 405 | 410 | 415 |
|-----|-----|-----|

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 420 | 425 | 430 |
|-----|-----|-----|

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 435 | 440 | 445 |
|-----|-----|-----|

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Ser Ser Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 450 | 455 | 460 |
|-----|-----|-----|

Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 465 | 470 | 475 | 480 |
|-----|-----|-----|-----|

Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 485 | 490 | 495 |
|-----|-----|-----|

Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 500 | 505 | 510 |
|-----|-----|-----|

Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu

515 520 525

Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro

530 535 540

Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly

580 585 590

Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

595 600

<210> 64

<211> 2413

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tctagagtgc accccgccat ggagctgagg ccctgggtgc tatgggttgt agcagcaaca  | 60  |
| ggaaccttgg tccctgtagc agctgtatgtc cagggccaga aggtcttcac caacacgtgg | 120 |
| gctgtgcgca tccctggagg cccagcggtg gccaacagtg tggcacggaa gcatgggttc  | 180 |
| ctcaaccctgg gccagatctt cggggactat taccacttct ggcacgagg agtgcacgaag | 240 |
| cggccccctgt cgccctcacg cccgcggcac agccggctgc agagggagcc tcaagtacag | 300 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| tggctggaac agcaggtggc aaagcgacgg actaaacggg acgtgtacca ggagcccaca   | 360 |
| gaccccaagt ttccctcagca gtggcacctg tctgggtgtca ctacggggaa cctaatgttg | 420 |
| aaggcggcct gggcgccagg ctacacaggg cacggcatgt tggctccat tctggacgat    | 480 |
| ggcatcgaga agaaccaccc ggacttggca ggcaattatg atcctggggc cagtttgat    | 540 |
| gtcaatgacc aggaccctga cccccagctt cggtaacacac agatgaatga caacaggcac  | 600 |
| ggcacacgggt gtgcggggaa agtggctgca gtggccaaca acggtgtctg tggtaggt    | 660 |
| gtggccataca acgccccat tggaggggtg cgcatgctgg atggcgaggt gacagatgca   | 720 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gtggaggcac gtcgctggg cctgaacccc aaccacatcc acatctacag tgccagctgg  | 780 |
| ggcccccagg atgacggcaa gacagtggat gggccagccc gcctcgccga ggaggccttc | 840 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ttccgtgggg tttagccaggg ccgagggggg ctgggctcca tctttgtctg ggcctcgaaa<br>aacgggggcc gggaaacatga cagctgcaac tgcgacggct acaccaacag tatctacacg<br>ctgtccatca gcagcgccac gcagttggc aacgtgccgt ggtacagcga ggcctgctcg<br>tccacactgg ccacgaccta cagcagtggc aaccagaatg agaaggcagat cgtgacgact<br>gacttgcggc agaagtgcac ggagtctcac acgggcacct cagcctctgc ccccttagca                                                                                                                                             | 900<br>960<br>1020<br>1080<br>1140                   |
| <br><br>gccggcatca ttgtctcac cctggaggcc aataagaacc tcacatggcg ggacatgcaa<br>cacctgggtg tacagacctc gaagccagcc cacctaattt ccaacgactg ggccaccaat<br>ggtgtggcc gaaaagttag ccactcatat ggctacggc tttggacgc aggccatg<br>gtggccctgg cccagaattt gaccacagt gccccccagc ggaagtgcacat catgacatc<br>ctcaccgagc ccaaagacat cgggaaacgg ctcgagggtgc ggaagaccgt gaccgcgtgc<br>ctggcggagc ccaaccacat cactcggtg gagcacgctc aggccggctt caccctgtcc<br>tataatcgcc gtggcggactt ggccatccac ctggtcagcc ccatggcac ccgctccacc   | 1200<br>1260<br>1320<br>1380<br>1440<br>1500<br>1560 |
| <br><br>ctgctggcag ccaggccaca tgactactcc gcagatgggt ttaatgactg ggccttcatt<br>acaactcatt cctggatga ggatccctt ggcgagtggg tcctagagat tgaaaacacc<br>agcgaagcca acaactatgg gacgctgacc aagttcaccc tcgtactcta tggcaccggcc<br>cctgaggggc tgccgttacc tccagaaaggc agtggtgc agacccctac gtccagttag<br>gcctgtgtgg tgtgcgagga aggcttctcc ctgcaccaga agagctgtgt ccagcactgc<br>cctccaggct tcgccccca agtcctcgat acgcactata gcaccgagaa tgacgtggag<br>accatccggg ccagcgtctg cggccctgc cacgcctcat gtgccacatg ccagggcccg | 1620<br>1680<br>1740<br>1800<br>1860<br>1920<br>1980 |
| <br><br>gccctgacag actgcctcag ctggcccccagc cacgcctcct tggaccctgt ggagcagact<br>tgctccggc aaagccagag cagccgagag tccccccac acgcggcgtc acctcggt<br>ccccccggagg tggaggcggg gcaacggctg cgggcaggcc tgctccctc acacccct<br>gaggtgggtgg cccgcctcag ctgcgccttc atcgtgttgc ttttcgttgc tgcgttgc<br>gtcctgcagc tgccgtctgg cttagttt cggggggta aggtgtacac catggaccgt<br>ggcctcatct cctacaaggg gctgccccctt gaaacgcgttcc agggaggatg cccgtctgac<br>tcagaagagg acgagggccg gggcgagagg accgccttta tcaaagacca gagcgcctc   | 2040<br>2100<br>2160<br>2220<br>2280<br>2340<br>2400 |
| <br><br>tgaacgcggc cgc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2413                                                 |
| <210> 65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| <211> 794                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                      |
| <212> PRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                      |
| <213> Homo sapiens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |

&lt;400&gt; 65

Met Glu Leu Arg Pro Trp Leu Leu Trp Val Val Ala Ala Thr Gly Thr

1 5 10 15

Leu Val Leu Leu Ala Ala Asp Ala Gln Gly Gln Lys Val Phe Thr Asn

20 25 30

Thr Trp Ala Val Arg Ile Pro Gly Gly Pro Ala Val Ala Asn Ser Val

35 40 45

Ala Arg Lys His Gly Phe Leu Asn Leu Gly Gln Ile Phe Gly Asp Tyr

50 55 60

Tyr His Phe Trp His Arg Gly Val Thr Lys Arg Ser Leu Ser Pro His

65 70 75 80

Arg Pro Arg His Ser Arg Leu Gln Arg Glu Pro Gln Val Gln Trp Leu

85 90 95

Glu Gln Gln Val Ala Lys Arg Arg Thr Lys Arg Asp Val Tyr Gln Glu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

His Gly Ile Val Val Ser Ile Leu Asp Asp Gly Ile Glu Lys Asn His

145 150 155 160

Pro Asp Leu Ala Gly Asn Tyr Asp Pro Gly Ala Ser Phe Asp Val Asn

165 170 175

Asp Gln Asp Pro Asp Pro Gln Pro Arg Tyr Thr Gln Met Asn Asp Asn

180 185 190

Arg His Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Val Ala Ala Val Ala Asn Asn

195 200 205

Gly Val Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ala Arg Ile Gly Gly Val

210 215 220

Arg Met Leu Asp Gly Glu Val Thr Asp Ala Val Glu Ala Arg Ser Leu

225 230 235 240

Gly Leu Asn Pro Asn His Ile His Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro

245 250 255

Glu Asp Asp Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro Ala Arg Leu Ala Glu Glu

260 265 270

Ala Phe Phe Arg Gly Val Ser Gln Gly Arg Gly Gly Leu Gly Ser Ile

275 280 285

Phe Val Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Glu His Asp Ser Cys Asn

290 295 300

Cys Asp Gly Tyr Thr Asn Ser Ile Tyr Thr Leu Ser Ile Ser Ser Ala

305 310 315 320

Thr Gln Phe Gly Asn Val Pro Trp Tyr Ser Glu Ala Cys Ser Ser Thr

325 330 335

Leu Ala Thr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Gln Asn Glu Lys Gln Ile Val

340 345 350

Thr Thr Asp Leu Arg Gln Lys Cys Thr Glu Ser His Thr Gly Thr Ser

355 360 365

Ala Ser Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Ile Ala Leu Thr Leu Glu Ala

370 375 380

Asn Lys Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Gln Thr

385 390 395 400

Ser Lys Pro Ala His Leu Asn Ala Asn Asp Trp Ala Thr Asn Gly Val

405 410 415

Gly Arg Lys Val Ser His Ser Tyr Gly Tyr Leu Leu Asp Ala Gly

420 425 430

Ala Met Val Ala Leu Ala Gln Asn Trp Thr Val Ala Pro Gln Arg

435 440 445

Lys Cys Ile Ile Asp Ile Leu Thr Glu Pro Lys Asp Ile Gly Lys Arg

450 455 460

Leu Glu Val Arg Lys Thr Val Thr Ala Cys Leu Gly Glu Pro Asn His

465 470 475 480

Ile Thr Arg Leu Glu His Ala Gln Ala Arg Leu Thr Leu Ser Tyr Asn

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 485 | 490 | 495 |
|-----|-----|-----|

Arg Arg Gly Asp Leu Ala Ile His Leu Val Ser Pro Met Gly Thr Arg

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 500 | 505 | 510 |
|-----|-----|-----|

Ser Thr Leu Leu Ala Ala Arg Pro His Asp Tyr Ser Ala Asp Gly Phe

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 515 | 520 | 525 |
|-----|-----|-----|

Asn Asp Trp Ala Phe Met Thr Thr His Ser Trp Asp Glu Asp Pro Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 530 | 535 | 540 |
|-----|-----|-----|

Gly Glu Trp Val Leu Glu Ile Glu Asn Thr Ser Glu Ala Asn Asn Tyr

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 545 | 550 | 555 | 560 |
|-----|-----|-----|-----|

Gly Thr Leu Thr Lys Phe Thr Leu Val Leu Tyr Gly Thr Ala Pro Glu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 565 | 570 | 575 |
|-----|-----|-----|

Gly Leu Pro Val Pro Pro Glu Ser Ser Gly Cys Lys Thr Leu Thr Ser

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 580 | 585 | 590 |
|-----|-----|-----|

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

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 595 | 600 | 605 |
|-----|-----|-----|

Ser Cys Val Gln His Cys Pro Pro Gly Phe Ala Pro Gln Val Leu Asp

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 610 | 615 | 620 |
|-----|-----|-----|

Thr His Tyr Ser Thr Glu Asn Asp Val Glu Thr Ile Arg Ala Ser Val

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 625 | 630 | 635 | 640 |
|-----|-----|-----|-----|

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

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 645 | 650 | 655 |
|-----|-----|-----|

Thr Asp Cys Leu Ser Cys Pro Ser His Ala Ser Leu Asp Pro Val Glu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 660 | 665 | 670 |
|-----|-----|-----|

Gln Thr Cys Ser Arg Gln Ser Gln Ser Ser Arg Glu Ser Pro Pro Gln

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 675 | 680 | 685 |
|-----|-----|-----|

Gln Gln Pro Pro Arg Leu Pro Pro Glu Val Glu Ala Gly Gln Arg Leu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 690 | 695 | 700 |
|-----|-----|-----|

Arg Ala Gly Leu Leu Pro Ser His Leu Pro Glu Val Val Ala Gly Leu

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 705 | 710 | 715 | 720 |
|-----|-----|-----|-----|

Ser Cys Ala Phe Ile Val Leu Val Phe Val Thr Val Phe Leu Val Leu

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 725 | 730 | 735 |
|-----|-----|-----|

Gln Leu Arg Ser Gly Phe Ser Phe Arg Gly Val Lys Val Tyr Thr Met

740 745 750

Asp Arg Gly Leu Ile Ser Tyr Lys Gly Leu Pro Pro Glu Ala Trp Gln

755 760 765

Glu Glu Cys Pro Ser Asp Ser Glu Glu Asp Glu Gly Arg Gly Glu Arg

770 775 780

Thr Ala Phe Ile Lys Asp Gln Ser Ala Leu

785 790

<210> 66

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-CTP-EPO

<400> 66

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Lys

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser

35 40 45

Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro

50 55 60

Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile

65 70 75 80

Leu Pro Gln Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu

85 90 95

Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys

100 105 110

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

115 120 125

Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Trp | Gln | Gly | Leu | Ala | Leu | Leu | Ser | Glu | Ala | Val | Leu | Arg | Gly |
| 145 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Ala | Leu | Leu | Val | Asn | Ser | Ser | Gln | Pro | Trp | Glu | Pro | Leu | Gln | Leu |
| 165 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| His | Val | Asp | Lys | Ala | Val | Ser | Gly | Leu | Arg | Ser | Leu | Thr | Thr | Leu | Leu |
| 180 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Ala | Leu | Gly | Ala | Gln | Lys | Glu | Ala | Ile | Ser | Pro | Pro | Asp | Ala | Ala |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 195 | 200 | 205 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Ala | Ala | Pro | Leu | Arg | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Thr | Phe | Arg | Lys | Leu |
| 210 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Arg | Val | Tyr | Ser | Asn | Phe | Leu | Arg | Gly | Lys | Leu | Lys | Leu | Tyr | Thr |
| 225 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Glu | Ala | Cys | Arg | Thr | Gly | Asp | Arg |     |     |     |     |     |     |     |
| 245 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 762

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-CTP-EPO

&lt;400&gt; 67

|            |            |            |            |             |             |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| atggcgtgc  | acgagtgtcc | tgcttggctg | tggctgctgc | tgaggctgtct | gtccctgcct  | 60  |
| ctggcctgc  | ctgtgctggg | cagcagcage | tctaaggccc | ctccacccag  | cctgcccagc  | 120 |
| ccttctagac | tgcctggccc | cagcgacacc | cccatcctgc | ctcagagcag  | cagcagcaag  | 180 |
| gccccaccac | catccctgcc | tagccccagc | agactgccag | gcccttccga  | tacccaatc   | 240 |
| ctgccccagg | cccctccag  | actgatctgc | gacagccggg | tgctggaaag  | ataacctgctg | 300 |
| gaagccaaag | aggccgagaa | catcaccacc | ggctgcggcc | agcactgcag  | cctgaacgag  | 360 |
| aatatcaccg | tgcctgacac | caaagtgaac | ttctacgcct | ggaagcggat  | ggaagtgggc  | 420 |

|            |            |            |            |             |             |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| cagcaggccg | tggaagtgtg | gcagggactg | gccctgctga | gchgaggccgt | gctgagagaga | 480 |
| caggccctgc | tggtaaacag | cagccagccc | tgggagcccc | tgcagctgca  | tgtggataag  | 540 |
| gccgtgtccg | gcctgcggag | cctgaccaca | ctgctgagag | ccctggcgc   | tcagaaagag  | 600 |
| gccccatctc | ccccatctc  | ccctgatgc  | ccctctgcc  | gcccctctga  | gaaccatcac  | 660 |

ttccggaagc tggccgggt gtacagcaac ttccctgcggg gcaagctgaa gctgtacacc 720  
 ggcgaggcct gccggaccgg cgatagataa gcttggcgcc cc 762  
 <210> 68  
 <211> 305  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; CTP-CTP-EPO-CTP-CTP

<400> 68  
 Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Lys  
 20 25 30  
 Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser  
 35 40 45  
 Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro  
 50 55 60

Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile  
 65 70 75 80  
 Leu Pro Gln Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu  
 85 90 95  
 Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys  
 100 105 110  
 Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys  
 115 120 125

Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val  
 130 135 140  
 Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly  
 145 150 155 160  
 Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu  
 165 170 175  
 His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu

|                                                                         |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 180                                                                     | 185 | 190 |
| <br>                                                                    |     |     |
| Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala         |     |     |
| 195                                                                     | 200 | 205 |
| Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu         |     |     |
| 210                                                                     | 215 | 220 |
| Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr         |     |     |
| 225                                                                     | 230 | 235 |
| Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro         |     |     |
| 245                                                                     | 250 | 255 |
| <br>                                                                    |     |     |
| Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr         |     |     |
| 260                                                                     | 265 | 270 |
| Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu         |     |     |
| 275                                                                     | 280 | 285 |
| Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro         |     |     |
| 290                                                                     | 295 | 300 |
| <br>                                                                    |     |     |
| Gln                                                                     |     |     |
| 305                                                                     |     |     |
| <210> 69                                                                |     |     |
| <211> 930                                                               |     |     |
| <212> DNA                                                               |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                               |     |     |
| <220><223> CTP-CTP-EPO-CTP-CTP                                          |     |     |
| <                                                                       |     |     |
| <br>                                                                    |     |     |
| 400> 69                                                                 |     |     |
| atggcggtgc acgagtgtcc tgcttggctg tggctgctgc tgaggcctgct gtcctgcct 60    |     |     |
| ctgggcctgc ctgtgctggg cagcagcagc tctaaggccc ctccacccag cctgcccagc 120   |     |     |
| ccttctagac tgcctggccc cagcgacacc cccatcctgc ctcagagcag cagcagcaag 180   |     |     |
| gccccaccac catcctgcc tagccccagc agactgccag gcccttccga tacccaatc 240     |     |     |
| ctgccccagg cccctccag actgatctgc gacagccggg tgctggaaag atacctgctg 300    |     |     |
| gaagccaaag aggccgagaa catcaccacc ggctgcccgg agcactgcag cctgaacgag 360   |     |     |
| aatatcaccg tgcccgacac caaagtgaac ttctacgcct ggaagcggat ggaagtggc 420    |     |     |
| <br>                                                                    |     |     |
| cagcaggccg tggaaagtgtg gcagggactg gccctgctga gcgaggccgt gctgagagaga 480 |     |     |

|                                                                   |                                  |     |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----|
| caggccctgc tggtaaacag cagccagecc                                  | tgggagcccc tgcagctgca tgtggataag | 540 |
| gccgtgtccg gcctcgaggag cctgaccaca ctgctgagag ccctggcgc tcagaaagag | 600                              |     |
| gccatctctc cccctgatgc cgccctgccc gccccttga gaaccatcac cgccgacacc  | 660                              |     |
| ttccggaagc tggtccgggt gtacagcaac ttccctgccc gcaagctgaa gctgtacacc | 720                              |     |
| ggcgaggcct gccggaccgg cgatagaagc agctccagca aggctccacc ccccagcctg | 780                              |     |
| ccatccccaa gtagactgcc cggccctt gacacaccta tccgtccaca gtccagcagc   | 840                              |     |

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| tccaaagctc cccaccatc cctccatcc ccatccagac tgcctggacc atccgacact | 900 |
| ccaattctgc cttagtaagc ttggcgcgcc                                | 930 |

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 295

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; APO-A1-CTP

&lt;400&gt; 70

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

1 5 10 15

Gln Ala Arg His Phe Trp Gln Gln Asp Glu Pro Pro Gln Ser Pro Trp

20 25 30

Asp Arg Val Lys Asp Leu Ala Thr Val Tyr Val Asp Val Leu Lys Asp

35 40 45

Ser Gly Arg Asp Tyr Val Ser Gln Phe Glu Gly Ser Ala Leu Gly Lys

50 55 60

Gln Leu Asn Leu Lys Leu Leu Asp Asn Trp Asp Ser Val Thr Ser Thr

65 70 75 80

Phe Ser Lys Leu Arg Glu Gln Leu Gly Pro Val Thr Gln Glu Phe Trp

85 90 95

Asp Asn Leu Glu Lys Glu Thr Glu Gly Leu Arg Gln Glu Met Ser Lys

100 105 110

Asp Leu Glu Glu Val Lys Ala Lys Val Gln Pro Tyr Leu Asp Asp Phe

115 120 125

Gln Lys Lys Trp Gln Glu Glu Met Glu Leu Tyr Arg Gln Lys Val Glu

130 135 140

Pro Leu Arg Ala Glu Leu Gln Glu Gly Ala Arg Gln Lys Leu His Glu  
 145 150 155 160

Leu Gln Glu Lys Leu Ser Pro Leu Gly Glu Glu Met Arg Asp Arg Ala  
 165 170 175

Arg Ala His Val Asp Ala Leu Arg Thr His Leu Ala Pro Tyr Ser Asp  
 180 185 190

Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Lys Glu Asn  
 195 200 205

Gly Gly Ala Arg Leu Ala Glu Tyr His Ala Lys Ala Thr Glu His Leu  
 210 215 220

Ser Thr Leu Ser Glu Lys Ala Lys Pro Ala Leu Glu Asp Leu Arg Gln  
 225 230 235 240

Gly Leu Leu Pro Val Leu Glu Ser Phe Lys Val Ser Phe Leu Ser Ala  
 245 250 255

Leu Glu Glu Tyr Thr Lys Leu Asn Thr Gln Ser Ser Ser Lys  
 260 265 270

Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser  
 275 280 285

Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln

290 295

<210> 71

<211> 911

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> APO-A1-CTP

<400> 71

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| atgaaggccg ccgtgctgac cctggccgtg ctgttctga ccggctctca ggcccgac   | 60  |
| ttctggcagc aggacgagcc tccccagtcc ccctggaca gagtgaagga cctggccacc | 120 |
| gtgtacgtgg acgtgctgaa ggactccggc agagactacg tgtcccagt cgagggctct | 180 |
| gccctggca agcagctgaa cctgaagctg ctggacaact gggactccgt gacccacc   | 240 |
| ttctccaagc tgcgcaaca gctggacact gtgaccagg aattctggaa caacctggaa  | 300 |

aaagagacag agggcctgag acaggaaatg tccaggacc tggaagaggt caaaggcaag 360  
 gtgcagccct acctggacga cttccagaag aaatggcagg aagagatgga actgtaccgg 420  
 cagaagggtgg aaccctgctg ggcgcgactg caggaaggcg ctagacagaa gctgcacgaa 480  
 ctgcaggaaa agctgtcccc cctggcggag gaaatgcggg acagagccag agcccacgtg 540  
 gacgccctga gaacccacct ggcccccatac tctgacgagc tgccgcagag gctggccccc 600  
 agacttggaaag ccctgaaaga gaacggcggg gcccggctgg ccgagtacca cgctaaggct 660  
 accgagcacc tgtccaccct gtccgagaag gccaaaggccg cccttggaaaga tctgcggcag 720

ggcctgctgc ccgtgctgga atccttcaag gtgtcccttc tgtccgcct ggaagagtac 780  
 accaagaagc tgaacaccca gtcctccagc tccaaaggccc ctccacccctc cctgccttagc 840  
 ccttagtagac tgcctggcc ctccgacacc cccatcctgc cccagtgtatg aggatccgcg 900  
 gccgcgagct c 911

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 323

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; APO-A1-CTP-CTP

&lt;400&gt; 72

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

1 5 10 15

Gln Ala Arg His Phe Trp Gln Gln Asp Glu Pro Pro Gln Ser Pro Trp

20 25 30

Asp Arg Val Lys Asp Leu Ala Thr Val Tyr Val Asp Val Leu Lys Asp

35 40 45

Ser Gly Arg Asp Tyr Val Ser Gln Phe Glu Gly Ser Ala Leu Gly Lys

50 55 60

Gln Leu Asn Leu Lys Leu Leu Asp Asn Trp Asp Ser Val Thr Ser Thr

65 70 75 80

Phe Ser Lys Leu Arg Glu Gln Leu Gly Pro Val Thr Gln Glu Phe Trp

85 90 95

Asp Asn Leu Glu Lys Glu Thr Glu Gly Leu Arg Gln Glu Met Ser Lys

100 105 110

Asp Leu Glu Glu Val Lys Ala Lys Val Gln Pro Tyr Leu Asp Asp Phe

115                    120                    125

Gln Lys Lys Trp Gln Glu Glu Met Glu Leu Tyr Arg Gln Lys Val Glu

130                    135                    140

Pro Leu Arg Ala Glu Leu Gln Glu Gly Ala Arg Gln Lys Leu His Glu

145                    150                    155                    160

Leu Gln Glu Lys Leu Ser Pro Leu Gly Glu Glu Met Arg Asp Arg Ala

165                    170                    175

Arg Ala His Val Asp Ala Leu Arg Thr His Leu Ala Pro Tyr Ser Asp

180                    185                    190

Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Lys Glu Asn

195                    200                    205

Gly Gly Ala Arg Leu Ala Glu Tyr His Ala Lys Ala Thr Glu His Leu

210                    215                    220

Ser Thr Leu Ser Glu Lys Ala Lys Pro Ala Leu Glu Asp Leu Arg Gln

225                    230                    235                    240

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

245                    250                    255

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

260                    265                    270

Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser

275                    280                    285

Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro

290                    295                    300

Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile

305                    310                    315                    320

Leu Pro Gln

<210> 73

<211> 995

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; APO-A1-CTP-CTP

&lt;400&gt; 73

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| atgaaggccg ccgtgctgac cctggccgtg ctgttctga ccggctctca ggcccggcac      | 60  |
| ttctggcagc aggacgagcc tccccagtc ccctggaca gagtgaagga cctggccacc       | 120 |
| gtgtacgtgg acgtgctgaa ggactccggc agagactacg tgtcccagtt cgagggtct      | 180 |
| gccctggca agcagctgaa cctgaagctg ctggacaact gggactccgt gacctccacc      | 240 |
| ttctccaagc tgcgcgaaca gctggacact gtgaccagg aattctggaa caacctggaa      | 300 |
| aaagagacag agggcctgag acaggaaatg tccaaggacc tggaaagaggt caaagccaag    | 360 |
| gtgcagccct acctggacga cttccagaag aaatggcagg aagagatgga actgtaccgg     | 420 |
| <br>                                                                  |     |
| cagaagggtgg aacccttgcg ggccgagctg caggaaggcg ctagacagaa gctgcacgaa    | 480 |
| ctgcaggaaa agctgtcccc cctggcagc gaaatgcggg acagagccag agcccacgtg      | 540 |
| gacccctga gaacccacct ggccccctac tctgacgagc tgcggcagag gctggccccc      | 600 |
| agacttggaaag ccctgtaaaga gaacggcggc gcccggctgg ccgagtagcca cgctaaggct | 660 |
| accgagcacc tgtccacccct gtccgagaag gccaagcccg ccctggaaaga tctgcggcag   | 720 |
| ggcctgtgc ccgtgctgga atccttcaag gtgtctttcc tgtccgtct ggaagagtac       | 780 |
| accaagaagc tgaacaccca gtccctccagg tccaaggccc ctccacccctc cctgcctagc   | 840 |
| <br>                                                                  |     |
| ccttagtagac tgccctggcc ctccgacaca ccaatctgc cacagagcag ctcccttaag     | 900 |
| gccccctctc catccctgcc atccccctcc cggctgcctg gcccctctga caccctatac     | 960 |
| ctgcctcagt gatgaaggc tggatccgag gccgc                                 | 995 |