(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0106950
(43) 공개일자 2008년12월09일

(51) Int. Cl.
A61K 38/22 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7023804
(22) 출원일자 2008년09월29일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년09월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/038919
국제출원일자 2006년10월04일
(87) 국제공개번호 WO 2007/114838
국제공개일자 2007년10월11일
(30) 우선권주장
PCT/US2006/012601 2006년03월31일 미국(US)

(71) 출원인
아밀린 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운센터 드라이브 9360
(72) 발명자
라우제로, 케빈, 디.
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드라이브 9360
핸리, 마이클
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드라이브 9360
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

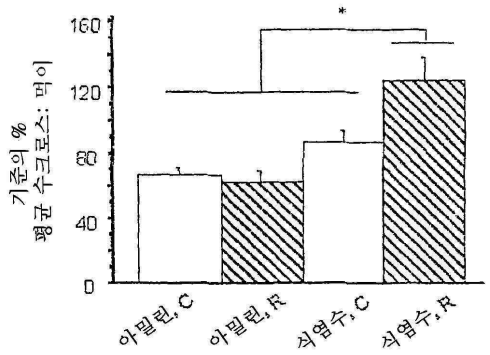
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 정신의학적 질환 및 장애를 치료하기 위한 아밀린 및 아밀린 효능제

(57) 요 약

본 발명은 정신의학적 질환 및 장애를 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다. 제공된 방법은 일반적으로 정신의학적 질환 및 장애, 및 정신의학적 질환 및 장애와 연관된 상태를 치료하기 위하여 대상체에게 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1A



(72) 발명자

맥, 크리스틴

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드라이브 9360

파크스, 데이비드, 지.

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드라이브 9360

영, 앤드류, 에이.

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드라이브 9360

특허청구의 범위

청구항 1

정신의학적 질환 또는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 정신의학적 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체 또는 아밀린 유도체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 질환 또는 장애는 기분장애, 불안장애 또는 정신분열증이고, 아밀린 효능제는 칼시토닌이 아닌 것인, 상기 대상체에서 정신의학적 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 아밀린 효능제가 칼시토닌 유전자-관련된 펩타이드 (CGRP)가 아닌 것인 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 질환 또는 장애가 불안장애인 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 불안장애가 강박장애인 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 질환 또는 장애가 우울증인 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 질환 또는 장애가 정신분열증인 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 질환 또는 장애와 관련된 인지결핍이 개선되는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 다른 정신의학적 약물을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 9

정신의학적 약물의 부작용의 치료가 필요한 대상체에게 부작용의 증상을 개선시키는데 효과적인 양으로 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체 또는 아밀린 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 정신의학적 약물로 인한 부작용을 치료하는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 부작용이 체중 증가, 당뇨병 또는 이상지질혈증인 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 정신의학적 약물이 제 2 세대 항정신병제인 방법.

청구항 12

정신의학적 장애의 치료가 필요한 대상체에게 상기 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체 또는 아밀린 유도체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 장애는 물질-관련 장애이고, 아밀린 효능제는 칼시토닌이 아닌 것인, 상기 대상체에서 정신의학적 장애를 치료하는 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 물질-관련 장애가 물질 중독 또는 물질-유도된 장애인 방법.

명 세 서

<1> **관련된 출원에 대한 상호 참조**

<2> 본 출원은 전체 내용이 모든 목적으로 본 명세서에 포함되어 있는 2006년 3월 31일자 국제특허출원번호 PCT/US2006/012601호를 우선권으로 주장한다.

기 술 분 야

<3> 본 발명은 의학 분야, 특히 심리학 및 정신의학뿐만 아니라 건강, 다이어트 및 영양의 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

<4> 정신의학적 질환 및 장애 (또한 정신병 또는 정신장애를 의미함)는 American Psychiatric Association's *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disordors*, 또는 DSM-IV과 같은 자료에 기술되어 있다. 정신장애의 광범한 범주에는 기분장애, 불안장애, 정신분열증 및 그 밖의 다른 정신병적 장애, 물질-관련 장애, 수면장애, 신체형 장애, 및 섭식장애가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 기분장애의 예로는 양극성 및 우울증을 포함한다. 상술한 장애의 더 광범한 범주에 속하는 그 밖의 다른 상태는 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 DSM-IV에서 볼 수 있다. 이들은 수백만 명의 사람들에게 침범하며, 치료, 생산성 상실 및 감정적 희생의 관점에서 천문학적 비용을 수반하는 쇠약성 질병이다.

<5> 2001년에 미국 국립정신보건원(National Institute of Mental Health)은 미국에서 정신장애의 유병률을 기술한 통계의 요약을 발표하였다. 이 보고서에서는, 22.1%의 18세 이상의 미국인이 해당 년도에 진단가능한 정신장애를 앓는 것으로 추정되었다 (Reiger *et al*. (1993) *Archives of General Psychiatry* 50:85-94). 1998년 미국 통계조사 (U.S. Census)에 적용하면, 병에 걸린 사람의 수는 4430만 명이었다.

<6> 우울장애는 다른 질병들 중에서도 주요우울장애, 감정부전장애 및 양극성장애를 포함할 수 있다. 18세 이상의 미국 집단 중의 약 9 내지 9.5%가 우울상태를 가지고 있다. 우울장애의 직접 비용은 약 $800억이며, 그의 2/3는 직업에 의해서 부담된다. 생산성 상실과 같은 우울장애와 연관된 간접 비용은 사람이 작업중이지만 생산 또는 참여하는 그들의 능력을 제한하는 것으로 기술된 "장시간근무"와 같은 상황으로 인하여 더 계산하기가 어렵다 (Durso, Employee Benefit News, Dec 2004).

<7> 또 다른 정신의학적 상태는 불안장애이다. 이들 장애는 공황장애, 강박장애, 외상후 스트레스 장애, 범불안장애, 및 공포증을 포함할 수 있다. 약 1910만 명의 18세 내지 54세의 미국 성인 (해당 년도에서 이 연령군의 사람 중의 약 13.3%)이 불안장애를 가지고 있다.

<8> 또 다른 통상적인 정신의학적 상태는 섭식장애이다. 여기에는 3 가지 주된 유형, 즉 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 즉 폭식증이 있다. 이들 정신의학적 상태는 종종 신체상 (body image)에 대한 인지된 개념과 연관되며, 통상적으로는 실제 체중 또는 체질량지수와는 무관하다. 식욕부진에 의한 사람의 사망율은 연간 0.56%, 또는 10년당 약 5.6%인 것으로 추정되었으며, 이것은 일반적 집단에서 15-24세의 여성 중에서의 모든 사망원인에 기인한 연간 사망율보다 약 12배 더 높은 것이다 (Sullivan (1995) *American Journal of Psychiatry* 152:1073-1074). 정신의학적 질병은 통상적으로 다른 정신의학적 장애의 요소와 함께 존재하는 것에 주의하여야 한다.

<9> 또 다른 정신의학적 상태는 정신분열증이다. 소정의 연도에 200만 명 이상의 사람들이 임상적으로 정신분열증으로 진단되었으며, 미국 집단의 약 1%에서는 이 질병의 평생 유병률이 있다. 정신분열증은 추정상 치료된 환자의 75%가 여전히 완전한 회복을 이루지 못하고 남는 만성적 쇠약성 질환이다. 더 새로운 (비정형적) 항정신병 약제에 의한 정신분열증의 치료는 빈번하게 체중 증가 및 어쩌면 당뇨병의 부작용을 수반한다.

<10> 정신분열증 유형의 예는 망상성 정신분열증을 포함한다. 이러한 사람은 다른 사람들을 매우 의심하고, 종종 그들의 행동의 근원에는 박해의 중대한 체계를 갖는다. 환각, 및 더 빈번하게는 망상은 질병의 두드러지고 공통적인 부분이다. 해체된 정신분열증을 갖는 사람 (파과형 정신분열증)은 언어적으로 앞뒤가 맞지 않고, 상황에 적절하지 않은 기분 및 감정을 가질 수 있다. 환각은 통상적으로 해체된 정신분열증과 함께 존재하지는 않는다. 긴장성 정신분열증은 사람이 극도로 내향적이고, 부정적이며 고립되며, 뚜렷한 정신운동성 장애를 갖는 경우이다. 잔류형 정신분열증은 사람이 현재는 망상, 환각 또는 해체된 언어 및 행동을 앓고 있지 않지만, 하루 하루의 생활에서 동기와 흥미가 없는 경우이다. 분열정동형 장애는 사람이 정신분열증의 증상뿐만 아니라 주요 우울증, 양극성 조증 또는 혼합형 조증과 같은 기분장애의 증상을 갖는 경우이다. 미분화형 정신분열증은 상태가 정신분열증의 일반적인 진단적 기준에 부합하지만 상기의 서브타입 중의 어떤 것에도 맞지 않거나, 명백

히 우위인 진단적 특징의 특정한 세트가 없이 하나 이상의 서브타입의 특징이 있는 경우이다.

<11> 정신의학적 질환 및 장애는 어떤 연령군에서도 발견될 수 있다. 따라서, 이들 장애는 청년 및 성인 (여기서는 65세 또는 그 이하의 사람으로 정의됨)뿐만 아니라 유아, 소아, 10대 청소년 및 노인 (여기서는 65세 이상으로 정의됨)에서도 발견될 수 있다. 실제로, 집단의 특정한 부분은 특히 10대 청소년 및 청년에서 섭식장애와 같은 상태를 갖는 경향이 있을 수 있다. 노인은 특히 우울증과 같은 상태에 걸리기 쉬울 수 있다.

<12> 현재의 치료방법은 정신사회적 및 행동적 치료법, 전기경련요법 및/또는 약물처리를 포함한다. 정신의학적 질병을 위한 치료의 통상적 형태, 또는 치료의 적어도 한 성분은 약물의 투여이다. 본 기술분야에서 필요한 것은 (1) 현재의 항우울제 (예를 들어, 트리사이클릭, 모노아민 옥시다제 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제)에 대해 저항성인 환자를 효과적으로 치료하고, (2) 현재의 약제들의 원치 않는 부작용이 없이 우울증, 불안증, 정신분열증 또는 그 밖의 다른 정신의학적 질환 또는 장애를 효과적으로 치료하며, (3) 치료작용이 더 빨리 발현하고/하거나, (4) 종종 함께 존재하며, 단지 몇 가지만 예를 들어 우울증, 불안증 및 정신분열증과 같은 정신의학적 질병의 치료를 더 어렵게 만드는 신체적 동반증상을 개선시키는 분자이다.

<13> 본 명세서에 언급된 모든 문헌은 온전히 참고로 포함된다.

<14> **발명의 요약**

<15> 한가지 일반적 관점에서, 제공된 방법은 정신의학적 장애의 치료를 위한 치료학적 유효량으로 아밀린 및 그의 효능제, 유사체 또는 유도체의 사용을 포함한다. 특정의 구체예에서, 정신의학적 장애는 기분장애, 불안장애, 정신분열증 또는 그 밖의 다른 정신병적 장애, 물질-관련 장애, 수면장애, 신체형 장애, 및/또는 섭식장애이다. 특정의 구체예에서, 정신의학적 장애는 우울증 또는 양극성 장애이다. 특정의 구체예에서, 정신의학적 장애는 강박장애이다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 섭식장애를 치료하는 것을 포함하지 않을 수 있다. 그 밖의 다른 구체예에서, 제공된 방법은 식욕부진을 치료하는 것은 포함하지 않을 수 있다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 신체형 장애를 포함하지 않을 수 있다. 특정의 구체예에서, 아밀린 및 그의 효능제, 유사체 또는 유도체는 섭식장애의 근본적 정식의학적 상태를 치료하기 위해서 사용된다. 특정의 구체예에서, 아밀린 및 그의 효능제, 유사체 또는 유도체는 신체형 장애의 근본적 정식의학적 상태를 치료하기 위해서 사용된다. 특정의 구체예에서, 아밀린 효능제는 칼시토닌 및/또는 칼시토닌-유전자-관련된 펩타이드 (CGRP)를 포함하지 않을 수 있다. 여전히 또 다른 구체예에서, 아밀린 효능제는 칼시토닌 및/또는 CGRP의 유사체를 포함하지 않을 수 있다.

<16> 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 대상체에게 아밀린, 그의 효능제, 유사체 또는 유도체의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 치료를 원하거나 정신의학적 장애의 치료가 필요한 대상체에서 정신의학적 장애를 치료하는 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, 대상체는 과체중이다. 그 밖의 다른 구체예에서, 대상체는 비만이다. 또 다른 구체예에서, 대상체는 과체중이거나 비만이지 않고 마른 상태이다. 여전히 또 다른 구체예에서, 대상체는 대사적 상태를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 대상체는 당뇨병, 대사적 증후군, 손상된 당내성, 또는 인슐린 저항성을 갖는다. 다른 구체예에서, 아밀린 및 그의 효능제, 유사체 또는 유도체는 음식 선호성 또는 음식 욕구를 변형시키는 그들의 능력에 의해서 대상체를 도와주는데 유익하다.

<17> 또 다른 일반적 관점에서, 본 발명에서 제공된 방법은 정신의학적 장애에 대한 통상적인 치료방법과 함께 아밀린, 또는 그의 효능제, 유사체 또는 유도체의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, 배합에는 전기경련요법 (ECT)의 투여가 포함된다. 그 밖의 다른 구체예에서, 배합에는 또 다른 정신의학적 약물의 투여가 포함된다. 여전히 또 다른 구체예에서, 정신의학적 약물은 하나 또는 그 이상의 트리사이클릭 항우울제, 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOIs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRIs), 허브 (herbal) 항우울제 (예를 들어, 고추나물 (St. John's Wort) 또는 하이페리쿰 (*Hypericum*)), 또는 제 2 세대 항정신병 약물 (SGAs)이다.

<18> 또 다른 일반적 관점에서, 본 발명에서 제공된 방법은 또 다른 정신의학적 약물의 원치 않는 부작용의 치료가 필요한 대상체에게 아밀린, 또는 그의 효능제, 유사체 또는 유도체의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 또 다른 정신의학적 약물의 원치 않는 부작용을 치료하는 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, 또 다른 정신의학적 약물은 제 2 세대 항정신병 약물이다. 특정의 구체예에서, 다른 정신의학적 약물의 원치 않는 부작용은 체중 증가이다. 그 밖의 다른 구체예에서, 다른 정신의학적 약물의 원치 않는 부작용은 당뇨병이다.

<19> 또 다른 일반적 관점에서, 제공된 방법은 글루코즈 대사, 지질 대사, 단백질 대사 및 총에너지 대사를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다)를 대사적 경로 또는 기능에 대한 그의 변조작용을 통해서 행동 경로 (behavioral pathway)를 변조시키는 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 정신의학적 장애를 치

료하는 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, 행동 경로는 시상하부-뇌하수체-부신축의 적어도 하나의 화합물을 변조시키는 코르티코트로핀-방출인자 (CRF) 경로이다. 한가지 구체예에서, 행동경로는 도파민 경로이다. 다른 구체예에서, 행동 경로는 $5HT_{1A}$ 경로, 또는 세로토닌성 시스템을 포함하는 모든 경로이다. 특정의 구체예에서, 대사적 또는 행동 경로는 당조절성, 글루코코르티코이드 반응성, 또는 스트레스 반응성 중의 어느 하나이다. 특정의 구체예에서, 화합물은 아밀린, 또는 그의 효능제, 유사체 또는 유도체이다.

<20> 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 음식 섭취에 대한 그의 변조작용을 통해서 행동 경로를 변조시키는 화합물의 치료학적 유효량을 투여함으로써 정신의학적 장애를 치료하는 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, 화합물은 아밀린, 또는 그의 효능제, 유사체 또는 유도체이다.

<21> 또 다른 관점에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 정신의학적 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 약물의 제조를 위한 아밀린, 그의 효능제, 유사체 또는 유도체의 용도를 제공한다. 또 다른 관점에서, 본 발명은 또 다른 정신의학적 약물, 예를 들어, 제 2 세대 항정신병 약물의 원치 않는 부작용을 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 아밀린, 그의 효능제, 유사체 또는 유도체의 용도를 제공한다.

발명의 상세한 설명

<30> 본 발명에서는 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체, 아밀린 효능제 유사체, 아밀린 유도체, 또는 이들의 배합물이 스트레스 시스템 및/또는 CRF 및/또는 글루코코르티코이드 (GC)의 작용을 변조시킴으로써 신규한 약물요법제 옵션을 제시할 수 있다는 것이 발견되었다. 본 발명에서 입증되는 바와 같이, 아밀린 투여는 스트레스를 감소시키거나 스트레스로부터 보호하는 것으로 나타났으며, 이것은 효과를 나타낸다 (예를 들어, 불안증, 강박행동, 우울증, 정신병, 섭식 행동의 변화). 본 발명자들은 또한, 본 발명에서 특정의 동물 행동시험에서 아밀린 투여가 항-스트레스, 불안해소, 항우울 및 항정신병 작용을 포함하는 행동적 효과를 제공한다는 것을 입증하였다.

<31> 새로운 의학적 치료방법을 탐색하는데 있어서는, 다수의 대사적 병변 (예를 들어, 당뇨병, 비만)이 행동적 기능부전 (예를 들어, 주요 우울증, 정신분열증)와 연관된다는 것을 주목하였다. 이들 질환은 일반적으로 동반-증상성인 것으로 믿어지지만, 많은 증례에서 행동적 및 대사적 변화가 생리학적으로 연관된다는 것을 시사하는 최근의 증거가 있다 (Laugero *et al.* (2001) *Endocrinology* 142:2796-2804; Laugero *et al.* (2002) *Endocrinology* 143:4552-4562; Dallman *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11696-11701; Laugero (2004) *Vitamins and Hormones*, Volume 68, Litwack (ed.)). 이들 겉보기에 이질적인 질환 상태들 사이에서의 공통적인 연결성은 만성적 스트레스 및 뇌 CRF 및 부신피질 스테로이드 호르몬 GC에서의 연관된 변화일 수 있다.

<32> CRF 및 GC 분자는 정상적 및 스트레스가 많은 조건 하에서 행동, 신경내분비엔도크린, 자율성, 및 대사적 기능을 변조시키는데 중요한 역할을 한다. 만성적 스트레스와 이들 분자의 발현 및 활성의 유도는 불안증 및 우울증과 같은 행동적 질환뿐만 아니라 일부의 비만 및 당뇨병과 고도의 연관성이 있다. CRF와 부신피질 이상을 대사적 증후군, 자가면역 염증성 장애, 급성 및 만성 신경변성, 수면장애, 만성 통증, 섭식장애, 만성 불안장애, 및 주요 우울증과 연결시키는 증거들이 있다 (Wong *et al.* (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:325-330; Sarnyai *et al.* (2001) *Pharmacol. Rev.* 53:209-243; Heinrichs *et al.* (1999) *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 13:541-554; Chrousos (2000) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24:S50-S55; Peek *et al.* (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 771:665-676; Grammatopoulos *et al.* (1999) *Lancet* 354:1546-1549; Dallman *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11696-11701).

<33> 본 명세서에서 입증된 바와 같이, 아밀린은 행동시험에서 불안해소제, 항우울제 및 항정신병제의 특성을 공유하는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명에서는 아밀린 및 아밀린 효능제가 정신의학적 장애를 치료하는 놀라운 능력을 가질 수 있다는 것이 발견되었다. 치료될 수 있는 정신의학적 장애에는 기분장애, 불안장애, 정신분열증 및 그 밖의 다른 정신병적 장애, 물질-관련 장애, 수면장애, 신체형 장애, 섭식장애 및 인격장애가 포함된다. 이들 화합물은 특히 대사적 장애의 요소를 갖는 정신의학적 장애, 예를 들어, 섭식장애를 치료하는데, 또는 정신의학적 장애를 갖는 환자 또는 정신의학적 장애를 가지며, 또한 대사적 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는데 특히 효과적일 수 있다.

<34> 상기 언급된 장애의 더욱 특정한 유형은 DSM-IV에서 볼 수 있다. 다음의 것은 단지 본 명세서에 기술된 방법에 의해서 치료될 수 있는 장애의 예이다. 그의 예로는 우울장애 및 양극성 장애를 포함할 수 있는 기분장애가 포함된다. 이들은 주요 우울장애, 감정부전장애, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기질성 장애, 다른 식으로

특정화되지 않은 양극성 장애, 의학적 상태에 기인한 기분장애, 물질-유도된 기분장애, 또는 다른 식으로 특정화되지 않은 기분장애로 더 특정화될 수 있다. 불안장애에는 공황장애, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안장애, 의학적 상태에 기인한 불안장애, 물질 유도된 불안장애 및 다른 식으로 특정화되지 않은 불안장애가 포함될 수 있다.

<35> 정신분열증 및 기타 정신병적 장애는 양성 및 음성의 일반적 특징적인 징후 및 증상이 복합됨이 특징이다. 정신분열증 및 기타 정신병적 장애의 양성 증상은 정상 기능의 과도함 또는 왜곡됨을 반영하는 것이고, 음성 증상은 정상 기능의 축소 또는 상실을 반영하는 것으로 여겨진다. 양성 증상은, 제한되지는 아니하지만, 망상, 환각, 혼란형 사고 또는 생각장애, 전체적 혼란형 행동 및 긴장형 운동행위를 포함한다. 양성 증상은 두 명백한 차원들을 포함할 수 있고: "정신병적 차원"은 망상 및 환각을 포함하고, "혼란 차원"은 혼란형 언어 및 행동을 포함한다. 음성 증상은, 제한되지는 아니하지만, 감정둔마, 운동성 실어증, 무의욕증을 포함한다. 감정둔마는 일반적으로 감정 표현 범위 및 정도에서의 제한으로 나타난다. 운동성 실어증은 일반적으로 사고 및 언어 유창성 및 생산성에서의 제한으로 나타난다. 무의욕증은 일반적으로 목표-지향적 행동 개시에서의 제한으로 나타난다.

<36> 정신분열증 및 기타 정신병적 장애는 정신분열증, 정신분열형 장애, 정신분열정동장애, 망상장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애 및 다른 식으로 특정되지 않은 정신병적 장애를 포함한다. 정신분열정동장애는 정신분열증 및 주요 우울증, 조울증 또는 혼합 우울증 및 조병 에피소드의 특징적 증상을 포함한다.

<37> 물질-관련 장애에는 물질 의존성, 물질 중독성, 물질-유도된 불안장애, 및 물질-유도된 기분장애가 포함된다. 물질 의존성 및 중독성은 알콜, 니코킨, 코카인, 아편양제제, 마취제, 환각제, 암페타민, 펜사이클리딘, 펜사이클리딘-양 물질, 흡입제, 및 진정제를 포함한 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 다양한 물질에 의해서 일어날 수 있다. 물질-유도된 불안장애는 카페인, 대마초, 코카인, 환각제, 암페타민, 펜사이클리딘, 펜사이클리딘-양 물질, 및 흡입제를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 물질에 대한 반응으로 일어날 수 있다. 물질-유도된 기분장애는 코카인, 환각제, 아편양제제, 암페타민, 펜사이클리딘, 펜사이클리딘-양 물질, 및 흡입제를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 물질에 대한 반응으로 일어날 수 있다. 물질-관련 장애는 하나의 물질에 대한, 또는 다물질-관련 장애에서와 같이 물질의 배합물에 대한 반응으로 일어날 수 있다.

<38> 일부의 구체예에서, 제공된 방법은 약물-유도된 정신의학적 장애 또는 질환의 치료로 인하여 야기되는 정신의학적 장애를 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 향락적 지혈성 조절장애 (hedonistic hemostatic dysregulation)는 도파민 대체요법을 받는 중인 파킨슨병을 갖는 환자에게서 인식된 신경심리학적 행동장애이다. 이들 환자에게서 도파민 대체요법은 중추 도파민작용성 경로를 자극하여 흥분제 중독과 연관된 것과 약간의 유사성을 갖는 행동장애를 유도하는 것으로 보인다 (Giovannoni *et al.* (2000) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68:423-428).

<39> 섭식장애는 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 및 다른 식으로 특정화되지 않은 섭식장애를 포함할 수 있다. 이들 섭식장애는 폭식을 포함할 수 있다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 섭식장애와 연관된 정신의학적 질병의 치료에 관한 것이다. 그 밖의 다른 구체예에서, 제공된 방법은 섭식장애의 치료를 포함하지 않는다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 식욕부진의 치료를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, 제공된 방법은 식욕부진 환자와 연관된 정신의학적 질병을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 폭식증의 치료를 포함하지 않는다.

<40> 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 간헐적인 과잉행동 (intermittent excessive behaviors; IEB)을 경험한 대상체를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. IEB는 폭식증, 물질 남용, 알콜중독, 변태적 성행위, 및 강박적인 도박을 포함하는 다양한 장애를 특정화한다. IEB는 가끔씩의 정상적인 과잉 행동이 반복적이거나, 간헐적이거나, 적응성이 없는 과잉 행동으로 변형되는 경우에 일어난다 (Corwin (2006) *Appetite* 46:11-15).

<41> 몇몇 구체예에서, 제공되는 방법은, 제한되지는 아니하지만 정신분열성 인격장애 및 분열형 인격장애를 포함한 인격장애를 가진 대상체 치료에 사용될 수 있다. 정신분열성 인격장애를 가진 개인은 또한 특히 스트레스 반응에 있어서 우울증 및/또는 일과성 정신병적 에피소드의 증상을 경험할 수 있다. 분열형 인격장애를 가진 개인은 또한 불안, 우울증, 및/또는 일과성 정신병적 에피소드의 증상을 경험할 수 있다.

<42> 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 신체형 장애의 치료를 포함하지 않을 수 있다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 신체형 장애를 포함할 수 있지만, 신체적 통증의 치료를 포함하지 않는다. 여전히 또 다른 구체예에서, 제공된 방법은 통증과 연관된 정신의학적 질병의 치료를 포함할 수 있다.

<43> 인지장애는 때로는 정신의학적 질병 및 장애를 동반할 수 있다. 예를 들면, 인지장애는 정신분열증 및 양극성

장애의 특징일 수 있고 인지결핍은 이러한 장애의 기능적 결과에 불리하게 영향을 줄 수 있다. Green (2006) J. *Clin. Psychiatry* 67 Suppl. 9:3-8. 정신의학적 장애와 관련된 인지장애는, 제한되지는 아니하지만, 주의력 및/또는 불면증, 작동기억, 사고성 및/또는 문제해결, 처리속도, 시각학습, 언어학습 및 사회적 인식에서의 문제를 포함한다. 따라서, 몇몇 구체예에서, 대상체 정신의학적 장애와 관련된 인지장애 및 결핍 치료를 위한 방법이 제공되며, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 아밀린 또는 아밀린 효능제, 유사체, 및 유도체를 인지장애 또는 결핍을 개선하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 인지장애 또는 결핍 측정 및 인지기능의 개선 측정방법은 본 기술분야에서 공지되어 있다. 또한 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체, 및 아밀린 유도체는 몇몇 다른 항우울제, 불안해소 및/또는 항정신약제 보다 우수할 수 있으며, 이것은 일차 정신의학적 장애를 동반하는 인지장애 증상을 개선할 수 있다. 아밀린의 이러한 속성은 정신의학적 질환에 대하여 치료되는 환자들 중에서 더 큰 순응성을 유도할 수 있다.

<44> 하나의 일반적 관점에서, 스트레스를 감소시키거나 온화하게 하거나, 스트레스 경로를 조절하는 화합물은 약물요법제로서 유용할 수 있는 것으로 생각된다. 또 다른 일반적 관점에서, 대사적 장애뿐만 아니라 정신의학적 또는 행동족 과정에 영향을 미치거나 조절할 수 있는 화합물은 약물요법제로서 유용할 수 있는 것으로 생각된다. 또 다른 일반적 관점에서, 대사적 장애를 약화시키거나 반전시키는 화합물은 정신의학적 질환 또는 장애의 약물용법적 치료제로서 유용할 수 있을 것으로 생각된다. 제공된 방법에서 유용한 화합물은 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체, 및 아밀린 유도체일 수 있는 것으로 생각된다. 특정의 구체예에서, 아밀린 효능제는 칼시토닌 및/또는 CGRP를 포함하지 않을 수 있다.

<45> 정신의학적 질병을 치료할 뿐만 아니라 질병의 신체적 동반-증상을 완화시키는 약물은 정신의학적 질병을 갖는 환자에게서 증가된 비율의 치료 반응 및 결과 성공을 야기하는 것으로 예상될 수 있는 것으로 이론화되었다. 당뇨병과 같은 신체적 동반증상은 정신의학적 질병에 수반하여 치료 반응의 감소를 유도하는 질병을 악화시킨다. 아밀린 및 그의 효능제는 그의 항당뇨병성, 항비만성 및 식욕억제 효과로 인하여 본 명세서에 기술된 방법에서 특히 유용할 수 있다. 아밀린 및 그의 효능제는 통상적으로 소유된 미국 특허출원 제 60/666,681 호 (2005년 3월 31일자 출원됨) 및 PCT 출원 대리인 사건번호 0113-PCT-0 (2006년 3월 31일에 출원됨) (이들 각각의 내용은 온전히 참고로 포함된다)에 기술된 음식 선호도를 변화시키는 그들의 능력에 의해서 대상체를 도와주는데 유용할 수 있다. 이들 효과는 정신의학적 질병을 앓고 있고, 비만, 비만-관련 질환 또는 섭식장애를 나타내는 특정의 환자 집단 (예를 들어, 당뇨병, 대사증후군, 비만, 쿠싱 증후군 (Cushing's syndrome), 쿠싱병, 비정형적 주요 우울증, 정신분열증, 계절성 정동장애, 다낭성 난소 증후군, 외상후 스트레스 장애, 야식 증후군, 신경성 폭식증, 폭식장애, 및 만성 피로 증후군)에서 치료 반응 및 결과 성공율을 증가시킬 수 있다. 특정의 구체예에서, 이 방법은 식욕부진의 치료를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 식욕부진과 연관된 정신의학적 질병의 치료를 포함한다.

<46> 또 다른 일반적 개념은 정신의학적 장애의 치료를 위한, 천연적으로 존재하며 말초적으로 분비된 아밀린 펩타이드 또는 아밀린 효능제, 유사체 또는 유도체의 용도를 포함한다. 일부의 구체예에서는 대상체에서 정신의학적 장애를 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 치료가 필요한 대상체에게 정신의학적 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제, 유사체 또는 유도체를 투여하는 것을 포함한다. 일부의 예에서, 정신의학적 장애는 천연적이거나 미확인된 병인론의 장애이다. 일부의 예에서, 정신의학적 장애는 상이한 질병의 치료에 대한 약물처리 또는 그의 치료로 인하여 일어날 수도 있다. 따라서, 일부의 구체예에서는 약물-유도된 정신의학적 장애 또는 대상체에서 질환의 치료에 기인한 정신의학적 장애를 치료하는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 치료가 필요한 대상체에게 정신의학적 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제, 유사체 또는 유도체를 투여하는 것을 포함한다. 아밀린 펩타이드는 천연적으로 분비된 호르몬이기 때문에, 이것은 정신의학적 장애에 대해서 현재 처방되는 치료방법 및 약제를 투여받는 환자에게서 통상적으로 존재하는 부작용 프로필을 감소시킬 수 있다. 또 다른 일반적 관점은 대상체에 존재하는 정신의학적 질환 및 대사적 장애 둘 다를 치료할 수 있는 화합물의 용도를 포함한다.

<47> 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체, 또는 아밀린 유도체는 체중 증가를 촉진시키지 않고, 실제로 체중 감소를 유도할 수 있기 때문에, 이들은 또한, 일부의 다른 항우울제, 불안해소제 및/또는 항정신병제에 비해서 탁월할 수 있다. 아밀린의 이러한 속성은 정신의학적 질환에 대해서 치료되는 환자들 중에서 더 큰 순응성을 유도할 수 있다.

<48> 또한, 아밀린 또는 그의 효능제, 유사체 또는 유도체는 트리사이클릭 항우울제 및 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOIs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRIs), 허브 항우울제 (예를 들어, 고추나물 또는 하이페리쿰 (*Hypericum*)), 제 2 세대 항정신병 약물 (SGAs), 정신분석, 인

지-행동 치료, 및 대인관계 치료 등의 정신의학적 질환을 치료하기 위해서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다른 정신의학적 약물 또는 치료법과 함께 사용될 수 있다. 다른 정신의학적 약물 또는 치료법과 함께 사용되는 경우에, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여는 다른 정신의학적 약물 또는 치료법과 동시에 또는 순차적으로 일어날 수 있다. 예를 들어, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 다른 정신의학적 약물치료와 동일한 기간 중에, 다른 정신의학적 약물치료와 중복되는 기간 중에, 또는 다른 정신의학적 약물의 투여와 중복되지 않는 기간에 투여될 수 있다. 병용요법 (combination therapy) 또는 부가요법 (add-on therapy)으로서 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유용한 양은 현재 이용할 수 있는 약물의 하나 또는 그 이상의 원치 않는 부작용, 예를 들어, 체중 증가, 당뇨병을 상쇄시키거나 완화시킬 수 있다.

<49> 예를 들어, SGAs는 정신분열증 및 관련된 정신병적 상태와 연관된 증상을 치료하기 위한 효과적인 치료제이다. 정신의학적 상태를 치료하는데 있어서의 이들의 진보에도 불구하고, 누적되는 임상데이타는 SGAs의 사용과 체중 증가, 당뇨병 및 이상지질혈증 사이의 연관성을 밝히고 있다 (American Diabetes Association *et al*. (2004) *Diabetes Care* 27:596-601). 체중 증가는 그의 약물에 대한 환자의 비-순응성에 대한 한가지 기여인자일 수 있다. 따라서, 어떤 약물이 우수할 수 있는 만큼, 이것은 이것을 복용하지 않거나 적절히 복용하지 않은 환자에게 어떤 유익성도 제공하지 않는다. 클로자핀 및 올란자핀과 같은 SGAs의 예는 체중 증가를 발생시킬 수 있는 것으로 확인되었으며; 또한 이들 두 가지 SGAs는 당뇨병 및 이상지질혈증 둘 다에 대한 위험이 증가하는 것과도 연관되어 있다. 클로자핀 치료에 의해서 유도된 체중 증가를 효과적으로 감소시키는 아밀린의 능력은 본 명세서의 실시예 3에서 입증된다. 또한, 아밀린 및 아밀린 효능제는 또한 당뇨병 및 이상지질혈증을 치료하거나 치료에 도움을 줄 수도 있다. 아밀린 유사체 프람린티드 (pramlintide)는 당뇨병 (제 1 형 및 2 형) 치료시의 인슐린에 대한 보조요법으로서 FDA에 의해서 승인되었다. 따라서, 다른 정신의학적 약물과 함께 사용되는 경우에 아밀린 및 아밀린 효능제는 정신의학적 상태에 대한 추가의 치료를 제공할 수 있을 뿐만 아니라, 다른 정신의학적 약물의 적어도 하나의 부정적 부작용을 또한 상쇄시킬 수 있다.

<50> 본 명세서에서 사용된 것으로서, "대상체"는 인간을 포함한 모든 동물을 포함할 수 있다. "대상체"는 또한 애완동물 (예를 들어, 개, 고양이, 말)뿐만 아니라 다른 동물들도 포함할 수 있다. 본 발명에 기술된 방법이 유용할 수 있는 대상체는 과체중이거나 비만일 수 있으며; 그러나 이들은 또한 마를 수도 있다. 이들은 정신의학적 장애 이외에도 대사적 장애 또는 상태를 가질 수 있다. 대사적 장애의 예로는 당뇨병, 대사적 증후군, 인슐린-내성 및 이상지질혈증이 포함된다. 대상체는 어떤 연령의 것일 수도 있다. 따라서, 이들 장애는 청년 및 성인 (여기서는 65 세 또는 그 이하인 사람으로 정의된다)에서 뿐만 아니라 유아, 소아, 청소년 및 노인 (여기서는 65세를 초과하는 것으로 정의됨)에서도 발견될 수 있다. 실제로, 집단의 특정의 부분은 노인 및 청년에서의 섭식장애와 같은 특정한 상태를 갖는 경향이 있을 수 있다. 노인은 특히 우울증과 같은 상태에 민감할 수 있다.

<51> 본 명세서에서 사용되었으며, 본 기술분야에서 잘 이해되는 바와 같이, "치료"는 임상적 결과를 포함한 유익하거나 바람직한 결과를 수득하기 위한 방법이다. 질환, 장애 또는 상태를 "치료하는" 또는 "완화하는"은 장애를 치료하지 않는 경우에 비해서 상태 또는 장애 또는 질병의 정도 또는 원치 않는 임상적 증상 또는 둘 다를 완화시키고/시키거나, 진행의 과정을 느리게 또는 연장시키는 것을 의미한다. 본 명세서에 기술된 방법의 목적에 따라서, 유용하거나 바람직한 임상적 결과에는 검출가능한 것이든 아니든 간에 하나 또는 그 이상의 증상의 경감 또는 개선, 장애 정도의 감소, 장애의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태, 장애 진행의 지연 또는 둔화, 장애의 개선 또는 완화, 및 관해 (부분적 또는 완전)가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우에 예상되는 생존에 비해서 수명이 연장되는 것을 의미한다. 또한, 치료하는 것은 반드시 1회 용량의 투여에 의해서 일어나지는 않으며, 종종 일련의 용량을 투여한 후에 일어난다. 따라서, 치료학적 유효량, 완화시키기에 충분한 양, 또는 질환, 장애 또는 상태를 치료하기에 충분한 양을 1 회 또는 그 이상 투여로 투여할 수 있다.

<52> 본 명세서에서 사용된 것으로서 단수 형태 "하나", "한" 및 "그"는 다른 식으로 나타내거나 문맥으로부터 명백하지 않은 한은 복수의 의미를 포함한다. 예를 들어, 문맥으로부터 명백한 것으로서 아밀린 효능제는 하나 또는 그 이상의 아밀린 효능제를 포함할 수 있다.

<53> 이론적으로 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 아밀린은 GC-반응성 부위 (예를 들어, 뇌)를 변조시킴으로써 그의 정신의학적/행동적 효과를 나타내고, 통상적으로 GCs (예를 들어, CFR) 발현 및 활성에 의해서 변조되는 기능 (행동, 자율신경계 활성, 신경내분비 기능 및 대사)에 영향을 미칠 수 있다. 이론적으로 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 아밀린, 그의 효능제, 유사체 또는 유도체는 GCs, 뇌 CFR 또는 만성 스트레스의 행동적 (예를 들어, 불안증, 우울증) 및 대사적 (예를 들어, 급식, 비만원성) 효과를 차단하거나 감소시킬 수 있다. 또한, 아밀린

은 그의 항당뇨병 또는 항비만 활성과 관련되는 것을 지시되지 않은 약간의 항우울, 불안해소, 및/또는 항정신병 활성을 가질 수 있다. 또한, 이론적으로 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 아밀린은 부분적으로 스트레스 경로 및/또는 스트레스-매개된 행동적, 자율신경성, 신경내분비성 및 대사성 반응에 대한 CRF 및/또는 GC 조절작용을 변조시키거나 그에 대해서 다른 식으로 영향을 미침으로써 작용할 수 있다.

<54> 스트레스, GC 및 CRF는 심리학적 및 대사적 기능에서 난해하고 복잡한 관계를 갖는 것으로 보인다. 스트레스는 인간 및 동물에게서 신경내분비적 (예를 들어, 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 축), 자율신경적, 행동적 (예를 들어, 불안증, 우울증, 물질 남용, 급식), 및 대사적 기능에 상당한 영향을 미친다 (Dallman *et al.* (2002) *Hormones, Brain, and Behavior* pp 571-631, San Diego, CA USA: Academic Press.). 이들 모든 효과는 GCs에 의해서 변조된다. 신경펩타이드 CRF는 음식 섭취 및 불안증의 급성 억제를 포함한 다수의 스트레스-유도된 반응을 매개한다 (Krahn *et al.* (1986) *Brain Research Bulletin* 17:285-289; Dunn *et al.* (1990) *Brain Res. Brain Res. Rev.* 15:71-100; Smagin *et al.* (1999) *Am. J. Physiol.* 276:R1461-1468; Koob (1999) *Biol Psychiatry* 46:1167-1180). GC 및 CRF 활성은 단단히 상호의존적이며, 함께 행동, 자율신경, 신경내분비 및 대사 기능을 조절하는 기능적 및 잘-설명된 생리학적 시스템을 구성한다 (Dallman *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11696-11701).

<55> 스트레스에 의해서 야기되는 것과 같은 GC 및 CRF 관계에서의 붕괴는 건강에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 만성적으로 상승된 글루코코르티코이드 호르몬 (인간에서의 코르티솔, 설치류에서 코르티코스테론)의 중추작용을 통해서, 만성 스트레스는 맛이 좋은 급식 (예를 들어, 단순 당, 지방)을 촉진시킨다. 현대사회에서 풍부한 것으로 맛이 좋은 음식을 이용할 수 있는 경우에, 만성적 스트레스는 소비되는 맛이 좋은 칼로리의 비율을 증가시킨다 (Pecoraro *et al.* (2004) *Endocrinology* 145:3754-3762; Laugero (2004) *Vitamins and Hormones*, Volume 68. Ed. Gerald Litwack; Laugero *et al.* (2002) *Endocrinology* 143:4552-4562). 상승된 GCs의 백그라운드 (background) 하에서 이러한 반응의 중요성은 심혈관계 질환의 발생에 대한 중요하고 독립적인 위험인자인 (Bjorntorp (1993) *Obesity Research* 1:206; Carr *et al.* (2004) *Diabetes* 53:2087-2094) 복부 또는 몸통 부분의 증가된 지방 침착이다 (Dallman *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11696-11701). 실제로, 쿠싱 환자에서와 같은 또는 외인적 투여에 의한, 또는 루푸스 (Lupus) 환자에서와 같은 내인성 GC 증가는 대사적 증후군 (몸통형 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 고트리글리세라이드혈증)을 야기한다 (Stewart (2003) The Adrenal Cortex, *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th edition, Saunders Publishing, U.S.). 또한, 몸통형 비만은 증가된 글루코코르티코이드 활성을 특징으로 하며, 만성 스트레스가 GCs의 부신피질 합성 및 분비의 활성화에 의해서 몸통형 비만 및 대사적 증후군의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 가설이 세워졌다 (Bjorntorp (2001) *Obes. Rev.* 2:73-86; Rosmond *et al.* (2000) *Obes. Res.* 8:445-450; Bjorntorp (1997) *Nutrition* 13:795-803; Dallman *et al.* (2002) *Hormones, Brain, and Behavior* pp 57-631, San Diego, CA USA: Academic Press; Dallman *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11696-11701).

<56> 고- 및 저-코르티솔혈증은 또한 정신의학적 질환의 잘-입증된 특징이며, 대사적 증후군을 앓고 있는 환자는 비정상적인 코르티솔 분비의 징후를 나타내며, 주요 우울증과 같은 정신의학적 질환과 함께 존재할 가능성이 더 높다. 만성 스트레스, 및 중추 CRF 활성에 있어서의 연관된 증가는 임상적 우울증, 불안장애, 물질 남용, 섭식장애, 및 대사적 증후군의 발생에 결정적인 역할을 하는 것으로 믿어진다 (Chrousos *et al.* (2000) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24:S50-S55; Koob (1999) *Biol. Psychiatry* 46:1167-1180). 실제로, 소분자 CRF 길항제는 현재 주요 우울증, 범불안장애, 섭식장애, 및 그 밖의 다른 스트레스 관련된 병변을 갖는 환자에게서의 그들의 치료학적 작용에 대해서 연구되고 있다.

<57> 아밀린은 췌장 β-세포로부터 인슐린과 함께 공동-분비되고, 당조절 작용을 포함한 다수의 대사적 효과를 갖는 호르몬이다. 아밀린의 당조절 작용은 위 배출, 부적절하게 상승된 식후 글루카곤 분비의 억제, 및 음식 섭취의 억제에 대한 그들의 효과와 관련될 수 있다 (Young (1997) *Curr. Opin. in Endocrinology and Diabetes* 4:282-290). 아밀린 효능제인 프람린티드는 제 1 형 및 2 형 당뇨병에 대한 치료를 위해서 개발되고 있으며 (Baron *et al.* (2002) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2:63-82), 최근에 이러한 용도에 대해서 FDA에 의해서 승인되었다. 아밀린은 그의 항당뇨병 효과로 인하여 또한 대사적 증후군을 치료하기 위한 우수한 후보군이다. 또한, 아밀린은 동물에서의 체중에 대한 그의 효과로 인하여 인간에 대한 항비만 약물의 후보군이다 (Mack *et al.* (2003) *Diabetes* 52 (Suppl. 1) A389).

<58> 아밀린 효능제는 그의 예가 미국 특허 제 5,686,411 호; 미국 특허 제 6,610,824 호; 미국 특허 제 5,998,367 호; 미국 특허 제 6,087,334 호; 미국 가특허출원 제 60/617,468 호 (10/8/04에 출원됨); 및 PCT 출원 제

PCT/US2005/004631 호 (이들은 모두 본 명세서에 참고로 포함된다)에 기술되어 있는 아밀린 효능제 유사체를 포함한다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 칼시토닌의 사용을 포함하지 않을 수 있다. 특정의 구체예에서, 칼시토닌은 연어 칼시토닌이다. 다른 구체예에서, 제공된 방법은 CGRP의 사용을 포함하지 않을 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제공된 방법은 CGRP 또는 칼시토닌의 유사체의 사용을 포함하지 않을 수 있다. 따라서, 제공된 방법은 CGRP, 칼시토닌 또는 그들의 유사체를 제외한다는 단서규정을 포함할 수 있는 것으로 생각된다.

<59> "아밀린"은 아밀린으로 불리며, 췌장의 베타 세포로부터 분비되는 인간 펩타이드 호르몬, 및 그의 종 변이체를 의미하며, 그의 예는 그의 내용이 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,234,906 호에 기술되어 있다. 더욱 특히, 아밀린은 영양분 섭취에 대한 반응으로 췌장의 베타 세포에 의해서 통상적으로 인슐린과 함께 공동-분비되는 37-아미노산 폴리펩타이드 호르몬이다 (참조예: Koda *et al*. (1992) *Lancet* 339:1179-1180). 이러한 개념에서, "아밀린", "야생형 아밀린" 및 "천연 아밀린", 즉 비변형 아밀린은 상호교환적으로 사용된다. 아밀린은 또한, 때때로 "IAPP"로도 불린다.

<60> "효능제"는 아밀린의 생물학적 활성을 유발시키는, 예를 들어, 아밀린보다 더 우수한 효력, 또는 본 명세서에 기술된 것으로서 수용체 결합/경쟁시험과 같은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 평가할 때에 아밀린에 비해서 5 배의 크기 이내 (+ 또는 -), 예를 들어, 4, 3, 2, 또는 1 배의 크기의 효력을 갖는 화합물을 의미한다.

<61> 한가지 구체예에서, 용어 효능제는 천연 아밀린의 효과와 유사한 생물학적 효과를 유발하는 화합물, 예를 들어, (1) 천연 인간 표준 펩타이드와 유사하게 음식 섭취, 위 배출, 췌장 분비, 또는 체중 감량시험 (참고로 포함되어 있으며, 2005년 2월 11일에 출원된 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호)에서 활성을 갖고/갖거나, (2) 표준 수용체 시험에서 또는 아밀린을 사용한 경쟁적 결합시험에서 특이적으로 결합하는 화합물을 의미한다. 한가지 구체예에서, 효능제는 이러한 시험에서 1 μM보다 우수한 친화성, 및 또 다른 구체예에서는 1-5 μM보다 우수한 친화성을 가지고 결합할 것이다. 이러한 효능제는 아밀린의 활성 단편을 포함하는 폴리펩타이드 또는 작은 화학적 분자를 포함할 수 있다. 일부의 구체예에서, 효능제는 작은 화학적 분자가 아니라 펩타이드이다. 그러나, 특정의 구체예에서, 연어 칼시토닌, 칼시토닌, CGRP 및/또는 그들의 각각의 유사체는 단서적 언어에 의해서 아밀린 효능제의 범주로부터 제외될 수 있는 것으로 생각된다. 특정의 구체예에서, 아밀린 효능제는 작은 화학적 분자가 아니며, 작은 화학적 분자는 단서적 언어에 의해서 아밀린 효능제의 범주로부터 제외될 수 있다.

<62> 효능제는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함한다. "유사체"는 그의 서열이 아밀린 또는 아밀린 펩타이드의 일부분에 대해서 적어도 약간의 아미노산 동일성을 가지며, 삽입, 치환, 연장 및/또는 결실을 포함하는 아밀린의 서열로부터 유도되는 펩타이드를 의미한다. 유사체는 천연 아밀린과 적어도 50 또는 55% 아미노산 서열 동일성, 또는 천연 아밀린과 적어도 70%, 80%, 90% 또는 95% 아미노산 서열 동일성을 가질 수 있다. 한가지 구체예에서, 이러한 유사체는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환 (비-천연 아미노산 및 L 및 D 형태를 포함)을 포함할 수 있다. 아밀린 효능제 유사체는 본 명세서에 기술된 것과 같은 유사체이며, 아밀린 효능제와 같이 작용한다.

<63> "유도체"는 천연 아밀린 또는 유사체의 아미노산 서열을 갖지만, 추가로 하나 또는 그 이상의 그의 아미노산 측쇄기, α-탄소 원자, 말단 아미노기, 또는 말단 카복실산기의 화학적 변형을 갖는 분자로 정의된다. 화학적 변형은 화학적 부위의 첨가, 새로운 결합의 생성, 및 화학적 부위의 제거를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 아미노산 측쇄기에서의 변형은 라이신 ε-아미노기의 아실화, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신의 N-알킬화, 글루타믹 또는 아스파르틱 카복실산기의 알킬화, 및 글루타민 또는 아스파라긴의 탈아미드화를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 말단 아미노의 변형은 데스아미노, N-저급 알킬, N-디-저급 알킬, 속박된 알킬 (예를 들어, 측쇄, 사이클릭, 융합된 아다만틸) 및 N-아실 변형을 포함하나, 제한되지는 않는다. 말단 카복시기의 변형에는 아미드, 저급 알킬 아미드, 속박된 알킬 (예를 들어, 측쇄, 사이클릭, 융합된 아다만틸) 알킬, 디알킬 아미드, 및 저급 알킬 에스테르 변형이 포함되나, 제한되지는 않는다. 저급 알킬은 C1-C4 알킬이다. 또한, 하나 또는 그 이상의 측쇄기, 또는 말단기는 통상적으로 숙련된 합성 화학자에게 공지된 보호기에 의해서 보호될 수 있다. 아미노산의 α-탄소는 모노 - 또는 디메틸화될 수 있다.

<64> 인간 아밀린 (h아밀린 또는 h-아밀린)은 다음의 아미노산 서열을 갖는다: Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (서열 1). 랫트 아밀린 (r아밀린)은 다음의 서열을 갖는다: KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY (서열 2). 모든 종으로부터 유래하는 아밀린의 용도가 고려된다.

<65> 본 명세서에 기술된 방법에서의 사용에 고려되는 아밀린 효능제는 그의 기술내용이 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,686,411, 6,114,304, 및 6,410,511 호 및 PCT 출원 공개 제 WO 93/10146에 기술

된 것을 포함한다. 이러한 화합물은 하기 화학식 I을 갖는 것을 포함한다:

화학식 I

<66> $^{1}A_1$-X-Asn-Thr-^{5}Ala-Thr-Y-Ala-Thr-^{10}Gln-Arg-Leu-B_1-Asn-^{15}Phe-Leu-C_1-D_1-E_1-$^{20}F_1$-G_1-Asn-H_1-Gly-$^{25}I_1$-J_1-Leu-K_1-L_1-^{30}Thr-M_1-Val-Gly-Ser-^{35}Asn-Thr-Tyr (서열 3)

<67> 상기 식에서,

<68> A_1은 Lys, Ala, Ser 또는 수소이고;

<69> B_1은 Ala, Ser 또는 Thr이며;

<70> C_1은 Val, Leu 또는 Ile이고;

<71> D_1은 His 또는 Arg이며;

<72> E_1은 Ser 또는 Thr이고;

<73> F_1은 Ser, Thr, Gln 또는 Asn이며;

<74> G_1은 Asn, Gln 또는 His이고;

<75> H_1은 Phe, Leu 또는 Tyr이며;

<76> I_1은 Aka 또는 Pro이고;

<77> J_1은 Ile, Val, Ala 또는 Leu이며;

<78> K_1은 Ser, Pro, Leu, Ile 또는 Thr이고;

<79> L_1은 Ser, Pro 또는 Thr이며;

<80> M_1은 Asn, Asp 또는 Gln이고;

<81> X 및 Y는 서로 화학적으로 결합하여 분자내 연결을 형성하는 측쇄를 갖는 독립적으로 선택된 아미노산 잔기이다.

<82> C-말단 부분은 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시 또는 카복실일 수 있다. X 및 Y에 대해 적합한 측쇄에는 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 알킬 설프하이드릴; 사이클릭 락탐을 형성할 수 있는 알킬 산 및 알킬 아민; 축합하고 환원되어 알킬 아민 가교 (bridge)를 형성할 수 있는 알킬 알데히드 또는 알킬 할라이드 및 알킬아민; 또는 연결되어 알킬, 알케닐, 알키닐, 에테르 또는 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 측쇄로부터 유도된 기가 포함된다. 바람직한 알킬쇄는 약 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬기를 포함한다.

<83> 추가의 관점으로 본 발명에 제공된 조성물 및 사용방법은 가교되지 않고, X 및 Y가 Ala, Ser, Cys, Val, Leu 및 Ile 또는 Ser 또는 Cys의 알킬, 아릴 또는 아르알킬 에스테르 및 에테르로부터 독립적으로 선택되는 서열 3의 효능제 유사체에 관련된 것이다.

<84> 화합물의 예로는 모두 치료된 시험동물에서 아밀린의 생체내 활성을 나타내는 (예를 들어, 현저한 고락테이트혈증 (hyperlactemia)에 이어서 고글리신혈증을 야기시키는) 데스-^{1}Lys-h-아밀린 (서열 4), ^{28}Pro-h-아밀린 (서열 5), ^{25,28,29}Pro-h-아밀린 (서열 6), ^{18}Arg^{25,28}Pro-h-아밀린 (서열 7), 및 데스-^{1}Lys^{18}Arg^{25,28}Pro-h-아밀린 (서열 8)이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 아밀린의 특징적인 활성을 갖는 이외에도, 본 명세서에 제공된 특정의 화합물은 또한 인간 아밀린과 비교한 경우에 더 바람직한 용해도 및 안정성 특징을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물의 예로는 ^{25}Pro^{26}Val^{28,29}Pro-h-아밀린 (서열 9), ^{25,28,29}Pro-h-아밀린, 및 ^{18}Arg^{25,28}Pro-h-아밀린이 포함된다.

<85> 그 밖의 다른 화합물로는 $^{18}Arg^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 10), 데스-$^{1}Lys^{18}Arg^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 11), 데스-$^{1}Lys^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 12), $^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 13), $^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 14), $^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-아밀린 (서열 15), 데스-$^{1}Lys^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-아밀린 (서열 16), $^{18}Arg^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-아밀린 (서열 17), $^{18}Arg^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 18), $^{18}Arg^{23}Leu^{25,28}$Pro-h-아밀린 (서열 19), $^{17}Ile^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 20), $^{17}Ile^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 21), 데스-$^{1}Lys^{17}Ile^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 22), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}$Leu-h-아밀린 (서열 23), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}Leu^{26}Val^{29}$Pro-h-아밀린 (서열 24), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-아밀린 (서열 25), $^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{28}Leu^{29}Pro^{31}$Asp-h-아밀린 (서열 26), $^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{29}Pro^{31}$Asp-h-아밀린 (서열 27), 데스-$^{1}Lys^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{28}Pro^{31}$Asp-h-아밀린 (서열 28), $^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{29}Pro^{31}$Asp-h-아밀린 (서열 29), $^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{28,29}Pro^{31}$Asp-h-아밀린 (서열 30), 및 $^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{25}Pro^{26}Ala^{28,29}Pro^{31}$Asp-h-아밀린 (서열 31)이 포함된다.

<86> 본 명세서에 기술된 방법에서의 사용에 고려되는 아밀린 효능제에는 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 가특허출원 제 60/617,468 호 및 PCT 출원 제 PCT/US05/036456 호에 기술된 바와 같은 아밀린 패밀리 폴리펩타이드 (Amylin Family Polypeptide)-6 (AFP-6) 유사체가 포함된다. 인터메딘으로도 공지되어 있는 성숙 AFP-6 펩타이드는 아미노산 서열 TQAQLLRVGCVLGTC-QVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 32)를 갖는다. AFP-6 또는 AFP-6 유사체는 C-종말 말단에서 아미드화될 수 있거나 아미드화될 수 없다. 이러한 AFP-6 유사체에는 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 및 그의 생물학적 활성 단편이 포함된다:

화학식 II

<87> X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-QVQNLSHRLWQL-X_{21}-X_{22}-X_{23}-X_{24}-X_{25}-X_{26}-X_{27}-X_{28}-SAPV-X_{33}-PSSPHSY (서열 33)

<88> 상기 식에서,

<89> X는 존재하지 않거나, TQAQLLRVG (서열 34), 서열 34의 하나 또는 그 이상의 연속적 아미노산, N-아릴, 또는 C1-C18 알킬, 치환된 알킬 또는 헤테로아릴 부위로부터 선택된 치환체를 갖는 N-아실이며;

<90> X_2는 M, S, C, 치환된 L, K, D, 또는 E (여기서 측쇄는 아미드 결합을 통해서 연결될 수 있다), 또는 X_8과 함께 결합, 예를 들어, 디설파이드 또는 아미드 결합을 형성할 수 있는 아미노산이고;

<91> X_3은 V, D, L, G, N, A 또는 S이며;

<92> X_4는 V, D, L, G, N, A, S 또는 T이고;

<93> X_5는 V, D, L, G, N, A 또는 S이며;

<94> X_6은 V, D, L, G, N, A, S이거나, 존재하지 않고;

<95> X_7은 T, S, Hse (호모SER), Ahb ((S)-2-아미노-3-하이드록시-3-메틸부타노산) 또는 (Ahp) (2R,3R)-2-아미노-3-하이드록시-4-메틸펜타노산이며;

<96> X_8은 M, S, C, 치환된 L, K, D, 또는 E, 또는 X_2와 함께 결합, 예를 들어, 디설파이드 또는 아미드 결합을 형성할 수 있는 아미노산이고;

<97> X_{21}은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;

<98> X_{22}는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;

<99> X_{23}은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;

<100> X_{24}는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;

<101> X_{25}는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;

<102> X_{26}은 R이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{26}이 존재하지 않으면 X_{27}도 존재하지 않으며;

<103> X_{27}은 Q이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{27}이 존재하지 않으면 X_{26}도 존재하지 않으며;

<104> X_{28}은 D 또는 E이고;

<105> X_{33}은 D 또는 E이다.

<106> 또 다른 구체예에서, AFP-6 유사체 또는 활성 부분은 화학식 III의 아미노산 서열을 갖는 화합물, 또는 그의 생물학적 활성 단편으로 구성된다:

화학식 III

<107> X_1-X_2-QNLSHRLWQL-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-X_{20}-SAPV-X_{25}-PSSPHSY (서열 35)

<108> 상기 식에서,

<109> X_1은 Q이거나, 존재하지 않으며;

<110> X_2는 V이거나, 존재하지 않고;

<111> X_{13}은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;

<112> X_{14}는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;

<113> X_{15}는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;

<114> X_{16}은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;

<115> X_{17}은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;

<116> X_{18}은 R이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{18}이 존재하지 않으면 X_{19}도 존재하지 않으며;

<117> X_{19}는 Q이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{19}가 존재하지 않으면 X_{18}도 존재하지 않으며;

<118> X_{20}은 D 또는 E이고;

<119> X_{25}는 D 또는 E이다.

<120> 본 발명에 기술된 방법에서 사용하기 위한 AFP-6 유사체의 예의 아미노산 서열에는 다음의 서열들이 포함된다:

RVGCVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 36)
GCVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 37)
CVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 38)
QVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 39)
VQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 40)
VQNLSHRL-QLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 41)
TQAQLLRVGCVLGTCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 42)
TQAQLLRVGCVLGTCQVQNLSHRLWQLDSAPVDPSSPHSY (서열 43)
VGCVLGTCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 44)
CVLGTCQVQNLSHRLWQLRQESAPVEPSSPHSY (서열 45)
TQAQLLRVGCSNLSTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 46)
TQAQLLRVGCNTATCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 47)
RVGCGNLSTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 48)
TQAQLLRVGCDTATCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 49)
TQAQLLRVGCGNLSTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 50)
TQAQLLRVGMVLGTMQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 51)
GMVLGTMQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 52)
VGMVLGTMQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 53)
RVGCGNLSTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 54)
VGCGNLSTCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 55)
V-CNTA-TCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 56)
GCNTATCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 57)
TQAQLLRVGCVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQESAPVEPSSPHSY (서열 58)
TQAQLLRVGCVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVEPSSPHSY (서열 59)
GTMQVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 60)
VGCVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVEPSSPHSY (서열 61)
VGCVLGTCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 62)
GCNTATCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 63)
GCSNLSTCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 64)
GCGNLSTCQVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 65)
GCVLGTCQVQNLSHRLWQLRQESAPVEPSSPHSY (서열 66).

<121>

<122> 본 발명에 기술된 방법에서 사용하는데 고려되는 아밀린 효능제에는 그의 내용이 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,087,334 호에서 확인된 유사체가 포함된다. 이러한 유용한 아밀린 효능제에는 화학식 IV의 유사체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다:

화학식 IV

<123> X_1-Xaa_1-X_2-Xaa_2-X_3-Xaa_3-X_4-Xaa_4-X_5-Xaa_5-X_6 (서열 67)

<124> 상기 식에서,

<125> X_1은 Lys, Arg이거나, 존재하지 않으며;

<126> X_2는 $Xaa_6Xaa_7Xaa_8Xaa_9$ (서열 68) 또는 Z-Xaa_{10}SerThr이고, 단 X_2가 Z-Xaa_{10}SerThr이면, X_1 및 Xaa_1은 둘 다 존재하지 않으며;

<127> X_3은 AlaThr, AlaSer, SerMet, GluThr 또는 ValThr이고;

<128> X_4는 ArgLeuAla, HisLeuAla, ArgIleAla, LysIleAla, ArgMetAla, HisMetAla, LysMetAla 또는 ArgLeuThr이며;

<129> X_5는 PheLeu, PheIle, PheMet, TyrLeu, TyrIle, TyrMet, TrpIle 또는 TrpMet이고;

<130> X_6은 ArgSerSerGlyTyr (서열 69), LysSerSerGlyTyr (서열 70), HisSerSerGlyTyr (서열 71), ProSerSerGlyTyr (서열 72), ArgSerArgGlyTyr (서열 73), ArgThrSerGlyTyr (서열 74), ArgAlaSerGlyTyr (서열 75), AlaSerSerGlyTyr (서열 76), ArgSerAlaGlyTyr (서열 77), HisSerAlaGlyTyr (서열 78), ArgSerGlyTyr (서열 79), ArgSer, LysSer, HisSer, ArgThr, ProSer 또는 Arg이며;

<131> Xaa_1은 Cys이거나, 존재하지 않고;

<132> Xaa_2는 Cys 또는 Ala이며;

<133> Xaa_3은 Gln, Ala 또는 Asn이고;

<134> Xaa_4는 Asn, Ala 또는 Gln이며;

<135> Xaa_5는 Val, Ala, Ile, Met, Leu, 펜틸Gly, 또는 t-부틸Gly이고;

<136> Xaa_6은 Asn, Gln 또는 Asp이며;

<137> Xaa_7은 Thr, Ser, Met, Val, Leu 또는 Ile이고;

<138> Xaa_8은 Ala 또는 Val이며;

<139> Xaa_9는 Thr 또는 Ser이고;

<140> Xaa_{10}은 Leu, Val, Met 또는 Ile이며;

<141> Z는 약 1 내지 약 8 개의 탄소 원자의 알카노일기이거나 존재하지 않는다.

<142> 출원 전체에 걸쳐서 대용예는 마쿠쉬 그룹 (Markush group)으로, 예를 들어, 하나 이상의 존재가능한 아미노산을 함유하는 각각의 아미노산 위치로 쓰여져 있음을 주목하여야 한다. 특히, 마쿠쉬 그룹의 각각의 구성원은 독립적으로 고려되어야 하며, 따라서 또 다른 구체예를 포함하는 것으로 생각되며, 마쿠쉬 그룹은 단일 유니트로 읽지 않아야 한다.

<143> 본 발명에 기술된 방법에서 사용하는데 고려되는 아밀린 효능제는 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호에 기술된 아밀린 패밀리 펩타이드 및 유사체를 포함한다. 이러한 유용한 아밀린 효능제에는 화학식 V의 아미노산 서열을 포함하는 유사체가 포함될 수 있다:

화학식 V

<144> Xaa_1 X Xaa_3 Xaa_4 Xaa_5 Xaa_6 Y Xaa_8 Xaa_9 Xaa_{10} Xaa_{11} Xaa_{12} Xaa_{13} Xaa_{14} Xaa_{15} Xaa_{16} Xaa_{17} Xaa_{18} Xaa_{19} Xaa_{20} Xaa_{21} Xaa_{22} Xaa_{23} Xaa_{24} Xaa_{25} Xaa_{26} Xaa_{27} Xaa_{28} Xaa_{29} Xaa_{30} Xaa_{31} Xaa_{32} (서열 80)

<145> 상기 식에서,

<146> Xaa_1은 A, C, hC (호모Cys), D, E, F, I, L, K, hK (호모Lys), R, hR (호모Arg), S, Hse (호모Ser), T, G, Q, N, M, Y, W, P, Hyp (하이드록시Pro), H, V이거나, 존재하지 않으며;

<147> Xaa_3은 A, D, E, N, Q, G, V, R, K, hK, hR, H, I, L, M이거나, 존재하지 않고;

<148> Xaa_4는 A, I, L, S, Hse, T, V, M이거나, 존재하지 않으며;

<149> Xaa_5는 A, S, T, Hse, Y, V, I, L 또는 M이고;

<150> Xaa_6은 T, A, S, Hse, Y, V, I, L 또는 M이며;

<151> Xaa_8은 A, V, I, L, F 또는 M이고;

<152> Xaa_9는 L, T, S, Hse, V, I 또는 M이며;

<153> Xaa_{10}은 G, H, Q, K, R, N, hK 또는 hR이고;

<154> Xaa_{11}은 K, R, Q, N, hK, hR 또는 H이며;

<155> Xaa_{12}는 L, I, V, F, M, W 또는 Y이고;

<156> Xaa_{13}은 A, F, Y, N, Q, S, Hse 또는 T이며;

<157> Xaa_{14}는 A, D, E, G, N, K, Q, R, H, hR 또는 hK이고;

<158> Xaa_{15}는 A, D, E, F, L, S, Y, I, V 또는 M이며;

<159> Xaa_{16}은 L, F, M, V, Y 또는 I이고;

<160> Xaa_{17}은 H, Q, N, S, Hse, T 또는 V이며;

<161> Xaa_{18}은 K, hK, R, hR, H, u (Cit) 또는 n (Orn)이고;

<162> Xaa_{19}는 F, L, S, Hse, V, I, T이거나, 존재하지 않으며;

<163> Xaa_{20}은 H, R, K, hR, hK, N, Q이거나, 존재하지 않고;

<164> Xaa_{21}은 T, S, Hse, V, I, L, Q, N이거나, 존재하지 않으며;

<165> Xaa_{22}는 F, L, M, V, Y 또는 I이고;

<166> Xaa_{23}은 P 또는 Hyp이며;

<167> Xaa_{24}는 P, Hyp, R, K, hR, hK 또는 H이고;

<168> Xaa_{25}는 T, S, Hse, V, I, L, F 또는 Y이며;

<169> Xaa_{26}은 N, Q, D 또는 E이고;

<170> Xaa_{27}은 T, V, S, F, I 또는 L이며;

<171> Xaa_{28}은 G 또는 A이고;

<172> Xaa_{29}는 S, Hse, T, V, I, L 또는 Y이며;

<173> Xaa_{30}은 E, G, K, N, D, R, hR, hK, H 또는 Q이고;

<174> Xaa_{31}은 A, T, S, Hse, V, I, L, F 또는 Y이며;

<175> Xaa_{32}는 F, P, Y, Hse, S, T 또는 Hyp이고;

<176> X 및 Y는 결합을 생성시킬 수 있으며, 디설파이드 결합; 아미드 결합; 사이클릭 락탐을 형성할 수 있는 알킬 산 및 알킬 아민; 축합하고 환원되어 알킬 아민 또는 이민 가교를 형성할 수 있는 알킬 알데히드 또는 알킬 할라이드 및 알킬아민; 또는 연결되어 알킬, 알케닐, 알키닐, 에테르 또는 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 측쇄와 같이 서로에 대해 화학적으로 결합하여 분자내 연결을 형성하는 측쇄를 갖는 독립적으로 선택된 잔기이다.

<177> 알킬쇄는 약 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬기를 포함할 수 있다. 특정의 구체예에서, 분자내 연결은 디설파이드, 아미드, 이민, 아민, 알킬 또는 알켄 결합일 수 있다. 특정의 구체예에서, X 및 Y는 Ser, Asp, Glu, Lys, Orn 또는 Cys로부터 독립적으로 선택된다. 특정의 구체예에서, X 및 Y는 Cys 및 Cys이다. 다른 구체예에서, X 및 Y는 Ser 및 Ser이다. 또 다른 구체예에서, X 및 Y는 Asp 및 Lys 또는 Lys 및 Asp이다.

<178> 유용한 아밀린 효능제는 또한, 화학식 VI의 아미노산 서열을 포함하는 유사체를 포함할 수 있다:

화학식 VI

<179> Xaa_1 Xaa_2 Xaa_3 Xaa_4 Xaa_5 Xaa_6 XXa$_7$ Xaa_8 Xaa_9 Xaa_{10} Xaa_{11} Xaa_{12} Xaa_{13} Xaa_{14} Xaa_{15} Xaa_{16} Xaa_{17} Xaa_{18} Xaa_{19} Xaa_{20} Xaa_{21} Xaa_{22} P Xaa_{24} T N Xaa_{27} G S Xaa_{30} Xaa_{31} Xaa_{32} (서열 81)

<180> 상기 식에서,

<181> Xaa_1은 A, C, D, F, I, K, S, T이거나, 존재하지 않고;

<182> Xaa_2는 C, D, S이거나, 존재하지 않으며;

<183> Xaa_3은 A, D, N이거나, 존재하지 않고;

<184> Xaa_4는 A, L, T이거나, 존재하지 않으며;

<185> Xaa_5는 A 또는 S이고;

<186> Xaa_6은 T, A, S 또는 V이며;

<187> Xaa_7은 C, K 또는 A이고;

<188> Xaa_8은 A, V, L 또는 M이며;

<189> Xaa_9는 L 또는 T이고;

<190> Xaa_{10}은 G, H 또는 Q이며;

<191> Xaa_{11}은 K, R, Q 또는 hArg이고;

<192> Xaa_{12}는 L, W 또는 Y이며;

<193> Xaa_{13}은 A, F, N, Q, S 또는 T이고;

<194> Xaa_{14}는 A, D, E, G, N, K, Q 또는 R이며;

<195> Xaa_{15}는 A, D, E, F, L, S 또는 Y이고;

<196> Xaa_{16}은 L 또는 F이며;

<197> Xaa_{17}은 H, Q, S 또는 V이고;

<198> Xaa_{18}은 K, R, hArg, u (Cit) 또는 n (Orn)이며;

<199> Xaa_{19}는 F, L, S이거나, 존재하지 않고;

<200> Xaa_{20}은 H, Q이거나, 존재하지 않으며;

<201> Xaa_{21}은 T, N이거나, 존재하지 않고;

<202> Xaa_{22}는 F, L, M, V 또는 Y이며;

<203> Xaa_{24}는 P 또는 R이고;

<204> Xaa_{27}은 T 또는 V이며;

<205> Xaa_{30}은 E, G, K 또는 N이고;

<206> Xaa_{31}은 A 또는 T이며;

<207> Xaa_{32}는 F, P 또는 Y이다.

<208> 유용한 아밀린 효능제는 또한, 화학식 VII의 아미노산 서열을 포함하는 유사체를 포함할 수 있다:

화학식 VII

<209> $Xaa_1\ Xaa_2\ Xaa_3\ Xaa_4\ Xaa_5$ T $XXa_7\ Xaa_8\ Xaa_9\ Xaa_{10}\ Xaa_{11}$ L $Xaa_{13}\ Xaa_{14}\ Xaa_{15}$ L $Xaa_{17}\ Xaa_{18}\ Xaa_{19}\ Xaa_{20}\ Xaa_{21}\ Xaa_{22}$ P Xaa_{24}

T N Xaa_{27} G S Xaa_{30} Xaa_{31} Xaa_{32} (서열 82)

<210> 상기 식에서,

<211> Xaa_1은 A, C, F, I, K, S이거나, 존재하지 않고;

<212> Xaa_2는 C, D 또는 S이며;

<213> Xaa_3은 A, D 또는 N이고;

<214> Xaa_4는 A, L 또는 T이며;

<215> Xaa_5는 A 또는 S이고;

<216> Xaa_7은 C 또는 K이며;

<217> Xaa_8은 A 또는 V이고;

<218> Xaa_9는 L 또는 T이며;

<219> Xaa_{10}은 G, H 또는 Q이고;

<220> Xaa_{11}은 K, R 또는 hArg이며;

<221> Xaa_{13}은 A, F, N, S 또는 T이고;

<222> Xaa_{14}는 A, D, E, G, N, Q 또는 R이며;

<223> Xaa_{15}는 A, E, F, L, S 또는 Y이고;

<224> Xaa_{17}은 H, S 또는 V이며;

<225> Xaa_{18}은 K, R, hArg, u (Cit) 또는 n (Orn)이고;

<226> Xaa_{19}는 F, L 또는 S이며;

<227> Xaa_{20}은 H 또는 Q이고;

<228> Xaa_{21}은 T 또는 N이며;

<229> Xaa_{22}는 F, L, M, V 또는 Y이고;

<230> Xaa_{24}는 P 또는 R이며;

<231> Xaa_{27}은 T 또는 V이고;

<232> Xaa_{30}은 E, G, K 또는 N이며;

<233> Xaa_{31}은 A 또는 T이고;

<234> Xaa_{32}는 F, P 또는 Y이다.

<235> 유용한 아밀린 효능제는 또한, 화학식 VIII의 아미노산 서열을 포함하는 유사체를 포함할 수 있다:

화학식 VIII

<236> Xaa_1 Xaa_2 Xaa_3 Xaa_4 Xaa_5 Xaa_6 XXa_7 Xaa_8 Xaa_9 Xaa_{10} Xaa_{11} Xaa_{12} Xaa_{13} Xaa_{14} Xaa_{15} Xaa_{16} Xaa_{17} Xaa_{18} Xaa_{19} Xaa_{20} Xaa_{21} Xaa_{22} P Xaa_{24} T N Xaa_{27} G S Xaa_{30} Xaa_{31} Xaa_{32} (서열 83)

<237> 상기 식에서,

<238> Xaa_1은 A, C, D, F, K, T이거나, 존재하지 않고;

<239> Xaa_2는 A, C, D, S이거나, 존재하지 않으며;

<240> Xaa_3은 A, D, N이거나, 존재하지 않고;

<241> Xaa_4는 A, L, T이거나 존재하지 않으며;

<242> Xaa_5는 A 또는 S이고;

<243> Xaa_6은 A, S, T 또는 V이며;

<244> Xaa_7은 A, C 또는 K이고;

<245> Xaa_8은 A, L, M 또는 V이며;

<246> Xaa_9는 L 또는 T이고;

<247> Xaa_{10}은 G, H 또는 Q이며;

<248> Xaa_{11}은 K, Q 또는 R이고;

<249> Xaa_{12}는 L, W 또는 Y이며;

<250> Xaa_{13}은 A, N, Q, S 또는 T이고;

<251> Xaa_{14}는 A, D, E, G, K, N, Q 또는 R이며;

<252> Xaa_{15}는 A, D, E, F, L, S 또는 Y이고;

<253> Xaa_{16}은 F 또는 L이며;

<254> Xaa_{17}은 H, Q, S 또는 V이고;

<255> Xaa_{18}은 K 또는 R이며;

<256> Xaa_{19}는 F, L, S이거나, 존재하지 않고;

<257> Xaa_{20}은 H, K, Q이거나, 존재하지 않으며;

<258> Xaa_{21}은 Q, T이거나, 존재하지 않고;

<259> Xaa_{22}는 F, L 또는 Y이며;

<260> Xaa_{24}는 P 또는 R이고;

<261> Xaa_{27}은 T 또는 V이며;

<262> Xaa_{30}은 E, K 또는 N이고;

<263> Xaa_{31}은 A 또는 T이며;

<264> Xaa_{32}는 F, Y이거나, 존재하지 않는다.

<265> 일반적인 관점에서, 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 서열은 치환, 삽입, 결실, 연장 및/또는 유도체화의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개 또는 그 이상의 변형을 더 포함한다. 특정의 구체예에서, 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 서열은 24 위치에서의 결실을 포함한다. 특정의 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22 및 23에서의 아미노산 사이에 삽입된 Val을 포함한다. 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22와 23 사이에 삽입된 Gln을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치

22와 23 사이에 Gln-Thr-Tyr의 서열을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22와 23 사이에 Leu-Gln-Thr-Tyr (서열 84)의 서열을 포함한다. 또 다른 일반적 관점에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 변형은 N-종말 말단에서 일어날 수 있다. 특정의 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 N-말단 부분은 부가된 옥틸글리신을 갖는다. 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 N-말단 부분은 부가된 이소캡(isocap)을 갖는다. 다른 구체예는 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호에 기술되어 있으며, 참고로 포함되어 있다.

<266> 지적된 위치(들)에서의 변형을 갖는, 인간 아밀린 (서열 1; h아밀린), 랫트 아밀린 (서열 2; r아밀린), 및 연어 아밀린 (sCT) CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSGTP (서열 85)을 기준으로 하여 기술된 화합물의 예로는 다음의 화합물이 포함된다:

(1-7 h아밀린)([18]Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 86);
(1-7 h아밀린)([15-18]Arg[22]Leu 8-27sCT)(33-37 h아밀린) (서열 87);
(1-7 h아밀린)(π [18]Arg[24]Pro 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 88);
(1-7 h아밀린)([18] Arg 8-24 sCT)(30-37 h아밀린) (서열 89);
(1-7 h아밀린)([18] Arg 8-21 sCT)(27-37 r아밀린) (서열 90);
([8]Val[9]LeU[10]GIy 1-15 h아밀린)([18]Arg 16-27 sCT)(31-37 h아밀린) (서열 91);
([1]AJa 1-7 h아밀린)([18] Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 92);
([3]Ala 1-7 h아밀린X [18] Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 93);
([4]Ala 1-7 h아밀린X [15-18]Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 94);
([6]Ala 1-7 li아밀린)([18] Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 95);
([2]Ala [18] Arg 1-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 96);
([Isn]CaP-[7]Ala [18] Arg 5-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 97);

<267>

([4]Ala [18] Arg 1-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 98);
([5]Ala [15-18]Arg 1-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 99);
([6]Ala [15-18]Arg 1-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 100);
(1-7 h아밀린)(π Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 101);
([13]Ser[14]Gln[15]Glu 1-16 h아밀린)([17]Arg[30]Asn[32]Tyr 17-32 sCT) (서열 102);
([3]Ala π [18]Arg 1-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 103);
(아세틸 - [2-7]Agy [18]Arg 1-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 104);
(아세틸 - [2-7]Agy 1-7 h아밀린)([15-18]Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 105);
(이소캡 - [7]Ala [10]Aib [11]Lys(For) [17]Aib [18]Lys(For) 5-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 106);
(이소캡 - [7]Ala [10]Aib [11] Lys(For) [17]Aib [18]Lys(For) 5-24sCT)(30-37 h아밀린) (서열 107);
(이소캡 - [7]Ala [10]Aib [11] Lys(For) [17]Aib [18]Lys(For) 5-22 sCT)([28-29]Pro 28-37 h아밀린) (서열 108);
(이소캡 - [7]Ala [10]Aib π Lys(For) [17]Aib [18]Lys(For) 5-21 sCT)([28-29]Pro 27-37 h아밀린) (서열 109);
(1-7 h아밀린)(LLQQWQKLLQKLKQ (서열 110))([28]Pro[29]Arg[32]Thr 27-37 h아밀린) (서열 111);
(1-7 h아밀린)(LLQQLQKLLQKLKQY (서열 112))([28]Pro[29]Arg[32]Thr 28-37 h아밀린) (서열 113);
([6]Ser 1-7 h아밀린)([18] Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 114);
([6]VaI 1-7 h아밀린)([11-18]Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 115);
(1-7 h아밀린)([11-18]ATg 8-18 sCT)([28]Pro[29]Arg[32]Thr 27-37 h아밀린) (서열 116);
(1-7 h아밀린)([11]Arg 8-17 sCT)([28]Pro[29]Arg[32]Thr 27-37 h아밀린) (서열 117);
(1-7 h아밀린)(π Arg 8-16 sCT)([27]Tyr[28]Pro[29]Arg[32]Thr 27-37 h아밀린) (서열 118);
(1-7 h아밀린)([11]Arg 8-15sCT)([27]Tyr[28]Pro[29]Arg[32]Thr 27-37 h아밀린) (서열 119);
(1-7 n아밀린)([11] Arg 8-14 sCT)([27]Tyr[28]Pro[29]Arg[32]Thr 27-37 h아밀린) (서열 120);
(1-7 h아밀린)([15-18]Lys(For) 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 121);
([6]D-ThT 1-7 h아밀린)([18] Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 122);
(아세틸-1-7 h아밀린)([11-18]Lys(PEG5000) 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 123);
(아세틸^Ala 1-7 h아밀린)([11]LyS(PEGSOOO)[18]ATg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 124);
(아세틸^Ala 1-7 h아밀린)([11]ATg[18]LyS(PEGSOOO) 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 125);
(1-7 h아밀린)([11-18]Arg 8-21 sCT)(19-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 126);
(1-7 h아밀린)([11-18]Arg 8-21 sCT)([18]Leu 18-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 127);
(1-7 h아밀린)(8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 128);
([5]Ser 1-7 li아밀린)([11-18]Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 129);
(1-12 h아밀린)([18]Arg 13-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 130);
(1-12 h아밀린)([18]Arg 13-24 sCT)(30-37 h아밀린) (서열 131);

<268> ([5]SeT[15]Glu[18]ATg l-18h아밀린)(19-24 sCT)(30-37 h아밀린) (서열 132);

(6Hse 1-7 h 아밀린)(π'18Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 133);
(6Ahb 1-7 h 아밀린)(π'18Axg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 134);
(6Alφ l-7h 아밀린)(1U8 Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 135);
6ThT(OPO3H2) 1-7 h 아밀린)(1u8 Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 136);
(7Ala 11>18Arg 5-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 137);
(1-7 h 아밀린)(1U8 Orn 8-27 sCT)(33-37 h아밀린) (서열 138);
(1-7 h 아밀린)(1U8 Cit 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 139);
(1-7 h 아밀린)(11>18 호모 Lys 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 140);
(L-옥틸글리신-l-7h 아밀린)(11>18Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 141);
(N-3.6-디옥사옥타노일-l-7-h 아밀린)(1h18Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 142);
(시클로(l-7)- 1Asp7Lys11'18Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 143);
(시클로(2-7)-2Asp7Lys 1-7 h 아밀린)(π'18Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 144);
(시클로(2-7) h 아밀린)(u'18Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 145);
(1-7 h 아밀린)(1U8 Arg 8-27 sCT)(33-37 h아밀린-9Anc) (서열 146);
(1-7 h 아밀린)(1U8 Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린-L-옥타글리신) (서열 147);
(N-이소카프로일-l-7-h 아밀린)(n'18Arg 8-27sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 148);
(1-7 h 아밀린)(11>18 호모 Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 149);
(1Plle 1-7 h 아밀린)(1U8 Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 150);
(1-7 h 아밀린)(11>18Arg 8-24 sCT)(32Thr 30-37 h 아밀린) (서열 151);
(1-7 h 아밀린)(1U8 Arg 8-27 sCt)(33-37 h아밀린) (서열 152);
(15Glu18Arg 1-18 h 아밀린)(19-24 sCT)(30-37 h 아밀린) (서열153);
(13Ala14Asp15Phe 1-18 h 아밀린)(19-23 sCT)(30-37 h 아밀린) (서열154);
(2-18 h 아밀린)(19-23 sCT)(30-36 h 아밀린) (서열 155).

<269>

<270> 상기한 바와 같은 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 유용한 펩타이드는 산 또는 아미드 형태일 수 있다.

<271> 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 또한 사용하기 위한 펩타이드의 예로는 다음의 펩타이드가 포함된다:

KCNTATCVLGKLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 156)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPRTNTGSNTY (서열 157)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPPTNTGSNTY (서열 158)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY (서열 159)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPPTNVGSNTY (서열 160)
KCNTATCVLGRLANFLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 161)
ACNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 162)
KCNAATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 163)

<272>

KCNTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTOTGSNTY (서열 164)

CANLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 165)

이소카프로일-STAVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 166)

CSNASTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 167)

CSNLATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 168)

CSNLSACVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 169)

KCNTATCVLGRLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY (서열 170)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSGTP (서열 171)

CSALSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 172)

Ac-(Agy)SNLST(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 173)

Ac-K(Agy)NTAT(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 174)

이소카프로일-STAVL(Aib)RLSQELRLQTYPRTNTGSGTP (서열 175)

이소카프로일-STAVLG[K(For)]LSQELH[K(For)]LQTYPRTNTGSGTP (서열 176)

이소카프로일-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNTGSNTY (서열 177)

이소카프로일-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNVGSNTY (서열 178)

KCNTATCLLQQLQKLLQKLKQYPRTNTGSNTY (서열 179)

KCNTASCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 180)

KCNTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 181)

KCNTATCVLGRLSQELHRYPRTNTGSNTY (서열 182)

KCNTATCVLG[K(For)]LSQELH[K(For)L]QTYPRTNTGSNTY (서열 183)

KCNTA(d-Thr)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 184)

KCNTA(dAh)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 185)

Ac-ACNTATCVLGRLSQELHK(PEG5000)LQTYPRTNTGSNTY (서열 186)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRTNTGSNTY (서열 187)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLLQTYPRTNTGSNTY (서열 188)

KCNTATCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY (서열 189)

KCNTSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 190)

KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 191)

KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY (서열 192)

KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY (서열 193)

KCNTA(Hse)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 194)

KCNTA(Ahb)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 195)

KCNTA(Ahp)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 196)

KCNTAT(OPO $_3$H$_2$)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 197)

<273> KCNTATCVLG(Om)LSQELH(Om)LQTYPRTNTGSNTY (서열 198)

KCNTATCVLG(Cit)LSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY (서열 199)
KCNTATCVLG(hK)LSQELH(hK)LQTYPRTNTGSNTY (서열 200)
L-옥틸글리신KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 201)
N-3,o-디옥사옥타노일-CNTATCVLGRLSQELHRLQTVPRTNTGSNTY (서열 202)
KCNTATCMLGRYTQDFHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 203)
DSNLSTKVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 204)
KDNTATKVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 205)
CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 206)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(9Anc) (서열 207)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(L-옥틸글리신) (서열 208)
N-이소카프로일-KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 209)
KCNTATCVLG(hR)LSQELH(hR)LQTYPRTNTGSNTY (서열 210)
FCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 21 1)
KCNTATCVLGRLSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY (서열 212)
KCNTATCVLGRLSQELH(Om)LQTYPRTNTGSNTY (서열 213)
ICNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 214)
1-옥틸글리신-CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 215)
이소카프로일-CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 216)
KCNTATCVLG(Cit)LSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 217)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(4ABU) (서열 218)
이소카프로일-KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(4ABU) (서열 219)
KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSEAF (서열 220)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPTNVGSEAF (서열 221)
KCNTATCVLGRLSRSLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 222)
KCNTATCVTHRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 223)
KCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 224)
CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNT (서열 225)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQNFVPRTNTGSNTY (서열 226)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSETF (서열 227)
ACDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 228)
KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSKAF (서열 229)
KCDTATCVTHRLAGLLSRSQTYPRTNTGSNTY (서열 230)
KCNTATCVLGRLADALHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 231)
KCNTATCVLGRLAAFLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 232)

<274> SCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 233)

KCNTATCVLGRLADFLHRFHTFPRTNTGSNTY (서열 243)
KCNTATCVLGRLADFLHRFQTFPRTNTGSGTP (서열 244)
CNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 245)
KCDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 246)
KCNTATCVLGRLFDFLHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 247)
KCNTATCVLGRLAAALHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 248)
TCDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 249)
CSNLSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY (서열 250)
KCNTATCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY (서열 251)
CSNLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 252)

<275> KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 253).

<276> 일부의 구체예에서는, 아미노산 서열 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY (서열 253)이 기술된 방법에서 특히 유용하다.

<277> 효능제 및 유사체의 유도체도 또한 제공된 방법에서 포함되는데, 여기서 개개 아미노산의 입체화학은 하나 또는 그 이상의 특정 부위에서 (L)/S로부터 (D)/R로 전환될 수 있다. 또한, 제공된 방법 내에 포함되는 것은 Asn, Ser 및/또는 Thr 잔기의 글리코실화에 의해서 변형된 효능제 및 유사체이다. 제공된 방법에서 유용한 화합물은 또한, 본 명세서에 기술된 펩타이드 (천연, 효능제, 유사체 및 유도체)의 생물학적 활성 단편일 수도 있다.

<278> 보다 적은 펩타이드 특징을 함유하는 아밀린의 효능제 및 유사체가 제공된 방법 내에 포함된다. 이러한 펩타이드 모사체 (mimetics)에는 예를 들어, -CO-NH- 아미드 결합에 대한 다음의 치환 중의 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다: 뎁시펩타이드 (-CO-O-), 이미노메틸렌 ($-CH_2-NH-$), 트랜스-알켄 (-CH=CH-), 베타-엔아미노니트릴

(-C(=CH-CN)-NH-), 티오아미드 (-CS-NH-), 티오메틸렌 (-S-CH_2- 또는 -CH_2-S-), 메틸렌 (-CH_2-C2-) 및 레트로-아미드 (-NH-CO-).

<279> 제공된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 다양한 무기 및 유기산 및 염기와의 염을 형성한다. 이러한 염에는 유기 및 무기산, 예를 들어, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 포름산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 말레산, 푸마르산, 및 캄포설폰산을 사용하여 제조된 염이 포함된다. 염기를 사용하여 제조된 염에는 예를 들어, 암모늄염, 알칼리 금속염 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨염) 및 알칼리 토금속염 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘염)이 포함된다. 특정의 구체예에서, 화합물은 아세테이트, 하이드로클로라이드 및 트리플루오로아세테이트 염을 형성한다.

<280> 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 유용한 아밀린 효능제는 또한 상술한 바와 같은 아밀린 및 그의 유사체의 단편뿐만 아니라 그의 내용이 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 EP 289287에 기술된 것을 포함한다. 아밀린 효능제 유사체는 또한 서열 1에 대해서 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 99% 아미노산 동일성을 갖는 화합물, 또는 아밀린 활성을 갖는 본 명세서에 구체적으로 기술된 아밀린 유사체 중의 어떤 것이라도 될 수 있다. 아밀린 효능제는 또한 작은 화학적 분자 및 비-펩타이드 분자, 예를 들어, 소분자 화학을 기본으로 하는 것을 포함한다. 일부의 구체예에서, 아밀린 효능제는 작은 화학적 분자가 아니다.

<281> 본 명세서에서 사용된 것으로서 "아밀린 활성"은 이하에 기술하는 바와 같이 본 기술분야에서 공지된 활성들 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 아밀린 활성은 또한, 스트레스 반응을 변조시키고, 체내에서 GC에 영향을 미치고/미치거나 CFR 활성에 영향을 미치는 아밀린의 능력을 포함할 수 있다. 바람직한 아밀린 효능제 또는 아밀린 유사체는 본 명세서의 실시예 2 및 3에서 사용된 항정신병제, 항우울제 및 불안해소제에 의해서 공유된 적어도 하나의 특성을 가질 수 있다. 아밀린 효능제 유사체도 또한 서열 1 또는 본 명세서에 구체적으로 기술된 아밀린 유사체 중의 어떤 것이라도 그의 적어도 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치에서 삽입, 결실, 연장, 절단 및/또는 치환을 포함한다. 아미노산 삽입, 결실 또는 치환의 수는 적어도 5, 10, 15, 20 또는 25 개의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환일 수 있다. 아미노산 삽입, 결실 또는 치환의 수는 5, 10, 15, 20, 25 또는 30 개 이하의 아미노산 삽입, 결실 또는 치환일 수 있다. 삽입, 연장 또는 치환은 다른 천연 아미노산, 합성 아미노산, 펩타이드모사체 (peptidomimetics), 또는 다른 화학적 화합물에 의한 것일 수 있다. 특정의 구체예에서, 특정의 구체예에 유용한 아밀린 효능제는 칼시토닌 및/또는 CGRPs를 포함하지 않을 수 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 특정의 구체예에서 칼시토닌 및/또는 CGRPs는 기분장애, 불안장애 또는 물질-관련 장애의 치료에 있어서의 아밀린 효능제의 범주로부터 제외될 수 있다. 그러나, 칼시토닌 및/또는 CGRPs는 수면 또는 섭식 장애와 같은 다른 상태를 위한 아밀린 효능제의 범주 내에는 포함될 수 있다. 마찬가지로, 특정의 구체예에서, 제공된 방법에 유용한 아밀린 효능제는 칼시토닌 및/또는 CGRP 유서체를 포함하지 않을 수 있다.

<282> 일반적으로, 아밀린 효능제 또는 아밀린 효능제 유사체는 하나 또는 그 이상의 수용체와 직접 또는 간접적으로 상호작용하거나 그에 결합함으로써 아밀린의 작용을 모방하는 화합물을 의미하는 것으로 인식된다. 이들은 또한, 아밀린모사체 (amylinomimetics)로 불릴 수도 있다.

<283> 아밀린 효능제 및/또는 유사체로서의 활성은 중격의지핵 (nucleus accumbens) 수용체 결합시험, 가자미근 시험 (soleus muscle assay), 위 배출 시험 (gastric emptying assay)을 포함한 다양한 스크리닝 시험을 수행함으로써, 또는 포유동물에서 저칼슘혈증을 유도하거나 식후 고혈당을 감소시키는 능력에 의해서 확인되고 정량화될 수 있다. 아밀린 활성에 대하여 화합물을 시험하는 방법은 본 기술분야에서 공지되어 있다. 아밀린 효능제를 시험하는 스크리닝 방법 및 검정방법의 예는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,264,372 호 및 5,686,411 호에 기술되어 있다.

<284> 수용체 결합시험은 막-결합된 아밀린 수용체에 특이적으로 결합하는 화합물의 능력을 측정하는 경쟁시험이다. 시험에서 사용된 막제제의 바람직한 공급원은 중격의지핵 및 주변 부분으로부터 유래하는 막을 포함하는 전뇌 기저부이다. 시험할 화합물은 이들 수용체 제제에 결합하는데 대해서 ^{125}I 볼톤 헌터 랫트 (Bolton Hunter rat) 아밀린과 경쟁한다. 결합된 양 (B)이 리간드의 농도의 로그의 함수로 도시된 경쟁곡선 (competition curve)은 4-파라메터 로지스틱 방정식 (4-parameter logistic equation)에 대한 비선형 회귀 (INPLOT program, GraphPAD Software, San Diego, CA), 또는 데린 (DeLean) 등의 ALLFIT 프로그램 (ALLFIT, Version 2.7 (NIH, Bethesda, Md. 20892))에 의한 분석을 사용하여 컴퓨터에 의해서 분석된다 (Munson *et al.* (1980) *Anal. Biochem.* 107:220-239).

<285> 가자미근에서 아밀린 효능제/유사체의 생물학적 활성시험은 아밀린 효능제 활성이 인슐린-자극된 글리코겐 합성

의 억제를 측정함으로써 평가될 수 있는 이전에 기술된 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (Leighton *et al.* (1988) *Nature* 335:632-635; Cooper *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:7763-7766). 간략하면, 예시적인 방법은 12-h 단식시킨 수컷 위스타 랫트 (Wistar rats)로부터 제조된 가자미근 스트립 (strips)을 포함한다. 근육의 건 (tendon)은 스테인레스 스틸 클립 (clips)에 부착시키기 전에 결찰시킨다. 근육 스트립을 3.5 ㎖ 크렙스-링거 (Krebs-Ringer) 비카보네이트 완충액, 7 mM N-2-하이드록시에틸-페페라진-N'-2-에탄-설폰산, pH 7.4, 및 5.5 mM 피루베이트를 함유하는 삼각 플라스크 내에서 전-배양한다. 플라스크를 밀봉하고 O_2 및 CO_2 (19:1, v/v)로 연속적으로 가스를 공급한다. 이 매질 중의 근육을 진동 수욕 중에서 37℃로 30 분 동안 전-배양한 후에, 근육 스트립을 [U-^{14}C] 글루코즈 (0.5 μCi/㎖) 및 인슐린 (100 μU/㎖)이 첨가된 동일한 매질 (피루베이트 제외)을 함유하는 유사한 바이알에 옮긴다. 플라스크를 밀봉하고, 1-h 배양 중의 처음 15 분 동안 재-가스 공급한다. 배양기간의 종료시에 근육을 블럿팅하고, 액체 N_2 중에서 빠르게 동결시킨다. 배양매질 내의 락테이트의 농도는 분광광도측정에 의해서 결정할 수 있으며, 글리코겐 내의 [U-^{14}C] 글루코즈 혼입을 측정한다.

<286> 위 배출의 속도를 측정하는 방법은 예를 들어, 문헌 (Young *et al.* (1995) *Diabetologia* 38:642-648)에 기술되어 있다. 페놀 레드 방법에서는, 의식이 있는 랫트에게 가바즈 (gavage)에 의해서 메틸 셀룰로즈 및 페놀 레드 지시약을 함유하는 무색소 겔 (acoloric gel)을 투여한다. 가바즈한 지 20 분 후에, 동물을 할로테인을 사용하여 마취시키고, 위를 노출시키고, 유문 및 하부 식도 괄약근에서 클램핑한다. 위 내용물은 560 ㎚의 파장에서의 흡광도에 의해서 측정된, 알칼리 용액 중의 페놀 레드의 강도로부터 유도될 수 있다. 트리튬화 글루코즈 방법에서, 의식이 있는 랫트는 물 중의 트리튬화 글루코즈로 가바즈한다. 랫트를 끝을 리도카인으로 마취시킨 꼬리에 의해서 속박시킨다. 꼬리 혈액으로부터 분리된 혈장 내의 트리튬을 다양한 시점에서 수거하여 베타 계수기 (beta counter)에서 검출한다. 시험 화합물은 통상적으로 가바즈하기 약 1 분 전에 투여한다.

<287> 아밀린 효능제 화합물은 수용체 결합시험에서 약 1 내지 5 nM 미만, 일부의 구체예에서는 약 1 nM 미만, 일부의 구체예에서는 약 50 pM 미만 정도에서 활성을 나타낼 수 있다. 가자미근 시험에서, 아밀린 효능제 화합물은 약 1 내지 10 마이크로몰 미만 정도에서 EC_{50} 값을 나타낼 수 있다. 위 배출 시험에서, 아밀린 효능제 화합물은 100 ㎍/랫트 정도의 ED_{50} 값을 나타낸다.

<288> 화합물을 제조하는 하나의 예시적 방법에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 표준 고체상 펩타이드 합성기술을 사용하여, 예를 들어, 자동화 또는 반자동화 펩타이드 합성기를 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 기술을 사용하여 α-N-카바모일 보호된 아미노산과 수지 상의 성장하는 펩타이드 쇄에 부착된 아미노산을 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 디시클로헥실카보디이미드 및 1-하이드록시벤조트리아졸과 같은 커플링제의 존재 하에서, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리디논 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 용매 중에서 실온에서 커플링시킨다. α-N-카바모일 보호기는 생성된 펩타이드-수지로부터 트리플루오로아세트산 또는 피페리딘과 같은 시약을 사용하여 제거하며, 커플링 반응은 펩타이드 쇄에 부가될 다음의 목적하는 N-보호된 아미노산을 사용하여 반복한다. 적합한 N-보호기는 본 기술분야에서 잘 공지되어 있으며, 본 발명에서는 t-부틸옥시카보닐 (tBoc) 및 플루오레닐메톡시카보닐 (Fmoc)이 바람직하다. 아밀린 및 아밀린 효능제를 합성 또는 발현시키고, 이들을 정제하는 다른 방법들은 숙련된 기술자에게 공지되어 있다.

<289> **제제/투여/투약형**

<290> 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체 (본 명세서의 이 항목에서는 "화합물"이라 칭함)는 단독으로, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 단일 또는 수회 용량으로 투여될 수 있다. 이들 약제학적 화합물은 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin)에 기술된 것과 같은 통상적인 기술에 따라서 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제뿐만 아니라 그 밖의 다른 공지된 보조제 및 부형제 중의 어떤 것이라도 사용하여 제제화될 수 있다 (또한, 참조 Wang *et al.* (1988) *Journal of Parenteral Science and Technology* Technical Report No. 10, Supp. 42:2S).

<291> 일반적으로, 화합물은 환자에게 투여하기 위한 안정하고 안전한 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다. 본 발명에 기술된 방법에서 사용하기 위하여 고려된 약제학적 제제는 약 0.01 내지 6.0% (w/v), 또는 0.05 내지 1.0%의 화합물; 최종 조성물의 pH가 약 3.0 내지 약 7.0이 되도록 하는, 약 0.02 내지 0.5% (w/v)의 아세테이트, 포스페이트, 시트레이트 또는 글루타메이트 완충제; 약 1.0 내지 10% (w/v)의 탄수화물 또는 다가 알콜 긴장제 (tonicifier), 및 임의로 m-크레졸, 벤질 알콜, 메틸-, 에틸-, 프로필- 및 부틸-파라벤 및 페놀로 구성된 군으

로부터 선택된 약 0.005 내지 1.0% (w/v)의 보존제를 포함할 수 있다. 제제화된 펩타이드가 수회 사용 생성물에 포함된다면, 이러한 보존제가 일반적으로 포함된다.

<292> 특정의 구체예에서, 약제학적 제제는 이 구체예에서 예를 들어, 약 0.01% 내지 약 98% (w/v), 또는 약 1 내지 약 98% (w/v), 또는 80% 내지 90% (w/v), 또는 약 0.01% 내지 약 50% (w/v), 또는 약 10% 내지 약 25% (w/v)의 농도 범위로 화합물을 함유할 수 있다. 주사에 충분한 양의 물을 사용하여 원하는 농도의 용액을 수득할 수 있다.

<293> 염화나트륨과 같은 추가의 긴장화제뿐만 아니라 그 밖의 다른 공지된 부형제도 또한 필요에 따라 존재할 수 있다. 일부의 경우에, 이러한 부형제는 제제의 전반적인 긴장성을 유지하는데 유용하다. 부형제는 본 발명에 기술된 제제에 다양한 농도로 포함될 수 있다. 예를 들어, 부형제는 약 0.02% 내지 약 20% (w/w), 약 0.02% 내지 0.5% (w/w), 약 0.02% 내지 약 10% (w/w), 또는 약 1% 내지 약 20% (w/w)의 농도 범위로 포함될 수 있다. 또한, 본 발명의 제제 자체와 마찬가지로 부형제는 고체 (분말상 포함), 액체, 반고체 또는 겔 형태로 포함될 수 있다.

<294> 본 명세서에 기술된 바와 같이, 다양한 액체 비히클, 예를 들어, 물 또는 수성/유기 용매 혼합물 또는 현탁액이 본 발명의 펩타이드 제제 내에서 사용하기에 적합하다. 약제학적 제제는 다양한 형태로, 예를 들어, 고체, 반고체 또는 액체로 구성될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "고체"는 예를 들어, 분말 및 동결건조된 제제를 포함한 이 용어의 통상적인 모든 용도를 포함하는 것을 의미한다. 여기에 기술된 제제는 동결건조될 수 있다.

<295> 수소-이온 농도 또는 pH와 관련하여 사용되는 경우에 용어 완충제, 완충용액 및 완충된 용액은 산 또는 알칼리 첨가시 또는 용매로 희석시의 pH 변화에 대해 저항하는 시스템, 특히 수용액의 능력을 의미한다. 산 또는 염기의 첨가시에 pH의 작은 변화를 겪는 완충된 용액의 특징은 약산 및 약산의 염이나, 또는 약염기 및 약염기의 염이 존재하는 것이다. 전자의 시스템의 예는 아세트산과 나트륨 아세테이트이다. 첨가된 하이드로늄 또는 하이드록실 이온이 이것을 중화시키는 완충제 시스템의 수용력을 초과하지 않는 한, pH의 변화는 미약하다.

<296> 펩타이드 제제의 안정성은 제제의 pH를 액체 형태인 경우에 약 3.0 내지 약 7.0의 범위로 유지시킴으로써 증진된다. 한가지 구체예에서, 제제의 pH는 약 3.5 내지 5.0, 또는 약 3.5 내지 6.5, 또는 약 3.7 내지 4.3, 또는 약 3.8 내지 4.2의 범위로 유지된다. 특정의 pH는 약 4.0일 수 있다. 이 이론에 의해서 구속되는 것을 원하지는 않지만, 현재 약제학적 제제의 pH가 5.5를 초과하는 일부의 구체예에서 펩타이드의 화학적 분해는 저장 수명이 약 2 년 미만이 되도록 가속화될 수 있다.

<297> 일부의 구체예에서, 본 발명의 방법을 실시하는데 사용된 완충제는 아세테이트 완충제 (일반적으로, 최종 제제 농도가 약 1-5 mM, 예를 들어, 1.5 mM 내지 약 60 mM), 포스페이트 완충제 (일반적으로, 최종 제제 농도가 약 1-5 mM, 예를 들어, 1.5 mM 내지 약 30 mM), 또는 글루타메이트 완충제 (일반적으로, 최종 제제 농도가 약 1-5 mM, 예를 들어, 1.5 mM 내지 약 60 mM)이다. 한가지 구체예에서, 완충제는 최종 제제 농도가 약 5 mM 내지 약 30 mM인 아세테이트이다.

<298> 안정화제는 본 발명의 제제 내에 포함될 수 있지만, 중요하게는 반드시 필요하지는 않다. 그러나, 포함되는 경우에 본 발명의 제제를 실행하는데 유용한 안정화제는 탄수화물 또는 다가 알콜이다. 본 발명의 방법을 실행하는데 유용한 적합한 안정화제는 약 1.0 내지 10% (w/v)의 탄수화물 또는 다가 알콜이다. 다가 알콜 및 탄수화물은 그들의 골격구조 내에 단백질을 안정화시키는 원인이 되는 동일한 특징, 즉 -CHOH-를 공유한다. 다가 알콜은 소르비톨, 만니톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEGs)과 같은 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 직쇄 분자이다. 만노즈, 리보즈, 수크로스, 프럭토즈, 트레할로즈, 말토즈, 이노시톨 및 락토즈와 같은 탄수화물은 다른 한편으로 케토 또는 알데히드 기를 함유할 수 있는 사이클릭 분자이다. 이들 두 가지 부류의 화합물은 상승된 온도에 의해서, 및 동결-해빙 또는 동결-건조 공정에 의해서 야기되는 변성에 대항하여 단백질을 안정화시키는데 효과적인 것으로 입증되었다. 대상체가 당뇨병을 갖는 구체예에서, 적합한 탄수화물에는 다음의 화합물들이 포함된다: 갈락토즈, 아라비노즈, 락토즈, 또는 당뇨병 환자에게 유해한 영향을 미치지 않는 그 밖의 다른 탄수화물, 즉 대사되어 혈액 중에서 허용할 수 없게 큰 농도의 글루코즈를 형성하지 않는 탄수화물. 이러한 탄수화물은 당뇨병 환자에게 적합한 것으로 본 기술분야에서 잘 알려져 있다. 수크로스 및 프럭토즈는 비-당뇨병 대상체에게서 화합물과 함께 사용하기에 적합하다.

<299> 특정의 구체예에서, 안정화제가 포함된다면, 화합물은 소르비톨, 만니톨, 이노시톨, 글리세롤, 크실리톨 및 폴리프로필렌/에틸렌 글리콜 코폴리머뿐만 아니라 분자량 200, 400, 1450, 3350, 4000, 6000 및 8000인 다양한

PEGs와 같은 다가 알콜에 의해서 안정화된다. 만니톨이 특별한 다가 알콜의 예이다. 본 발명에 기술된 동결건조된 제제의 또 다른 유용한 특징은 그들의 안정성을 유지시키기 위해서 사용되는 동일한 제제화 성분들에 의한 동결건조된 제제의 긴장성 유지이다. 이러한 목적으로 사용되는 특별한 다가 알콜은 만니톨이다.

<300> 미국 약전 (USP)은 수회 용량 용기 내에 함유된 제제에는 정균적 또는 정진균적 농도의 항미생물제가 반드시 첨가되어야 한다고 기술하였다. 이들은 피하용 주사바늘 및 주사기에 의해서, 또는 펜 인젝터 (pen injectors)와 같은 다른 침습성 송달수단을 사용하여 내용물의 일부분을 배출시키면서 제제 내에 부주의해서 도입되는 미생물의 증식을 방지하기에 적절한 농도로 존재하여야 한다. 항미생물제는 제제의 다른 모든 성분들과의 상화성을 보장하는 것으로 평가되어야 하며, 그들의 활성은 전체 제제 내에서, 한가지 제제에서 효과적인 특정의 약물이 또 다른 것에서도 효과가 없지않다는 것을 보장하도록 평가되어야 한다. 특정의 항미생물제가 하나의 제제에서는 효과적이지만, 또 다른 제제에서는 효과적이지 않다는 것을 발견하는 것은 특별하지 않다.

<301> 보존제는 통상적인 약제학적 개념에서 미생물 성장을 방지하거나 억제하는 물질이며, 미생물에 의한 제제의 필연적인 오염을 피할 목적으로 약제학적 제제에 첨가될 수 있다. 보존제의 양은 많지 않지만, 그럼에도 불구하고 이것은 펩타이드의 전반적 안정성에 영향을 미칠 수 있다.

<302> 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 보존제는 0.005 내지 1.0% (w/v)의 범위일 수 있지만, 각각의 보존제의 단독 또는 다른 것과의 배합물에서의 대표적인 범위는 다음과 같다: 벤질 알콜 (0.1-1.0%) 또는 m-크레졸 (0.1-0.6%) 또는 페놀 (0.1-0.8%), 또는 메틸 (0.05-0.25%) 및 에틸- 또는 프로필- 또는 부틸- (0.005%-0.03%) 파라벤의 배합물. 파라벤은 파라-하이드록시벤조산의 저급 알킬 에스테르이다. 각각의 보존제에 대한 상세한 설명은 문헌 ("Remington's Pharmaceutical Sciences" 뿐만 아니라 Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol. 1, 2nd ed., Avis et al. Ed., Mercel Dekker, New York, N.Y. (1992))에 기술되어 있다.

<303> [25,28,29]Pro-h-아밀린인 프람린타이드는 액체 형태인 경우에 유리 용기 내의 유리 상에 흡착하는 경향을 갖지 않으며, 따라서 약제학적 제제를 더 안정화시키기 위한 계면활성제가 필요하지 않다. 그러나, 액체 형태인 경우에 이러한 경향을 갖는 화합물에 대해서는 그들의 제제에서 계면활성제가 사용되어야 한다. 그 후, 이들 제제는 동결건조될 수 있다. 계면활성제는 빈번하게 소수성 붕괴 및 염 가교 분리 둘 다에 의해서 단백질의 변성을 야기한다. 비교적 낮은 농도의 계면활성제는 계면활성제 부위와 단백질 상의 반응성 부위 사이에서의 강력한 상호작용으로 인하여 강력한 변성활성을 나타낼 수 있다. 그러나, 이 상호작용의 현명한 사용은 계면 또는 표면 변성에 대항해서 단백질을 안정화시킬 수 있다. 펩타이드를 더 안정화시킬 수 있는 계면활성제는 임의로, 전체 제제의 약 0.001 내지 0.3% (w/v)의 범위로 존재할 수 있으며, 폴리소르베이트 80 (즉, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올리에이트), CHAPS®(즉, 3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오] 1-프로판설포네이트), BRIJ® (예를 들어, (폴리옥시에틸렌 (23) 라우릴 에테르인 브리즈 (Brij) 35), 폴록사머, 또는 또 다른 비이온성 계면활성제를 포함한다.

<304> 또한, 선택된 긴장제에 따라서 염화나트륨 또는 약제학적 제제의 긴장성을 조정하기 위한 다른 염을 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다. 그러나, 이것은 임의적이며, 선택된 특정 제제에 따라 좌우된다. 비경구용 제제는 일반적으로 등장성이거나 실질적으로 등장성일 수 있다.

<305> 비경구용 생성물을 위한 적합한 비히클은 물이다. 비경구 투여에 적합한 양의 물은 증류에 의해서, 또는 역삼투현상에 의해서 제조될 수 있다. 주사용 물은 약제학적 주사용 제제에서 사용하기에 바람직한 수성 비히클이다.

<306> 다른 성분들이 약제학적 제제에 존재할 수 있는 것도 가능하다. 이러한 추가의 성분에는 예를 들어, 습윤제, 유화제, 오일, 항산화제, 팽화제 (bulking agent), 긴장도 변형제, 킬레이트화제, 금속 이온, 오일성 비히클, 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민, 젤라틴 또는 단백질) 및 양쪽성이온 (zwitterion; 예를 들어, 베타인, 타우린, 아르기닌, 글리신, 라이신 및 히스티딘과 같은 아미노산)이 포함될 수 있다. 추가로, 중합체 용액, 또는 중합체와의 혼합물은 펩타이드의 조절 방출을 위한 기회를 제공한다. 이러한 추가의 성분은 물론, 본 발명에서 제공된 약제학적 제제의 전반적인 안정성에 유해한 영향을 미치지 않아야 한다.

<307> 용기는 또한, 주사용 제제의 일체화 부분이며, 특히 액체가 수성인 경우에, 완전히 불활성이거나 어떻게 해서든 영향을 미치지 않는 용기를 위한 성분이 고려될 수 있다. 따라서, 특정의 주사를 위한 용기의 선택은 용기의 조성뿐만 아니라 용액 및 이것이 적용되는 처리에 대한 고려를 기본으로 하여야 한다. 바이알의 유리 표면에 대한 펩타이드의 흡착은 또한, 경우에 따라, 보로실리케이트 유리, 예를 들어, 위톤 타입 I (Wheaton Type I) 보로실리케이트 유리 #33 (Wheaton Type I-33) 또는 그의 등가물 (Wheaton Glass Co.)을 사용함으로써 최소화

될 수 있다. 제조에 허용되는 유사한 보로실리케이트 유리 바이알 및 카트리지의 다른 판매자들에는 킴벨 글래스 컴패니 (Kimbel Glass Co.), 웨스트 컴패니 (West Co.), 빈더 글라스 게엠베하 (Bunder Glas GMBH) 및 포르마 비트룸 (Forma Vitrum)이 포함된다. 화합물의 생물학적 및 화학적 특성은 5% 만니톨 및 0.02% 트윈 80의 존재 하에서 0.1 mg/㎖ 및 10 mg/㎖의 화합물의 최종 농도로 위톤 타입 I-33 보로실리케이트 세룸 (serum) 바이알 내에서 제제화 및 동결건조시킴으로써 안정화될 수 있다.

<308> 피하용 주사기로부터 주사바늘을 수회-용량 바이알에 도입시키고, 바늘을 빼내자마자 다시 밀봉이 제공되도록 하기 위해서 각각의 바이알의 개방 말단은 일반적으로 알루미늄 밴드에 의해서 바른 위치에 유지되는 고무 스토퍼 클로저 (stopper closure)로 밀봉된다. 웨스트 (West) 4416/50, 4416/50 (테플론 (Teflon) 표면 가공됨) 및 4406/40, 애보트 (Abbott) 5139, 또는 모든 동등한 스토퍼와 같은 유리 바이알용 스토퍼가 주사용 약제를 위한 클로저로서 사용될 수 있다. 이들 스토퍼는 펩타이드뿐만 아니라 제제의 다른 성분들과도 상화적이다. 이들 스토퍼는 환자 사용 패턴을 사용하여 시험한 경우에 스토퍼 무결성 시험 (integrity test)를 통과한 것이며, 예를 들어, 스토퍼는 적어도 약 100 회의 주사를 견딜 수 있다. 대신으로, 펩타이드는 후속 재구성을 위해서 바이알, 주사기 또는 카트리지 내에서 동결건조될 수 있다. 본 발명에서 제공된 액체 제제는 하나 또는 두 개의 챔버가 있는 카트리지, 또는 1 또는 2 챔버 주사기 내에 충진될 수 있다.

<309> 상술한 약제학적 제제의 성분 각각은 본 기술분야에서 공지되어 있으며, 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 문헌 (Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol. 1, 2nd ed., Avis et al. Ed., Mercel Dekker, New York, .Y. 1992)에 기술되어 있다.

<310> 상기 액체 제제를 위한 제조방법은 일반적으로 배합, 멸균 여과 및 충진 단계를 포함한다. 배합과정은 특정의 순서로 (예를 들어, 보존제에 이어서 안정화제/긴장제, 완충제 및 펩타이드) 성분들을 용해시키거나, 동시에 용해시키는 것을 포함한다.

<311> 대용 제제, 예를 들어, 비-비경구용 제제는 멸균이 필요하지 않을 수 있다. 그러나, 멸균이 바람직하거나 필요하다면, 본 발명에서 제공된 펩타이드 약제학적 제제를 제공하는데 어떤 적합한 멸균방법이라도 사용될 수 있다. 대표적인 멸균방법에는 여과, 스팀 (습식 가열), 건식 가열, 가스 (예를 들어, 에틸렌 옥사이드, 포름알데히드, 이산화염소, 프로필렌 옥사이드, 베타-프로피오락톤, 오존, 클로로피크린, 퍼아세트산 메틸 브로마이드 등), 방사선 공급원에 대한 노출, 및 무균적 취급이 포함된다. 여과는 본 발명에 기술된 액체 제제에 대한 멸균방법의 예이다. 멸균 여과는 직렬로 연결될 수 있는 0.45 ㎛ 및 0.22 ㎛ (1 또는 2)를 통한 여과를 수반한다. 여과한 후에, 용액은 적절한 바이알 또는 용기 내에 충진된다.

<312> 한가지 구체예에서, 액체 약제학적 제제는 비경구 투여를 위한 것이다. 적합한 투여 경로에는 근육내, 정맥내, 피하, 피내, 관절내, 초내 등이 포함된다. 투여의 피하 경로가 한가지 특별한 경로이다. 점막 송달도 특히 적합하다. 이들 점막 경로에는 액체, 반고체 또는 고체 형태로 펩타이드를 투여하는 것을 포함할 수 있는 경구, 비내, 설하, 폐 및 협측 (buccal) 경로가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 이들 경로를 통한 투여는 비경구적 송달에 비해서 감소된 생체이용율로 인하여 원하는 생물학적 효과를 수득하기 위해서 실질적으로 더 많은 펩타이드를 필요로 한다. 또한, 비경구적 조절방출 송달은 중합성 마이크로캅셀, 매트릭스, 용액, 이식물 및 장치를 형성시키고, 이들을 비경구적으로 투여하거나, 수술 방법에 의해서 이루어질 수 있다. 조절방출 제제의 예는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,368,630, 6,379,704 및 5,766,627 호에 기술되어 있다. 이들 투약형은 중합체 매트릭스 또는 장치 내에 일부의 펩타이드가 포착됨으로 인하여 더 낮은 생체이용율을 가질 수 있다 (참조예: 미국 특허 제 6,379,704, 6,379,703 및 6,296,842 호).

<313> 화합물은 정신의학적 질환 및/또는 정신의학적 치료방법/약물의 원치 않는 부작용을 치료하거나 치료하는 것을 돕기 위하여 1 회 또는 수회 투여하는데 효과적일 수 있는 양의 화합물을 함유하는 단위 투약형으로 제공될 수 있다. 본 기술분야의 전문가에 의해서 인지될 수 있는 바와 같이, 치료제의 유효량은 환자의 연령 및 체중, 환자의 신체적 상태, 치료할 상태 및 그 밖의 다른 인자를 포함하는 다수의 인자에 의해서 변화할 수 있다.

<314> 그러나, 대표적인 용량은 하루에 약 1 ㎍, 5 ㎍, 10 ㎍, 50 ㎍ 내지 100 ㎍의 하한 내지 약 100 ㎍, 500 ㎍, 1 ㎎, 5 ㎎, 10 ㎎, 50 ㎎, 또는 100 ㎎의 상한까지의 약제학적 화합물을 함유할 수 있다. 또한, 용량당 0.1 ㎍ 내지 1 ㎎의 화합물과 같은 그 밖의 다른 용량 범위도 고려된다. 따라서, 예시적인 용량은 용량당 30, 60, 120, 240 또는 360 ㎍의 화합물일 수 있다. 1일당 용량은 별개의 단위 용량으로 송달될 수 있거나, 24 시간 기간, 또는 그 24 시간 기간 중의 어떤 부분에 걸쳐서 연속적으로 제공될 수 있다. 하루에 복용의 수는 1일에 1 내지 약 4 회 복용일 수 있지만, 더 많을 수도 있다. 연속적 송달은 연속 주입의 형태일 수 있다. 용량 및 주입 속도의 예로는 별개의 용량당 0.005 nmol/kg 내지 약 20 nmol/kg, 또는 연속 주입에서 약 0.01/pmol/kg/min

내지 약 10 pmol/kg/min이 포함된다. 이들 용량 및 주입은 정맥내 투여 (i.v.) 또는 피하 투여 (s.c.)에 의해서 송달될 수 있다. i.v.로 제공된 약제학적 조성물의 총용량/송달의 예는 하루에 약 2 ㎍ 내지 약 8 ㎎일 수 있는 반면에, s.c.로 제공된 약제학적 조성물의 총용량/송달은 하루에 약 6 ㎍ 내지 약 16 또는 24 ㎎일 수 있다.

<315> 이하의 실시예는 본 발명을 설명하기 위해서 제공되는 것이며, 제한하는 것은 아니다.

실 시 예

<316> **실시예 1**

<317> 수컷 스프라그-도울리 (Sprague-Dawley®) 랫트를 당 금단 패러다임 (sugar withdrawal paradigm)에 적응시키고, 당 섭취에 대한 스트레스의 영향을 관찰하였다. 간략하면, 랫트에게 비히클 또는 랫트 아밀린 (300 ㎍/㎏/d)을 함유하는 알제트 (ALZET®) 삼투 펌프를 이식하였다. 모든 랫트에게는 표준 먹이, 물 및 30% 수크로스 드링크를 마음대로 먹게 제공하였다. 이어서, 수크로스 드링크를 치우고, 랫트의 절반은 연속 3일 동안, 매일 3 시간의 온화한 속박성 스트레스를 받게 하였다. 3일 후에, 수크로스를 제공하고, 그의 매일의 평균 소비를 4일에 걸쳐서 측정하였다. 먹이 섭취는 또한, 금단 및 스트레스의 3일에 걸쳐서, 및 수크로스를 재-도입시켰을 때의 이후의 4일에 걸쳐서 측정하였다. 이 시험의 결과는 도 1에 나타내었으며, 여기서 *는 ANOVA 및 피셔 LSD 사후분석 (Fisher LSD post-hoc analysis)에 의한 $P<0.05$이다.

<318> 이 모델에서, 만성 스트레스는 당으로서 섭취된 총 칼로리의 비율을 고무시킨다. 도 1A에 나타낸 바와 같이, 속박에 의해서 유도된 스트레스는 스트레스 유도가 없는 대조군 소비 (식염수, C)에 비해서 평균 수크로스 대 먹이 소비 비율 (기준선의 %로서 표시됨) (식염수, R)을 상당히 증가시켰다. 도 1A는 또한, 아밀린 투여가 속박에 의해서 유도된 스트레스의 결과로 예상되는 평균 수크로스 대 먹이 소비 비율의 증가를 방지하는 것을 보여준다. 아밀린-투여된 스트레스-유도 랫트 (아밀린, R)와 아밀린-투여된 비-스트레스 대조군 랫트 (아밀린, C) 사이의 수크로스 대 먹이 비율 (기준선의 백분율로 표현됨)을 비교한다. 또한, 아밀린-투여된 스트레스-유도 랫트 (아밀린, R)와 대조 비히클 (식염수)-투여된 스트레스-유도 랫트 (식염수, R) 사이의 수크로스 대 먹이 비율도 비교한다. 나타낸 바와 같이, 아밀린 투여는 이 스트레스-유도된 반응을 감소시킨다. 따라서, 아밀린 투여는 스트레스 및 그의 효과에 대하여 이들을 감소시키거나 방어하는 것으로 보인다.

<319> 도 1B는 먹이 소비의 경우와는 상이한 관점으로부터의 속박성 스트레스 시험에 의한 동일한 결과를 도시한다. 스트레스는 맛이 좋은 급식 (예를 들어, 단순당)을 증가시키는 한편, 스트레스는 스트레스에 대한 전형적인 반응으로 덜 맛이 좋은 음식 (예를 들어, 표준 먹이)의 소비는 감소시키는 것으로 믿어진다. 이러한 믿음에 따라, 아밀린의 투여가 없는 경우에 스트레스는 속박의 스트레스를 받고 있는 동물에서 먹이 소비를 상당히 감소시켰다. 예를 들어, 도 1B에서는 식염수-처리된 속박 동물과 식염수-처리된 대조 동물 사이의 먹이 소비를 비교한다. 아밀린 투여는 또한 도 1B에서의 음식 섭취 데이타에 의해서 시사되는 바와 같이, 스트레스에 대한 이러한 행동 반응에 대항하여 방어한다.

<320> 이전에 기술된 바와 같이, 음식 섭취에 대한 스트레스의 급성 효과는 중추 CFR 경로에 의해서 매개된다 (Smagin *et al.* (1999) *Am. J. Physiol.* 276:R1461-1468). 동물의 뇌에 투여된 CRF는 불안증을 야기하기 때문에, 이 결과는 행동적 암시를 가질 수 있으며 (Dunn *et al.* (1990) *Brain Res. Brain Res. Rev.* 15:71-100), 만성 스트레스 및 중추 CRF 활성의 연관된 증가는 임상적 우울 및 불안 장애에서 결정적인 역할을 하는 것으로 믿어진다 (Chrousos (2000) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24:S50-S55; Koob (1999) *Biol. Psychiatry* 46:1167-1180). 따라서, 아밀린은 우울증 및 불안증과 같은 행동적 상태를 매개하는 것으로 알려진 중추 스트레스 경로에 영향을 미치는 것으로 보이며, 이들을 치료하기 위한 치료제로 사용할 수 있다.

<321> **실시예 2**

<322> 실시예 1에 개략적으로 기술된 발견 결과의 해석을 확인하기 위해, 다양한 종류의 동물 행동시험을 수행하여 아밀린 투여의 불안해소, 항우울 및 항정신병 효과를 시험하였다. 사용된 행동시험은 각각의 임상적 상태 (예를 들어, 불안증, 우울증, 정신분열증, 강박장애)의 특징적인 특성을 나타내며, 따라서 표면적 타당성을 나타내는 본 기술분야에서 허용된 동물 모델을 사용한다. 이들 특정의 행동시험은 불안해소, 항우울 또는 항정신병 약물에 대해서 민감한 것으로 알려져 있다. 이들 시험을 위해서, 랫트 아밀린을 마우스에서 0.1 내지 10 ㎎/㎏ 범위의 용량으로, 복강내로 또는 비히클 또는 랫트 아밀린을 함유하는 피하 이식된 삼투성 펌프 (AZLET®)로 투여하였으며, 이 시험에서 이들의 성능을 평가하였다.

<323> ***스트레스-유도된 저체온증***

<324> 체온 및 감정상태는 인간에서 밀접하게 연관되며, 마우스에서 스트레스-유도된 저체온증 (SIH)은 특정의 인간 불안/스트레스 장애에 대한 예언 타당성을 갖는 것으로 생각된다. SIH 시험은 스트레스-유도된 저체온증에 대한 불안해소제 또는 시험 약제의 효과를 평가하는 것이며, 동물의 심부 체온 (core body temperature)에 대한 이들 약물의 고유효과를 측정한다 (참조예: Zethof *et al*. (1994) *Physiol. Behav*. 55:109-115). 불안해소제는 스트레스 노출 후에 체온의 증가, 또는 고체온 반응을 둔화시킨다. 동물은 시험하기 60 분 전에 랫트 아밀린 (0.1, 1.0 또는 10 ㎎/㎏) 또는 대조약제 (비히클 또는 10 ㎎/㎏의 클로르디아제폭사이드)로 처리하였다. 마우스는 10 분 간격으로 연속 2 회의 직장 온도 측정을 수행하였다. 일차 측정으로부터의 스트레스는 이차 온도 측정에 의해서 측정된 고체온을 유도한다. 두가지 온도 사이의 차이 (ΔT)가 스트레스-유도된 고체온이었다. 이 시험의 결과는 도 2에 나타내었으며, 여기서 P<0.05이다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 불안해소 양성 조절제인 클로르디아제폭사이드 (CDP)의 경우와 같이 아밀린 투여는 SIH 반응을 둔화시켰다. SIH 시험 결과는 아밀린 투여의 불안해소 활성을 입증한다. 아밀린은 또한, 피하 이식된 펌프에 의해서 300 ㎍/㎏/d로 만성적으로 투여하였으며, 동물은 SIH 시험에 적용하였다. 투여 1 주일 및 4 주일째에 모두, 만성적 아밀린 주입은 10 ㎎/㎏/d로 만성적으로 주입된 CDP와 같이 SIH 반응을 둔화시켰다.

<325> ***구슬 묻음***

<326> 구슬 묻음은 불안 및 강박장애 둘 다의 모델로 사용된다 (참조예: Chaki *et* al. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 304:818-826). 불안해소제는 구슬 묻음 활성을 억제한다. 마우스에게 시험하기 15-30 분 전에 시험약제 (0.1, 1.0 또는 10 ㎎/㎏의 랫트 아밀린, 20 ㎎/㎏ 부스피론, 또는 비히클)를 주사하였다. 그 후, 마우스를 개별적으로, 5-㎝의 딱딱한 목재 잠자리, 및 5 줄로 균등하게 배치된 20 개의 구슬을 함유하는 깨끗한 우리 (cage) 내에 배치하였다. 30 분 이내에 묻힌 구슬의 수를 기록하였다. 이 시험의 결과는 도 3에 나타내었으며, 여기서 *는 P<0.05이다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 불안해소 양성 조절제인 부스피론의 투여와 마찬가지로 아밀린의 투여는 묻힌 구슬의 수를 감소시켰다. 10 ㎎/㎏의 아밀린 및 20 ㎎/㎏의 부스피론에 의한 구슬 묻음의 감소는 통계학적으로 유의적이었다. 부스피론은 부분적 5-HT1A 효능제 및 공지된 불안해소제이다. 구슬 묻음 시험 결과는 아밀린 투여의 불안해소 활성 및 항-강박 활성을 입증한다.

<327> ***강제 수영시험***

<328> 강제 수영시험 (forced swim test; FST)은 약물의 항우울제 활성을 평가하기 위해서 통상적으로 사용되는 패러다임이다. 이 시험은 물로 충진된 탱크 내에서 동물의 부유시간 (floating time)의 측정을 기준으로 한다. 랫트 또는 마우스를 미온수가 있는 깊은 실린더에서 강제로 수영하도록 하면, 이들은 거의 움직이지 않게 되며, 도망가려는 시도를 중단하게 된다. 이러한 특징적인 부동 자세는 우울-양 상태를 반영하는 것으로 생각되며, 광범한 종류의 항우울제에 의해서 쉽게 영향을 받는다 (참조예: Hedou *et al*. (2001) *Pharmacol., Biochem. Behav*. 70:65-76, Chaki *et al*. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 304:818-826, 및 Porsolt *et al*. (1977) *Nature* 266:730-732). 항우울제는 FST에서 부동시간을 감소시킨다. 랫트 아밀린 또는 비히클은 FST 전에 피하 이식된 삼투 펌프에 의해서 2 주일 동안 연속적으로 마우스에게 송달하였다. 1일째에 마우스를 15 분의 수영-전 기간 동안, 물 탱크 내에 배치시켰다. 2일째에 마우스를 5 분의 실험기간에 걸친 기어오름, 수영 및 부동성의 평가를 위하여 다시 탱크에 배치하였다. FST의 결과는 도 4에 나타내었으며, 여기서 *는 P<0.05이다. 도 4에 나타낸 바와 같이, 랫트 아밀린의 투여는 부동 상태에 소요된 시간을 상당히 감소시켰다. 따라서, FST 결과는 아밀린 투여의 항우울제 활성을 입증한다.

<329> ***전펄스 억제***

<330> 전펄스 억제 (PPI) 시험은 외부에서 적용된 청각 자극에 대한 반사 반응 (음향 놀람반응 (acoustic startle response))을 측정하는 것이며, 정신분열증에서 나타나는 감각-운동 게이팅 수용능 (sensory-motor gating capacity)의 결핍과 관련된다. 음향 놀람 반사는 강력한 외수용성 자극에 대한 매우 기본적인 반응이며, 동물 및 인간에게서 감각운동 반응성을 평가하기 위해서 광범하게 사용된다. 강력한 음향 자극 (120 DB) 이전에 주어진 약한 청각 자극 (전펄스, 74-82 dB)은 놀람반응을 둔화시킨다. 이러한 놀람반응의 둔화를 전펄스 억제라고 부른다 (참조예: Conti *et al*. (2005) *Behavioral Neuroscience* 119:1052-1060). 항정신병제는 강력한 자극에 대한 놀람반응을 둔화시키는 전펄스 자극의 능력을 증가시킨다. 펜사이클리딘 (PCP) 및 케타민과 같은 일부의 정신이상작용제 (psychotomimetics)는 실제로 전펄스 억제율 %을 감소시킬 수 있으며, 동물에서 항정신병제에 의해서 길항될 수 있는 정신병-양 상태를 자극할 수 있다.

<331> 마우스에게는 시험하기 15 분 전에 시험 약제 (0.1, 1.0 또는 10 ㎎/㎏의 랫트 아밀린, 또는 비히클), 또는 시험하기 30 분 전에 1 ㎎/㎏의 할로페리돌을 주사하였다. 마우스를 동물 홀더 (holder) 내에 배치하고, 홀더를 음향 챔버 내의 변환기 플랫폼 (transducer platform) 상에 배치하였다. 74, 78 및 82 dB의 약한 청각 자극 (전펄스)을 강력한 음향 자극 (120 dB) 전에 제공하였다. 강력한 자극에 대한 동물의 "반응"의 양을 기록하였다. PPI 시험의 결과는 도 5에 나타내었으며, 여기서 *는 P<0.05이다. 도 5에 나타낸 바와 같이, 항정신병성 양성 조절제 할로페리돌의 투여와 마찬가지로 10 ㎎/㎏의 아밀린의 투여는 시험된 모든 전펄스 수준 (74, 78 및 82 dB)에서 전펄스 억제율 %을 상당히 증가시켰다. 할로페리돌은 도파민 수용체 길항제 및 제 1 세대 항정신병제이다. PPI 시험 결과는 아밀린 투여의 항정신병 효과를 입증한다.

<332> ***페닐사이클린 (PCP)-유도된 이동***

<333> PCP-유도된 이동시험은 오픈 필드 활성 챔버 (open field activity chamber)와 함께 사용되며, 암페타민/PCP-유도된 조건 하에서 이동, 뒷발로 일어남, 및 상동증 활성을 측정한다. 시험은 암페타민 및 PCP에 의해서 나타나는 활동항진 및 상동성 행동을 표준으로 하는 일부의 항정신병 약물에 대한 예언 타당성을 갖는다 (참조예: Williams *et al.* (2006) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30:239-243). 마우스에게 5 ㎎/㎏ PCP를 주사하기 15-30 분 전에 시험 약제 (0.1, 1.0 또는 10 ㎎/㎏의 랫트 아밀린, 3 ㎎/㎏ 클로자핀 (CZP), 또는 비히클)를 주사하였다. 그 후, 동물을 오픈 필드의 중앙에 배치하고, 활성은 60 분 동안 기록하였다. 이 시험의 결과는 도 6에 나타내었으며, 여기서 *는 P<0.05이다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 항정신병성 양성 조절제 CZP와 마찬가지로 아밀린의 투여는 PCP-유도된 이동시험에서 평가된 모든 유형 (전체, 중앙 및 주변)에 걸쳐서 이동한 전체 거리를 상당히 감소시켰다. CZP와 마찬가지로 아밀린은 뒷발로 일어나는 활성 및 PCP-유도된 뒷발로 일어나는 활성을 감소시켰다. 아밀린 단독 투여는 기준선 활성에 영향을 미치지 않은 반면에, CPZ 단독은 기준선 활성에 영향을 미쳤다. CZP는 도파민 수용체를 포함하는 혼합 수용체 프로필을 갖는 비정형적인 제 2 세대 항정신병 약물이다. CPZ은 탁월한 항정신병 활성과 함께 더 적은 운동성 부작용을 갖는다. PCP-유도된 이동시험 시험결과는 아밀린 투여의 항정신병 활성을 입증한다.

<334> **실시예 3**

<335> 제 2 세대 항정신병제 클로자핀에 의해서 유도된 체중 증가에 대한 아밀린 투여의 효과를 검사하였다. 성숙한 수컷 스프라그-도울리 (Sprague-Dawley®) 랫트 (규정식 = 지방으로부터 58% kcal)에게 견갑골 사이의 부분에, 4 주일 동안 비히클 또는 약물을 연속적으로 송달하는 삼투성 펌프를 피하 이식하였다. 한가지 실험에서, 랫트는 비히클 또는 클로자핀 (0.025 및 0.25 ㎎/㎏/일)으로 처리하였다. 두번째 실험에서는, 랫트를 클로자핀 (0.25 ㎎/㎏/일)으로, 또는 랫트 아밀린 (10 ㎍/㎏/일)과 함께 클로자핀 (0.25 ㎎/㎏/일)으로 처리하였다. 도 7A는 비히클-처리된 랫트에 비해서 클로자핀-처리된 랫트의 증가된 체중 증가를 나타낸다. 도 7B는 아밀린을 클로자핀과 공동-투여한 경우에, 아밀린이 클로자핀 단독으로 처리된 랫트에서 관찰된 체중 증가를 방지하였음을 나타낸다.

<336> **실시예 4**

<337> 인지장애는 정신병과 관련되므로, 새로운 물체인지에 대한 아밀린 투여효과를 검사하였다. 새로운 물체인지 작업은 작동기억 측정에 적용되었다 (참조예: Miyamoto *et al.* (2005) *J. Neuroscience* 25:1826-1835). 일반적으로, 동물은, 두 물체가 함께 제시될 때, 이전에 제시된 물체 탐색에 덜 시간을 소비하고 새로운 물체 탐색에 더 많은 시간을 소비한다. 마우스에게 훈련과정 30분전에 시험약제(1.0 또는 10mg/kg의 랫트 아밀린, 0.1mg/kg 롤리프람, 또는 비히클)를 복강(IP) 주사하였다. 훈련에서, 마우스는 오픈 필드 중앙에 놓여진 두 새로운 물체를 탐색하도록 허용되었다. 각각의 물체를 탐색하는 시간이 기록되었다. 두 물체는 색, 형상, 및 조직(texture)이 달랐다. 훈련과정 24시간 이후, 마우스는 다시 동일 오픈 필드에 놓여졌고 여기에는 훈련과정에 사용된 익숙한 물체 중 하나는 새로운 물체로 대체되었다. 각각의 물체를 탐색하는 시간이 다시 기록되었다. 기억지수 (또는 식별지수)는 새로운 및 익숙한 물체들 탐색 전체 소비시간 분의 새로운 물체 탐색 시간 (곱하기 100)이다. 이 시험의 결과는 도 8에 나타내며, 여기서 *은 비히클에 대한 P<0.05이다. 도 8에 나타난 바와 같이, 양성 대조 롤리프람과 같이 아밀린은 새로운 물체 탐색의 상대 시간을 증가시켰다 (비히클 28% 이상). 이러한 결과들은 아밀린 투여가 기억 및 인지효율을 개선하였다는 것을 보여준다.

<338> 전술한 설명은 설명을 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명을 기술한 것이지만, 본 발명의 실행은 특허청구된 발명의 범주 내에 포함되는 통상적인 변이, 개조, 또는 변형 모두를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 따라서, 설명 및 실시예는 첨부된 특허청구범위에 의해서 서술되는 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되지는 않아

야 한다.

도면의 간단한 설명

<22> 도 1A 및 1B는 스트레스-유도된 급식에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다. 이들 그래프에서 R은 구속 스트레스를 받은 동물을 나타내고, C는 구속 스트레스를 받지 않은 대조동물을 나타낸다.

<23> 도 2는 마우스에서 스트레스-유도된 저체온증에 대한 아밀린 및 대조약제의 효과를 도시한 그래프이다.

<24> 도 3은 구슬 묻음 (marble burying)에 대한 아밀린 및 대조약제의 효과를 도시한 그래프이다.

<25> 도 4는 강제 수영시험을 수행한 동물에 대한 아밀린 및 비히클 대조군의 효과를 도시한 그래프이다.

<26> 도 5는 전펄스 억제 (prepulse inhibition)에 대한 아밀린 및 대조약제의 효과를 도시한 그래프이다.

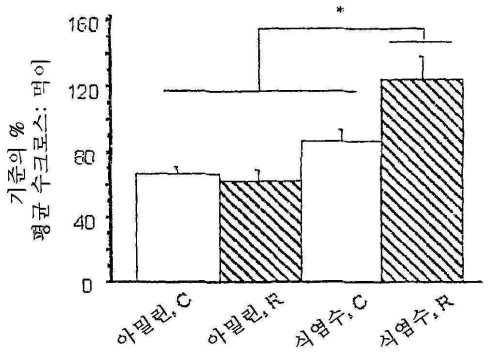
<27> 도 6은 페닐사이클린 (PCP)-유도된 이동에 대한 아밀린 및 대조약제의 효과를 도시한 그래프이다.

<28> 도 7A 및 7B는 체중에 대한 클로자핀의 효과를 도시한 그래프이다. 도 7A의 그래프는 체중에 대한 클로자핀 단독의 효과를 도시한 것이고, 도 7B는 체중에 대한 클로자핀과 아밀린의 배합물의 효과를 도시한 것이다.

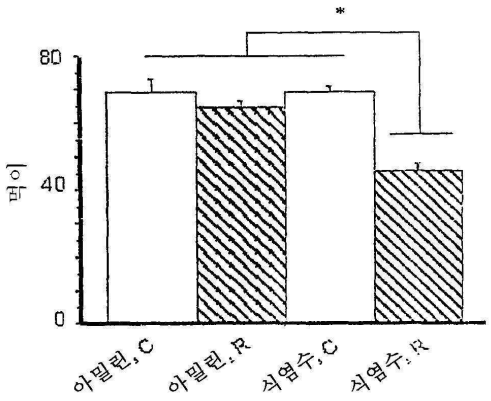
<29> 도 8은 새로운 물체인지에 대한 아밀린 및 대조약제의 효과를 도시한 그래프이다.

도면

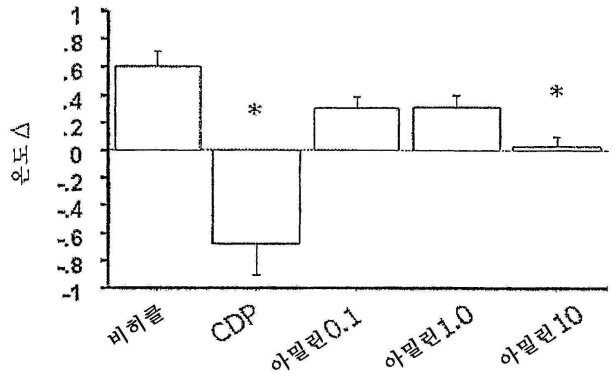
도면1A



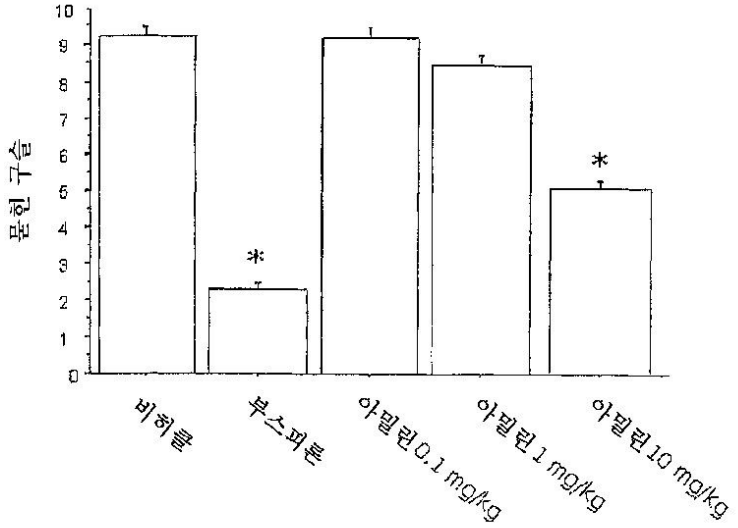
도면1B



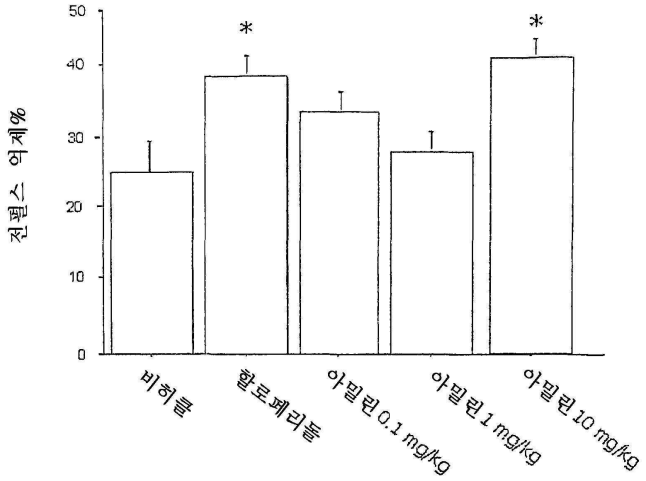
도면2


온도 Δ
1
.8
.6
.4
.2
0
-.2
-.4
-.6
-.8
-1
*
*
비히클
CDP
아밀린0.1
아밀린1.0
아밀린10

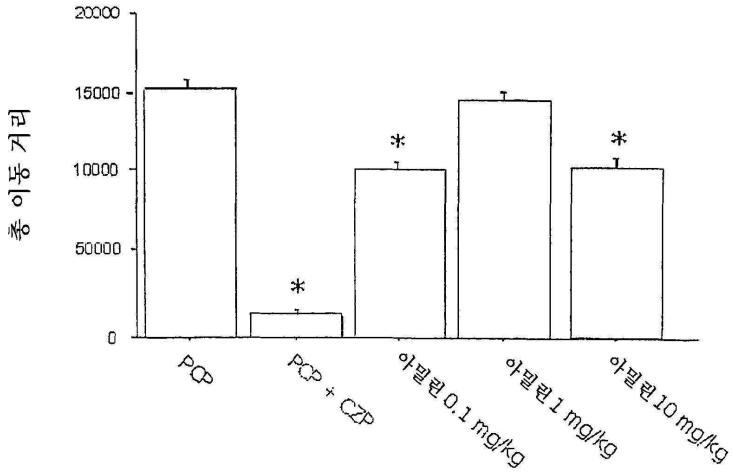
도면3


문헌 구슬
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
*
*
비히클
푸스피론
아밀린0.1 mg/kg
아밀린1 mg/kg
아밀린10 mg/kg

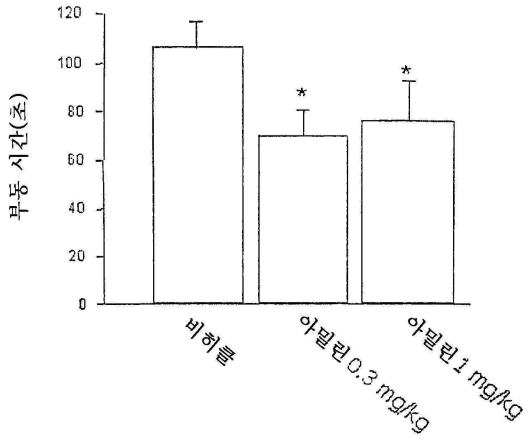
도면4


전필스 억제%
50
40
30
20
10
0
*
*
비히클
할로페리돌
아밀린0.1 mg/kg
아밀린1 mg/kg
아밀린10 mg/kg

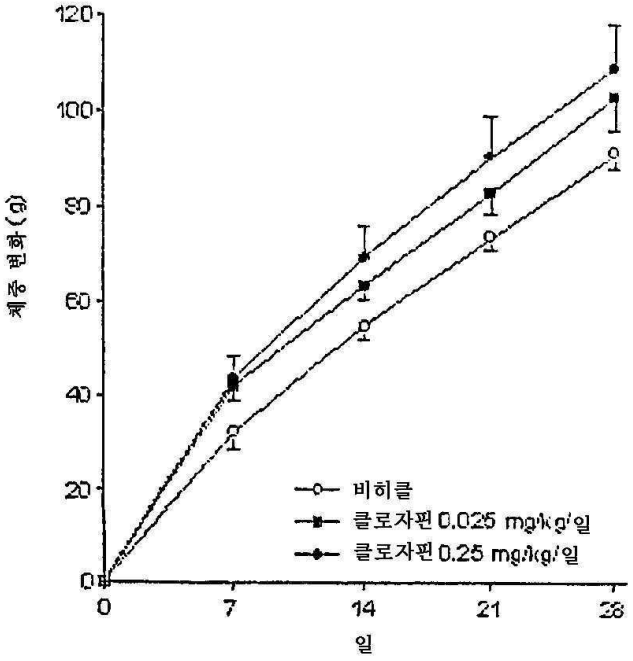
도면5


총 이동 거리
20000
15000
10000
50000
0
*
*
*
PCP
PCP + CZP
아릴린 0.1 mg/kg
아릴린 1 mg/kg
아릴린 10 mg/kg

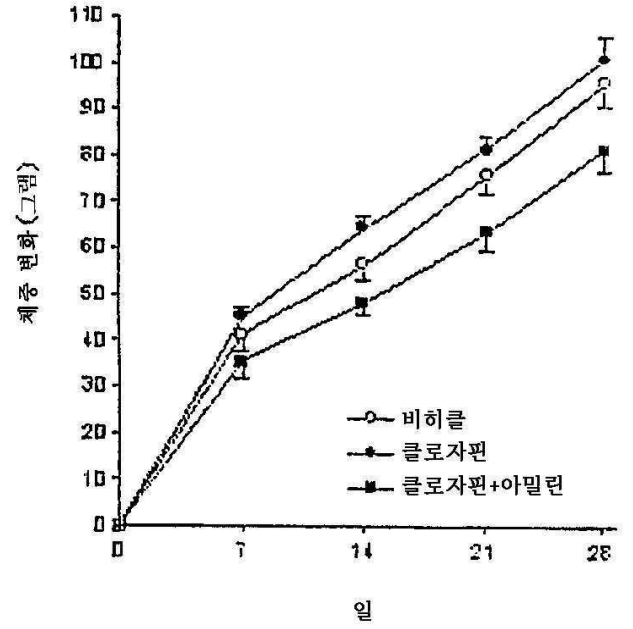
도면6


부동 시간(초)
120
100
80
60
40
20
0
*
*
비히클
아릴린 0.3 mg/kg
아릴린 1 mg/kg

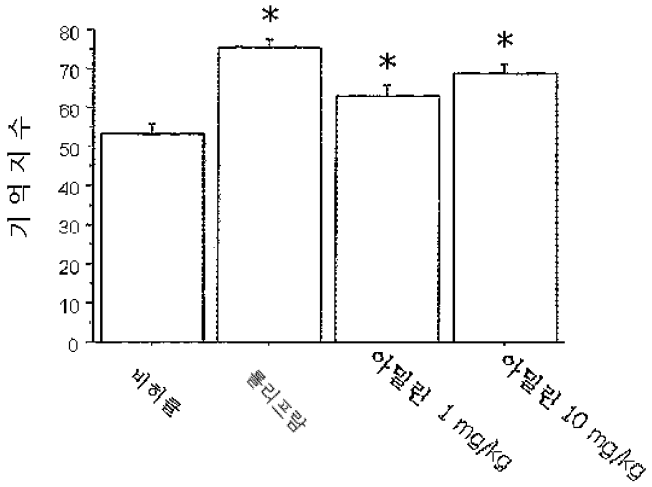
도면7A


120
100
80
60
40
20
0
체중 변화(g)
0
7
14
21
28
일
비히클
클로자핀 0.025 mg/kg/일
클로자핀 0.25 mg/kg/일

도면7B


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
체중 변화(그램)
0
7
14
21
28
일
비히클
클로자핀
클로자핀+아밀린

도면8



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.

<120> AMYLIN AND AMYLIN AGONISTS FOR TREATING PSYCHIATRIC

DISEASES AND DISORDERS

<130> 0110WO2

<140> PCT/US2006/038919
<141> 2006-10-04

<150> PCT/US2006/012601
<151> 2006-03-31

<160> 253

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 2
<211> 37
<212> PRT
<213> Rattus sp.

<400> 2
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys, Ala, Ser or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Variable amino acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Variable amino acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Ser or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Val, Leu or Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> His or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Ser or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Ser, Thr, Gln or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Gln or His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Phe, Leu or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala or Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Ile, Val, Ala or Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Ser, Pro, Leu, Ile or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Ser, Pro or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asn, Asp or Gln

<220>
<223> see specification as filed for detailed description
of substitutions and preferred embodiments

<400> 3
Xaa Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Ala Thr Gln Arg Leu Xaa Asn Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Gly Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 4
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 4
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 5
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 6
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 6
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 7
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 7
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 8
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 8
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 9
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 9
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 10
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 10

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 11
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 11
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 12
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 12
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 13
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 13
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 14
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 14
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 15
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 15
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 16
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 16
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 17
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 17
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 18
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 19
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 19
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 20
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 20
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 21
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 21
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 22
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 22
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 23
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 23
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 24
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 24
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Val Leu Ser Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 25
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 25
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 26
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 26
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 27
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 27
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 28
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 28
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Pro Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 29
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 29
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 30
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 30
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ile Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 31
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 31
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Pro Ala Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 32
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 32
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln
1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 33
<211> 48
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(9)
<223> May or may not be present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Met, Ser, Cys, substituted Leu, Lys, Asp or Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Val, Asp, Leu, Gly, Asn, Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Val, Asp, Leu, Gly, Asn, Ala, Ser or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Val, Asp, Leu, Gly, Asn, Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Val, Asp, Leu, Gly, Asn, Ala, Ser or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Thr, Ser, Hse, Ahb or Ahp

<220>

<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Met, Ser, Cys, substituted Leu, Lys, Asp or Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(33)
<223> Met, Gly, Pro, Ala or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Arg or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Gln or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> Asp or Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> Asp or Glu

<220>
<223> see specification as filed for detailed description
of substitutions and preferred embodiments

<400> 33
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ala Pro Val Xaa Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 34
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 35
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Val or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(17)
<223> Met, Gly, Pro, Ala or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Arg or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)

<223> Gln or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Asp or Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asp or Glu

<220>
<223> see specification as filed for detailed description
of substitutions and preferred embodiments

<400> 35
Xaa Xaa Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ala Pro Val Xaa Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
20 25 30

<210> 36
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 36
Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His

1 5 10 15

Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro
20 25 30

Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40

<210> 37
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 37
Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu
1 5 10 15

Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp
20 25 30

Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35

<210> 38
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 38
Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp
1 5 10 15

Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro
20 25 30

Ser Ser Pro His Ser Tyr
35

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 39
Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala
1 5 10 15

Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
20 25 30

<210> 40
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 40
Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
1 5 10 15

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
20 25 30

<210> 41
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 41
Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg

1 5 10 15

Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
20 25 30

<210> 42
<211> 42
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 42
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala
20 25 30

Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40

<210> 43
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 43
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Asp Ser Ala Pro Val
20 25 30

Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40

<210> 44
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 44
Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro
20 25 30

His Ser Tyr
35

<210> 45
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 45
Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp

1 5 10 15

Gln Leu Arg Gln Glu Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser
20 25 30

Tyr

<210> 46
<211> 48
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 46
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys

1 5 10 15

Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala
20 25 30

Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 47
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 47
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 48
<211> 42
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 48
Arg Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser

1 5 10 15

His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala
20 25 30

Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40

<210> 49
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 49
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Asp Thr Ala Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 50
<211> 48
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 50
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys

1 5 10 15

Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala
20 25 30

Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 51
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 51
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Met Val Leu Gly Thr Met Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 52
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 52
Gly Met Val Leu Gly Thr Met Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp
20 25 30

Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35

<210> 53
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 53
Val Gly Met Val Leu Gly Thr Met Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro
20 25 30

His Ser Tyr
35

<210> 54
<211> 42
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 54
Arg Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser
1 5 10 15

His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala
20 25 30

Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40

<210> 55
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 55
Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His
1 5 10 15

Arg Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser
20 25 30

Pro His Ser Tyr
35

<210> 56
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 56
Val Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu
1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His
20 25 30

Ser Tyr

<210> 57
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 57
Gly Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu
1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His
20 25 30

Ser Tyr

<210> 58
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 58
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln
1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Arg Gln Glu Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40 45

<210> 59
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 59
Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln
1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40 45

<210> 60
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 60
Gly Thr Met Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Arg
1 5 10 15

Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
20 25 30

<210> 61
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 61
Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg
1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val
20 25 30

Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
35 40

<210> 62
<211> 35
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 62
Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg
1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro
20 25 30

His Ser Tyr
35

<210> 63
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 63
Gly Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu
1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His
20 25 30

Ser Tyr

<210> 64
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 64
Gly Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg
1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro
20 25 30

His Ser Tyr
35

<210> 65
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 65
Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg
1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro
20 25 30

His Ser Tyr
35

<210> 66
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 66
Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Glu Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His
20 25 30

Ser Tyr

<210> 67
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys, Arg or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Cys or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asn, Gln, Asp or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr, Ser, Met, Val, Leu or Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ala, Val or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Cys or Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Ser, Glu or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Thr, Ser or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln, Ala or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg, His or Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Leu, Ile or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asn, Ala or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Phe, Tyr or Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu, Ile or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Val, Ala, Ile, Met, Leu, PentylGly or t-butylGly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Arg, Lys, His, Pro or Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Ser, Thr, Ala or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Ser, Arg, Ala, Gly or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Gly, Tyr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Tyr or not present

<220>
<223> see specification as filed for detailed description

of substitutions and preferred embodiments

<400> 67
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 68
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Asn, Gln or Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Thr, Ser, Met, Val, Leu or Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ala or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr or Ser

<400> 68
Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 69
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 69
Arg Ser Ser Gly Tyr
1 5

<210> 70
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 70
Lys Ser Ser Gly Tyr
1 5

<210> 71
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 71
His Ser Ser Gly Tyr
1 5

<210> 72
<211> 5

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 72
Pro Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 73
Arg Ser Arg Gly Tyr

1 5

<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 74
Arg Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 75
Arg Ala Ser Gly Tyr

1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 76
Ala Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 77
Arg Ser Ala Gly Tyr

1 5

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 78
His Ser Ala Gly Tyr

1 5

<210> 79
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 79
Arg Ser Gly Tyr

1

<210> 80
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, homoCys, Asp, Glu, Phe, Ile, Leu, Lys, homoLys, Arg, homoArg, Ser, Hse, Thr, Gly, Gln, Asn, Met, Tyr,

Trp, Pro, Hyp, His, Val or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Variable amino acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)

<223> Ala, Asp, Glu, Asn, Gln, Gly, Val Arg, Lys, homoLys,

homoArg, His, Ile, Leu, Met or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Ile, Leu, Ser, Hse, Thr, Val, Met or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ala, Ser, Thr, Hse, Tyr, Val, Ile, Leu or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr, Ala, Ser, Hse, Tyr, Val, Ile, Leu or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Variable amino acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Val, Ile, Leu, Phe or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Leu, Thr, Ser, Hse, Val, Ile or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His, Gln, Lys, Arg, Asn, homoLys or homoArg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Arg, Gln, Asn, homoLys, homoArg or His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)

<223> Leu, Ile, Val, Phe, Met, Trp or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Phe, Tyr, Asn, Gln, Ser, Hse or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Lys, Gln, Arg, His, homoArg,
or homoLys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, Tyr, Ile, Val or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu, Phe, Met, Val, Tyr or Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His, Gln, Asn, Ser, Hse, Thr or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys, homoLys, Arg, homoArg, His, Cit or Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, Ser, Hse, Val ,Ile, Thr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> His, Arg, Lys, homoArg, homoLys, Asn, Gln or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)

<223> Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Gln, Asn or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, Met, Val, Tyr or Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Pro or Hyp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Pro, Hyp, Arg, Lys, homoArg, homoLys or His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Phe or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Asn, Gln, Asp or Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Thr, Val, Ser, Phe, Ile or Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Gly or Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Ser, Hse, Thr, Val, Ile, Leu or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Gly, Lys, Asn, Asp, Arg, homoArg, homoLys, His

or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Ala, Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Phe or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Pro, Tyr, Hse, Ser, Thr or Hyp

<220>
<223> see specification as filed for detailed description
of substitutions and preferred embodiments

<400> 80
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 81
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, Asp, Phe, Ile, Lys, Ser, Thr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Cys, Asp, Ser or not present

<220>

<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp, Asn or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Leu, Thr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr, Ala, Ser or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Cys, Lys or Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Val, Leu or Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Arg, Gln or homoArg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)

<223> Leu, Trp or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Phe, Asn, Gln, Ser or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Lys, Gln or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu or Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His, Gln, Ser or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys, Arg, homoArg, Cit or Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, Ser or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> His, Gln or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Thr, Asn or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, Met, Val or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Pro or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Thr or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Gly, Lys or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Pro or Tyr

<400> 81
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 82
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Ser or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Cys, Asp or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Leu or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Cys or Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

<223> Gly, His or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Arg or homoArg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Phe, Asn, Ser or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Gln or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Glu, Phe, Leu, Ser or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His, Ser or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys, Arg, homoArg, Cit or Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> His or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Thr or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, Met, Val or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Pro or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Thr or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Gly, Lys or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Pro or Tyr

<400> 82
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Leu

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 83
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, Asp, Phe, Lys, Thr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala, Cys, Asp, Ser or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp, Asn or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Leu, Thr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ala, Ser, Thr or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ala, Cys or Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Leu, Met or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> Leu or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Gln or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Leu, Trp or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asn, Gln, Ser or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Gln or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Phe or Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His, Gln, Ser or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, Ser or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> His, Lys, Gln or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Gln, Thr or not present

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Pro or Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Thr or Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Lys or Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Tyr or not present

<400> 83
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 84
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 84
Leu Gln Thr Tyr

1

<210> 85
<211> 32
<212> PRT
<213> Oncorhynchus sp.

<400> 85
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 86
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 86
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 87
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 88
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 88
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 89
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 89
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 90
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 90
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 91
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 91
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Asn Val Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Tyr

<210> 92
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 92
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 93
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 93
Lys Cys Ala Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 94
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 94
Lys Cys Asn Ala Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 95
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 95
Lys Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 96
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 96
Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 97
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocap-Ser

<400> 97
Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 98
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 98
Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 99
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 99
Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 100
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 100
Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 101
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 101
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 102
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 102
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

Arg Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 103
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 103
Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 104
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Acetyl-Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Agy

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Agy

<400> 104
Cys Xaa Asn Leu Ser Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 105

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Acetyl-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Agy

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Agy

<400> 105
Lys Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 106
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Isocap-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 106
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 107
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocap-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 107
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 108
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocap-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 108
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 109
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocap-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 109
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln

1 5 10 15

Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 110
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 110
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Trp Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln
20

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 111
Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 112
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 112
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Tyr
20

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 113
Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 114
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 114
Lys Cys Asn Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 115
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 115
Lys Cys Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 116
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 116
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 117
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 117
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 118
<211> 27
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 118
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 119
<211> 26
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 119
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Tyr
1 5 10 15

Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 120
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 120
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 121
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)

<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(For)

<400> 121
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Thr

<400> 122
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 123
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Acetyl-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys(PEG5000)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(PEG5000)

<400> 123
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 124
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Acetyl-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys(PEG5000)

<400> 124
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 125
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Acetyl-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(PEG5000)

<400> 125
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 126
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 126
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Tyr
35

<210> 127
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 127
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 128
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 128

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 129
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 129
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 130
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 130
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 131

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 131
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 132
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 132
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 133
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>

<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Hse

<400> 133
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 134
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ahb

<400> 134
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 135
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ahp

<400> 135
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 136
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr(OPO3H2)

<400> 136
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 137
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 137
Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 138
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Orn

<400> 138
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 139
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Cit

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Cit

<400> 139
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> homoLys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> homoLys

<400> 140
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 141
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> L-Octylglycine

<400> 141
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu
1 5 10 15

Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> 142
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> N-3,6-dioxaoctanoly-Lys

<400> 142
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 143
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 143
Asp Ser Asn Leu Ser Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 144
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 144
Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 145
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 145
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 146
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> 9Anc

<400> 146
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 147
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> L-Octylglycine

<400> 147
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 148
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-isocaproyl-Lys

<400> 148

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 149
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> homoArg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> homoArg

<400> 149
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 150
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 150
Phe Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 151
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 151
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 152
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 152
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 153
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 153
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 154
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 154
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

Val His Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 155
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 155

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr
20 25

<210> 156
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 156
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 157
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 157
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 158

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 158
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 159
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 159
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 160
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 160

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 161
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 161
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 162
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 162
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 163

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 163
Lys Cys Asn Ala Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 164
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 164
Lys Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 165
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 165

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

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 166
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> isocaproyl-Ser

<400> 166
Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 167
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 167
Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 168
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 168
Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 169
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 169
Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 170
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 170
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 171
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 171
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 172
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 172
Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 173
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-Agy

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Agy

<400> 173
Xaa Ser Asn Leu Ser Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 174
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Agy

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Agy

<400> 174
Lys Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 175
<211> 27
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Aib

<400> 175
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Arg Leu Ser Gln Glu Leu Arg Leu Gln Thr
1 5 10 15

Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> 176
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 176
Ser Thr Ala Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> 177
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 177
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 178
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 178
Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 179
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 179
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 180
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 180
Lys Cys Asn Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 181
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 181
Lys Cys Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 182
<211> 29
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 182
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 183
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(For)

<400> 183
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 184
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Thr

<400> 184
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 185
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> DAh

<400> 185
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 186
<211> 32

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(PEG5000)

<400> 186
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 187
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 187
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Tyr

35

<210> 188
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 188
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 189
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 189
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 190
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 190
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 191
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 191
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 192
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 192
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 193
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 193
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 194
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Hse

<400> 194
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 195
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ahb

<400> 195
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ahp

<400> 196
Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 197
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr(OPO3H2)

<400> 197
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 198
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)

<223> Orn

<400> 198
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 199
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Cit

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Cit

<400> 199
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 200
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> homoLys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> homoLys

<400> 200
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 201
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> L-Octylglycine

<400> 201
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu

1 5 10 15

Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> 202
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-3,6-dioxaoctanoyl-Cys

<400> 202
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 203
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 203
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Met Leu Gly Arg Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 204
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 204
Asp Ser Asn Leu Ser Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 205
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 205
Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 206
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<400> 206
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 207
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> 9Anc

<400> 207
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 208
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> L-Octylglycine

<400> 208
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 209
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-isocaproyl-Lys

<400> 209
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 210
<211> 32

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> homoArg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> homoArg

<400> 210
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 211
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 211
Phe Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 212

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Cit

<400> 212
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 213
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Orn

<400> 213
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 214
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 214
Ile Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 215
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 1-Octylglycine

<400> 215
Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 216
<211> 31
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Cys

<400> 216
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 217
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Cit

<400> 217
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 218
<211> 33

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> 4ABU

<400> 218
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 219
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> 4ABU

<400> 219
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 220
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 220
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
20 25 30

<210> 221
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
construct

<400> 221
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
20 25 30

<210> 222
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 222
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Arg Ser Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 223
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 223
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 224
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 224
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 225
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 225
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

<210> 226
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 226
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Asn Phe Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr

20 25 30

Tyr

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 227
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Glu Thr Phe
20 25 30

<210> 228
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 228
Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 229
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 229
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 230
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 230
Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 231
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 231
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Ala Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 232
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 232
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 233
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 233
Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 234
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 234
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Met Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 235
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 235
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 236
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 236
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Asn Glu Tyr Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 237
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 237
Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 238
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 238
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Glu Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 239
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 239
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 240
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 240
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Asp Tyr Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 241
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 241
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Gln Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 242
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 242
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 243
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 243
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Phe His Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 244
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 244
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 245
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 245
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 246
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 246
Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 247
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Phe Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 248
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 248
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Ala Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 249
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 249
Thr Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 250
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 250
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 251
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 251
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 252
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 252
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 253
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic construct

<400> 253
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30