



(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

(73) 특허권자

옵코 바이오로지스 리미티드

이스라엘 8211804 이스라엘 키르야트 가트 애쉬레
간 스트리트 16

(72) 발명자

헤르쉬코비츠 오렌

이스라엘 75256 리손 레지온 루팡 스트리트 10/17

바르-일란 아후바

이스라엘 76223 레호봇 하에고즈 스트리트 12/7

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 24 항

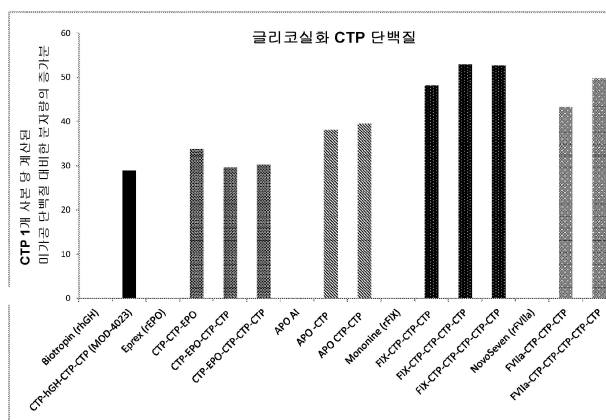
심사관 : 김정태

(54) 발명의 명칭 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들과 부착하여 폴리펩타이드들의 유체역학적 부피를 증가시키는 방법

(57) 요약

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

대표도



(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 정제 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 융모막 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. 단일클론 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 융모막 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 용모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 용모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 용모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드 (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 펩타이드 모방체들 (peptidomimetics) (전형적으로, 합성적으로 합성된 폴리펩타이드들), 뿐만 아니라 폴리펩타이드 유사체들인 펩토이드들 및 세미펩토이드들을 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 펩타이드들도 마찬가지로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 적어도 하나의 CTP 펩타이드는 관심 있는 폴리펩타이드들 또는 그의 단편들, 또는 본 명세서에서 제공된 관심 있는 펩타이드들과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 용어 "그의 단편"은 단백질 또는 폴리펩타이드를 기준으로 할 때 관심 있는 펩타이드들을 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 펩타이드들을 포함할 수 있다. 따라서, 용어들 단백질 또는 폴리펩타이드의 "그의 단편", 및 용어 "펩타이드"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 용모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드 (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 융모막 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 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 융모막 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 분자의 확산을 기초로 하여 분자 (예로, 단백질 분자)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 분자 질량을 가지는 두 가지 단백질들은 단백질의 전반적 입체형태를 기초로 하여 달라지는 유체역학적 크기들을 가질 수 있다.

[0016] 또 다른 구현예에서, 글리코실화의 유형은 O-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, O-글리코실화의 유형은 α-글리코시드 결합에 의해 단백질 사슬의 세린 (Ser) 또는 트레오닌 (Thr)과 GalNAc 부착이다. 또 다른 구현예에서, O-글리코실화의 유형은 단백질 사슬의 Ser 또는 Thr 잔기들과 N-아세틸글리코사민 (GlcNAc) 부착이다. 또 다른 구현예에서, O-글리코실화의 유형은 O-퓨코실화, O-만노실화, 코아 1 O-글리코실화, 코아 2 O-글리코실화 또는 O-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, O-글리코실화는 뮤신-유형 O-글리코실화이다. 또 다른 구현예에서, O-글리코실화는 세린, 트레오닌, 타이로신, 하이드록시라이신, 또는 하이드록시프롤린 측쇄들의 하이드록시 산소에 부착된 O-결합된 글리칸들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, O-글리코실화는 갈락토스 및/또는 시알산의 첨가에 의해 진행되고, 다른 구현예들에서 O-글리코실화 이후에 관심 있는 단백질 분자에 적어도 하나의 갈락토스 분자가 첨가되고/거나, 적어도 하나의 시알산 분자가 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 3개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 3개의 시알산 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 5개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 5개의 시알산 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 10개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 20개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 21개 내지 30개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 31개 내지 40개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 41개 내지 50개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 51개 내지 60개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 61개 내지 70개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 약 1개 내지 10개의 시알산 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 첨가된 각각의 갈락토스 분자당 2개의 시알산 분자들이 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 CTP 당 약 1개 내지 5개의 갈락토스 분자들이 첨가된다. 또 다

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 펩타이드 (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 증가분을 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 증가분을 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 조합들은 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 정제 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 펩타이드들이 N- 또는 C-말단 둘 중 하나 위에 일렬로 부착되거나 N- 및 C-말단 둘 다와 무작위로 부착된다. 또한 글리코실화 또는 비-글리코실화 CTP 펩타이드들의 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 펩타이드와 한 가지 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드의 결합을 말한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 결합은 본 명세서에서 제공된 적어도 하나의 CTP 펩타이드와 관심 있는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드의 결합을 말한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 결합은 본 명세서에서 제공된 1개 내지 10개의 CTP 펩타이드들과 관심 있는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드의 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 펩타이드 (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 입수가능한 프로테오믹 소프트웨어를 사용하여 결정된다. 이러한 소프트웨어는 이에 제한되는 것은 아니지만, ExPASy 포털, 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 90.0 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 펩타이드들의 연속적 첨가들이 예기치 못하게도 CTP 펩타이드의 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 펩타이드를 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 펩타이드를 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 부착하는 단계를 포함하고, 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 적어도 하나의 CTP 펩타이드를 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 부착시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 펩타이드가 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 5개의 CTP 펩타이드들이 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 15개의 CTP 펩타이드들이 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 1개 내지 20개의 CTP 펩타이드들이 상기 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 펩타이드는 글리코실화된다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 CTP 펩타이드는 비-글리코실화 CTP 펩타이드이다.
- [0034] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편 또는 관심 있는 펩타이드의 생물학적 활성, 혈청 반감기, 생체유효성, 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 kDa을 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 펩타이드들과 부착하여 변형시키는 단계에 해당한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편과 부착된 3개의 글리코실화 CTP 펩타이드 중에서, 1개의 글리코실화 CTP 펩타이드는 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 N-말단과 부착된 한편, 2개의 글리코실화 CTP 펩타이드는 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 펩타이드들을 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 융모막 생식샘 자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드 (CTP)를 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단과 부착하는 단계를 포함하고, 적어도 하나의 비-글리코실화 CTP 펩타이드를 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 대해 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 펩타이드가 부착된 폴리펩타이드는 에리트로포이에틴 (EPO), 인간 성장 호르몬 (hGH), 아포지질단백질-A1 (APO-A1), 인자 IIa (FIIa) 인자 IX (FIX), 인자 VIIa (FVIIa), 또는 옥신토모 툴린 (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 대해 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 펩타이드들의 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 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 120 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 3개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 160 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 4개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 hGH에 약 5개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부

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

[0047]

한 가지 구현예에서, EPO의 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 EPO에 2개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 120 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 3개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 160 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 4개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 5개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 168 내지 240 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 6개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 196 내지 280 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 7개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 224 내지 320 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 8개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 252 내지 360 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 9개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 280 내지 400 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 10개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다.

[0048]

한 가지 구현예에서, APO-A1의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 APO-A1와 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 APO-A1에 2개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 84 내지 120 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 3개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 내지 160 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 4개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 140 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 5개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 168 내지 240 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 6개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 196 내지 280 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 7개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 224 내지 320 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 8개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 252 내지 360 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 9개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 280 내지 400 kDa으로 증가시키는 단계는 APO-A1에 10개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다.

[0049]

한 가지 구현예에서, FIX의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 FIX와 비교 시 폴리펩타이드 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 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 144 내지 159 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 3개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 192 내지 212 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 4개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 240 내지 265 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 5개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 288 내지 318 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 6개

의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 336 내지 371 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 7개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 384 내지 424 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 8개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 432 내지 530 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 9개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 480 내지 530 kDa으로 증가시키는 단계는 FIX에 10개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다.

[0050]

한 가지 구현예에서, FVIIa의 열형 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 FVIIa와 비교 시 폴리펩타이드 또는 그 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 43 내지 50 kDa으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 86 내지 100 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 2개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 129 내지 150 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 3개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 172 내지 200 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 4개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 215 내지 250 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 5개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 258 내지 300 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 6개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 301 내지 350 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 7개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 344 내지 400 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 8개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 387 내지 450 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 9개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 430 내지 500 kDa으로 증가시키는 단계는 FVIIa에 10개의 글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다.

[0051]

한 가지 구현예에서, hGH의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 hGH와 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 8 kDa로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 16 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 2개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 24 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 3개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 32 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 4개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 40 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 5개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 48 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 6개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 56 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 7개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 64 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 8개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 72 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 9개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 80 kDa로 증가시키는 단계는 hGH에 10개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다.

[0052]

한 가지 구현예에서, EPO의 혈청 반감기 또는 생물학적 활성을 증가시키는 방법으로서, 미변형된 EPO와 비교 시 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 유체역학적 크기 또는 부피를 약 16 kDa으로 증가시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 32 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 2개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 48 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 3개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 16 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 4개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 80 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 5개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 96 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 6개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 112 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 7개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현예에서, 유체역학적 크기 또는 부피를 약 128 kDa으로 증가시키는 단계는 EPO에 8개의 비-글리코실화 CTP 펩타이드들을 부착하여 달성된다. 또 다른 구현

- [0056] 한 가지 구현예에서, 유체역학적 부피는 생물학적 시료에서 관심 있는 단백질의 정제 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), 림프, 또는 혈청들이다.
- [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 펩타이드", "카복시 말단 펩타이드" 및 "CTP 서열"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 카복시 말단 펩타이드는 전장의 CTP이다. 또 다른 구현예에서, 카복시 말단 펩타이드는 절단된 CTP이다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적 구현예를 나타낸다.
- [0060] 또 다른 구현예에서, 신호 펩타이드는 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 펩타이드 결합이다. 또 다른 구현예에서, 융합된 단백질은 CTP-변형된 폴리펩타이드를 형성한다. 한 가지 구현예에서 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 유체역학적 부피를 증가시키는 방법은 폴리펩타이드 또는 그들의 단편들의 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 구현예에서, CTP는 폴리펩타이드 또는 그들의 단편들과 화학적으로 결합된다.
- [0062] 한 가지 구현예에서, CTP-변형된 폴리펩타이드는 펩타이드의 N-(아미노) 또는 C-(카복시) 말단과 부착된 50개 이하의 아미노산들 및 적어도 하나의 용모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드를 포함하는 펩타이드를 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: DPRFQDSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPIL (서열번호 1)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열은: SSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (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 펩타이드 (CTP) 펩타이드는 인간 용모막 생식샘자극 호르몬의 아미노산 112번부터 145번까지의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 CTP 서열은 서열번호 2에 개시된 바와 같이 인간 용모막 생식샘자극 호르몬의 아미노산 118번부터 145번까지의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열은 또한 인간 용모막 생식샘자극 호르몬의 112번 내지 118번 사이의 임의의 자리로부터 시작하고 145번에서 종결한다. 또 다른 구현예에서, CTP 서열 펩타이드는 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): SSSSKAPPSLP를 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 아미노산들을 포함한다.

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 결합이다.

[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 펩타이드들의 변형들은 이에 제한되는 것은 아니지만 C-말단 변형, 이에 제한되는 것은 아니지만 $\text{CH}_2\text{-NH}$, $\text{CH}_2\text{-S}$, $\text{CH}_2\text{-S=O}$, O=C-NH , $\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, S=C-NH , CH=CH 또는 CF=CH 를 포함하는 폴리펩타이드 결합 변형, 골격 변형, 및 잔기 변형을 포함한다. 펩타이드 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 ($\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 에스테르 결합들 ($\text{-C(R)H-C-O-O-C(R)-N-}$)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 케토메틸렌 결합들 ($\text{-CO-CH}_2\text{-}$)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 α -아자 결합들 (-NH-N(R)-CO-), 여기에서 R은 임의의 알킬 예로 메틸, 카바 결합들 ($\text{-CH}_2\text{-NH-}$)에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 결합들은 하이드록시에틸렌 결합들 ($\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$)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 ($\text{-N(R)-CH}_2\text{-CO-}$), 여기에서 R은 자연적으로 탄소 원자 위에 제시되는 "정상적인" 측쇄이고, 이에 의해 치환된다. 또 다른 구현예에서, 이들 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 페닐글리신, TIC, 나프

틸레나닌 (naphthylelanine, Nol), Phe의 고리-메틸화 유도체들, Phe의 할로젠화 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 *생체내*에서 번역후 변형되는 20개의 자연적으로 생기는 아미노산; 및 이에 제한되는 것은 아니지만 2-아미노 지방산 (2-amino adipic acid), 하이드록시라이신, 이소테스모신, 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 펩타이드들은 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 펩타이드를 포함하는 펩타이드를 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 펩타이드를 포함하는 펩타이드를 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 펩타이드를 포함하는 펩타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 30개, 20개, 또는 10개 이하의 아미노산들을 포함하는 펩타이드를 포함한다. 한 가지 구현예에서, 50개 이하의 아미노산들을 포함하는 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 본 명세서에서 제공된 펩타이드들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 50개 이하의 아미노산을 포함하는 펩타이드는 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 폴

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 L나트륨이노인자이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 아드헤진이다. 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 펩타이드이다. 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 펩타이드 또는 단백질이다.

[0086] 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 N-말단 위에 부착된 적어도 하나의 CTP 아미노산 펩타이드 및/또는 C-말단 위에 부착된 적어도 하나의 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 다음의 목록으로부터 선택된다: 알부틴/알부민, 액티바제 알티플라제/tPA, 아데노신 탈아미나제, 면역글로불린, 글루코세레브로시다제, 루킨-사그라모스틴/GM-CSF, G-CSF, 베폴글로불린-S/IgG, 프로루킨 알데스루킨, DNase, 인자 VIII, 헬리제이트, L-아스파라기나제, WinRho SDF Rh I, 레타바제 레타플라제/tPA, 인자 IX, FSH, 글로불린, 피브린, 인터루킨-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 펩타이드를 또한 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 성장호르몬이다. 또 다른 구현예에서, 성장호르몬은 신호 펩타이드도 역시 포함한다. 또 다른 구현예에서, 발현 및 분비 이후에, 신호 펩타이드는 전구체 조각된 펩타이드들/폴리펩타이드들로부터 절단되어 성숙한 조각된 펩타이드들/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 펩타이드를 추가적으로 가지는 성장호르몬을 제공한다: MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA (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 정제 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 입수가능하다. 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 펩타이드를 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 슈퍼패밀리의 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] MATGSRSTLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSCLFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKMDKVFETFLRIVQCRSVEGSCGF (서열번호 5).

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

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

[0096] MATGSRSTLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKVQKYSFLQNPQTSCLFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKMDKVFETFLRIVQCRSVEGSCGF (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 진뱅크

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] MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDNTSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKQVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 9).

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

[0102] MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDNTSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKQVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 10).

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

[0104] MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDNTSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKQVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 11).

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

[0106] MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPFPPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDNTSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKQVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (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] MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDNTSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKQVETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 13).

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

[0110] MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSASSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDNTSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKQVETFLRIVQCRSVEGSCG (서열번호 14).

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

[0112] tctagaggacatggccaccggcagcaggaccagcctgctgctggccttcggcctgctgtgcctgccatggctgcaggagggcagcgccagctcttcttctaa ggctccacccccatctctgcccagccccagcagactgccgggccccagcgacacacccatcttgcgccagttccccacatccccctgagcaggctgttcga caacgccatgctgagggctcacaggctgcaccagctggcctttgacacctaccaggagtctgaggaagcctacatcccaaggagcagaagtacagcttctt gcagaacccccagacctcctgtgcttcagcgagagcatccccccccagcaacagagaggagaccagcagaagagcaacctggagctgctgaggatctc cctgtgctgatccagagctggctggagccctgagcttctgagaagcgtgttcgccaacagcctggtgtacggcgccagcgacagcaacgtgtacgacct gctgaaggacctggaggaggcatccagacctgatgggcccgtggaggacggcagccccaggaccggccagatcttcaagcagacctacagcaagttcga caccaacagccacaacgacgacgccctgctgaagaactacggctgctgtactgcttcagaagagcatggacaaggtggagaccttctgaggatcgtgca gtgcagaagcgtggaggcgagctgcccgttcagctccagcagcaagggccccccccgagcctgcctccccaaagcaggctgcctgggcccctccgacacacc aatcctgcctcagtgatgaaggtctggatgcccgc (서열번호 15).

- [0113] 또 다른 구현예에서, CTP-hGH-CTP-CTP를 가지는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 다음의 핵산 서열을 포함한다:
- [0114] tctagaggacatggccaccggcagcaggaccagcctgctgctggccttcggcctgctgtgctgccatggctgcaggagggcagcgccagctcttcttcttaa
ggctccacccccatctctgcccagcccagcagactgccgggccccagcgacacacccattctgccccagttccccaccatccccctgagcaggctgttcga
caacgccatgctgagggctcacaggctgcaccagctggcctttgacacctaccaggagttcgaggaagcctacatccccaaggagcagaagtacagcttctc
gcagaacccccagacctccctgtgcttcagcgagagcatccccacccccagcaacagagaggagaccagcagaagagcaacctggagctgctgaggatctc
cctgctgctgatccagagctggctggagcccgtgcagttcctgagaagcgtgttcgccaacagcctggtgtacggcgccagcgacagcaacgtgtacgacct
gctgaaggacctggaggagggtatccagacctgatggcgccgtggaggacggcagccccaggaccggccagatcttcaagcagacctacagcaagttcga
caccaacagccacaacgacgacgccctgctgaagaactacgggtgctgtactgcttcagaaaggacatggacaaggtggagaccttctgaggatcgtgca
gtgcagaagcgtggagggcagctgcggcttcagctccagcagcaaggccctccccgagcctgcctccccaaagcaggtgcctgggcccctccgacacacc
aatctgccacagagcagctcctctaaggcccctcctccatcctgccatccccctcccggctgctgcccctctgacacccctatcctgcctcagtgtatg
aaggtctggatgcgccgc (서열번호 16).
- [0115] 또 다른 구현예에서, CTP-hGH-CTP-CTP를 가지는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 다음의 핵산 서열을 포함한다:
- [0116] tctagaggacatggccaccggcagcaggaccagcctgctgctggccttcggcctgctgtgctgccatggctgcaggagggcagcgccagctcttcttcttaa
ggctccacccccagcctgccttccccaccatccccctgagcaggctgttcgacaacgccatgctgagggctcacaggctgcaccagctggcctttgacac
ctaccaggagttcgaggaagcctacatccccaaggagcagaagtacagcttctgagaacccccagacctccctgtgcttcagcgagagcatccccacccc
cagcaacagagaggagaccagcagaagagcaacctggagctgctgaggatctccctgctgctgatccagagctggctggagcccgtgcagttcctgagaag
cgtgttcgccaacagcctggtgtacggcgccagcgacagcaacgtgtacgacctgctgaaggacctggaggagggtatccagacctgatggcgccgtgga
ggacggcagccccaggaccggccagatcttcaagcagacctacagcaagttcgacaccaacagccacaacgacgacgccctgctgaagaactacgggtgct
gtactgcttcagaaaggacatggacaaggtggagaccttctgaggatcgtgcagtcagaagcgtggagggcagctgcggcttcagctccagcagcaaggc
ccctccccgagcctgcctccccaaagcagctgcctgggcccctccgacacaccaatcctgccacagagcagctcctctaaggcccctcctccatcctgcc
atccccctcccggctgctgcccctctgacacccctatcctgcctcagtgtatgaaggtctggatgcgccgc (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 펩타이드는 옥신토모둘린이다. 또 다른 구현예에서, 옥신토모둘린 (OXM)은 다음의 아미노산 (AA)서열을 포함한다: HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNIA (서열번호

18). 또 다른 구현예에서, OXM은 서열번호 18의 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 구현예에서, OXM은 CAS 번호 제 62340-29-8호에 나타난 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 펩타이드의 생물학적 민감기를 연장하도록 가지는 능력을 말한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 단백질, 펩타이드 또는 상동체의 생물학적 민감기 ($T_{1/2}$)는 단백질, 펩타이드 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 펩타이드를 포함하는 옥신토모듈린의 아미노산 서열을 말한다.

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

[0125] 또 다른 구현예에서, "신호 서열" 및 "신호 펩타이드"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, "서열"은 폴리뉴클레오타이드 분자를 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 펩타이드는 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 결정

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 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 추가적인 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 19에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 서열번호 19에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0129] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDRSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQ (서열번호 19).
- [0130] 또 다른 구현예에서, EPO 펩타이드는 빈혈의 치료를 위해 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 추가적인 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가진다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 20에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0131] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDRSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQ (서열번호 20).
- [0132] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 21에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0133] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDRSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQ (서열번호 21).
- [0134] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 22에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0135] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR (서열번호 22).
- [0136] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 23에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0137] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR (서열번호 23).
- [0138] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 적어도 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 추가적으로 가지는 서열번호 24에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0139] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDRSSSSKAPPSLPSPSRLPGSDTPILPQ (서열번호 24).
- [0140] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 서열번호 25에 개시된 EPO 펩타이드를 제공한다:
- [0141] MGVECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR (서열번호 25).
- [0142] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 펩타이드 및 C-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 펩타이드를 가지는 EPO 펩타이드를 인코딩하는 서열번호 26에 개시된 핵산을 제공한다: tctagaggtc atcatggggg tgcacgaatg tctcgctgg ctgtggcttc tctgtccttc tgtcgctc cctctgggcc tccagtcct gggctcctct tctcaaagg cccctcccc gagcctcca agtccatccc gactccggg gccctcggac accccaatat taccacaagc cccaccacgc ctcctctgtg acagccgagt cctggagagg tacctcttgg aggccaagga ggccgagaat atcacgacgg gctgtgctga acactgcagc

ttgaatgaga atatcactgt cccagacacc aaagttaatt tctatgcctg gaagaggatg gaggtcgggc agcaggccgt agaagtctgg
cagggcctgg ccctgctgtc ggaagctgtc ctgcggggcc aggcctgtt ggtcaactct tcccagccgt gggagcccct gcagctgcat
gtggataaag ccgtcagtgg ccttcgcagc ctcaccactc tgcctcgggc tctgggagcc cagaaggaag ccatctcccc tccagatgag
gcctcagctg ctccactccg aacaatcact gctgacactt tccgaaaact ctcccgagtc tactccaatt tccctccggg aaagctgaag
ctgtacacag gggaggccctg caggacaggg gacagatcct ctctctcaaa ggccctcccc ccgagccttc caagtccatc ccgactcccc
gggcccctcg acacaccaat cctgccacag agcagctcct ctaaggccccctctccatcc ctgccatccc cctcccggct gcctggcccc
tctgacaccc ctatcctgcc tcagtatga aggtctcttg gatecgggc cgc (서열번호 26). 또 다른 구현예에서, 본 발명의
방법들은 N-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 펩타이드들을 가지는 서열번호 66에 개시된 EPO 펩타이드를 포함하는
아미노산 서열을 제공한다:
MGVHECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQAPPRILCDSRVLERYLLEA
KEAENITGCAEHCSLNNITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAIS
PDAASAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLKLYTGEACRTGDR (서열번호 66).

[0143] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법들은 N-말단 위에 2개의 CTP 아미노산 펩타이드들을 가지는 EPO 펩타이드를
인코딩하는 서열번호 67에 개시된 핵산 서열을 제공한다:
ATGGGCGTGACGAGTGCTGCTTGCTGTGGCTGCTGCTGAGCCTGCTGTCCCTGCCTCTGGGCTGCCTGTGCTGGGCAGCAGCAGCTCTAAGGCCCT
CCACCCAGCCTGCCAGCCCTTCTAGACTGCCTGGCCCCAGCGACACCCCATCCTGCCTCAGAGCAGCAGCAAGGCCACCACCATCCCTGCCTAGC
CCCAGCAGACTGCCAGGCCCTCCGATACCCCAATCCTGCCCCAGGCCCTCCAGACTGATCTGCGACAGCCGGGTGCTGAAAGATACCTGCTGGAAGCC
AAAGAGGCCGAGAACATCACCACCGGCTGCGCCGAGCACTGCAGCCTGAACGAGAATATCACCCTGCCGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCTGGAAGCGG
ATGGAAGTGGGCCAGCAGCCGTGGAAGTGTGGCAGGACTGGCCCTGCTGAGCGAGGCCGTGCTGAGAGGACAGGCCCTGCTGGTGAACAGCAGCCAGCCC
TGGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTGTCCGGCTGCGGAGCCTGACCACACTGCTGAGAGCCCTGGGCGCTCAGAAAGAGGCCATCTCTCCC
CCTGATGCCGCTCTGCCGCCCTCTGAGAACCATCACCGCCGACACCTTCCGGAAGCTGTTCGGGTGTACAGCAACTTCTGCGGGGCAAGCTGAAGCTG
TACACCGGCGAGGCTGCCGACCGCGATAGATAAGCTTGGCGGCC (서열번호 67).

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

[0145] MGVHECPAWLWLLSLLSLPLGLPVLGSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQAPPRILCDSRVLERYLLEA
KEAENITGCAEHCSLNNITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTLLRALGAQKEAIS
PDAASAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLLKLYTGEACRTGDRSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ
(서열번호 68).

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

[0147] ATGGGCGTGACGAGTGCTGCTTGCTGTGGCTGCTGCTGAGCCTGCTGTCCCTGCCTCTGGGCTGCCTGTGCTGGGCAGCAGCAGCTCTAAGGCCCT
CCACCCAGCCTGCCAGCCCTTCTAGACTGCCTGGCCCCAGCGACACCCCATCCTGCCTCAGAGCAGCAGCAAGGCCACCACCATCCCTGCCTAGC
CCCAGCAGACTGCCAGGCCCTCCGATACCCCAATCCTGCCCCAGGCCCTCCAGACTGATCTGCGACAGCCGGGTGCTGAAAGATACCTGCTGGAAGCC
AAAGAGGCCGAGAACATCACCACCGGCTGCGCCGAGCACTGCAGCCTGAACGAGAATATCACCCTGCCGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCTGGAAGCGG
ATGGAAGTGGGCCAGCAGCCGTGGAAGTGTGGCAGGACTGGCCCTGCTGAGCGAGGCCGTGCTGAGAGGACAGGCCCTGCTGGTGAACAGCAGCCAGCCC
TGGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTGTCCGGCTGCGGAGCCTGACCACACTGCTGAGAGCCCTGGGCGCTCAGAAAGAGGCCATCTCTCCC
CCTGATGCCGCTCTGCCGCCCTCTGAGAACCATCACCGCCGACACCTTCCGGAAGCTGTTCGGGTGTACAGCAACTTCTGCGGGGCAAGCTGAAGCTG
TACACCGGCGAGGCTGCCGACCGCGATAGAAGCAGCTCCAGCAAGCTCCACCCCGAGCCTGCCATCCCCAAGTAGACTGCCCGGGCCCTGACACA
CCTATCTGCGACAGTCCAGCAGCTCCAAGCTCCCCACCATCCCTCCATCCCCATCCAGACTGCCTGGACCATCCGACACTCCAATTCTGCCTCAGTAA
GCTTGGCGGCC (서열번호 69).

[0148] 한 가지 구현예에서, "인터페론"은 포유동물의 인터페론 폴리펩타이드 유형 I을 말한다. 한 가지 구현예에서,
"인터페론"은 포유동물의 인터페론 폴리펩타이드 유형 II를 말한다. 일정 구현예들에서, 당업자들에게 알려진
바와 같은 추가적인 적합한 인터페론 폴리펩타이드들이 사용된다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 알파-인터페
론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 베타-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은
감마-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 오메가-인터페론이다. 일정 구현예들에서, 인터페론은 아중
인터페론이다. 한 가지 구현예에서, 아중 인터페론 (IFN)은 IFN- α 2a이다. 한 가지 구현예에서, 아중 인터페론
(IFN)은 IFN- α 2b이다. 한 가지 구현예에서, 아중 인터페론 (IFN)은 IFN- β 1a이다. 한 가지 구현예에서, 아중
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, $\alpha 1$	NP_076918.1
인터페론, $\alpha 10$	NP_002162.1
인터페론, $\alpha 13$	NP_008831.2
인터페론, $\alpha 14$	NP_002163.1
인터페론, $\alpha 16$	NP_002164.1
인터페론, $\alpha 17$	NP_067091.1
인터페론, $\alpha 2$	NP_000596.2
인터페론, $\alpha 21$	NP_002166.1
인터페론, $\alpha 4$	NP_066546.1
인터페론, $\alpha 5$	NP_002160.1
인터페론, $\alpha 6$	NP_066282.1
인터페론, $\alpha 7$	NP_066401.2
인터페론, $\alpha 8$	NP_002161.2
인터페론, 베타 전구체	NP_002167.1
인터페론, $\epsilon 1$	NP_795372.1
인터페론, γ	NP_000610.2
인터페론, ϵ	NP_064509.1
인터페론, $\Omega 1$	NP_002168.1

[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]

MTNKCLQLIALLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYLRLN (서열번호 27, 인간 인터페론- $\beta 1a$). 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 인간 인터페론 $\beta 1a$ (hIFN $\beta 1a$)의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 진뱅크 기탁번호 제 NP_002167.1에 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]

tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgctgtgcttcagcaccaccgcccctgagcatgagctacaacctgctgggcttctgca
gaggtccagcaacttccagtccagaagctgctgtggcagctgaacggcagctggaatactgctgaaggacaggatgaacttcgacatcccagaggaat
caagcagctgcagcagttccagaaggaggacgccgcccctgaccatctacagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccgg

ctggaacgagaccatcgtggagaacctgctggccaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaacctgctggaagagaagctggaaggaggacttcac
caggggcaagctgatgagcagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaggagtacgccactgcgcctggaccatcgt
gagggtggagatcctgaggaacttctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaactgatgagtcgcgggccgc (서열번호 28, 인간 인
터페론-β1a). 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 인간 인터페론
β1a (hIFN β1a)의 핵산 (NA) 분자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은
인터페론 (IFN) 펩타이드는 진뱅크 기탁번호 제 NM_002176호에 개시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산
(NA) 분자에 의해 인코딩된다.

[0157] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 서열번호 29에 개시된 아미노
산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 29는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:
TF*LQPF EFALAQVVGDTVRVNMNCKLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAA
LTIYEMLQNI FAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYIN
RLTGylRN (서열번호 29).

[0158] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드는 서열번호 30에 개시된 핵산
서열에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 30은 다음의 핵산 (NA) 서열을 포함한다:

[0159] acattctaactgcaacctttcgaagcctttgctctggcacaacaggttaggcgacactgttcgtgtgtcaacatgaccaacaagtgtctcctccaatt
gtctctcgtgtgtgtcttccactacagctctttccatgagctacaacttgcttggattcctacaagaagcagcaattttcagtgtcagaagctcctgtgg
caattgaatgggaggcttgaatactgcctcaaggacaggatgaactttgacatccctgaggagattagcagctgcagcagttccagaaggaggacgccga
ttgaccatctatgagatgctccagaacatcttgcattttcagacaagattcatctagcactggctggaatgagactattgttgagaacctcctggctaat
gtctatcatcagataaacatctgaagacagtcctggaagaaaaactggagaagaagatttcaccaggggaaaactcatgagcagctgcacctgaaaaga
tattatgggaggattctgcattacctgaaggccaaggagtacagtcactgtgcttgaccatagttagagtggaatcctaaggaactttacttcattaac
agacttacaggttacctccgaaactga (서열번호 30).

[0160] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 및 CTP 단위를
포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 및
C-말단과 부착된 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는
인터페론 (IFN) 펩타이드 및 C-말단과 부착된 적어도 하나의 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명
세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 및 N-말단과 부착된 CTP 단위를 포함한다.
또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 및 N-말단과 부
착된 적어도 하나의 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드
는 인터페론 (IFN) 펩타이드 및 C-말단과 부착된 CTP 단위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기
술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 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 같
은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드, N-말단과 부착된 적어도 1개의 CTP 단위 및 C-말단과 일렬로 부착
된 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페
론 (IFN) 펩타이드, 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) 펩타이드, N-말단과 부착
된 1개의 CTP 단위 및 C-말단과 부착된 적어도 2개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에
서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드, N-말단과 부착된 1개의 CTP 단위 및 C-말단과
일렬로 부착된 적어도 2개의 CTP 단위들을 포함한다.

[0161] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 및 적어도 3개
의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론
(IFN) 펩타이드 및 3개의 CTP 단위들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩
타이드는 서열번호 31에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열에 의해 인코딩되는 인터페론 (IFN) 펩
타이드 - CTP 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 31은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함
한다:

[0162] MTKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAA LTIYEMLQNI FAIFRQDSSSTGWNE
TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYINRLTGylRNSSSSKAPPPSLPSPSL
PGPSDTPILPQ (서열번호 31).

[0163] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드 - CTP를 포함하는 폴리펩타이드

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

[0164] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgctgtgcttcagcaccaccgcccctgagcatgagctacaacctgctgggcttctgca
gaggtccagcaacttccagtgccagaagctgctgtggcagctgaacggcaggtggaatactgctgaaggacaggatgaacttcgacatcccagaggaaat
caagcagctgcagcagttccagaaggaggacgccgcccctgacctctacagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccgg
ctggaacgagaccatcgtggagaacctgctggccaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaaccgtgctggaagagaagctgaaaaggaggacttcac
caggggcaagctgatgagcagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaggagtacagccactgcgctggaccatcgt
gaggggtggagatcctgaggaacttctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaacagctccagcagcaaggcccctccaccttcctgcccagtc
aagccgactccctgggcccctccgatacaccaattctgccacagtgatga (서열번호 32).

[0165] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 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) 펩타이드 - CTP ($\times 2$)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 33은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0166] MTNKCLLIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLNIFAIIRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYINRLTGYLNRNSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 33).

[0167] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드 - 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] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgctgtgcttcagcaccaccgcccctgagcatgagctacaacctgctgggcttctgca
gaggtccagcaacttccagtgccagaagctgctgtggcagctgaacggcaggtggaatactgctgaaggacaggatgaacttcgacatcccagaggaaat
caagcagctgcagcagttccagaaggaggacgccgcccctgacctctacagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccgg
ctggaacgagaccatcgtggagaacctgctggccaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaaccgtgctggaagagaagctgaaaaggaggacttcac
caggggcaagctgatgagcagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaggagtacagccactgcgctggaccatcgt
gaggggtggagatcctgaggaacttctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaacagctccagcagcaaggcccctccaccttcctgcccagtc
aagccgactccctgggcccctccgacacaccaatcctgccacagagcagctcctctaaggcccctcctccatcctgcccacccctcccggctgctggccc
ctctgacaccccctatcctgcctcagtgatgaaggtctggatccgcccgcgc (서열번호 34).

[0169] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드, 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) 펩타이드, 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) 펩타이드 - CTP ($\times 2$)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 35는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0170] MTNKCLLIALLLCFSTTALSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE
DAALTIYEMLNIFAIIRQDSSSTGWNENIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFY
FINRLTGYLNRNSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 35).

[0171] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드, 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] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgctgtgcttcagcaccaccgcccctgagcagcagcagctccaaggccccccccccag
cctgcccagccccagcagactgccaggccccagcgacacccccctcctgcccagatgagctacaacctgctgggcttctgagagggtccagcaacttcca
gtgccagaagctgctgtggcagctgaacggcaggtggaatactgctgaaggacaggatgaacttcgacatcccagaggaaatcaagcagctgcagcagtt
ccagaaggaggacgccgcccctgacctctacagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccggctggaacgagaccatcgt
ggagaacctgctggccaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaaccgtgctggaagagaagctgaaaaggaggacttcaccaggggcaagctgatgag
cagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaggagtacagccactgcgctggaccatcgtgaggggtggagatcctgag
gaacttctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaacagctccagcagcaaggcccctccaccttcctgcccagtcgaagccgactccctgggccc

ctccgacacaccaatcctgccacagagcagctcctctaaggccctcctccatccctgccatccccctcccggctgctggccctctgacaccctatcct
gcctcagtgatgaaggtctggatccgcgccgc (서열번호 36).

[0173] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드, 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 (×1) - 인터페론 (IFN) 펩타이드 (단편 1) - 인터페론 (IFN) 펩타이드 (단편 2)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 37은 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0174] MTKCLLQIALLLCFSTTALSSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE
DAALTIYEMLNQIFAIQRQSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFY
FINRLTGylRNSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEML
QNIFAIQRQSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGylR
N (서열번호 37).

[0175] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 인터페론 (IFN) 펩타이드, 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:

ctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatgcgcctgctgctgtgcttcagcaccaccgacctgagcagcag
cagctccaaggccccccccccagcctgccagccccagcaggctgccagccccagcgaccccccatcctgcccc
agatgagctacaacctgctgggcttctgcagaggtccagcaacttcagtgccagaaactgctgtggcagctgaac
ggcaggtggaatactgcctgaaggaccggatgaacttcgacatccccgaagagatcaagcagctgcagcagttcca
gaaaggagcgcgcctgaccatctacgagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagca
ccggctggaacgagaccatcgtggagaacctgctggccaacgtgtaccaccagatcaaccacctgaaaaccgtgctg
gaagagaagctggaaaaagaggacttcaccaggggcaagctgatgagcagcctgcacctgaagagggtactacggcag
aatcctgcactacctgaaggccaaagagtacgccactgcgcctggaccatcgtgagggtggagatcctgcggaact
tctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaacagctccagcagcaaggccccctccacctccctgccctcc
ccaagcagactgccccgaccctccgacacaccaattctgccacagatgtcctacaatctgctcggatttctgcagcg
ctcctccaactttcagtgtcagaagctcctctggcagctcaatggccgcctggaatatgtctgaaagacagaatga
atcttgacatcccagaggaaattaaacagctccagcagtttcagaaagaagatgctgctctcacaatctatgaaatg
ctccagaatatctttgcaatctttgccaggacagctcctccaccgggtggaatgagacaattgtcgagaatctgct
cgccaatgtctatcatcagatcaatcacctcaagacagtcctcgaagaaaaactcgaaaaagaagatttcacacgcg
gcaactgatgtcctcctgcacatgaagcgctactatggcgcatcctgcattatctgaaagctaagaatactcc
cactgtgcttggacaattgtgcgcgtcgagatcctgagaaactttatttcattaacgcctgacaggatacctgcg
caactgatgaaggtctggatgcggccgc (서열번호 38).

[0176] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 폴리펩타이드는 인터페론 (IFN) 펩타이드 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) 펩타이드 - CTP를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호 39는 다음의 아미노산 (AA) 서열을 포함한다:

[0178] MTKCLLQIALLLCFSTTALSSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE

DAALTIYEMLQNI FAIFRQDSSSTGWN ETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRN FY
FINRLTGYLRN* (서열번호 39).

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

[0180] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgctgtgcttcagcaccaccgcctgagcagcagcagctccaaggccccacccccag
cctgcccagccccagcagctgccaggccccagcgacccccatcctgcccgatgagctacaacctgctgggcttcctgcagaggtccagcaacttcca
gtgccagaaactgctgtggcagctgaacggcaggctggaatactgcctgaaggaccggatgaacttcgacatccccgaagagatcaagcagctgcagcagt
ccagaagaggagcggccctgacctctacgagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccggctggaacgagaccatcgt
ggagaacctgctggccaacctgtaccaccagatcaaccacctgaaaacctgctggaagagaagctggaaaaggaggacttcaccaggggcaagctgatgag
cagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaagagtacagccactgcgctggaccatcgtgagggtggagatcctgcg
gaacttctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaactgatgagtcgcgccgc (서열번호 40).

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

[0182] MTNKLLQIALLLCFSTTALSSSSSKAPPPSLPSPRLPGPSDTPILPQMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE
DAALTIYEMLQNI FAIFRQDSSSTGWN ETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRN FY
FINRLTGYLRNSSSSKAPPPSLPSPRLPGPSDTPILPQ* (서열번호 41).

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

[0184] tctagaggacatgaccaacaagtgcctgctgcagatcgccctgctgctgtgcttcagcaccaccgcctgagcagcagcagctccaaggccccacccccag
cctgcccagccccagcagactgccaggccccagcgacccccatcctgcccgatgagctacaacctgctgggcttcctgcagaggtccagcaacttcca
gtgccagaagctgctgtggcagctgaacggcaggctggaatactgcctgaaggacaggatgaacttcgacatcccagaggaaatcaagcagctgcagcagt
ccagaaggaggagcggccctgacctctacgagatgctgcagaacatcttcgcatcttcaggcaggacagcagcagcaccggctggaacgagaccatcgt
ggagaacctgctggccaacctgtaccaccagatcaaccacctgaaaacctgctggaagagaagctggaaaaggaggacttcaccaggggcaagctgatgag
cagcctgcacctgaagaggtactacggcagaatcctgcactacctgaaggccaaagagtacagccactgcgctggaccatcgtgagggtggagatcctgag
gaacttctacttcatcaacaggtgaccggctacctgaggaacagctccagcagcaaggccctccaccttcctgcccagctccaagccgactccctgggccc
ctccgatacaccaatctgccacagtgatgaaggtctggatgcgccgc (서열번호 42).

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

[0186] MSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNI FAIFRQDSSSTGWN ETIVENLLANVYHQINHLKTVL
EEKLEKEDFTRGKLMSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRN FYFINRLTGYLRN (서열번호 43).

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

[0188] 한 가지 구현예에서, "글루카곤-유사 펩타이드-1" (GLP-1)은 포유동물의 폴리펩타이드를 말한다. 한 가지 구현예에서, "글루카곤-유사 펩타이드-1" (GLP-1)은 인간 폴리펩타이드를 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 폴리펩타이드들은 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 펩타이드와 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 돕는 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 토끼들 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 DEPPQSPWDRVKDKATVYVDVLKDSGRDYVSQFEGSAGKGLNLKLLDNWDSVTSTFSKLREQLGPVTQEFWDNLEKETEGLRGEMSKDLEEVKAKVQPYLDDFQKKWQEEMELYRQKVEPLRAELQEGARQKLHELQEKLSPLGEEMRDRARAHVDALRTHLAPYSDELRLQRLAARLEALKENG GARLA EYHAKATEHLSTLSEKAKPALEDLRQGLLPVLESFKVSFLSALEEYTKKLNQ (서열번호 44) 또는 그의 상동체 또는 변이체이다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 방법들은 C-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 가지는 APO-A1 펩타이드를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다: MKA AVL TLA VLF LTGSQARHFWQDEPPQSPWDRVKDLATVYVDVLKDSGRDYVSQFEGSALGKQLNLKLLDNWDSVTSTFSKLREQLGPVTQEFWDNLEKETGLRQEMSKDLEEVKAKVQPYLDDFQKKWQEEMELYRQKVEPLRAELQEGARQKLHELQEKLSPLGEEMRDRARAHVDALRTHLAPYSDELRLQRLAARLEALKENG GARLA EYHAKATEHLSTLSEKAKPALEDLRQGLLPVLESFKVSFLSALEEYTKKLNQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGSPDTPILPQ (서열번호 70).
- [0195] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 APO-A1 펩타이드 및 C-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 인코딩하는 서열번호 71에 개시된 핵산 서열을 제공한다:
- [0196] ATGAAGGCCGCGTGCTGACCTGGCCGTGCTGTTTCTGACCGGCTCTCAGGCCGGCACCTTCTGGCAGCAGGACGAGCCTCCCCAGTCCCCCTGGGACAGAGTGAAGGACCTGGCCACCGTGTAAGTGGACGTGCTGAAGGACTCCGGCAGAGACTACGTGTCAGGCTGTCGCCCTGGGCAAGCAGCTGAACCTGAAGCTGCTGGACAACCTGGGACTCCGTGACCTCCACCTTCTCAAGCTGCGGAACAGCTGGGACCTGTGACCCAGGAATTCTGGGACAACCTGGAAAAAGAGACAGAGGGCTGAGACAGGAAATGTCCAAGGACCTGGAAGAGGTCAAAGCCAAGGTGCGAGCCCTACCTGGACGACTTCCAGAAGAAATGGCAGGAAGAGATG

GAACTGTACCGGCAGAAGGTGGAACCCCTGCGGGCCGAGCTGCAGGAAGGCGCTAGACAGAAGCTGCACGAAGTGCAGGAAAAGCTGTCCCCCTGGGCGAG
GAAATGCGGGACAGAGCCAGAGCCACGTGGACGCCCTGAGAACCCACCTGGCCCCCTACTCTGACGAGCTGCGGCAGAGGCTGGCCGCCAGACTGGAAGCC
CTGAAAGAGAACGCGGAGCCCGGCTGGCCGAGTACCACGCTAAGGCTACCGAGCACCTGTCCACCTGTCCGAGAAGGCCAAGCCCGCCCTGGAAGATCTG
CGGACAGGCGCTGTGCGCGTGTGGAATCCTTCAAGGTGTCTTCTGTCCGCTCTGGAAGAGTACACCAAGAAGCTGAACACCCAGTCTCCAGCTCCAAG
GCCCCCTCCACCTCCCTGCTAGCCCTAGTAGACTGCCTGGGCCCTCCGACACCCCATCTGCCCCAGTGATGAGGATCCGCGGCCGCGAGCTC (서열
번호 71).

[0197] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 방법들은 C-말단 위에 1개의 CTP 아미노산 펩타이드를 가지는 APO-A1 펩타이드
를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다:
MKA AVLTLAVLFLTG SQARHFWQDEPPQSPWDRVKDLATVYVDVLKDSGRDYVSQFEQSALGKQLNLKLLDNWDSVTSTFSKLREQLGPVTQEFWDNLEKE
TEGLRQEMSKDLEEVKAKVQPYLDDFQKKWQEEMELYRQKVEPLRAELQEGARQKLHELQEKLSPLGEEMRDRARAHVDALRTHLAPYSDELRLQRLAARLEA
LKENGARLAIEYHAKATEHLSTLSEKAKPALEDLRQGLLPVLESFKVSFLSALEEYTKKLNQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSL
PSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 72).

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

[0199] ATGAAGCGCCGCTGCTGACCCCTGGCCGTGTGTTTCTGACCGCTCTCAGGCCCGCAGTCTTGGCAGCAGGACGAGCTCCCCAGTCCCCCTGGGACAGA
GTGAAGGACCTGGCCACCGTGTACGTGGACGTGCTGAAGGACTCCGGCAGAGACTACGTGTCCAGTTCGAGGGCTCTGCCCTGGGCAAGCAGCTGAACCTG
AAGCTGCTGGACAACCTGGGACTCCGTGACCTCCACCTTCTCCAAGCTGCGGAACAGCTGGGACCTGTGACCCAGGAATTCTGGGACAACCTGAAAAAGAG
ACAGAGGGCTGAGACAGGAAATGTCCAAGGACCTGGAAGAGGTCAAAGCCAAGGTGCAGCCCTACCTGGACGACTTCCAGAAGAAATGGCAGGAAGAGATG
GAACTGTACCGGCAGAAGGTGGAACCCCTGCGGGCCGAGCTGCAGGAAGGCGCTAGACAGAAGCTGCACGAAGTGCAGGAAAAGCTGTCCCCCTGGGCGAG
GAAATGCGGGACAGAGCCAGAGCCACGTGGACGCCCTGAGAACCCACCTGGCCCCCTACTCTGACGAGCTGCGGCAGAGGCTGGCCGCCAGACTGGAAGCC
CTGAAAGAGAACGCGGAGCCCGGCTGGCCGAGTACCACGCTAAGGCTACCGAGCACCTGTCCACCTGTCCGAGAAGGCCAAGCCCGCCCTGGAAGATCTG
CGGACAGGCGCTGTGCGCGTGTGGAATCCTTCAAGGTGTCTTCTGTCCGCTCTGGAAGAGTACACCAAGAAGCTGAACACCCAGTCTCCAGCTCCAAG
GCCCCCTCCACCTCCCTGCTAGCCCTAGTAGACTGCCTGGGCCCTCCGACACCAATCCTGCCACAGAGCAGCTCCTTAAGGCCCTCCTCCATCCCTG
CCATCCCCCTCCCGGCTGCTGGCCCCCTGTGACACCCCTATCTGCCTCAGTGATGAAGGTCTGGATCCGCGGCCGC (서열번호 73).

[0200] 한 가지 구현예에서, 아포지질단백질 또는 그의 단편들의 기능적 동등물은 적어도 하나의 아미노산의 삽입, 치
환 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, 15개
부터 25까지의 보존적 아미노산 치환들, 25개부터 75까지의 보존적 아미노산 치환들, 75개부터 125까지의 보존
적 아미노산 치환들, 125개부터 175까지의 보존적 아미노산 치환들과 같다. 치환들은 선결정된 아미노산들의 임
의의 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 기
능성을 참조하여 확립된 바람직한 구현예의 하나에 따른다.

[0203] 본 명세서에서 제공된 서열들의 변이체들의 기능적 동등물들은 삽입들, 결실들 및 보존적 치환들을 포함하는 치
환들이 증가하면서 바람직한 선결정된 서열로부터 점진적으로 달라지는 아미노산 서열들을 나타낼 것으로 이해
될 것이다. 이러한 차이는 바람직한 선결정된 서열 및 단편 또는 기능적 동등물 간의 상동성의 감소로서 측정된
다.

[0204] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 관심 있는 폴리펩타이드 또는 그의 단편은 사이토카인이다. 또 다른
구현예에서, 사이토카인은 헤마토포이에틴 사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 인터페론 사이토
카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 케모카인이다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 종양괴사인자
사이토카인이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 사용되는 바 사이토카인은 생물학적 활성 및 임상적 효능
을 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 일
정 부위들이 결과로 얻은 단편의 결합 활성에 미치는 임의의 유의한 효과가 없이도 바로 돌연변이가 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 펩타이드이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 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 XIII 이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 인자 X이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 트롬빈이다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 피브리린이다. 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 (FVIII_{BDD})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 피브리린이다. 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 펩타이드를 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 펩타이드를 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 펩타이드를 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 결합 (docking) 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 응고인자는 시판되는 응고인자이다.

[0209] 또 다른 구현예에서, 인자 VII의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0210] MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFVTQEEAHGVLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGQCASSPCQNGGSKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSHDHTGKRSRSCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGEC PW
QVLLLVNGAQLCGGTLINTIWVVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTNTNHDIALRLHQPVVLTDHVVPLCLPERTF
SERTLAFVRFSLVSGWGQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSNPNI TEYMF CAGYSDGSKDSCKGDSGGPHATHYRG TWYLTGIVSWGQGCAT
VGHFVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPR PGVLLRAPFP (서열번호 45).

[0211] 또 다른 구현예에서, 인자 VII의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0212] MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFVTQEEAHGVLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGQCASSPCQNGGSKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSHDHTGKRSRSCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGEC PW
QVLLLVNGAQLCGGTLINTIWVVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTNTNHDIALRLHQPVVLTDHVVPLCLPERTF
SERTLAFVRFSLVSGWGQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSNPNI TEYMF CAGYSDGSKDSCKGDSGGPHATHYRG TWYLTGIVSWGQGCAT
VGHFVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFP*GCGR (서열번호 46).

[0213] 또 다른 구현예에서, 인자 VII를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

```

CTCGAGGACATGGTCTCCAGGCCCTCAGGCTCCTGCGCTTCTGCTTGGGCTTCAGGGTGCCTGGCTGC
AGTCTTCGTAACCCAGGAGGAAGCCACGGCGTCTGCACCGGCGCGGCGGCCAACGCGTTCCTGGAGGAGCTGC
GGCCGGGCTCCTTGAGAGGGAGTGCAAGGAGGAGCAGTGTCTTCGAGGAGGCCCGGAGATCTTCAAGGACGCG
GAGAGGACGAAGCTGTTCTGGATTCTTACAGTGATGGGGACCAGTGTGCCTCAAGTCCATGCCAGAATGGGGGCTC
CTGCAAGGACCAGCTCCAGTCTATATCTGCTTCTGCTCCCTGCCTTCGAGGGCCGGAACGTGTGAGACGCACAAGG
ATGACCAGCTGATCTGTGTGAACGAGAACGGCGGCTGTGAGCAGTACTGCAGTGACCACACGGGCACCAAGCGCTCC
TGTCGGTGCCACGAGGGGTACTCTCTGCTGGCAGACGGGGTGTCTGCACACCCACAGTTGAATATCCATGTGGAAA
AATACCTATTCTAGAAAAAGAAATGCCAGCAAAACCCCAAGGCCGAATTGTGGGGGGCAAGGTGTGCCCCAAAGGGG
AGTGTCCATGGCAGGTCTCTGTGTGGTGAATGGAGCTCAGTTGTGTGGGGGGACCCTGATCAACACCATCTGGGTG
GTCTCCGCGGCCACTGTTTCGACAAAATCAAGAACTGGAGGAACCTGATCGCGGTGCTGGGCGAGCAGACCTCAG
CGAGCAGACGGGGATGAGCAGAGCCGGCGGGTGGCGCAGGTCATCATCCCCAGCACGTACGTCCCGGGCACCACCA
ACCACGACATCGCGCTGCTCCGCTGCACACGCCCGTGGTCTCACTGACCATGTGGTGCCCCCTCTGCTGCCCGAA
CGGACGTTCTCTGAGAGGACGCTGGCCTTCGTGCGCTTCTCATTTGGTCAGCGGCTGGGGCCAGCTGTGGACCGTGG
CGCCACGGCCCTGGAGCTCATGGTCTCAACGTGCCCGGCTGATGACCCAGGACTGCCTGCAGCAGTCACGGAAGG
TGGGAGACTCCCCAAATATCACGGAGTACATGTTCTGTGCGGGTACTCGGATGGCAGCAAGGACTCCTGCAAGGGG
GACAGTGGAGGCCACATGCCACCCACTACCGGGGCACGTGGTACCTGACGGGCATCGTCAGCTGGGGCCAGGGCTG
CGCAACCGTGGGCCACTTTGGGGGTACACCAGGGTCTCCAGTACATCGAGTGGCTGCAAAAGCTCATGCGCTCAG
AGCCACGCCCAGGAGTCCTCTGCGAGCCCCATTTCCTGAGGATGCGGCCGC (서열번호 47).

```

[0214] AGCCACGCCCAGGAGTCCTCTGCGAGCCCCATTTCCTGAGGATGCGGCCGC (서열번호 47).

[0215] 또 다른 구현예에서, 인자 VII-CTP (카복시 말단에 부착됨)를 인코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

CTCGAGGACATGGTCTCCCAGGCCCTCAGGCTCCTCTGCCTTCTGCTTGGGCTTCAGGGCTGCCTGGCTGC
AGTCTTCGTAACCCAGGAGGAAGCCACGGCGTCCCTGCACCGGCGCCGGCGGCCAACGCGTTCTCGAGGAGCTGC
GGCCGGGCTCCCTGGAGAGGGAGTGCAAGGAGGAGCAGTGTCTTCGAGGAGGCCCGGAGATCTTCAAGGACGCG
GAGAGGACGAAGCTGTTCTGGATTCTTACAGTGATGGGGACCAGTGTGCCCTCAAGTCCATGCCAGAATGGGGGCTC
CTGCAAGGACCAGCTCCAGTCTATATCTGCTTCTGCCTCCCTGCCTTCGAGGGCCGGAAGTGTGAGACGCACAAGG
ATGACCAGCTGATCTGTGTGAACGAGAACGGCGGCTGTGAGCAGTACTGCAGTGACCACACGGGCACCAAGCGCTCC
TGTCGGTGCCACGAGGGGTACTCTCTGCTGGCAGACGGGGTGCTCTGCACACCCACAGTTGAATATCCATGTGAAA
AATACCTATTCTAGAAAAAAGAAATGCCAGCAAACCCCAAGGCCGAATTGTGGGGGGCAAGGTGTGCCCCAAAGGGG
AGTGTCCATGGCAGGTCCTGTTGTTGGTGAATGGAGCTCAGTTGTGTGGGGGGACCCTGATCAACACCATCTGGGTG
GTCTCCGCGGGCCACTGTTTCGACAAAAATCAAGAACTGGAGGAACCTGATCGCGGTGCTGGGCGAGCACGACCTCAG
CGAGCACGACGGGGATGAGCAGAGCCGGCGGGTGGCGCAGGTCATCATCCCAGCACGTACGTCCCGGGCACCACCA
ACCACGACATCGCGCTGCTCCGCTGCACCAGCCCGTGGTCTCACTGACCATGTGGTGCCCTCTGCCTGCCCGAA
CGGACGTTCTCTGAGAGGACGCTGGCTTCGTGCGCTTCTCATTTGGTCAGCGGCTGGGGCCAGCTGCTGGACCGTGG
CGCCACGGCCCTGGAGCTCATGGTCTCAACGTGCCCCGGCTGATGACCCAGGACTGCCTGCAGCAGTCACGGAAGG
TGGGAGACTCCCCAAATATCACGGAGTACATGTTCTGTGCCGGCTACTCGGATGGCAGCAAGGACTCCTGCAAGGGG
GACAGTGGAGGGCCACATGCCACCCACTACCGGGGCAGTGGTACCTGACCGGCATCGTGAGCTGGGGCCAGGGCTG
CGCCACCGTGGGCCACTTCGGCGTGTACACCAGGGTGTCCCAGTACATCGAGTGGCTGCAGAACTGATGAGAAGCG
AGCCCAGACCCGGCGTGTGCTGAGAGCCCCCTTCCCAGCAGCAGCTCCAAGGCCCTCCCCCTAGCCTGCCCAGC

[0216] CCTAGCAGACTGCCTGGGCCAGCGACACCCCATCCTGCCCCAGTGAGGATCCGCGGCCGC (서열번호 48).

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

[0218] MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFTQEEAHGVLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGSKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSCRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGECPW
QVLLLVNGAQLCGGTLINTIWWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRAQVIIPSTYVPGTTNHDIALRLHQPVVLTDHVVPLCLPERTF
SERTLAFVRFSLVSGWGQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSNPITEYMFACAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGWTWYLTGIVSWGQCAT
VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ* (서열번호 49).

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

CTCGAGGACATGGTCTCCCAGGCCCTCAGGCTCCTCTGCCTTCTGCTTGGGCTTCAGGGCTGCCTGGCTGCAGTCTT
CGTAACCCAGGAGGAAGCCACGGCGTCTGCACCGCGCCGGCGGCCAACGCGTTCTGGAGGAGCTGCGGCCGG
GCTCCCTGGAGAGGGAGTGCAAGGAGGAGCAGTGCTCCTTCGAGGAGGCCCGGAGATCTTCAAGGACGCGGAGAGG
ACGAAGCTGTTCTGGATTTCTTACAGTGATGGGGACCAGTGTGCCTCAAGTCCATGCCAGAATGGGGGCTCCTGCAA
GGACCAGTCCAGTCTATATCTGCTTCTGCCTCCCTGCCTTCGAGGGCCGGAAGTGTGAGACGCACAAGGATGACC
AGCTGATCTGTGTGAACGAGAACGGCGGTGTGAGCAGTACTGCAGTGACCACAGGGCACCAAGCGCTCCTGTGCG
TGCCACGAGGGGTACTCTCTGCTGGCAGACGGGGTGTCTGCACACCCACAGTTGAATATCCATGTGAAAAATACC
TATTCTAGAAAAAGAAATGCCAGCAAACCCCAAGGCCGAATTGTGGGGGGCAAGGTGTGCCCCAAAGGGGAGTGT
CATGGCAGGTCTGTTGTTGGTGAATGGAGCTCAGTTGTGTGGGGGACCCGTATCAACACCATCTGGGTGGTCTCC
GCGGCCACTGTTTCGACAAAATCAAGAACTGGAGGAACCTGATCGCGGTGCTGGGCGAGCACGACCTCAGCGAGCA
CGACGGGGATGAGCAGAGCCGGCGGGTGGCGCAGGTCATCCTCCAGCACGTACGTCCCGGGCACCAACACG
ACATCGCGCTGCTCCGCTGCACCAGCCGTGGTCTCACTGACCATGTGGTGCCCTCTGCCTGCCGAACGGACG
TTCTCTGAGAGGACGCTGGCCTTCGTGCGCTTCTCATTGGTCAGCGGTGGGGCCAGCTGCTGGACCGTGGCGCCAC
GGCCCTGGAGCTCATGGTCTCAACGTGCCCGGTGATGACCCAGGACTGCCTGCAGCAGTACGGAAGGTGGGAG
ACTCCCCAATATCACGGAGTACATGTTCTGTGCCGCTACTCGGATGGCAGCAAGGACTCCTGCAAGGGGGACAGT
GGAGGCCACATGCCACCCACTACCGGGGACGTGGTACCTGACCGGCATCGTGAGCTGGGGCCAGGGCTGCGCCAC
CGTGGGCCACTTCGGCGTGACACCAGGGTGTCCAGTACATCGAGTGGCTGCAGAACTGATGAGAAGCGAGCCCA
GACCCGGCGTGCTGCTGAGAGCCCCCTTCCCCAGCAGCAGCTCCAAGGCCCTCCCCCTAGCCTGCCAGCCCTAGC
AGACTGCCTGGGCCCTCCGACACACCAATCCTGCCACAGAGCAGTCTCTAAGGCCCTCCTCCATCCCTGCCATC
CCCCTCCCGGTGCCAGGCCCTCTGACACCCCTATCCTGCCTCAGTGATGAAGGTCTGGATCCGCGGCCGC (서

열번호 50).

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

MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFVTQEEAHGLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGCKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGECPW
QVLLL VNGAQLCGGTLINTIWVVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALRLHQPVVLT DHVVPLCLPERTF
SERTLAFVRFSLVSGWQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQSRKVGDSPIITEYMFCAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGWTYLTGIVSWGQC
VGHFVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSKAPPPSLPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSRLPGPSDTPILPQ** (서열번호 51).

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

MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFVTQEEAHGLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGCKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGECPW
QVLLL VNGAQLCGGTLINTIWVVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALRLHQPVVLT DHVVPLCLPERTF

SERTLAFVRFSLVSGWGQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSNPITEYMFAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCAT
VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPS
LPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 52).

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

[0227] MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFVTQEEAHGVLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGSKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVCPCGECPW
QVLLLNGAQLCGGTLINTIWWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALRLHQPVLTDHVPLCLPERTF
SERTLAFVRFSLVSGWGQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSNPITEYMFAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCAT
VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPS
LPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 53).

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

[0229] MVSQALRLLCLLLGLQGCLAAVFVTQEEAHGVLHRRRRANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGSKDQ
LQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSRCHEGYSLADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVCPCGECPW
QVLLLNGAQLCGGTLINTIWWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRVAQVIIPSTYVPGTTNHDIALRLHQPVLTDHVPLCLPERTF
SERTLAFVRFSLVSGWGQLDRGATALELMVLNVPRLMTQDCLQQSRKVGDSNPITEYMFAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGTWYLTGIVSWGQGCAT
VGHFGVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFPSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPS
LPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 54).

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

GCGATCGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAATCACCAGGCCTCATCACCATTGCCTTTTAGGATATCTA
CTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTC
AGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCAC
GAGAAGTTTTTGAAGAACTGAAAGAACAACTGAATTTTGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAAT
CCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCTTTGGATTTGAAGGAAA
GAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACA
AGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCA
TGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTCTGATGTGGACTATGTA

[0231]

TTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGAGTTGTTG
GTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGC
TCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAAGTGTGCCACTGTGTTGAACTGGTGTTAAAAATTACAGTTGTGCGCAGG
TGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGCAATTATTCCTCACCACAACACTACA
ATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAAGTGGACGAACCCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTT
ACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGG
AAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTCCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTGACCGAGCCACATGTC
TTCGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAA
GGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGAAGGGACCAGTTTCTTAAGTGAATTATTAGCTGGGGTGAAGA
GTGTGCAATGAAAGGCAAAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAACAAAGC

TCACTTGAACGCGGCCGC (서열번호 55).

[0232]

[0233]

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

[0234]

MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC
LNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVPFPFCGRVSVSQTSLTRAETVFPDQDVVNS
TEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDACGGSIVNEKWI VTAHCVETGVKITVVAGEHNI EETEHTEQKRNVI RI IPHHNYN
AAINKYNHDI ALLELDEPLVLNSYVTPIC IADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTI YNNMFCAGFHEGGRDSCQ
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGI ISWGEECAMKGKGIYTKVSRYVNWIKEKTLT* (서열번호 56).

[0235]

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

GCGATCGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTTAGGATATCT
 ACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATT
 CAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTC AAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTAGTTTTGAAGAAGCA
 CGAGAAGTTTTTGA AACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAA
 TCCATGTTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTGAAGGAA
 AGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAAC
 AAGGTGGTTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCC
 ATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTCTCTGATGTGGACTATGTAA
 ATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGAGTTGTT
 GGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGG
 CTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAACCTGCTGCCACTGTGTTGAACTGGTGTAAAATTACAGTTGTGCGAG
 GTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGCAATTATTCCTCACCACAACCTAC
 AATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACGGACGAACCCCTAGTGCTAAACAGCTACGT
 TACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGG
 GAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTGACCGAGCCACATGT
 CTTGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGATGTCA
 AGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGAAGGGACCAGTTTCTTAACCTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAG
 AGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAACAAG
 CTCCTAGCTCCAGCAGCAAGGCCCTCCCCGAGCCTGCCCTCCCCAAGCAGGCTGCCTGGGCCCTCCGACACACC

[0236]

[0237]

[0238]

[0239]

[0240]

AATCCTGCCACAGT GATGAAGGTCTGGATCCGCGGCCGC (서열번호 57).

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

MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC
 LNGGSKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNINKGRCEQFCKNSADNKVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSLTRAETVFPDVEDVNS
 TEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVD AFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIETEHTEQKRN VIRIIPHNNYN
 AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPIC IADKEYTNIFLKFSGYVSGWGRV FHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQ
 GDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYIYTKVSRYVNWIEKTKLTSSSSKAPPPSLPSPRLPGPSDTPILPQ** (서열번호 58).

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

GCGATCGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTTAGGATATCT
 ACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAATTTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATT
 CAGGTAATTTGAAGAGTTTGTTC AAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCA
 CGAGAAGTTTTGAAAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAA
 TCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTGAAGGAA
 AGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAAC
 AAGGTGGTTTGTCTCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCC
 ATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCTCTGATGTGGACTATGTAA
 ATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGAGTTGTT
 GGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTGTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGG
 CTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAACCTGCTGCCCACTGTGTTGAACTGGTGTAAAAATTACAGTTGTCGCAG
 GTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGGAATTATTCCTCACCACAACCTAC
 AATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACCTGGACGAACCCCTTAGTGCTAAACAGCTACGT
 TACACCTATTTGCATTGCTACAAGGAATACACGAACATCTTCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGG
 AAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTC
 TTGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTATGTCAA
 GGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGAAGGGACCAGTTTCTTAAGTGAATTATTAGCTGGGGTGAAGA
 GTGTGCAATGAAAGGCAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAACAAAGC
 TCACTAGCTCCAGCAGCAAGGCCCTCCCCGAGCCTGCCCTCCCCAAGCAGGCTGCCTGGGCCCTCCGACACACCA
 ATCCTGCCACAGAGCAGCTCCTCTAAGGCCCTCCTCCATCCCTGCCATCCCCCTCCCGGCTGCCTGGGCCCTCTGA

CACCCCTATCCTGCCTCAGTGATGAAGGTCTGGATCCGCGGCCGC (서열번호 59).

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

MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC
 LNGGSKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTNCINKGRCEQFCKNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSLTRAETVFPDQVYVNS
 TEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDACGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIETEHEQKRNVIIRIIPHHNYN
 AAINKYNHDIALLELDEPLVLSYVTPIC IADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQ
 GDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKGIYTKVSRYVNWIEKTKLTSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSKAPPPSLPSPSRLPGPS
 DTPILPQ** (서열번호 60).

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

MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGDQCESNPC
 LNGGSKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTNCINKGRCEQFCKNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSLTRAETVFPDQVYVNS
 TEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDACGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIETEHEQKRNVIIRIIPHHNYN

AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPIC IADKEYTNIFLKFSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQ
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKGYIYTKVSRVNWIKEKTKLTSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPS
DTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 61).

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

[0248] MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEEKSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPC
LNGGCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSLKTRAETVFPDQVYVNS
TEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVEVGKIVVAGEHNIETEHEQKRNVIIRIPHHNYN
AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPIC IADKEYTNIFLKFSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQ
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKGYIYTKVSRVNWIKEKTKLTSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPS
DTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (서열번호 62).

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

[0250] MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEEKSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPC
LNGGCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSLKTRAETVFPDQVYVNS
TEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVEVGKIVVAGEHNIETEHEQKRNVIIRIPHHNYN
AAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPIC IADKEYTNIFLKFSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQ
GDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKGYIYTKVSRVNWIKEKTKLTSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPS
DTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (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+NotI, Furin/AsisI F.I.+NotI에서 조작된다.

[0252] 또 다른 구현예에서, 퓨린을 코딩하는 핵산 서열은 다음의 핵산 서열을 포함한다:

```
tctagagtcgacccCGCCATGGAGCTGAGGCCCTGGTTGCTATGGGTGGTAGCAGCAACAGGAACCTTGGTCCTGCT
AGCAGCTGATGCTCAGGGCCAGAAGGTCTTCACCAACACGTGGGCTGTGCGCATCCCTGGAGGCCAGCGGTGGCCA
ACAGTGTGGCACGGAAGCATGGGTTCTCAACCTGGGCCAGATCTTCGGGGACTATTACCACTTCTGGCATCGAGGA
GTGACGAAGCGGTCCCTGTCGCCTACCCGCCGCGGCACAGCCGGCTGCAGAGGGAGCCTCAAGTACAGTGGCTGGA
ACAGCAGGTGGCAAAGCGACGGACTAAACGGGACGTGTACCAGGAGCCACAGACCCCAAGTTTCCTCAGCAGTGGT
ACCTGTCTGGTGTCACTCAGCGGGACCTGAATGTGAAGCGGCCCTGGGCGCAGGGCTACACAGGGCACGGCATTGTG
GTCTCCATTCTGGACGATGGCATCGAGAAGAACCACCCGACTTGGCAGGCAATTATGATCCTGGGGCCAGTTTGA
TGTC AATGACCAGGACCCTGACCCCGCCTCGGTACACACAGATGAATGACAACAGGCACGGCACACGGTGTGCGG
GGGAAGTGGCTGCGGTGGCCAACAACGGTGTCTGTGGTGTAGGTGTGGCCTACAACGCCCGCATTGGAGGGGTGCGC
ATGCTGGATGGCGAGGTGACAGATGCAGTGGAGGCACGCTCGCTGGGCCTGAACCCCAACCACATCCACATCTACAG
TGCCAGCTGGGGCCCCGAGGATGACGGCAAGACAGTGGATGGGCCAGCCCGCCTCGCCGAGGAGGCCTTCTTCCGTG
GGGTTAGCCAGGGCCGAGGGGGGCTGGGCTCCATCTTTGTCTGGGCCTCGGGGAACGGGGGCCGGGAACATGACAGC
TGCAACTGCGACGGCTACACCAACAGTATCTACACGCTGTCCATCAGCAGCGCCACGCAGTTTGGCAACGTGCCGTG
GTACAGCGAGGCCTGCTCGTCCACACTGGCCACGACCTACAGCAGTGGCAACCAGAATGAGAAGCAGATCGTGACGA
CTGACTTGGCGCAGAAGTGCACGGAGTCTCACACGGGCACCTCAGCCTCTGCCCCCTTAGCAGCCGGCATCATTGCT
CTCACCTGGAGGCCAATAAGAACCTCACATGGCGGGACATGCAACACCTGGTGGTACAGACCTCGAAGCCAGCCCA
CCTCAATGCCAACGACTGGGCCACCAATGGTGTGGGCCGAAAGTGAGCCACTCATATGGCTACGGGCTTTTGGACG
```

[0253]

CAGGCGCCATGGTGGCCCTGGCCAGAATTGGACACAGTGGCCCCCAGCGGAAGTGCATCATCGACATCCTCACC
GAGCCCAAAGACATCGGGAACGGCTCGAGGTGCGGAAGACCGTGACCGGTGCCTGGGCGAGCCCAACCACATCAC
TCGGCTGGAGCAGCTCAGGCGCGGCTCACCTGTCTTATAATCGCCGTGGCGACCTGGCCATCCACCTGGTCAGCC
CCATGGGCACCCGCTCCACCCTGCTGGCAGCCAGGCCACATGACTACTCCGCAGATGGGTTTAACTGACTGGGCCTTC
ATGACAACTCATTCCTGGGATGAGGATCCCTCTGGCGAGTGGGTCTTAGAGATTGAAAACACCAGCGAAGCCAACAA
CTATGGGACGCTGACCAAGTTCACCCTCGTACTCTATGGCACCGCCCCCTGAGGGGTGCCCCGTACCTCCAGAAAGCA
GTGGCTGCAAGACCCTCACGTCCAGTCAGGCCTGTGTGGTGTGCGAGGAAGGCTTCTCCCTGCACCAGAAGAGCTGT
GTCCAGCACTGCCCTCCAGGCTTCGCCCCCAAGTCTCGATACGCACTATAGACCGAGAATGACGTGGAGACCAT
CCGGGCCAGCGTCTGCGCCCCCTGCCACGCCTCATGTGCCACATGCCAGGGGCCGGCCCTGACAGACTGCCTCAGCT
GCCCCAGCCACGCCTCCTTGACCTGTGGAGCAGACTTGCTCCCGCAAAGCCAGAGCAGCCGAGAGTCCCCGCCA
CAGCAGCAGCCACCTCGGCTGCCCCCGAGGTGGAGGCGGGGCAACGGCTGCGGGCAGGGCTGCTGCCCTCACACCT
GCCTGAGGTGGTGGCCGGCCTCAGCTGCGCCTTCATCGTGTGCTTCTGTCACCTGTCTTCTGGTCTGCAGCTG
CGCTCTGGCTTTAGTTTTCGGGGGGTGAAGGTGTACACCATGGACCGTGGCCTCATCTCCTACAAGGGGCTGCCCC
TGAAGCTGGCAGGAGGAGTGCCCGTCTGACTCAGAAGAGGACGAGGGCCGGGCGAGAGGACCGCCTTTATCAAAG

ACCAGAGCG CCCTCTGAACGCGGCCG (서열번호 64).

또 다른 구현예에서, 퓨린의 아미노산 서열은 다음의 아미노산 서열을 포함한다.

MELRPWLLWVVAATGTLVLLAADAQGQKVFNTWAVRIPGGPAVANSVARKHGLNLGQIFGDYHFWHRGVTKRSLSPHRPHSRLQREPQVQWLEQQVAK
RRTKRDVYQEPTDPKFPQQWYLSGVQTQDLNVKAAWAQGYTGHGIVVSILDDGIEKNHPDLAGNYDPGASFDVNDQDPDPQRYTQMNDNRHGRTRCAGEVAA
VANNGVCGVAVYARIGGVRLDGEVTDVEARSLGLPNPHIHIYSASWGPEDDGKTVDPARLAEAEAFRQVSGRGLGSI FVWASNGGREHDSNCND
GYTNSIYTLSSATQFQGNVPWYSEACSSTLATTYSSGNQNEKQIVTTDLRQKCTESHTGTSASAPLAAGIIALTLEANKNLTWDRMQHLVQVTSKPAHLNA
NDWATNGVGRKVSHSYGYLLDAGAMVALAQNWTTVAPQRKCIIDILTEPKDIGKRLEVRKTVTACLGEPNHITRLEHAQARLTLSYNRRGDLAHLVSPMG
TRSTLLAARPHDYSADGFNDWAFMTTHSWDEDPGSEWVLEIENTSEANNYGTLTKFTLVLYGTAPGLPVPPESSGCKTLTSSQACVCEEGFSLHQKSCVQ
HCPPGFAPQVLDTHYSTENDVETIRASVCAPCHASCATCQGPALTDCLSCPSHASLDPVEQTCRSQSQSSRESPPQQPPRLPPEVEAGQRLRAGLLPSHLP
EVLVAGLSCAFIVLVFVTVFLVLQLRSGFSFRGVKVTMDRGLISYKGLPPEAWQEECPDSEEDGRGERTAFIKDQSAL* (서열번호 65).

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.

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 89%, 적어도 91%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 더 말하지만 99% 상동적 폴리펩타이드들인 상동체들을 포함한다.

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%, 또

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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들이 본 명세서에서 제공된 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 4개의 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들이 본 명세서에서 제공된 폴리펩타이드 또는 그의 단편의 C-말단과 부착된다. 또 다른 구현예에서, 5개의 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들이 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 허용가능한 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 허용가능한 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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 융모막 생식샘자극 호르몬 카복시 말단 펩타이드들 (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 펩타이드들 (CTP들)과 부착된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함한다. 또 다른 구현예에서, CTP 펩타이드들은 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 대한 증진된 보호작용을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 폴리펩타이드 또는 그의 단편들의 C-말단 끝에서 CTP 서열은 제거에 대한 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 $T_{1/2}$ 을 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 성과들 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 펩타이드들 (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 펩타이드들을 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 구현예에서, 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 구현예에서, 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 알부민 프로모터들 [Pinkert et al., (1987) Genes Dev. 1: 268-277], 림프-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]; 췌장-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 (Srouf, M.A., et al., 2003. Thromb. Haemost. 90: 398-405).
- [0276] 한 가지 구현예에서, 용어 "폴리뉴클레오타이드 분자"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 게놈인 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 라이게이션이 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 제작용) 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 서플 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 효모와 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 돕도록 특이적 절단 부위로 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 염색체 내로 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 계층 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 pMT2를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 소의 파필로마 바이러스로부터 유래된 벡터들은 pBV-1MTHA를 포함하고, 엡스타인 바 바이러스로부터 유래된 벡터들은 pHEBO, 및 p205를 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 펩타이드들/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, 리포펙션, 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, 리포펙션 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 제작용물로부터 발현될 수 있는 것으로 판단될 것이다. 한 가지 구현예에서, 핵산 제작용물은 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, 제작용물들은 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 숙주 세포 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 것 이외에도, 본 발명의 발현 제작용물은 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 옥신토모듈린 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. 아췌반트가 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 mg/주이다. 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 0.01 내지 5 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 0.2 내지 15 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 한 번 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 단편의 투여 빈도의 감소는, 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 척도를 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, 현탁액들, 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 슈크로스과 같은 결합제들; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로스과 같은 붕해제들; 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크와 같은 윤활제들로서 통상적인 약제학적으로 적합한 아췌반트들을 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 아췌반트들이다. 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, 현탁액들 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 근육 내로 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 주사들뿐만 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 (paracancer), 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, 현탁액들, 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 허용가능한 희석제에서 용액들, 현탁액들 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, 포장화 또는 동결 건조 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 허용가능한 담체들을 사용하는 통상적인 방식으로 제형화된. 한 가지 구현예에서, 제형물은 선택된 투여 경로에 의존한다.

[0341] 한 가지 구현예에서, 본 발명의 주사제들은 수용성 용액들에서 제형화된다. 한 가지 구현예에서, 본 발명의 주사제들은 탱크 용액, 링거 용액, 또는 생리학적인 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 앰플로 또는 선택적으로 첨가된 보존제와 함께 다중투여 용기들로 포장된다. 또 다른 구현예에서, 조성물들은 오일성 운반체에 있는 현탁액들, 용액들 또는 에멀전들이고, 현탁화, 안정화 및/또는 분산화 제제들과 같은 제형화 제제들을 포함한다.

[0343] 또 다른 구현예에서 조성물들은 또한 염화 벤즈알코니움 및 티머로잘 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 이들 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 현탁액들이 적절한 오일 또는 물을 기초로 하는 주사 현탁액들로서 제조될 수 있다. 적합한 지질친화성 용매들 또는 운반체들은 또 다른 구현예에서 함께 오일과 같은 지

방성 오일들, 또는 에틸 올레이트, 트리글리세레이트들 또는 리포솜들과 같은 합성 지방산 에스테르들을 포함한다. 수용성 주사 현탁액들은, 또 다른 구현예에서 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 소비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 현탁액들은 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 리포솜으로 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, 이식가능한 삼투 펌프, 경피적 패치, 리포솜들, 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 정제 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 증상을 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 슈크로스과 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; 프로펠렌 글리콜, 글리세린, 소비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올들; 알긴산; 트윈TM 상표 에멀전화제들과 같은 에멀전화제들; 소듐 로틸 설페이트와 같은 습윤 제제들; 채색제들; 향미제들; 정제화 (tableting)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 현탁화 제제를 가진 무균의 생리학적 식염수이다.

[0352] 또한, 조성물들은 결합제들 (예로, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴, 카보머, 에틸 셀룰로스, 구아검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 포비돈), 붕해화 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 로틸 설페이트), 투과 증진제들, 용해화 제제들 (예로, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제들 (예로, 아스코브산, 소듐 금속비셀파이트, 부틸화 하이드록시아니솔), 안정화제들 (예로, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 점성 증강제들 (예로, 카보머, 콜로이드성 이산화 실리콘, 에틸 셀룰로스, 구아검), 감미제들 (예로, 아스파탐, 시트르산), 보존제들 (예로, 티머로살, 벤질 알코올, 파라벤들), 윤활제들 (예로, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 로틸 설페이트), 유동-조력제들 (예로, 콜로이드성 이산화 실리콘), 성형화제들 (예로, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸

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

[0353] 시럽들, 엘리시르들, 에멀전들 및 현탁액들을 위한 담체들의 전형적인 구성성분들은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소비톨 및 물을 포함한다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁화 제제들은 메틸 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 (예로, AvicelTM, 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 착색제들과 같은 하나 이상의 구성성분들을 포함한다.

[0354] 또한 조성물들은 폴리락트산, 폴리글리콜산, 하이드로젤 등과 같은 중합체 화합물들의 미립자 조제물들 내로 또는 위에, 또는 리포솜들, 마이크로에멀전들, 미셀들, 단일 층상 또는 다중 층상 소포들, 빈 적혈구들, 또는 스펀지플라스트들 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 창작된다.

[0356] 한 가지 구현예에서, 화합물들은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체들, 카복시메틸 셀룰로스, 텍스트란, 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 화합물로부터 더 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 주사가 가능한 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 지지체들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같이 CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편들을 포함하는 주사가 가능한 약제학적 조성물은 기질 물질로서 고체 지지체들을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 분사 응고화 (spray congealing)에 의한 지지체 미세입자들의 생산은 스피저 (Speiser and al., Pharm. Res. 8 (1991) 47-54)에 의해 기술되었고, 경구 투여를 위한 지지체 나노펩렛들로 진행되었다 (Speiser 유럽 특허 제 EP 0167825호 (1990)). 또 다른 구현예에서, 사용된 지지체들은 신체에 의해 잘 내성화된다 (예로, 비경구적 영양 공급을 위한 에멀전들에 존재하는 지방산들로 구성된 클리세라이드들).

[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 리포솜들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 지지체 에멀전을 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 지지체 나노입자들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은, CTP-변형된 폴리펩타이드 또는 그의 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 양친화성 지지체들을 포함하는 지지체 나노입자들을 포함한다.

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 발포 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 정부기관에 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. 바이오트로핀 (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 분자량 (kDa)의 증가분을 나타낸 것이다.

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

도 5는 SEC-HPLC 컬럼에 의해 측정된 바, 비-글리코실화 CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 크기의 증가분을 그들의 해당하는 미가공 단백질들과 비교하여 나타낸 것이다. (A)는 유체역학적 크기의 전체 증가분을 보여주는 한편, (B)는 비-글리코실화 CTP의 사본 1개 당 계산된 증가분을 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 확인시켜 주고 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 맞춤형 공정들에 따라 정제되었다.
- [0380] CTP-EPO-CTP-CTP: 정화된 수확물들이 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 수확물은 DEAE 세파로스 컬럼 상에 로딩되고 용출되었다. 용출된 분획은 암모늄 설페이트로 조정되고 페닐 세파로스 HS 컬럼 상에 로딩되었다. 용출 분획은 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 수확물은 PBS로 1 : 1로 희석되고 컬럼으로부터 용출되었다. 용출물은 농축되고 PBS에 대하여 투석되었으며 -80°C에 보관되었다.
- [0383] CTP-hGH-CTP-CTP: 정화된 수확물은 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 μ M 및 SP 세파로스 FF에 의해 진행되었다. 나노여과법이 수행되었다. 산물 용액은 41 \pm 1 mg/mL로 농축되고 투석되었다.
- [0384] FIX-CTP-CTP-CTP: 트리스-HCl, pH 9가 정화된 수확물로 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 수확물은 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 수확물은 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 수확물은 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 수확물은 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 수확물은 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*: 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.

[0392] [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 펩타이드와 같은 생체분자의 공동-침전물은 레이저 펄스에 의해 조사된다. 이온화된 생체분자들은 전기장에서 가속되고 비행관으로 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 펩타이드의 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**

[0401] 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**

[0403] 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 바이오트로핀 (Biotropin), Epo의 경우 EPREX®, ApoAI, 인자 IX의 경우 Mononine®, 및 인자 VIIa의 경우 Novoseven®)과 비교되었다. 모든 미가공 및 비-글리코실화 단백질들에 대한 측정된 Mw는 단백질들의 아미노산 서열들을 기초로 한 이론적인 Mw와 잘 일치하였다. 비-글리코실화 및 글리코실화 CTP의 1개 사본 당 분자량들의 증가분들이 계산되었고 도 3a 및 3b에 각각 나타낸다. CTP의 1개 사본의 분자량에 대한 기여는 다음과 같이 계산되었다: 먼저 분자량의 증가분은 미가공 단백질들의 측정된 또는, hGH의 경우에 이론적인 분자량을 해당하는 CTP-변형된 단백질들의 측정된 분자량으로부터 차감하여 계산되었다. 다음으로, 계산된 증가분은 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 $2.76 \text{ kDa} \pm 0.103$ 이다 (도 3a, 표 3). 이러한 결과는 2.78 kDa인 단일한 CTP의 이론적인 Mw와 함께 정렬된다. 글리코실화 CTP는 다양한 측정된 단백질 간의 유의한 차이들이 없이도 평균 $4.76 \text{ kDa} \pm 0.422$ 를 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
바이오트로핀 (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® (rFIX)	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® (rFVIIa)	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.	2.76	4.76
			SD	0.103	0.422
			%CV	3.72	8.87

[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 나타난다. 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: 바이오트로핀 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 Mw (Da)	글리코실화 CTP 당 kDa 증가
바이오트로핀 (rhGH)	21116	NA
CTP-hGH-CTP-CTP (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- CTP	381095	52.7
Novoseven® (rFVIIa)	76706	NA
FVIIa -CTP-CTP-CTP	206645	43.3
FVIIa -CTP-CTP-CTP-CTP- 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, 변형된 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 첨가된 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 O-글리카나제 (O-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, 이들 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 (Da)	비-글리코실화 CTP 당 kDa 증가
바이오트로핀 (rhGH)	21116	NA
CTP-hGH-CTP-CTP (MOD-4023)	45480	8.1
EPREX® (rEPO)	18083	NA
CTP-CTP-EPO	49472	15.7
CTP-EPO-CTP-CTP	65991	16.0
CTP-CTP-EPO-CTP-CTP	85228	16.8
APO	61267	NA
APO -CTP	82846	21.6
APO CTP-CTP	104007	21.4
Mononine® (rFIX)	79539	NA
FIX-CTP-CTP-CTP	138132	19.5
FIX-CTP-CTP-CTP-CTP	160115	20.1
FIX-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP	186677	21.4
Novoseven® (rFVIIa)	52570	NA
FVIIa-CTP-CTP-CTP	107321	18.3
FVIIa-CTP-CTP-CTP-CTP-CTP	158706	21.2

[0421]

[0422]

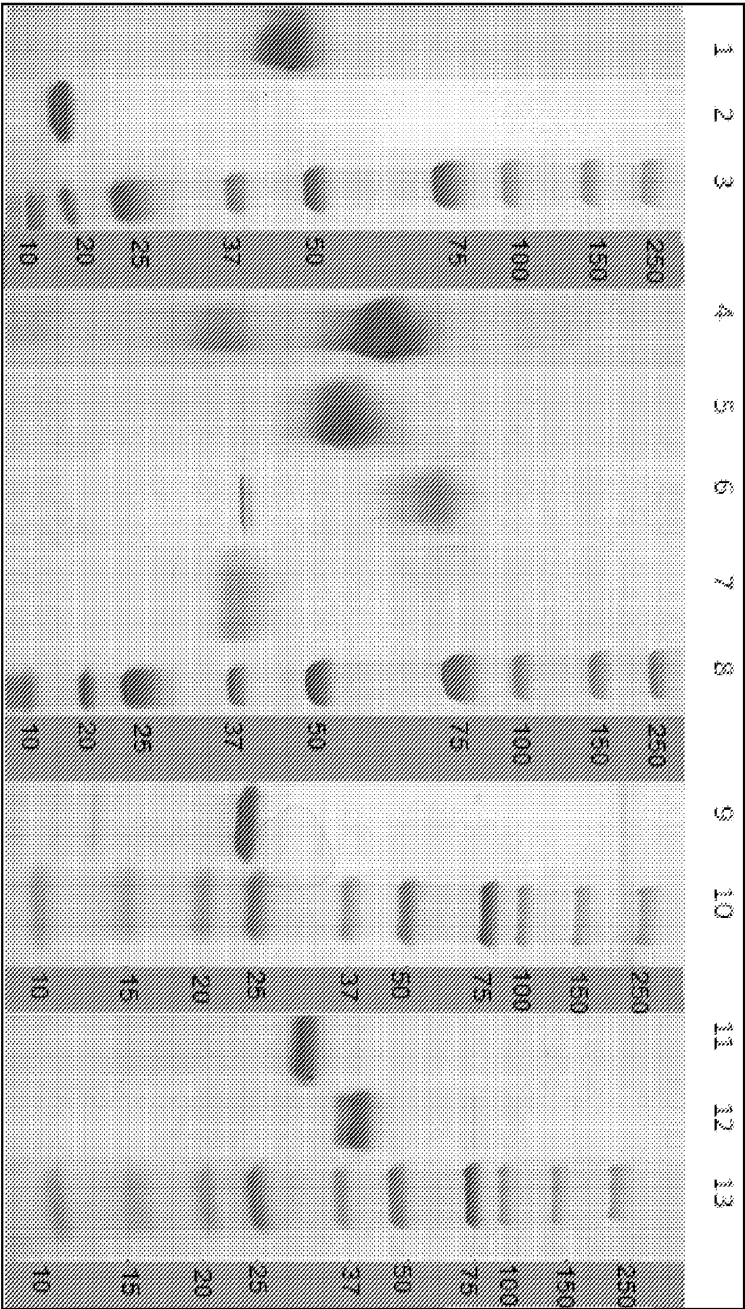
본 연구는 글리코실화 CTP의 1개 사본이 유체역학적 부피에 대하여 적어도 28 (kDa)을 기여하는 한편 Mw의 증가분은 SEC-HPLC 및 MALDI-TOF를 사용하여 결정된 바와 같이 각각 4.76 (kDa) 및 0.422이다. CTP-변형된 단백질들의 유체역학적 부피에서 예기치 못한 크기는 CTP-변형된 단백질들의 관찰된 연장된 혈청 반감기 및 생물학적 활성의 증진에 대한 이유일 수 있다. 비-글리코실화 CTP는 유체역학적 부피에 대해 적어도 8 (kDa)를 기여하는 한편, 분자량 증가분은 2.76 (kDa) 0.103이었다.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

[0423]

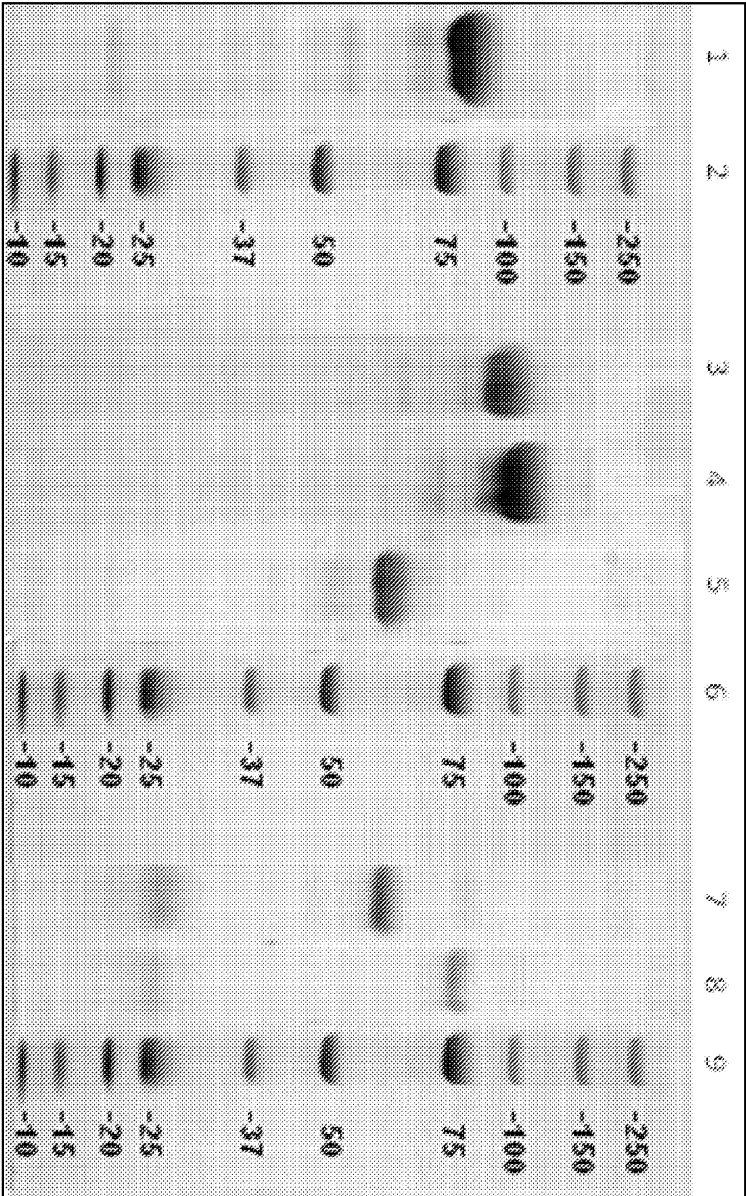
첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 바람직한 구현예들이 기술되었더라도, 본 발명은 명확한 구현예들에 제한되지 않으며, 다양한 변화들 및 변형들이 첨부된 청구항들에서 정의된 바와 같은 본 발명의 범주 및 정신을 벗어나지 않고도 당업자들에 의해 수행될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

도면

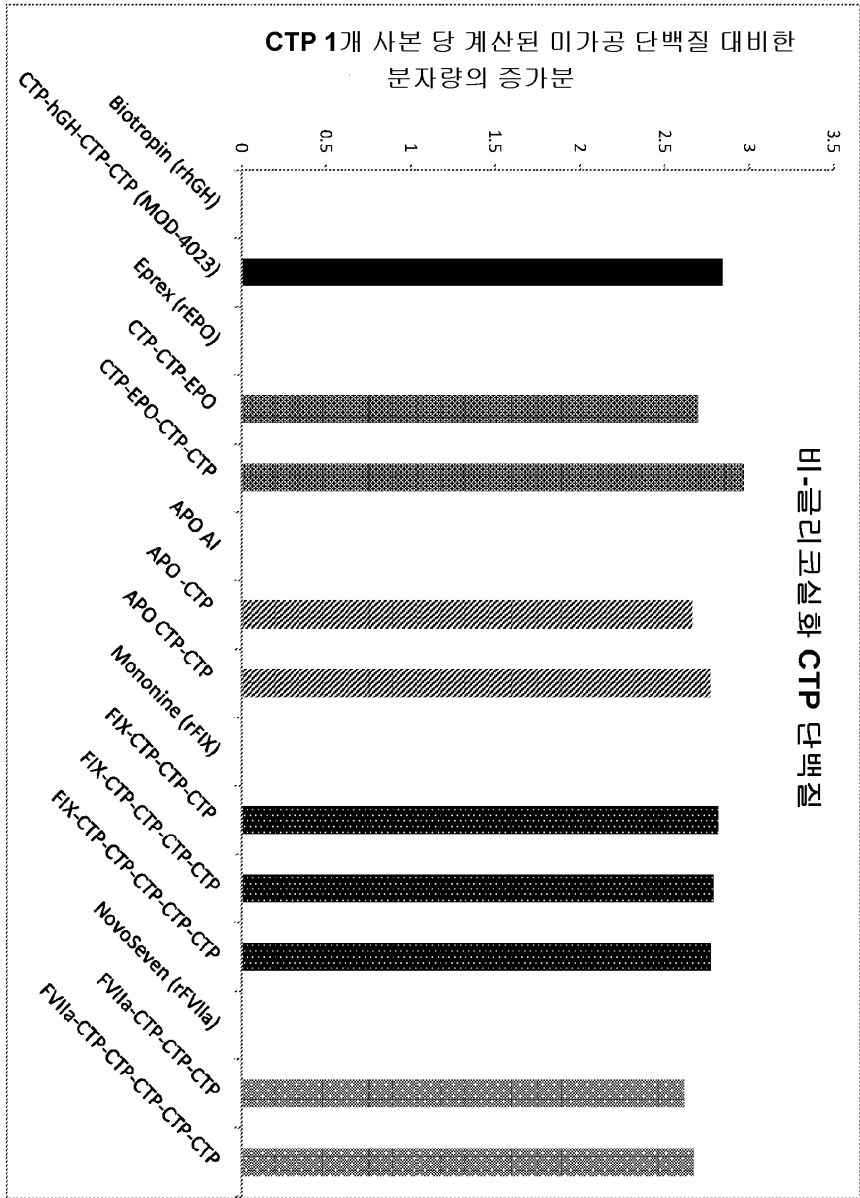
도면1



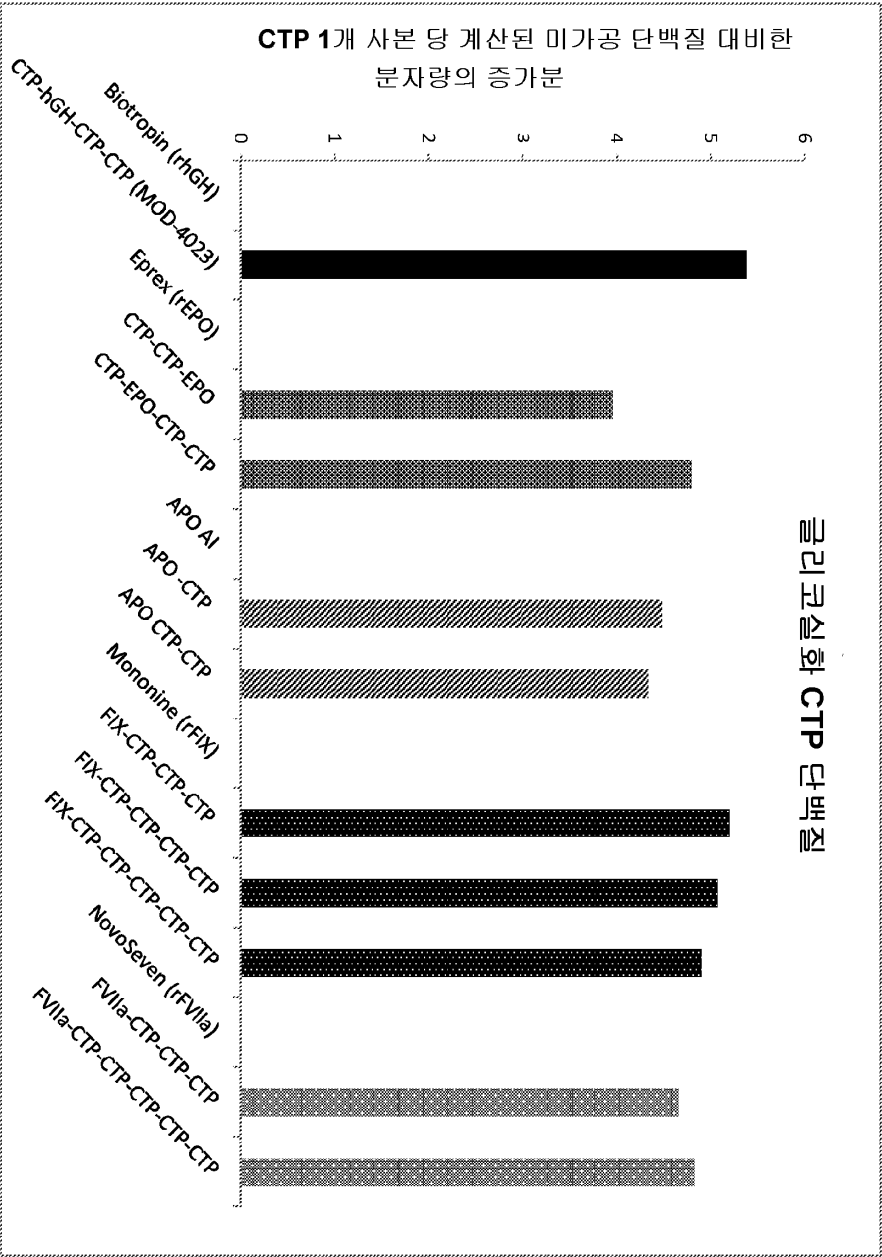
도면2



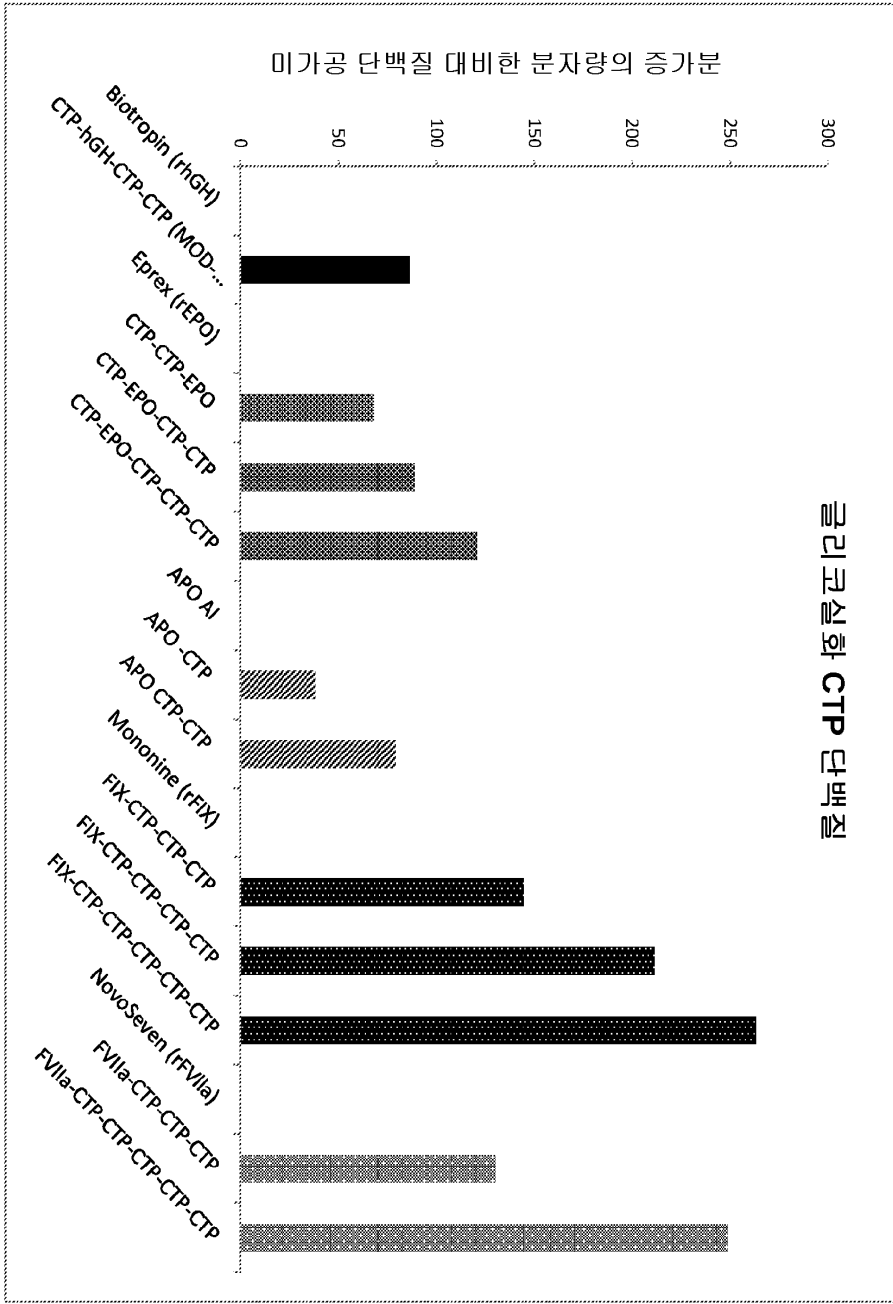
도면3a



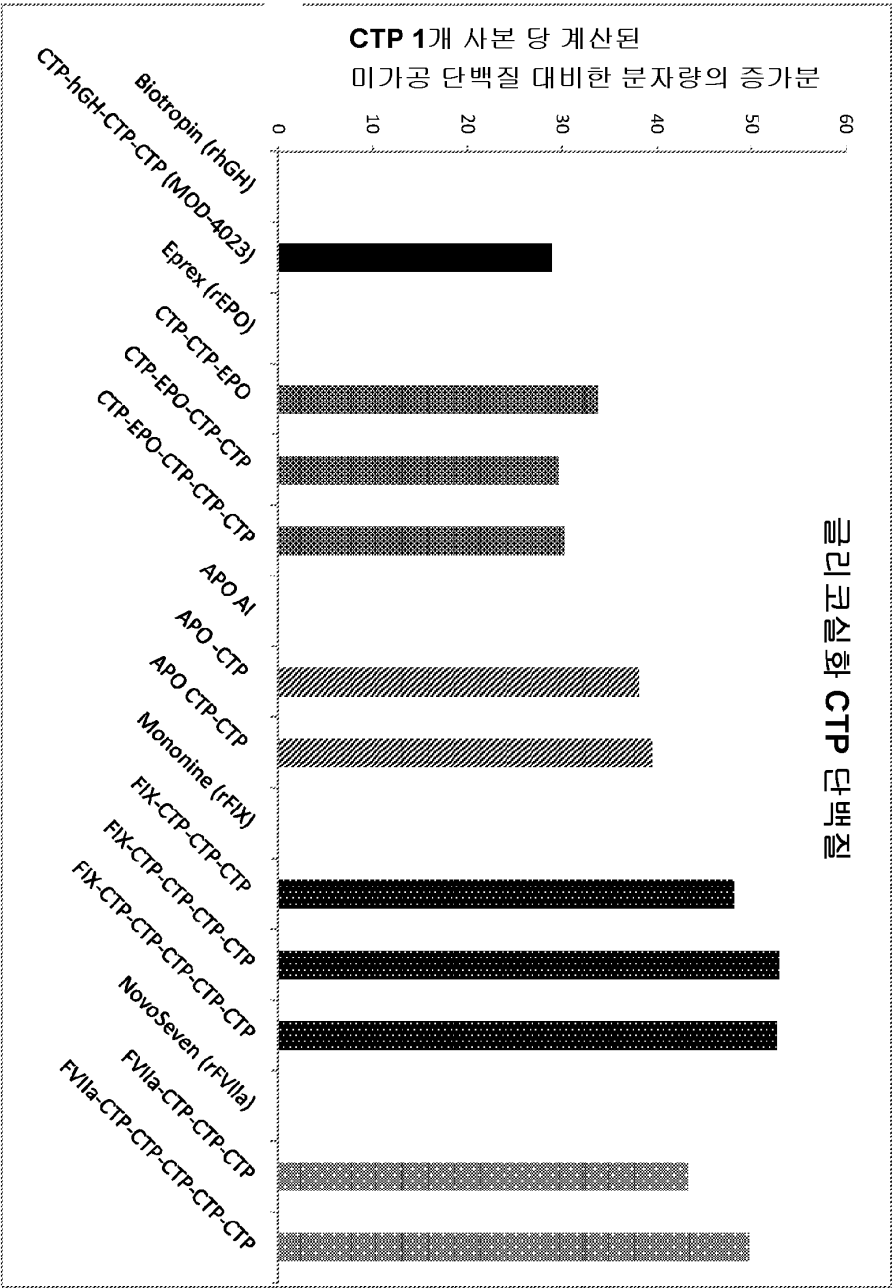
도면3b



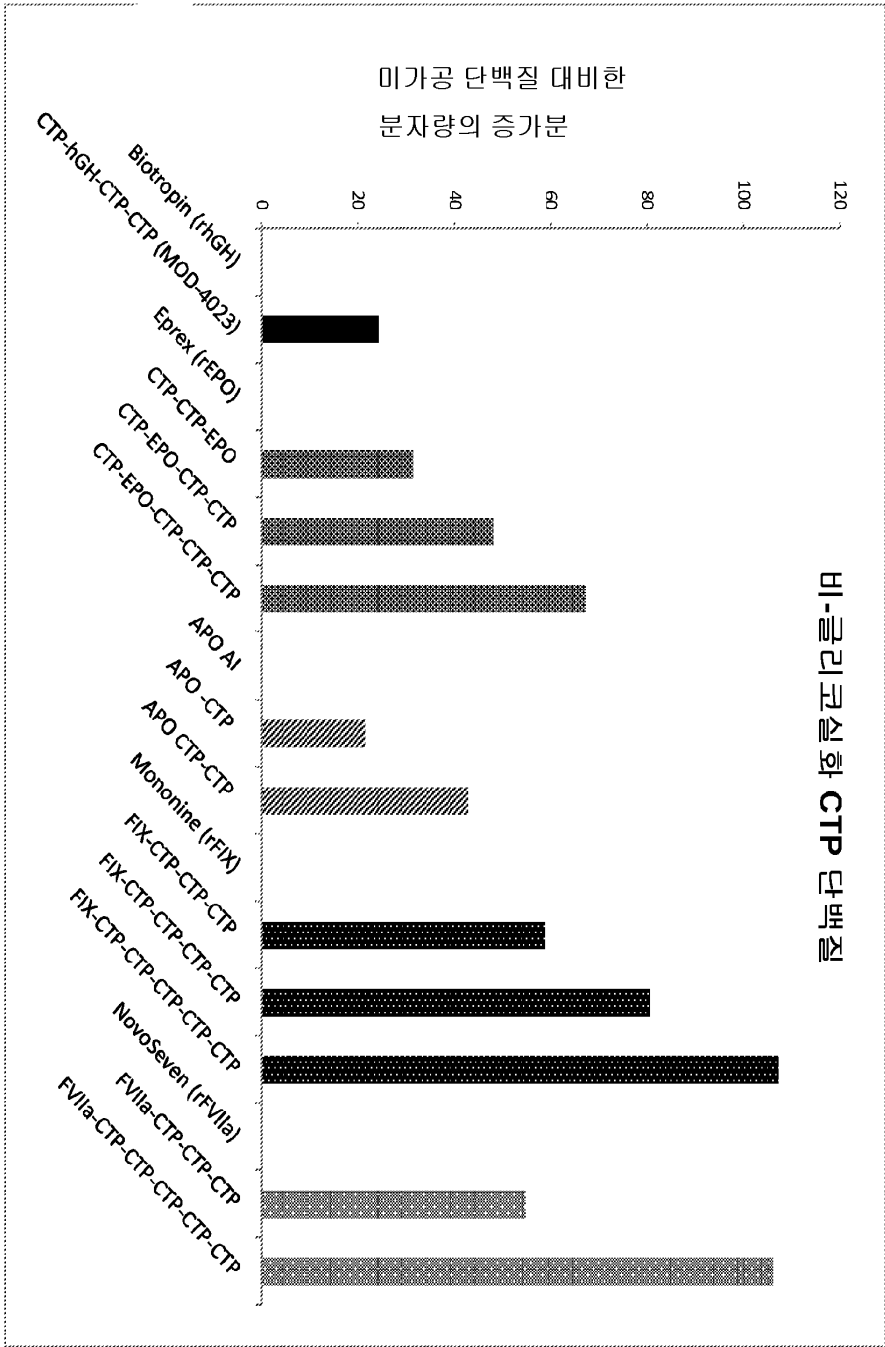
도면4a



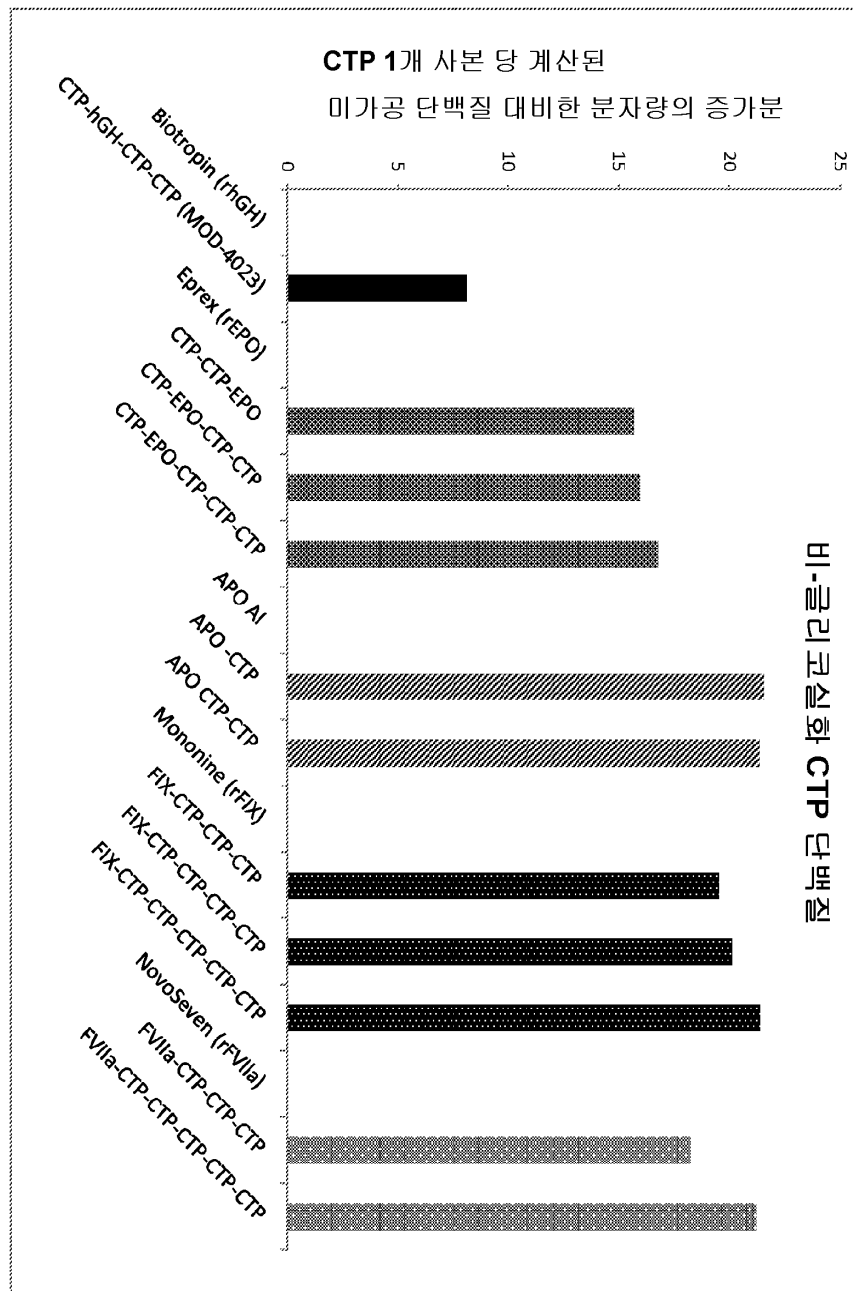
도면4b



도면5a



도면5b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Prolor Biotech Inc.

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

<130> P-76221-PC

<140> PCT/IL2013/050960

<141> 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 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

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGH signal peptide

<400> 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

<210> 5

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 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
<211> 192
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGH sequence
<400> 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 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 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
 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 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 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 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 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 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 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 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 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

<220><223> CTP-hGH-CTP

<400> 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 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 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 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 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 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 atggccaccg gcagcaggac cagcctgctg ctggccttcg gcctgctgtg 60
 cctgccatgg ctgcaggagg gcagcgccag ctcttcttct aaggctccac ccccatctct 120
 gcccagcccc agcagactgc cgggccccag cgacacaccc attctgcccc agttccccac 180
 catccccctg agcaggctgt tgcacaacgc catgctgagg gctcacaggc tgcaccagct 240
 ggccctttgac acctaccagg agttcgagga agcctacatc cccaaggagc agaagtacag 300

cttctctgcag aacccccaga cctccctgtg cttcagcgag agcatccca cccccagcaa 360
 cagagaggag acccagcaga agagcaacct ggagctgctg aggatctccc tgctgctgat 420
 ccagagctgg ctggagcccc tgcagttcct gagaagcgtg ttcgccaaca gcctggtgta 480
 cggcgccagc gacagcaacg tgtacgacct gctgaaggac ctggaggagg gcatccagac 540
 cctgatgggc cggctggagg acggcagccc caggaccggc cagatcttca agcagaccta 600
 cagcaagttc gacaccaaca gccacaacga cgacgccctg ctgaagaact acgggctgct 660
 gtactgcttc agaaaggaca tggacaaggt ggagaccttc ctgaggatcg tgcagtgcag 720

aagcgtggag ggcagctgcg gcttcagctc cagcagcaag gccctcccc cgagcctgcc 780
ctcccaagc aggtgctg ggcctccga cacaccaatc ctgcctcagt gatgaaggc 840
tggatgcggc cgc 853

<210> 16

<211> 937

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

tctagaggac atggccaccg gcagcaggac cagcctgctg ctggccttcg gcctgctgtg 60
cctgccatgg ctgcaggagg gcagcgccag ctcttcttct aaggtccac ccccatctct 120
gccagcccc agcagactgc cgggccccag cgacacaccc attctgcccc agttccccac 180

catccccctg agcaggctgt tcgacaacgc catgctgagg gctcacaggc tgcaccagct 240
ggcctttgac acctaccagg agttcgagga agcctacatc cccaaggagc agaagtacag 300
cttctgcag aacccccaga cctccctgtg cttcagcgag agcatccca cccccagaa 360
cagagaggag acccagcaga agagcaacct ggagctgctg aggatctccc tgctgctgat 420
ccagagctgg ctggagcccc tgcagttcct gagaagcgtg ttgccaaca gcctggtgta 480
cggcgccagc gacagcaacg tgtacgacct gctgaaggac ctggaggagg gcatccagac 540
cctgatgggc cggtggagg acggcagccc caggaccggc cagatcttca agcagaccta 600

cagcaagttc gacaccaaca gccacaacga cgacgccctg ctgaagaact acgggctgct 660
glactgcttc agaaaggaca tggacaaggt ggagaccttc ctgaggatcg tgcagtgcag 720
aagcgtggag ggcagctgcg gcttcagctc cagcagcaag gccctcccc cgagcctgcc 780
ctcccaagc aggtgctg ggcctccga cacaccaatc ctgccacaga gcagctcctc 840
taaggccct cctccatccc tgccatccc ctcccggctg cctggccct ctgacacccc 900
tatctgct cagtgatgaa ggtctggatg cgcccg 937

<210> 17

<211> 889

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

tctagaggac atggccaccg gcagcaggac cagcctgctg ctggccttcg gcctgctgtg 60

cctgccatgg ctgcaggagg gcagcgccag ctctttctct aaggtccac ccccgagcct 120
 gcccttcccc accatcccc tgagcaggct gtctgacaac gccatgctga gggtcacag 180
 gctgcaccag ctggcctttg acacctacca ggagttcgag gaagcctaca tccccaaaga 240
 gcagaagtac agcttccctgc agaaccacca gacctccctg tgcttcagcg agagcatccc 300
 cacccccagc aacagagagg agaccagca gaagagcaac ctggagctgc tgaggatctc 360
 cctgctgctg atccagagct ggctggagcc cgtgcagttc ctgagaagcg tgttcgcca 420

cagcctgggtg tacggcgcca gcgacagcaa cgtgtacgac ctgctgaagg acctggagga 480
 gggcatccag acctgatgg gccggtgga ggacggcagc cccaggaccg gccagatctt 540
 caagcagacc tacagcaagt tcgacaccaa cagccacaac gacgacgcc tgctgaagaa 600
 ctacgggctg ctgtactgct tcagaaagga catggacaag gtggagacct tcctgaggat 660
 cgtgcagtg agaacgtgg agggcagctg cggcttcagc tccagcagca aggccctcc 720
 cccgagcctg ccttccccaa gcaggctgcc tgggccctcc gacacaccaa tcctgccaca 780
 gagcagctcc tctaaggccc ctctccatc cctgccatcc cctcccggc tgctggccc 840

ctctgacacc cctatectgc ctcaagtatg aaggtctgga tgcggcgc 889

<210> 18

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oxyntomodulin

<400> 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

<210> 19

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EPO peptide

<400> 19

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

<220><223> EPO-CTP-CTP

<400> 20

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

225 230 235 240
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 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 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 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

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
 145 150 155 160
 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
 225 230 235 240

Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln
 245

<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 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

<210> 26

<211> 873

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> EPO-CTP-CTP

<400> 26

tctagaggtc atcatggggg tgcacgaatg tctgcctgg ctgtggcttc tctgtccct	60
tctgtcgtc cctctgggcc tccagtcct gggtcctct tctcaaagg cccctcccc	120
gagcctcca agtccatccc gactccggg gcctcggac accccaatat taccacaagc	180
cccaccagc ctcatctgtg acagccgagt cctggagagg tacctcttg aggccaagga	240
ggccgagaat atcacgacgg gctgtgctga aactgcagc ttgaatgaga atatcactgt	300
cccagacacc aaagttaatt tctatgcctg gaagaggatg gaggtcgggc agcaggccgt	360
agaagtctgg cagggcctgg cctgtctgtc ggaagtgtc ctgcggggcc aggcctgtt	420
gttcaactct tccagccgt gggagcccct gcagctgcat gtggataaag ccgtcagtgg	480
ccttcgcagc ctaccactc tgcttcgggc tctgggagcc cagaaggaag ccatctcccc	540

```

tccagatgcg gcctcagctg ctccactccg aacaatcact gctgacactt tccgcaaact      600
cttccgagtc tactccaatt tctccggggg aaagctgaag ctgtacacag gggaggcctg      660

caggacaggg gacagatcct ctctctcaaa ggccctcccc ccgagccttc caagtccatc      720
ccgactcccg gggccctccg acacaccaat cctgccacag agcagctcct ctaaggcccc      780
tctccatccc ctgccatccc cctccgggct gcctggcccc tctgacaccc ctatctgcc      840
tcagtgatga aggtcttctg gatccgcggc cgc                                  873

<210> 27
<211> 187
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 27

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu 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 agtgctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac 60

caccgccctg agcatgagct acaacctgct gggtcttctg cagaggtcca gcaacttcca 120

gtgccagaag ctgctgtggc agctgaacgg caggctggaa tactgcctga aggacaggat 180

gaacttcgac atcccagagg aaatcaagca gctgcagcag ttccagaagg aggacgccgc 240

cctgaccatc tacgagatgc tgcagaacat ctctgccatc ttcaggcagg acagcagcag 300

caccggctgg aacgagacca tctgtggagaa cctgctggcc aacgtgtacc accagatcaa 360

ccacctgaaa accgtgctgg aagagaagct ggaaaaggag gacttcacca ggggcaagct 420

gatgagcagc ctgcacctga agaggtacta cggcagaatc ctgcactacc tgaaggccaa 480

ggagtacagc cactgcgcct ggaccatcgt gagggtggag atcctgagga acttctactt 540

catcaacagg ctgaccggct acctgaggaa ctgatgagtc cgcggccgc 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 80
 Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln
 85 90 95
 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
 145 150 155 160
 Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His

 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
 <210> 30
 <211> 639
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Interferon
 <400> 30
 acattctaac tgcaaccttt cgaagccttt gctctggcac aacaggtagt aggcgacact 60

 gttcgtgttg tcaacatgac caacaagtgt ctctcctaaa ttgctctcct gttgtgcttc 120
 tccactacag ctctttccat gagctacaac ttgcttggat tctacaaag aagcagcaat 180
 tttcagtgtc agaagctcct gtggcaattg aatgggaggc ttgaatactg cctcaaggac 240
 aggatgaact ttgacatccc tgaggagatt aagcagctgc agcagttcca gaaggaggac 300

gccgcattga ccatctatga gatgctccag aacatctttg ctattttcag acaagattca 360
tctagcactg gctggaatga gactattgtt gagaacctcc tggctaattgt ctatcatcag 420
ataaaccatc tgaagacagt cctggaagaa aaactggaga aagaagattt caccagggga 480

aaactcatga gcagtctgca cctgaaaaga tattatggga ggattctgca ttacctgaag 540
gccaaggagt acagtcactg tgcctggacc atagtcagag tggaaatcct aaggaacttt 600
tacttcatta acagacttac aggttacctc cgaaactga 639

<210> 31

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFN-CTP

<400> 31

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu 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	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										

<210> 32

<211> 661

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFN-CTP

<400> 32

tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac	60
caccgccctg agcatgagct acaacctgct gggcttcctg cagaggtcca gcaacttcca	120
gtgccagaag ctgctgtggc agctgaacgg caggctggaa tactgcctga aggacaggat	180
gaacttcgac atcccagagg aaatcaagca gctgcagcag ttccagaagg aggacgccgc	240
cctgaccatc tacgagatgc tgcagaacat cttcgccatc ttcaggcagg acagcagcag	300
caccggctgg aacgagacca tcgtggagaa cctgctggcc aacgtgtacc accagatcaa	360

ccacctgaaa accgtgctgg aagagaagct ggaaaaggag gacttcacca ggggcaagct	420
gatgagcagc ctgcacctga agaggctacta cggcagaatc ctgcactacc tgaaggccaa	480
ggagttacagc cactgcgcct ggaccatcgt gaggggtggag atcctgagga acttctactt	540
catcaacagg ctgaccggct acctgaggaa cagctccagc agcaaggccc ctccaccttc	600
cctgcccagt ccaagccgac tccttggggc ctccgataca ccaattctgc cacagtgatg	660
a	661

<210> 33

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFN-CTP-CTP

<400> 33

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu 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 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

<210> 34

<211> 765

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFN-CTP-CTP

<400> 34

```
tctagaggac atgaccaaca agtgccctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac      60
caccgccctg agcatgagct acaacctgct gggcttcctg cagaggtcca gcaacttcca      120
gtgccagaag ctgctgtggc agctgaacgg caggctggaa tactgcctga aggacaggat      180
gaacttcgac atcccagagg aaatcaagca gctgcagcag ttccagaagg aggacgccgc      240
cctgaccatc tacgagatgc tgcagaacat cttcgccatc ttcaggcagg acagcagcag      300
caccggctgg aacgagacca tcgtggagaa cctgctggcc aacgtgtacc accagatcaa      360
ccacctgaaa accgtgctgg aagagaagct ggaaaaggag gacttcacca ggggcaagct      420
```

```
gatgagcagc ctgcacctga agaggtacta cggcagaatc ctgcactacc tgaaggccaa      480
ggagtacagc cactgcgcct ggaccatcgt gagggtggag atcctgagga acttctactt      540
catcaacagg ctgaccggct acctgaggaa cagctccage agcaaggccc ctccaccttc      600
cctgcccagt ccaagccgac tccttgggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag      660
ctcctctaag gccctctctc catcctgcc atccccctcc cggctgctg gccctctga      720
caccctatc ctgcctcagt gatgaaggtc tggatccgcg gccgc      765
```

<210> 35

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN-CTP-CTP

<400> 35

```
Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Leu Cys Phe Ser
1           5           10           15
Thr Thr Ala Leu Ser 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 Ser 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

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN-CTP-CTP

<400> 36

tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac	60
caccgccctg agcagcagca gctccaaggc cccaccccc agcctgccca gcccagcag	120
actgccaggc cccagcgaca cccccatcct gcccagatg agctacaacc tgctgggctt	180
cctgcagagg tccagcaact tccagtgcc gaagctgctg tggcagctga acggcagget	240

ggaatactgc	ctgaaggaca	ggatgaactt	cgacatccca	gaggaaatca	agcagctgca	300
gcagttccag	aaggaggacg	ccgccctgac	catctacgag	atgctgcaga	acatcttcgc	360
catcttcagg	caggacagca	gcagcaccgg	ctggaacgag	accatcgtgg	agaacctgct	420
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 ctccctgcc cagtccaagc cgactccctg ggccctccga	720
cacaccaatc ctgccacaga gcagctctc taaggccct cctccatccc tgccatcccc	780
ctcccggtg cctggccct ctgacacccc tatcctgct cagtgatgaa ggtctggatc	840
cgcgccgc	849

<210> 37

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser 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
caccgccctg agcagcagca gctccaaggc cccaccccc agcctgccca gccccagcag	120
gctgccaggc cccagcgaca cccccatcct gccccagatg agctacaacc tgctgggctt	180
cctgcagagg tccagcaact tccagtgcc aaaactgctg tggcagctga acggcaggct	240
ggaatactgc ctgaaggacc ggatgaactt cgacatcccc gaagagatca agcagctgca	300
gcagttccag aaagaggacg ccgccctgac catctacgag atgctgcaga acatcttcgc	360
catcttcagg caggacagca gcagcacccg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct	420
ggccaacgtg taccaccaga tcaaccacct gaaaaccgtg ctggaagaga agctggaaaa	480
agaggacttc accaggggca agctgatgag cagcctgcac ctgaagaggt actacggcag	540
aatcctgcac tacctgaagg ccaaagagta cagccactgc gcctggacca tcgtgagggt	600
ggagatcctg cggaacttct acttcatcaa caggctgacc ggctacctga ggaacagctc	660
cagcagcaag gccctccac cctccctgcc ctccccaagc agactgcccg gaccctccga	720

cacaccaatt ctgccacaga tgtctacaa tctgctcgga tttctgcagc gtcctccaa 780
ctttcagtgt cagaagctcc tctggcagct caatggccgc ctggaatatt gtctgaaaga 840
cagaatgaat ttgacatcc cagaggaaat taaacagctc cagcagtttc agaaagaaga 900
tgctgctctc acaatctatg aaatgctcca gaatatcttt gcaatctttc gccaggacag 960
ctcctccacc ggggtggaatg agacaattgt cgagaatctg ctgccaatg tctatcatca 1020
gatcaatcac ctcaagacag tctctgaaga aaaactcgaa aaagaagatt tcacacgcgg 1080
caaactgatg tctctcctgc atctgaagcg ctactatggg cgcacctctgc attatctgaa 1140

agctaaagaa tactcccaact gtgcttgac aattgtgcgc gtcgagatcc tgagaaactt 1200
ttatttcatt aaccgcctga caggatacct gcgcaactga tgaaggctctg gatgcggccg 1260
c 1261

<210> 39

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN

<400> 39

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

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser 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

210 215

<210> 40

<211> 673

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN

<400> 40

tctagaggac atgaccaaca agtgccctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac	60
caccgccctg agcagcagca gctccaaggc cccaccccc agcctgccca gccccagcag	120
gctgccaggc ccagcagaca ccccatcct gcccagatg agctacaacc tgctgggctt	180
cctgcagagg tccagcaact tccagtgcc gaaactgctg tggcagctga acggcaggct	240
ggaatactgc ctgaaggacc ggatgaactt cgacatcccc gaagagatca agcagctgca	300
gcagttccag aaagaggacg ccgccctgac catctacgag atgctgcaga acatcttcgc	360

catcttcagg caggacagca gcagcacggg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct	420
ggccaacgtg taccaccaga tcaaccacct gaaaaccgtg ctggaagaga agctggaaaa	480
agaggacttc accaggggca agctgatgag cagcctgcac ctgaagaggt actacggcag	540
aatcctgcac tacttgaagg ccaaagagta cagccactgc gcctggacca tcgtgagggt	600
ggagatcctg cggaacttct acttcatcaa caggctgacc ggctacctga ggaactgatg	660
agtccgcggc cgc	673

<210> 41

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN-CTP

<400> 41

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu 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

<210> 42

<211> 763

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-IFN-CTP

<400> 42

tctagaggac atgaccaaca agtgcctgct gcagatcgcc ctgctgctgt gcttcagcac 60
 caccgcctg agcagcagca gctccaaggc cccaccccc agcctgccca gccccagcag 120
 actgccaggc cccagcgaca ccccatacct gccccagatg agctacaacc tgctgggctt 180
 cctgcagagg tccagcaact tccagtgcc gaagctgctg tggcagctga acggcaggct 240
 ggaatactgc ctgaaggaca ggatgaactt cgacatccca gaggaatca agcagctgca 300
 gcagttccag aaggaggacg ccgcccgtac catctacgag atgctgcaga acatcttcgc 360
 catcttcagg caggacagca gcagcacggg ctggaacgag accatcgtgg agaacctgct 420

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 ctccctgcc cagtccaagc cgactccctg ggccctccga 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

<210> 45

<211> 444

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

435 440 445
<210> 47
<211> 1356
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 47
ctcgaggaca tggtctccca ggccctcagg ctctctgcc ttctgcttgg gcttcagggc 60
tgcttggtg cagtcttcgt aaccaggag gaagcccaag gcgtcctgca ccggcgccgg 120
cgcgccaacg cgttcctgga ggagctgcgg ccgggctccc tggagaggga gtgcaaggag 180

gagcagtgtc ctttcgagga ggcccgggag atcttcaagg acgcggagag gacgaagctg 240
 ttctggattt cttacagtga tggggaccag tgtgcctcaa gtccatgcca gaatgggggc 300
 tcctgcaagg accagctcca gtccatatac tgtttctgcc tccctgcctt cgagggcccg 360
 aactgtgaga cgcacaagga tgaccagctg atctgtgtga acgagaacgg cggctgtgag 420
 cagtactgca gtgaccacac gggcaccaag cgtctctgtc ggtgccacga ggggtactct 480
 ctgctggcag acgggggtgc ctgcacacc acagttgaat atccatgtgg aaaaatacct 540

attctagaaa aaagaaatgc cagcaaacc caaggccgaa ttgtgggggg caaggtgtgc 600
 cccaaagggg agtgtccatg gcaggtcctg ttgttggtga atggagctca gttgtgtggg 660
 gggaccctga tcaacaccat ctgggtgggc tccgcggccc actgtttcga caaaatcaag 720
 aactggagga acctgatcgc ggtgtctggc gagcacgacc tcagcgagca cgacggggat 780
 gagcagagcc ggcgggtggc gcaggtcatc atccccagca cgtacgtccc gggcaccacc 840
 aaccacgaca tcgcgtgct cgcctgcac cagcccgtgg tcctcactga ccatgtggtg 900
 cccctctgcc tgcccgaacg gacgttctct gagaggacgc tggccttcgt gcgtttctca 960

ttggtcagcg gctggggcca gctgctggac cgtggcgcca cggccctgga gctcatggtc 1020
 ctcaacgtgc cccggctgat gaccaggac tgctgcagc agtcacggaa ggtgggagac 1080
 tccccaaata tcacggagta catgttctgt gccggctact cggatggcag caaggactcc 1140
 tgcaaggggg acagtggagg ccacatgcc acccactacc ggggcacgtg gtacctgacg 1200
 ggcatcgta gctggggcca gggctgcgca accgtgggcc actttgggtg gtacaccagg 1260
 gtctcccagt acatcgagt gctgcaaaag ctcatgcgt cagagccacg cccaggagtc 1320
 ctctgcgag cccatttcc ctgaggatgc ggccgc 1356

<210> 48

<211> 1442

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Factor VII-CTP

<400> 48

ctcaggaca tggctctcca ggccctcagg ctctctgcc ttctgcttg gcttcagggc 60
 tgcttggtg cagtcttctg aaccaggag gaagcccacg gcgtcctga ccggcgccgg 120
 cgcgccaacg cgttcttga ggagctgcgg ccgggctccc tggagaggga gtgcaaggag 180
 gagcagtgt ctttcgagga ggcccgggag atcttcaagg acgcggagag gacgaagctg 240
 ttctggattt cttacagtga tggggaccag tgtgcctcaa gtccatgcca gaatgggggc 300

tcctgcaagg accagctcca gtcctataatc tgcttctgcc tccctgcctt cgagggccgg 360

aactgtgaga cgcacaagga tgaccagctg atctgtgtga acgagaacgg cggctgtgag 420

cagtactgca gtgaccacac gggcaccaag cgtcctgtgc ggtgccacga ggggtactct 480

ctgctggcag acgggggtgc ctgcacaccc acagttgaat atccatgtgg aaaaatacct 540

attctagaaa aaagaaatgc cagcaaacc caggccgaa ttgtgggggg caaggtgtgc 600

cccaaagggg agtgtccatg gcaggtcctg ttgttggtga atggagctca gttgtgtggg 660

gggacctga tcaacaccat ctgggtgggc tccgcggccc actgtttcga caaaatcaag 720

aactggagga acctgatcgc ggtgctgggc gagcacgacc tcagcgagca cgacggggat 780

gagcagagcc ggcgggtggc gcaggtcatc atccccagca cgtacgtccc gggcaccacc 840

aaccacgaca tcgcgtgct ccgcctgcac cagcccgagg tctcactga ccatgtggtg 900

cccctctgcc tgccgaacg gacgttctct gagaggacgc tggccttcgt gcgtttctca 960

ttggtcagcg gctggggcca gctgctggac cgtggcgcca cggccctgga gctcatggtc 1020

ctcaactgc cccggctgat gaccaggac tgctgcagc agtcacgaa ggtgggagac 1080

tccccaaata tcacggagta catgttctgt gccggctact cggatggcag caaggactcc 1140

tgcaaggggg acagtggagg cccacatgcc acccactacc ggggcacgtg gtacctgacc 1200

ggcatcgtga gctggggcca gggctgcgcc accgtgggcc acttcggcgt gtacaccagg 1260

gtgtccagc acatcgagtg gctgcagaaa ctgatgagaa gcgagcccag acccggcgtg 1320

ctgctgagag ccccttccc cagcagcagc tccaaggccc ctccccctag cctgcccagc 1380

cctagcagac tgctgggcc cagcgacacc cccatcctgc cccagtgagg 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 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

465 470

<210> 50

<211> 1535

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Factor VII-CTP-CTP

<400> 50

ctcgaggaca tggctctccca ggccctcagg ctctcttgcc ttctgcttgg gcttcagggc 60

tccttggtg cagtcttcgt aaccaggag gaagccacg gcgtcctgca ccggcgccgg 120

cgcgccaacg cggttcctgga ggagctgcgg ccgggctccc tggagaggga gtgcaaggag 180
 gagcagtgtc ctttcgagga ggccccgggag atcttcaagg acgcggagag gacgaagctg 240

 ttctggattt cttacagtga tggggaccag tgtgcctcaa gtccatgcca gaatgggggc 300
 tcctgcaagg accagctcca gtcctatac tgcttctgcc tccctgcctt cgagggccgg 360
 aactgtgaga cgcacaagga tgaccagtg atctgtgtga acgagaacgg cggctgtgag 420
 cagtactgca gtgaccacac gggcaccaag cgtcctgtc ggtgccacga ggggtactct 480
 ctgctggcag acgggggtgc ctgcacacc acagttgaat atccatgtgg aaaaatacct 540
 attctagaaa aaagaaatgc cagcaaaccc caaggccgaa ttgtgggggg caaggtgtgc 600
 cccaaagggg agtgtccatg gcaggtcctg ttgttggtga atggagctca gttgtgtggg 660

 gggaccctga tcaacaccat ctgggtgggc tccgcggccc actgtttcga caaaatcaag 720
 aactggagga acctgatcgc ggtgtctggc gagcacgacc tcagcgagca cgacggggat 780
 gagcagagcc ggcgggtggc gcaggtcatc atccccagca cgtacgtccc gggcaccacc 840
 aaccacgaca tcgcgtgtc cgcctgcac cagcccggtg tctcactga ccatgtggtg 900
 cccctctgcc tgcccgaaac gacgttctc gagaggacgc tggccttcgt gcgttctca 960
 ttggtcagcg gctggggcca gctgtggac cgtggcgcca cggccctgga gctcatggc 1020
 ctcaacgtgc cccggtgat gaccaggac tgcctgcagc agtcacggaa ggtgggagac 1080

 tccccaaata tcacggagta catgttctgt gccggctact cggatggcag caaggactcc 1140
 tgcaaggggg acagtggagg cccacatgcc acccactacc ggggcacgtg gtacctgacc 1200
 ggcatcgtga gctggggcca gggctgcgc accgtgggc acttcggcgt gtacaccagg 1260
 gtgtccagt acatcgagt gctgcagaaa ctgatgagaa gcgagcccag acccggtgtg 1320
 ctgctgagag ccccttccc cagcagcagc tccaaggccc ctcccctag cctgcccagc 1380
 cctagcagac tgcttgggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag ctctctaaag 1440
 gccctctc catccctgcc atcccctcc cggctgccag gccctctga caccctatc 1500

 ctgcctcagt gatgaaggtc tggatccgcg gccgc 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 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

<210> 52

<211> 528

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor VII-CTP-CTP-CTP

<400> 52

Met Val Ser Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Leu 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 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

<210> 53
<211> 556
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> factor VII-CTP-CTP-CTP-CTP
<400> 53

Met Val Ser Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Leu 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 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

545 550 555

<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 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
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
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 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 gaacatgata atggcagaat caccaggcct catcaccatt 60
gccttttagg atatctactc agtgcgtaac gtacagtttt tcttgatcat gaaaacgcca 120
acaaaattct gaatcggcca aagaggtata attcaggtaa attggaagag tttgttcaag 180
ggaaccttga gagagaatgt atggaagaaa agtgtagttt tgaagaagca cgagaagttt 240
ttgaaaaacac tgaagaaca actgaatttt ggaagcagta tgttgatgga gatcagtggtg 300
agtccaatcc atgttttaac ggcggcagtt gcaaggatga cattaattcc tatgaatgtt 360
ggtgtccctt tggatttgaa ggaaagaact gtgaattaga tgtaacatgt aacattaaga 420

atggcagatg cgagcagttt tgtaaaaata gtgctgataa caaggtgggtt tgctcctgta 480
ctgagggata tgcacttgca gaaaaccaga agtcctgtga accagcagtg ccatttccat 540
gtggaagagt ttctgtttca caaacttcta agtcacccg tgctgagact gtttttctg 600
atgtggacta tgtaaatctt actgaagctg aaaccatttt ggataacatc actcaaagca 660
cccaatcatt taatgacttc actcgagttg ttggtggaga agatgccaaa ccaggtcaat 720
tcccttgga ggttggtttg aatggttaaag ttgatgcatt ctgtggaggc tctatcgta 780
atgaaaaatg gattgtaact gctgcccact gtgttgaaac tgggtgttaa attacagttg 840

tcgcaggtga acataatatt gaggagacag aacatacaga gcaaaagcga aatgtgattc 900
gaattattcc tcaccacaac tacaatgcag ctattaataa gtacaacat gacattgccc 960

ttctggaact ggacgaaccc ttagtgctaa acagctacgt tacacctatt tgcattgctg 1020
acaaggaata cacgaacatc ttctctaaat ttggatctgg ctatgtaagt ggctggggaa 1080
gagtcttcca caaagggaga tcagcttttag ttctccagta ccttagagtt ccacttggtg 1140
accgagccac atgtcttcga tctacaaagt tcaccatcta taacaacatg ttctgtgctg 1200
gcttccatga aggaggtaga gattcatgtc aaggagatag tgggggaccc catgttactg 1260

aagtggaagg gaccagtttc ttaactggaa ttattagctg gggatgaagag tgtgcaatga 1320
aaggcaaata tggaatatat accaaggtat cccggtatgt caactggatt aaggaaaaaa 1380
caaagctcac ttgaacgcgg ccgc 1404

<210> 56

<211> 461

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 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 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 gaacatgac atggcagaat caccaggcct catcaccatc 60

tgccttttag gatattact cagtgtgaa tgtacagttt ttcttgatca tgaacacgcc 120

aacaaaattc tgaatcgccc aaagaggtat aattcaggta aattggaaga gtttgttcaa 180

gggaaccttg agagagaatg tatggaagaa aagtgtagtt ttgaagaagc acgagaagtt 240

tttgaaaaca ctgaaagaac aactgaattt tggaagcagt atgttgatgg agatcagttg 300

gagtcgaatc catgtttaaa tggcggcagt tgcaaggatg acattaattc ctatgaatgt 360

tgggtgtcct ttggatttga aggaagaac tgtgaattag atgtaacatg taacattaag 420

aatggcagat gcgagcagtt ttgtaaaaat agtgctgata acaaggtggt ttgtcctgt 480

actgagggat atcgacttgc agaaaaccag aagtcctgtg aaccagcagt gccatttcca 540

tgtggaagag ttctgtttc acaaacttct aagctcacc gtgtgagac tgttttctc 600

gatgtggact atgtaaatc tactgaagct gaaaccattt tggataacat cactcaaagc 660

accaatcat ttaatgactt cactcgagtt gttggtggag aagatgcaa accaggtcaa 720

ttcccttggc aggttgtttt gaatggtaaa gttgatgcat tctgtggagg ctctatcgtt 780

aatgaaaaat ggattgtaac tgctgccac tgtgttgaac ctggtgttaa aattacagtt 840

gtcgcagggt aacataatat tgaggagaca gaacatacag agcaaaagcg aatgtgatt 900

cgaattattc ctaccacaa ctacaatgca gctattaata agtacaacca tgacattgcc 960

cttctggaac tggacgaacc cttagtgtc aacagctacg ttacacctat ttgcattgct 1020

gacaaggaat acacgaacat ctctctcaaa ttggatctg gctatgtaag tggctgggga 1080
 agagtcttcc acaaaggag atcagcttta gttcttcagt accttagagt tccacttgtt 1140
 gaccgagcca catgtcttcg atctacaaag ttcaccatct ataacaacat gttctgtgct 1200
 ggcttccatg aaggagtag agattcatgt caaggagata gtgggggacc ccatgttact 1260
 gaagtggaag ggaccagttt cttaactgga attattagct ggggtgaaga gtgtgcaatg 1320

aaaggcaa atggaatata taccaaggta tcccggtag tcaactggat taaggaaaaa 1380
 acaaagctca ctactccag cagcaaggcc cctccccga gcctgccctc cccaagcagg 1440
 ctgcctgggc cctccgacac accaatctg ccacagtat gaaggtctgg atccgcggcc 1500
 gc 1502

<210> 58

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor IX-CTP

<400> 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	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	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
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 gatattact cagtgtctgaa tgtacagttt ttcttgatca tgaaaacgcc 120
aacaaaattc tgaatcgccc aaagagggtat aattcaggta aattggaaga gtttgttcaa 180

gggaaccttg agagagaatg tatggaagaa aagtgtagtt ttgaagaagc acgagaagtt 240
tttgaaaaca ctgaaagaac aactgaattt tggaagcagt atgttgatgg agatcagttg 300
gagtcgaatc catgttttaa tggcggcagc tgcaaggatg acattaattc ctatgaatgt 360
tggtgtccct ttggatttga aggaagaagc tgtgaattag atgtaacatg taacattaag 420
aatggcagat gcgagcagtt ttgtaaaaat agtgtgata acaagggtgt ttgctcctgt 480
actgagggat atcgacttgc agaaaaccag aagtcctgtg aaccagcagt gccatttcca 540
tgtggaagag tttctgtttc acaaacttct aagctcaccg gtgctgagac tgtttttcct 600

gatgtggact atgtaaattc tactgaagct gaaaccattt tggataacat cactcaaagc 660

acccaatcat ttaatgactt cactcgagtt gttggtggag aagatgcaa accaggtcaa 720
 ttcccttggc aggttgtttt gaatggtaaa gttgatgcat tctgtggagg ctctatcggt 780
 aatgaaaaat ggattgtaac tgctgccac tgtgttgaaa ctggtgttaa aattacagtt 840
 gtcgcagggtg aacataatat tgaggagaca gaacatacag agcaaaagcg aaatgtgatt 900
 cgaattattc ctcaccacaa ctacaatgca gctattaata agtacaacca tgacattgcc 960
 ctcttggaaac tggacgaacc cttagtgtta aacagctacg ttacacctat ttgcattgct 1020

acaaggaata cacgaacatc ttcttcaaat ttggatctgg ctatgtaagt ggctggggaa 1080
 gagtcttcca caaagggaga tcagcttttag ttcttcagta ccttagagtt ccactgttg 1140
 accgagccac atgtcttcca tctacaaagt tcaccatcta taacaacatg ttctgtgctg 1200
 gcttccatga aggaggtaga gattcatgtc aaggagatag tgggggaccc catgttactg 1260
 aagtggaagg gaccagtctt ttaactggaa ttattagctg ggggtgaagag tgtgcaatga 1320
 aaggcaaata tggaatatat accaaggtat cccggtatgt caactggatt aaggaaaaaa 1380
 caaagctcac tagctccagc agcaaggccc ctccccgag cctgcctcc ccaagcaggc 1440

tgcttgggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag ctctctaaag gcccctctc 1500
 catccttgc atccccctcc cggctgcctg gcccctctga caccctatc ctgcctcagt 1560
 gatgaaggtc tggatccgcg gccgc 1585

<210> 60

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> factor IX-CTP-CTP

<400> 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 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

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

305 310 315 320
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

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 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

 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 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 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

tctagagtcg accccgccat ggagctgagg ccctggttgc tatgggtggt agcagcaaca 60
ggaaccttgg tctctctagc agctgatgct cagggccaga aggtcttcac caacacgtgg 120
gtctgtcgca tccctggagg cccagcgggtg gccaacagtg tggcacggaa gcatgggttc 180
ctcaacctgg gccagatctt cggggactat taccacttct ggcatcgagg agtgacgaag 240
cggtcctctgt cgcctcaccg cccgcggcac agccggctgc agagggagcc tcaagtacag 300

tggctggaac agcaggtggc aaagcgacgg actaaacggg acgtgtacca ggagcccaca 360
gacccaagt ttcctcagca gtggtacctg tctggtgtca ctacagcgga cctgaatgtg 420
aaggcggcct gggcgcaggg ctacacaggg cacggcattg tggctccat tctggacgat 480
ggcatcgaga agaaccaccc ggacttggca ggcaattatg atcctggggc cagttttgat 540
gtcaatgacc aggacctga ccccgagcct cggtacacac agatgaatga caacaggcac 600
ggcacacggt gtgcggggga agtggctgcg gtggccaaca acggtgtctg tgggttaggt 660
gtggcctaca acgcccgcgt tggaggggtg cgcatgctgg atggcgaggt gacagatgca 720

gtggaggcac gctcgtctggg cctgaacccc aaccacatcc acatctacag tgccagctgg 780
ggccccgagg atgacggcaa gacagtggat gggccagccc gcctcgccga ggaggccttc 840

ttccgtgggg ttagccaggg ccgagggggg ctgggctcca tctttgtctg ggcctcgggg	900
aacggggggc gggaacatga cagctgcaac tgcgacggct acaccaacag tatctacacg	960
ctgtccatca gcagcgccac gcagtttggc aacgtgccgt ggtacagcga ggcctgctcg	1020
tccacactgg ccacgacctc cagcagtggc aaccagaatg agaagcagat cgtgacgact	1080
gacttgccgc agaagtgcac ggagtctcac acgggcacct cagcctctgc ccccttagca	1140
gccggcatca ttgtctctac cctggaggcc aataagaacc tcacatggcg ggacatgcaa	1200
cacctggtgg tacagacctc gaagccagcc cacctcaatg ccaacgactg ggccaccaat	1260
ggtgtggggc ggaaagttag ccactcatat ggctacgggc ttttggacgc aggcgccatg	1320
gtggccctgg cccagaattg gaccacagtg gccccccagc ggaagtgcac catcgacatc	1380
ctcaccgagc ccaaagacat cgggaaacgg ctcgaggtgc ggaagaccgt gaccgctgc	1440
ctggcgagc ccaaccacat cactcggtcg gagcacctc aggcgcggct caccctgtcc	1500
tataatcgcc gtggcgacct ggccatccac ctggtcagcc ccatgggcac ccgtccacc	1560
ctgtggcag ccaggccaca tgactactcc gcagatgggt ttaatgactg ggccttcacg	1620
acaactcatt cctgggatga ggatccctct ggcgagtggg tcctagagat tgaaaacacc	1680
agcgaagcca acaactatgg gacgtgacc aagttcacc tcgtactcta tggcacggcc	1740
cctgaggggc tgcccgtacc tccagaaagc agtggctgca agaccctcac gtccagtcag	1800
gcctgtgtgg tgtgcgagga aggtttctcc ctgcaccaga agagctgtgt ccagcactgc	1860
cctccaggct tcgccccca agtcctcgat acgcactata gcaccagaa tgacgtggag	1920
accatccggg ccagcgtctg cgccccctgc cagcctcat gtccacatg ccaggggccg	1980
gcctgacag actgcctcag ctgccccagc cagcctcct tggaccctgt ggagcagact	2040
tgctcccgcc aaagccagag cagccgagag tccccccac agcagcagcc acctcggtcg	2100
cccccgagg tggaggcggg gcaacggctg cgggcagggc tgctgcctc acacctgcct	2160
gaggtggtgg ccggcctcag ctgcgccttc atcgtgctgg tcttcgtcac tgtcttctg	2220
gtcctgcagc tgcgtctggt ctttagtttt cgggggggtga aggtgtacac catggaccgt	2280
ggcctcatct cctacaaggg gctgccccct gaagcctggc aggaggagtg cccgtctgac	2340
tcagaagagg acgagggccg gggcgagagg accgccttta tcaaagacca gagcgcctc	2400
tgaacgcggc cgc	2413
<210> 65	
<211> 794	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	

<400> 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 Gly Leu Leu Asp Ala Gly
 420 425 430

 Ala Met Val Ala Leu Ala Gln Asn Trp Thr 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
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
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
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
 145 150 155 160
 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
 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
 225 230 235 240
 Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg
 245

<210> 67

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CTP-CTP-EPO

<400> 67

atgggcgtgc acgagtgtcc tgcttggtg tggtctgtgc tgagcctgct gtccctgcct 60
 ctgggcctgc ctgtgtctggg cagcagcagc tctaaggccc ctccaccag cctgcccagc 120
 ctttctagac tgcttgccc cagcgacacc cccatcctgc ctgagagcag cagcagcaag 180
 gccccaccac catccctgcc tagcccccag agactgccag gcccttccga taccccaatc 240
 ctgccccagg cccctcccag actgatctgc gacagccggg tgctggaaag atacctgctg 300
 gaagccaaag aggccgagaa catcaccacc ggctgcgccg agcactgcag cctgaacgag 360
 aatatcaccg tgcccgacac caaagtgaac ttctacgcct ggaagcggat ggaagtgggc 420

 cagcaggccg tggaagtgtg gcagggactg gccctgctga gcgaggccgt gctgagagga 480
 caggccctgc tggatgaacag cagccagccc tgggagcccc tgcagctgca tgttgataag 540
 gccgtgtccg gcctgcggag cctgaccaca ctgctgagag ccctgggcgc tcagaaagag 600
 gccatctctc cccctgatgc cgcctctgcc gccctctga gaaccatcac cgccgacacc 660

ttccggaagc tgttcgggt gtacagcaac ttcctgcggg gcaagctgaa gctgtacacc 720
 ggcgaggcct gccggaccgg cgatagataa gcttggcgcg cc 762

<210> 68
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 68

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

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

225 230 235 240

Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp Arg 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 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

Gln

305

<210> 69

<211> 930

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<

400> 69

atgggcgtgc acgagtgtcc tgcttggtg tgctgtgtgc tgagcctgct gtcctgcct 60

ctgggcctgc ctgtgtctggg cagcagcagc tctaaggccc ctcacccag cctgccagc 120

ccttctagac tgcttgccc cagcgacacc cccatcctgc ctcagagcag cagcagcaag 180

gccccaccac catcctgtcc tagccccagc agactgccag gcccttcga tacccaatc 240

ctgccccagg cccctcccag actgatctgc gacagccggg tgctggaaag atacctgctg 300

gaagccaaag aggccgagaa catcaccacc ggctgcgccg agcactgcag cctgaacgag 360

aatatcaccg tgcccgacac caaagtgaac ttctacgct ggaagcggat ggaagtgggc 420

cagcaggccg tggaagtgtg gcagggactg gcctgtctga gcgaggcgt gctgagagga 480

caggccctgc tggatgaacag cagccagccc tgggagcccc tgcagctgca tgtggataag 540
 gccgtgtccg gcctgaggag cctgaccaca ctgctgagag ccctgggcgc tcagaaagag 600
 gccatctctc cccctgatgc cgcctctgcc gcccctctga gaaccatcac cgccgacacc 660
 ttccggaagc tgttccgggt gtacagcaac ttctgcggg gcaagctgaa gctgtacacc 720
 ggcgaggcct gccggaccgg cgatagaagc agctccagca aggcctccacc ccccgacctg 780
 ccatcccaaa gtagactgcc cgggccctct gacacaccta tctgccaca gtccagcagc 840

tccaaagctc cccaccatc cctcccatcc ccatccagac tgcctggacc atccgacact 900
 ccaattctgc ctgagtaagc ttggcgcgcc 930

<210> 70

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> APO-A1-CTP

<400> 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 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
290 295

<210> 71

<211> 911

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> APO-A1-CTP

<400> 71

atgaaggccg cctgctgac cctggccgtg ctgtttctga ccggtctca ggccccggcac	60
ttctggcagc aggacgagcc tccccagtcc cctggggaca gagtgaagga cctggccacc	120
gtgtacgtgg acgtgctgaa ggactccggc agagactacg tgtcccagtt cgagggctct	180
gccctgggca agcagctgaa cctgaagctg ctggacaact gggactccgt gacctccacc	240
ttctccaagc tgcgcgaaca gctgggacct gtgaccagg aattctggga caacctggaa	300

aaagagacag agggcctgag acaggaaatg tccaaggacc tggaagaggt caaagccaag 360
gtgcagccct acctggacga cttccagaag aaatggcagg aagagatgga actgtaccgg 420
cagaaggtgg aaccctgcg ggccgagctg caggaaggcg ctagacagaa gctgcacgaa 480
ctgcaggaag agctgtcccc cctgggagag gaaatgcggg acagagccag agcccacgtg 540
gacgcctga gaaccacct ggccccctac tctgacgagc tgcggcagag gctggccgcc 600
agactggaag cctgaaaga gaacggcgga gcccggctgg ccgagtacca cgctaaggct 660
accgagcacc tgtccacct gtccgagaag gccaagcccg ccttggaaga tctgcggcag 720

ggcctgctgc ccgtgctgga atccttcaag gtgtccttcc tgtccgtct ggaagagtac 780
accaagaagc tgaacacca gtctccagc tccaaggccc ctccaccctc cctgcctagc 840
cctagtagac tgctgggcc ctccgacacc cccatcctgc ccagtgatg aggatccgcg 900
gccgcgagct c 911

<210> 72

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> APO-A1-CTP-CTP

<400> 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 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

<220><223> APO-A1-CTP-CTP

<400> 73

atgaaggccg ccgtgctgac cctggccgtg ctgtttctga ccggtctca ggcccggcac	60
ttctggcagc aggacgagcc tccccagtc cctgggaca gagtgaagga cctggccacc	120
gtgtacgtgg acgtgctgaa ggactccggc agagactacg tgtcccagtt cgagggtctt	180
gccctgggca agcagctgaa cctgaagctg ctggacaact gggactccgt gacctccacc	240
ttctccaagc tgcgcgaaca gctgggacct gtgaccagg aattctggga caacctggaa	300
aaagagacag agggcctgag acaggaaatg tccaaggacc tggagaggt caaagccaag	360
gtgcagccct acctggacga cttccagaag aaatggcagg aagagatgga actgtaccgg	420
cagaaggtgg aaccctgcg ggccgagctg caggaaggcg ctagacagaa gctgcacgaa	480
ctgcaggaaa agctgtcccc cctgggagag gaaatgcggg acagagccag agcccacgtg	540
gacgcctga gaaccacct ggccccctac tctgacgagc tgcggcagag gctggccgcc	600
agactggaag cctgaaaaga gaacggcgga gcccggctgg ccgagtacca cgctaaggct	660
accgagcacc tgtccacct gtccgagaag gccaagcccg cctggaaga tctgcggcag	720
ggcctgctgc ccgtgctgga atccttcaag gtgtccttcc tgtccgtctt ggaagagtac	780
accaagaagc tgaacacca gtctccagc tccaaggccc ctccacctc cctgcctagc	840
cctagtagac tgctgggcc ctccgacaca ccaatcctgc cacagagcag ctctctaag	900
gcccctctc catcctgcc atccccctc cggtgctg gccctctga caccctatc	960
ctgcctcagt gatgaagtc tggatccgcg gccgc	995