(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07K 7/00 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년07월25일
(11) 등록번호 10-0742789
(24) 등록일자 2007년07월19일

(21) 출원번호	10-2000-7012887	(65) 공개번호	10-2001-0043681
(22) 출원일자	2000년11월17일	(43) 공개일자	2001년05월25일
심사청구일자	2004년03월04일		
번역문 제출일자	2000년11월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/011219	(87) 국제공개번호	WO 1999/59615
국제출원일자	1999년05월20일	국제공개일자	1999년11월25일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 09/082,279 1998년05월20일 미국(US)

(73) 특허권자 트라이머리스 인코퍼레이티드
미국, 노스캐롤라이나 27707, 듀러햄, 유니버시티 드라이브 4727

(72) 발명자 바르네이,숀
미국,노쓰캐롤라이나27502,아펙스,브랜치웨이로드106

구트리에,켈리아이.
미국,노쓰캐롤라이나27278,그라함,비무리코트1102

메루트카,진
미국,노쓰캐롤라이나27278,힐스보러그,웨스트힐애버뉴사우스404

앤월,모하메드케이.

미국,캘리포니아94404,포스터시티,포스터시티보울레바르드#112801

램버트,데니스엠.
미국,노쓰캐롤라이나27513,카리,센터빌레코트101

(74) 대리인 강명구
강석용

(56) 선행기술조사문헌
US 5,358,934 A (94.10.25) US 5,464,933 A (95.11.07)

심사관 : 정의준

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 약물 동력학 성질이 강화된 하이브리드 폴리펩티드

(57) 요약

본 발명은 코어 폴리펩티드에 연결되어 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시키는 서열로써, 다양한 레트로바이러스 외피(gp41) 단백질 서열에서 유도된 인헨서 폴리펩티드 서열에 관계한다. 본 발명은 코어 폴리펩티드에 연결된 인헨서 펩티드 서열로 구성된 하이브리드 폴리펩티드가 반감기가 증가되는 것과 같은 약물동력학적 성질이 강화된다는 발견에 기초한 것이다. 본 발명은 또한, 코어 폴리펩티드에 인헨서 폴리펩티드를 연결함으로써, 임의 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시키는 방법에 관계한다. 본 발명에서 이용할 수 있는 코어 폴리펩티드에는 치료제 또는 예방제로 이용할 수 있는 임의 약리학적으로 유용한 펩티드가 포함된다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.
삭제

청구항 2.
삭제

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.
삭제

청구항 7.

코어 폴리펩티드에 연결된 인헨서 펩티드 서열로 구성되고, 코어 폴리펩티드 단독에 비하여 강화된 약물동역학적 성질을 보이는 하이브리드 폴리펩티드에 있어서,

인헨서 펩티드 서열은

**WQEWERKV, WQEWEQKV,
WQEWEQKVRYLEANI, NNMTWQEWEZKVRYLEANI, WNWFI, WQEWDREISNYTSLI,
WQEWEREISAYTSLI, WQEWDREI, WQEWEI, WNWF, WQEW, WQAW, WQEWEQKI,
WASLWNWF, WASLFNFF, WDVFTNWL, WASLWEWF, EWASLWEWF, WEWF,
EWEWF, IEWEWF, IEWEW, EWEW, WASLWEWF, WAGLWEWF, AKWASLWEWF,
AEWASLWEWF, WASLWAWF, AEWASLWAWF, AKWASLWAWF, WAGLWAWF,
AEWAGLWAWF, WASLWAW, AEWASLWAW, WAGLWAW, AEWAGLWAW,
DKWEWF, IEWASLWEWF, IKWASLWEWF, DEWEWF, GGWASLWNWF,** 또는 **GGWNWF;**

에서 선택되고,

코어 폴리펩티드는 다음의 아미노산 서열중 하나로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드:

**LEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNS; LEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKLNS;
NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL; DFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKL;
RYLEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKL; RYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL;
NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDK; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK;
TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLIE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLDK; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLDE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLIE; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLAK; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLAE;
TALLEQAQIQQEKAEYELQKLE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLE;
TALLEQAQIQQEKGEYELQKLE; TALLEQAQIQQEKAEYELQKLAK;
TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAK; TALLEQAQIQQEKGEYELQKLAK;
TALLEQAQIQQEKAEYELQKLAE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAE;
TALLEQAQIQQEKGEYELQKLAE; DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL;
DEYDASISQVNEKINQALAYIREADEL; DEYDASISQVNEEINQALAYIRKADEL;
DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL; DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDEL;** 또는
QHWSYGLRPG;

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

제 7 항에 있어서, 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드의 아미노-말단에 연결되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, 코어 폴리펩티드의 카르복시-말단에 연결된 인헨서 펩티드 서열이 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 12.

제 7 항에 있어서, 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드의 카르복시-말단에 연결되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 13.

제 7 항에 있어서, 인헨서 펩티드 서열은 "WQEWEQKI" 또는 "WASLWEWF"로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 14.

제 7 항에 있어서, 하이브리드 폴리펩티드는 다음의 아미노산 서열로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드:

WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF or
WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEWF

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 16.

제 7 항에 있어서, 코어 폴리펩티드는 TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 17.

제 16 항에 있어서, 코어 폴리펩티드의 아미노 말단과 카르복시 말단에 각각 연결된 인헨서 펩티드 서열이 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 18.

제 16 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 19.

제 17 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 20.

제 13 항에 있어서, 코어 폴리펩티드는 TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 21.

제 20 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 22.

제 14 항에 있어서, 하이브리드 폴리펩티드는 아미노산 서열
WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 24.

제 12 항에 있어서, 코어 폴리펩티드는 아미노산 서열 TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK로 구성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 코어 폴리펩티드의 아미노 말단에 연결된 인헨서 펩티드 서열이 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 26.

제 24 항 또는 25 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 27.

삭제

청구항 28.

제 7 항에 있어서, 바이러스 감염을 치료하는 약물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 29.

제 22 항 또는 23 항에 있어서, 바이러스 감염을 치료하는 약물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 폴리펩티드.

청구항 30.

항레트로바이러스 활성을 보이고 하이브리드 폴리펩티드의 제조에 적합한 생활성 펩티드로 구성되는 코어 폴리펩티드에 있어서, 다음의 아미노산 서열로 구성되는 것을 특징으로 하는 코어 폴리펩티드:

**LEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNS; LEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKLNS;
NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL; DFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKL;
RYLEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKL; RYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL;
NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDK; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK;
TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLIE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLDK; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLDE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLIE; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLAK; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLAE;
TALLEQAQIQQEKAEYELQKLE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLE;
TALLEQAQIQQEKGEYELQKLE; TALLEQAQIQQEKAEYELQKLAK;
TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAK; TALLEQAQIQQEKGEYELQKLAK;
TALLEQAQIQQEKAEYELQKLAE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAE;
TALLEQAQIQQEKGEYELQKLAE; DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL;
DEYDASISQVNEKINQALAYIREADEL; DEYDASISQVNEEINQALAYIRKADEL;
DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL; DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDEL;** 또는
QHWSYGLRPG.

청구항 31.

제 30 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 코어 폴리펩티드.

청구항 32.

제 30 항에 있어서, TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK로 구성되는 것을 특징으로 하는 코어 폴리펩티드.

청구항 33.

제 32 항에 있어서, 아미노 말단 아세틸기 및 카르복시 말단 아미도기가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 코어 폴리펩티드.

청구항 34.

제 30 항에 있어서, 바이러스 감염을 치료하는 약물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 코어 폴리펩티드.

청구항 35.

제 32 항에 있어서, 바이러스 감염을 치료하는 약물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 코어 폴리펩티드.

청구항 36.

삭제

청구항 37.

코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시키는 방법에 있어서,

상기 방법은 코어 폴리펩티드에 인헨서 펩티드 서열을 연결하여 하이브리드 폴리펩티드를 생성하는 단계로 구성되고, 살아있는 시스템으로 도입된 상기 하이브리드 폴리펩티드는 코어 폴리펩티드 단독보다 강화된 약물동력학적 성질을 보이고,

인헨서 펩티드 서열은

**WQEWERKV, WQEWEQKV,
WQEWEQKVRYLEANI, NNMTWQEWEZKVRYLEANI, WNWFI, WQEWDREISNYTSLI,
WQEWEREISAYTSLI, WQEWDREI, WQEWEI, WNWF, WQEW, WQAW, WQEWEQKI,
WASLWNWF, WASLFNFF, WDVFTNWL, WASLWEWF, EWASLWEWF, WEWF,
EWEWF, IEWEWF, IEWEW, EWEW, WASLWEWF, WAGLWEWF, AKWASLWEWF,
AEWASLWEWF, WASLWAWF, AEWASLWAWF, AKWASLWAWF, WAGLWAWF,
AEWAGLWAWF, WASLWAW, AEWASLWAW, WAGLWAW, AEWAGLWAW,
DKWEWF, IEWASLWEWF, IKWASLWEWF, DEWEWF, GGWASLWNWF,** 또는 **GGWNWF;**

에서 선택되고,

코어 폴리펩티드는 아래의 아미노산 서열에서 선택된 하나로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법:

**LEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNS; LEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKLNS;
NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL; DFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKL;
RYLEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKL; RYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL;
NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDK; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK;
TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLIE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLDK; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLDE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLIE; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLE;
TALLEQAQIQQEKIEYELQKLAK; TALLEQAQIQQEKIEYELQKLAE;
TALLEQAQIQQEKAEYELQKLE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLE;
TALLEQAQIQQEKGEYELQKLE; TALLEQAQIQQEKAEYELQKLAK;
TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAK; TALLEQAQIQQEKGEYELQKLAK;
TALLEQAQIQQEKAEYELQKLAE; TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAE;
TALLEQAQIQQEKGEYELQKLAE; DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL;
DEYDASISQVNEKINQALAYIREADEL; DEYDASISQVNEEINQALAYIRKADEL;
DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL; DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDEL;** 또는
QHWSYGLRPG;

청구항 38.

제 37 항에 있어서, 코어 폴리펩티드는 TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

1. 개요

본 발명은 다양한 레트로바이러스성 외피(gp41) 단백질 서열에서 유도된 강화된 펩티드 서열로써, 임의 코어 폴리펩티드의 약물동력학 성질을 강화시키기 위해 연결된 것에 관계한다. 본 발명은 코어 폴리펩티드에 연결된 인헨서 펩티드 서열로 구성된 하이브리드 폴리펩티드는 반감기가 증가된 것과 같은 약물동력학 성질이 강화된다는 발견에 부분적으로 기초한 것이다. 본 발명은 또한, 이와 같은 인헨서 펩티드 서열을 포함하는 것을 포함하여, 항-융합성 및 항-바이러스성 펩티드 및

이와 같은 펩티드를 이용하는 방법에 관계한다. 본 발명은 또한 코어 폴리펩티드에 인헨서 펩티드 서열을 연결함으로써 임의 코어 폴리펩티드의 약물동력학 성질을 강화시키는 방법에 관계한다. 본 발명에서 이용되는 코어 폴리펩티드에는 치료요법적 또는 예방시약과 같이 이용될 수 있는 임의 약리학적으로 유용한 펩티드가 포함된다. 비-제한적인 구체예에서, 본 발명은 인헨서 펩티드 서열에 연결된 코어 폴리펩티드는 HIV, HIV-1, HIV-2, SIV 감염에 대해 세포독성이 없는 강력한 저해물질이 될 수 있다는 것이다. 또한, 본 발명의 인헨서 펩티드 서열은 호흡기 합체 바이러스(RSV) 코어 폴리펩티드 및 황체화 호르몬 수용체(LH-RH) 코어 폴리펩티드에 연결되었다. 각 경우에, 하이브리드 폴리펩티드는 약물동력학적 성질을 강화되었으며, RSV 하이브리드 폴리펩티드는 실지로 항-RSV 활성을 나타내는 것으로 나타났다.

배경기술

2. 발명의 배경

폴리펩티드 생성물은 질병의 치료 및 예방을 위한 치료요법제 또는 예방제로 광범위하게 이용된다. 많은 폴리펩티드는 질병과 연관된 징후를 완화시키거나 또는 질병을 예방하기 위한 생화학적 또는 생리학적 과정을 조절할 수 있다. 예를 들면, 바이러스성 또는 박테리아성 폴리펩티드와 같은 폴리펩티드는 병인성 질환의 예방으로 위한 백신으로 성공적으로 이용된 바 있다. 또한, 질병의 징후를 치료하는 치료요법제로써 펩티드가 이용된 바 있다. 이와 같은 펩티드는 호르몬, 효소, 면역조절물질, 혈청 단백질 및 사이코틴과 같은 다양한 범주로 나뉜다.

표적 부위에 폴리펩티드의 적절한 생물학적 그리고 치료요법적 효과를 명확하게 하기 위해, 폴리펩티드는 작용 부위에 적절한 농도로 제공되어야 한다. 또한, 이들의 구조적 일체성이 전반적으로 유지되어야 한다. 따라서, 치료요법적인 용도의 약물로 이용되는 폴리펩티드 조제물은 화학적인 성질, 폴리펩티드의 크기, 복합성, 이들의 구조적 요구성, 복합적인 안정성, 용해도 프로파일과 같은 특징에 의해 조절된다. 임의 특정 치료요법적 펩티드의 약물동력학은 생체이용성, 펩티드의 분포 및 제거에 따라서 달라진다.

펩티드 및 단백질과 같은 많은 생체활성 물질이 신체에서 신속하게 파괴되기 때문에, 혈류에서 펩티드의 농도를 일정하게 유지시켜, 이와 같은 펩티드의 효과를 증대시키고, 부작용 발생 및 그 심각성을 최소화시키는 효과적인 시스템을 개발하는 것이 주요하다.

3. 발명의 요약

우선, 본 발명은 임의 코어 폴리펩티드의 약물동력학 성질을 강화시키기 위해, HIV-1, HIV-2, SIV와 같은 다양한 레트로바이러스 외피(gp41) 단백질에서 유도되어 코어 폴리펩티드에 연결된 인헨서 펩티드 서열에 관계한다. 본 발명은 설명하는 인헨서 폴리펩티드를 임의 코어 폴리펩티드에 연결할 경우에, 생성된 하이브리드 폴리펩티드의 반감기가 증가되었고, 코어 폴리펩티드만으로 된 것과 비교하였을 때, 제거되는 속도가 감소된 것등을 포함하는 약물동력학적 성질이 개선된다는 발견이 일부 기초한 것이다. 본 발명은 또한, 이와 같은 하이브리드 폴리펩티드 및 코어 폴리펩티드 그리고, 꼬인-코일 펩티드 구조와 관련된 세포내 프로세스를 조절할 수 있는 능력, 항-융합성 활성, 항-바이러스 활성을 나타내는 신규한 펩티드에 관계한다.

코어 폴리펩티드는 살아있는 시스템에 도입될 수 있는 임의 펩티드로 구성되는데, 예를 들면, 질병의 치료 또는 예방 또는 *in vivo* 화상진찰 방법을 포함하여, 진단 또는 예후 방법에 기능을 할 수 있는 임의 펩티드가 된다. 이와 같은 펩티드에는 생장인자, 호르몬, 사이토킨, 맥관형성 생장인자, 세포외 매트릭스 폴리펩티드, 수용체 리간드, 작용물질, 길항물질, 역 작용물질, 펩티드 표적화 물질 가령, 화상진찰 시약 또는 세포독성 표적화 물질 또는 항-융합성 또는 항-바이러스성 활성을 가지는 폴리펩티드 및 항원 또는 이뮤노겐과 같은 바이러스성 또는 박테리아성 폴리펩티드를 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드등을 포함한다.

본 발명은 또한, 인헨서 펩티드 서열에 코어 폴리펩티드를 연결하여, 하이브리드 폴리펩티드를 만들어 임의 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 개선시키는 방법에 관계한다.

본 발명은 또한, 인헨서 펩티드 서열을 포함하는 하이브리드 폴리펩티드를 포함하는 여기에서 설명하는 펩티드를 이용하는 방법에 관계한다. 예를 들면, 본 발명의 방법에는 HIV-1, HIV-2, RSV, 홍역, 인플루엔자, 파라인플루엔자, Epstein-Barr 바이러스, 간염 가 감염, 바이러스에 의해 유도된 세포 융합 과정을 저해하거나 감소시키는 방법에 관계한다. 또한, 본 발명의 인헨서 펩티드 서열을 이용하여, *in vitro* 또는 *ex-vivo*에서 인헨서 펩티드 서열에 부착된 코어 폴리펩티드의 반감기를 강화시키는데 이용하는데, 예를 들면, 인헨서 펩티드 서열은 세포 배양물 또는 세포 또는 조직 샘플에서 부착된 코어 폴리펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있다.

본 발명은 또한, 인헨서 펩티드 서열에 연결된 HIV 코어 폴리펩티드를 포함하는 하이브리드 폴리펩티드가 HIV-1, HIV-2, SIV 감염의 비-세포독성 저해물질로 작용할 수 있고, 약물동력학적 성질이 상당히 강화되었다는 것을 보여주는 실시예를 통하여 설명한다. 본 발명은 또한, RSV 코어 폴리펩티드를 포함하는 하이브리드 폴리펩티드 또는 황체화호르몬 폴리펩티드가 상당히 강화된 약물동력학적 성질을 가진다는 실시예를 통하여 설명한다. 또한, RSV 하이브리드 폴리펩티드는 실질적으로 항-RSV 활성을 나타내었다.

3.1. 정의

여기에서 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질은 펩티드 아미드 연결등으로 공유 결합된 두 개이상의 아미노산으로 구성된 유기화합물이다. 펩티드, 폴리펩티드, 단백질에는 비-자연적인 아미노산 및 여기에서 설명하는 임의 변형 및 추가 아미노산 카르복실기를 가지는 것도 포함한다. "펩티드", "폴리펩티드". "단백질"은 여기에서 서로 상호교환하여 이용가능한 용어로 정의한다.

여기에서 설명하는 펩티드 서열은 다음의 아미노산에 대해 한-문자 기호로 나타낸다;

A(알라닌)

R(아르기닌)

N(아스파라긴)

D(아스파르트산)

C(시스테인)

Q(글루타민)

E(글루타민산)

G(글리신)

H(히스티딘)

I(이소루이신)

L(루이신)

K(리신)

M(메티오닌)

F(페닐알라닌)

P(프롤린)

S(세린)

T(트레오닌)

W(트립토판)

Y(티로신)

V(발린)

X(임의 아미노산)

"인헨서 펩티드 서열"은 다음의 공통배열 아미노산 서열을 가지는 펩티드로 정의한다; "WXXWXXXI", "WXXWXXX", "WXXWXX", "WXXWX", "WXXW", "WXXXWXWX", "XXXWXWX", "XXWXWX", "XWXWX", "WXWX", "WXXXWXW", "WXXXWX", "WXXXW", "IXXXWXXW", "XXXWXXW", "XXWXXW", "XWXXW", "XWXWXXXW", "XWXWXXX", "XWXWXX", "XWXWX", "XWXW", "WXWXXXW", "XWXXXW", 이때 X는 임의 아미노산이고, W는 트립토판을 나타내고, I는 이소루이신을 나타낸다. 하기에서 논의하는 것과 같이 본 발명의 인헨서 펩티드 서열에는 공통배열 아미노산 서열과 동일하나, 폴리펩티드의 능력을 제거하지 않으면서 치환, 삽입 또는 결실된 아미노산을 포함하여, 코어 폴리펩티드 단독인 경우와 비교하였을 경우에 약물동력학적 성질이 인헨서 펩티드 서열에 연결된 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질이 강화된 펩티드 서열이 포함된다.

여기에서 언급한 것과 같이 "코어 폴리펩티드"는 살아있는 시스템내로 도입되었을 경우에, 생활성 분자가 되는 임의 폴리펩티드로써, 예를 들면 질병의 치료 또는 예방을 위해 약리학적으로 유용한 펩티드 기능을 하는 임의 폴리펩티드를 말한다.

여기에서 언급한 것과 같이 "하이브리드 폴리펩티드"는 아미노, 카르복시 또는 아미노 및 카르복시 말단 인헨서 펩티드 서열 및 코어 폴리펩티드로 구성된 임의 폴리펩티드를 말한다. 일반적으로, 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드에 직접 연결된다. 인헨서 펩티드는 인헨서 펩티드 서열 및 코어 펩티드사이에 끼어있는 아미노산 서열에 부착될 수 있다는 것도 인지할 것이다.

여기에서 언급한 것과 같은 "항-융합성" 및 "항-막 융합"는 두 개 이상의 구조 예를 들면, 세포 막 또는 바이러스 외피 또는 털 사이에 융합 사건의 수준을 저해하거나 또는 이와 같은 펩티드가 없는 경우에 구조사이에 발생할 수 있는 막 융합 수준에 대해 감소시키는 펩티드 능력을 말하는 것이다.

여기에서 언급한 것과 같이, "항-바이러스"는 세포 융합 또는 자유 바이러스 감염등을 통하여, 세포에 바이러스 감염을 저해하는 펩티드 능력을 말하는 것이다. 이와 같은 감염은 외피를 가지는 바이러스에서 발생된 경우에 막 융합이 관여하고 또는 바이러스 구조 및 세포 구조가 관련된 또 다른 융합 과정이 관계하는데 예를 들면, 박테리아 결합동안에 바이러스성 털과 박테리아 막의 융합등과 같은 것이 된다.

발명의 상세한 설명

5. 발명의 상세한 설명

다양한 레트로바이러스 외피(gp41) 단백질 서열에서 유도된 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드에 연결되어, 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시킬 수 있는 인헨서 펩티드 서열에 대해 설명한다. 이와 같은 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드에 인헨서 펩티드 서열이 연결되어, 코어 폴리펩티드 단독의 약물동력학적 성질과 비교하였을 때 강화된 약물동력학적 성질을 가지는 하이브리드 폴리펩티드를 만들어 임의 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시키는 방법에 이용될 수 있다. 인헨서 펩티드 서열이 부착될 수 있는 코어 폴리펩티드의 반감기는 in vitro에서 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 부착된 인헨서 펩티드 서열이 세포 배양물, 조직배양물 또는 세포, 조직 및 다른 샘플과 같은 환자의 샘플에 있는 코어 폴리펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있다.

본 발명의 하이브리드 폴리펩티드의 코어 폴리펩티드는 살아있는 시스템내로 도입될 수 있는 임의 펩티드인데, 예를 들면, 질병의 치료 또는 예방 시약으로 또는 *in vivo*에서 구조의 화상촬영에 이용할 수 있는 이미징 시약으로 기능을 할 수 있는 임의 펩티드가 된다.

여기에서는 또한, 항-융합 또는 항-바이러스 활성을 가지는 인헨서 펩티드 서열을 포함하는 펩티드에 대해 설명한다. 또한, 바이러스 감염 또는 바이러스에 의해 유도된 세포 융합을 감소시키거나 저해하는 방법을 포함하여 이와 같은 펩티드를 이용하는 방법에 대해 설명한다.

5.1. 하이브리드 폴리펩티드

본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 적어도 한 개의 인헨서 펩티드 서열과 코어 폴리펩티드로 구성된다. 적절하게는 본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 적어도 2개의 인헨서 펩티드 서열 및 코어 폴리펩티드로 구성되고, 하이브리드 폴리펩티드에 존재하는 적어도 한 개의 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드의 아미노에 그리고 하이브리드 폴리펩티드에 있는 다른 적어도 한 개의 인헨서 펩티드 서열은 코어 폴리펩티드의 카르복시에 연결된 것으로 구성된다.

본 발명의 인헨서 펩티드 서열은 HIV-1, HIV-2, SIV 서열을 포함하는 다양한 레트로바이러스 외피(gp41)에서 유도된 그리고 하기에서 설명하는 특정 변화 또는 수정된 펩티드서열로 구성된다. 코어 폴리펩티드는 살아있는 시스템내로 도입될 수 있는 임의 펩티드 서열이 될 수 있는데, 예를 들면, 치료 또는 예방에 이용할 수 있는 또는 이미징 과정에 이용할 수 있는 펩티드가 포함된다.

일반적으로, 하이브리드 폴리펩티드는 길이가 약 10 내지 약 500개 아미노산 잔기, 적절하게는 약 10 내지 100개의 아미노산 잔기, 가장 적절하게는 약 10 내지 40개 아미노산 잔기의 범위를 가진다.

임의 특정 이론에 구애되지 않는 한, 외피 단백질의 구조는 단백질의 C-말단 부분에 위치한 추정 α-나선 부분이 단백질의 N-말단 부분에 위치한 루이신 지퍼와 연관이 있는 것으로 간주된다. 현재 공개된 HIV-1, HIV-2, SIV의 모든 분리된 서열에서 관찰될 수 있는 N-말단 및 C-말단 인헨서 펩티드 서열을 배열하여, 공통 아미노산 서열을 확인하였다.

특히, 다음의 공통 아미노산 서열은 확인된 공통 인헨서 펩티드 서열을 나타낸다(하기의 공통 서열은 전방 및 역방향으로 된 것인데, 그 이유는 인헨서 펩티드 서열은 전방 및 역방향에 관계없이 이용될 수 있기 때문이다

"WXXWXXXI", "WXXWXXX", "WXXWXX", "WXXWX", "WXXW", "WXXXWXWX", "XXXWXWX", "XXWXWX", "XWXWX", "WXWX", "WXXXWXW", "WXXXWX", "WXXXW", "IXXXWXXW", "XXXWXXW", "XXWXXW", "XWXXW", "XWXWXXXW", "XWXWXXX", "XWXWXX", "XWXWX", "XWXW", "WXWXXXW", "XWXXXW", 이때 X는 임의 아미노산이고, W는 트립토판을 나타내고, I는 이소루이신을 나타낸다. 공통 배열 아미노산 서열의 전방향을 도 1과 2에서 나타내었다.

일반적으로 인헨서 펩티드 서열은 길이가 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개의 아미노산 잔기로 되어있고, 적절하게는 약 4개 내지 약 20개 잔기, 좀더 적절하게는 약 4개 내지 약 10개 잔기, 가장 바람직하게는 약 6개 내지 약 8개 잔기로 구성된다.

본 발명의 적절한 구체예에서, 생성된 하이브리드 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시키는데 이용될 수 있는 인헨서 펩티드 서열은 도 2, 13 및 하기 표 1에서 설명하는 특정 인헨서 펩티드 서열로 구성된다. 가장 적절한 인헨서 펩티드 서열 서열중에는 "WQEWEQKI" 및 "WASLWEWF"로 구성된 것이 된다.

실시예에 따르면, 하기 표 1에는 본 발명의 인헨서 펩티드 서열의 적절한 구체예를 나타내는 아미노산 서열을 나열하였으나 이에 한정시키지는 않는다. 이들 서열의 전방향을 나타내었지만, 이들 서열의 역방향도 본 발명의 범위에 속한다. 예를 들면, 인헨서 펩티드 서열의 전방향 서열 "WMEWDREI"을 하기에 나타내었지만, 이의 역방향 즉, "IERDWEMW"도 포함된다.

[표 1a]

WMEWDREI
WQEWERKV
WQEWEQKV
MTWMEWDREI
NNMTWMEWDREI
WQEWEQKVRYLEANI
NNMTWQEWEZKVRYLEANI
WNWFI

[표 1b]

WQEWDREISNYTSLI
WQEWEREISAYTSLI
WQEWDREI
WQEWEI
WNWF
WQEW
WQAW
WQEWEQKI
WASLWNWF
WASLFNFF
WDVFTNWL
WASLWEWF
EWASLWEWF
WEWF
EWEWF
IEWEWF
IEWEW
EWEW
WASLWEWF
WAGLWEWF
AKWASLWEWF
AEWASLWEWF
WASLWAWF
AEWASLWAWF
AKWASLWAWF
WAGLWAWF
AEWAGLWAWF
WASLWAW
AEWASLWAW
WAGLWAW
AEWAGLWAW
DKWEWF
IEWASLWEWF
IKWASLWEWF
DEWEWF
GGWASLWNWF
GGWNWF

또 다른 적절한 구체예에서, 본 발명의 특정 인헨서 펩티드 서열에는 도 2, 13 및 표 1에 나타낸 인헨서 펩티드 서열로 구성되는데, 이들은 1, 2, 3개 위치에서 보존성 아미노산 치환을 가지는 것으로, 이때 치환은 코어 폴리펩티드에 대해 하이브리드 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시키는 인헨서 펩티드 서열의 능력을 제거하지는 않는다.

가장 적절하게는 이와 같은 치환으로 인하여, 인헨서 펩티드 서열의 공통 서열내에 속하는 인헨서 펩티드 서열을 만들 게 된다. 일반적으로 이와 같은 치환은 도 1, 2 및 상기에서 설명하는 공통 배열 아미노산에서 설명하는 "X" 위치에 상응하는 아미노산 잔기에서 일어난다. "보존성 치환"이란 치환될 아미노산 잔기와 유사한 전하, 크기 또는 소수성/친수성 성질을 가지는 아미노산 잔기로 치환된다는 것을 의미한다. 이와 같은 아미노산 특징은 당분야에 공지의 것이다.

본 발명은 또한, 도 1, 2, 13 및 표 1에서의 아미노산 서열과 한 가지 이상의 아미노산 추가(일반적으로 약 15개 아미노산 보다는 작음), 결손(예를 들면 아미노 또는 카르복시 말단의 절두) 또는 비-보존성 치환(인헨서 펩티드 서열 없이도 코어 폴리펩티드에 대해 인헨서 펩티드 서열에 연결된 경우에 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 증가시키는 인헨서 펩티드 서열의 능력을 저해하지 못하는 치환)된 것이 차이가 있으나 나머지는 동일한 인헨서 펩티드 서열을 제공한다.

약 15개를 넘지 않는 아미노산 잔기가 추가되는데, 예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개의 연속하는 아미노산 잔기가 추가되는 것을 포함한다. 적절하게는, 고유 인헨서 펩티드에 추가되는 아미노산 잔기의 수는 약 15개 이상을 넘지않고, 적절하게는 약 10개 이상을 넘지 않고, 가장 적절하게는 약 5개 이상을 넘지 않는다.

결손은 길이가 약 3개 이상(연속적이건 비연속적이건)을 넘지않는 것이 바람직하고, 적절하게는 약 2개 이상을 넘지 않고, 가장 바람직하게는 1개의 아미노산 잔기가 결손되는 것이 된다. 일반적으로 인헨서 펩티드 서열의 "X"잔기에 상응하는 아미노산 잔기가 될 수 있다.

본 발명의 인헨서 펩티드 서열은 도 2, 13, 표 1에서 설명하는 특정 아미노산 잔기로 1, 2, 3개정도의 비-보존적 아미노산 치환을 가지는 것으로써, 이때 2개 치환이 적절하고, 한 개 치환이 가장 적절하다. "비-보존적"은 치환될 아미노산과 전하, 크기, 소수성/친수성 특정이 다른 아미노산 잔기로 치환된 것을 말한다. 이와 같은 아미노산 특징은 당분야에 공지의 것이다.

또한, 아미노산이 반드시 필수적인 것은 아니고, 특정 구체예에서 유전적으로 인코드되지 않는 아미노산에 국한시키는 것은 아니다. 또한, 펩티드에는 유전적으로 인코드되지 않는 아미노산을 포함한다. 따라서, 자연발생적인 유전정보를 인코드하는 아미노산에 추가하여, 펩티드에 있는 아미노산 잔기는 자연발생적인 비-인코드 아미노산 및 합성 아미노산으로 치환될 수 있다.

유용한 치환을 제공할 수 있는 특정 공통적인 아미노산에는 β-알라닌(β-Ala) 및 다른 오메가 아미노산 예를 들면, 3-아미노프로피온산, 2,3-디아미노프로피온산(Dpr), 4-아미노부틸산 등; α-아미노이소부틸산(Aib); ε-아미노헥사논산 (Aha); δ-아미노발레른산(Ava); N-메틸글리신 또는 사르코신(MeGly); 오르니틴(Orn); 스투루린(Cit); t-부틸알라닌(t-BuA); t-부틸글리신(t-BuG); N-메틸이소루이신(MeIle); 페닐글리신(Phg); 사이클로핵실알라닌(Cha); 노르루이신(Nle); 나프틸알라닌(Nal); 4-클로로페닐알라닌(Phe(4-Cl); 2-플로로페닐알라닌(Phe(2-F))' 3-플로로페닐알라닌(Phe(3-F)); 4-플로로페닐알라닌(Phe(4-F)); 페니실아민(Pen); 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카르복실산(Tic); β-2-티에닐알라닌(Thi); 메티오닌 설폭시드(MSO); 호모아르기닌(hArg); N-아세틸 리신(AcLys); 2,4-디아미노부틸산(Dbu); 2,3-디아미도부틸산(Dab); ρ-아미노페닐알라닌(Phe(pNH$_2$)); N-메틸 발린(MeVal); 호모시스테인(hCys); 호모페닐알라닌(hPhe); 호모세린(hSer); 하이드록시프롤린(Hyp); 호모프롤린(hpro); N-메틸화된 아미노산 및 펩토이드(N-치환된 글리신)등이 포함되나 이에 국한시키지는 않는다.

대부분의 경우에, 펩티드의 아미노산은 L-거울상 아미노산으로 치환될 수 있으나, 치환을 L-거울상 이성질체 아미노산으로 제한시키지는 않는다. 따라서, "돌연변이된" 또는 "변형된" 형은 L-아미노산을 동일한 D-아미노산(가령, L-Arg →D-Arg) 또는 동일한 범위의 D-아미노산 예를 들면 L-Arg →D-Lys으로 또는 이의 역으로 치환될 수 있다.

본 발명은 한 가지 이상의 아미드 연결이 아미드 이외의 연결 적절하게는 치환된 아미드 또는 동일한 공간을 차지하는 아미드로 치환된 펩티드 유사체를 고려할 수 있다. 따라서, 펩티드내에 아미노산 잔기는 아미노산에 대해 설명하나, 당업자는 비-아미드 연결을 가지는 구체예에서, "아미노산" 또는 "잔기"는 아미노산의 측쇄에 대한 구조와 유사한 기를 가지는 다른 이의 기능기 부분을 말한다.

또는, 한 가지 이상의 아미드 연결은 펩티드의 구조 또는 활성을 상당히 간섭하지 않는 펩티드 유사체 또는 아미드 유사체로 대체할 수 있다. 적절한 아미드 유사체 부분에 대해서는 Olson et al., 1993, J. Med. Chem. 36:3049에서 설명하고 있다.

인헨서 펩티드 서열을 이용하여, N-말단, C-말단 또는 N-말단 및 C-말단 추가된 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시킬 수 있다. 인헨서 펩티드 서열은 쌍을 이루는 방식이 바람직한데, 즉, 아미노- 및 카르복시 말단 모두에 인헨서 펩티드 서열로 구성된 하이브리드 폴리펩티드가 바람직하나, 하이브리드 폴리펩티드는 단일 인헨서 펩티드 서열로도 구성되어, 하이브리드 폴리펩티드의 C-말단 또는 N-말단에 인헨서 펩티드 서열이 있는 것으로 구성된다. 인헨서 펩티드는 코어 폴리펩티드에 전방 또는 역방향으로 연결되거나 또는 이를 복합한 것으로 연결된 것을 이용할 수 있다. 임의 인헨서 펩티드를 코어 폴리펩티드의 N- 또는 C-말단에 도입시킬 수 있다. 또한, 다중 인헨서 펩티드 서열을 하이브리드 폴리펩티드의 N-, C-, 또는 N- 및 C-말단에 도입시킬 수 있다. 다중 인헨서 펩티드 서열을

코어 폴리펩티드에 인헨서 펩티드 서열을 연결할 때 이용된 것과 동일한 종류의 연결을 통하여 서로 직접 연결될 수 있다(하기 참고). 또한, 하기에서 설명하는 것과 같이, 동일한 종류의 삽입된 아미노산 서열이 다중 인헨서 펩티드 서열중 한 개 이상에 존재할 수 있다. 다중 인헨서 펩티드 서열에는 일반적으로 약 2개 내지 약 10개의 개별 인헨서 펩티드 서열(동일한 또는 다른 아미노산 서열)을 포함할 수 있고, 적절하게는 약 2개 약 4개의 인헨서 펩티드 서열을 포함한다.

코어 폴리펩티드는 일반적으로 펩티드 아미드 연결을 통하여 인헨서 펩티드에 연결되는데, 아미드 연결이외의 연결을 이용하여 코어 폴리펩티드에 인헨서 펩티드 서열을 결합시키는데 이용할 수 있다. 이와 같은 연결은 당분야에 공지의 것으로 예를 들면, 임의 탄소-탄소, 에스테르 또는 코어 폴리펩티드에 본 발명의 인헨서 펩티드 서열을 연결하는 기능을 하는 화학 결합등이 포함된다.

일반적으로, 인헨서 펩티드 서열이 코어 폴리펩티드에 바로 연결될 수 있다. 인헨서 펩티드 서열이 인헨서 펩티드 서열과 코어 폴리펩티드사이에 있는 삽입 아미노산 서열에 부착될 수 있다. 삽입 아미노산은 일반적으로 크기가 약 1 내지 약 50개 아미노산 잔기, 적절하게는 약 1 내지 약 10개 잔기로 구성된다. 코어 폴리펩티드에 인헨서 펩티드 서열을 연결하는데 설명된 동일한 종류의 연결을 이용하여 삽입 펩티드에 인헨서 펩티드 서열을 연결할 수 있다.

상기에서 인헨서 펩티드 서열에서 논의한 것과 같이, 코어 폴리펩티드 및 삽입 아미노산 서열은 유전적으로 인코드된 아미노산으로 제한할 필요는 없으나, 상기에서 설명하는 것과 같은 임의 아미노산 및 연결 변형으로 구성될 수 있다.

생성된 하이브리드 폴리펩티드의 아미노 또는 카르복시 말단은 각각 아미노기($-NH_2$) 또는 카르복시기(-COOH)로 구성된다. 또는 하이브리드 폴리펩티드 아미노 말단에는 카르보벤질, 단실, t-부톡시카르보닐, 데카노일, 나프토일 및 다른 카르보하이드레이트 기; 아세틸기; 9-플로레닐메톡시-카르보닐(FMOC)기; 또는 변형된 비-자연발생 아미노산 잔기등을 포함하는 소수성 기를 나타낸다. 또는, 하이브리드 폴리펩티드 카르복시 말단은 아미도 기; t-부톡시카르보닐기; 변형된 비-자연발생 아미노산 잔기를 나타낸다. 비-제한적인 실시예로써, 생성된 하이브리드 폴리펩티드의 아미노 또는 카르복시 말단은 도 13 및 하기 표 2에서 나타낸 것과 같은 임의 아미노- 또는 카르복시-말단 변형으로 구성될 수 있다.

일반적으로, 하이브리드 폴리펩티드는 비-자연 발생적인 아미노산 서열로 구성된 아미노산 서열이다. 일반적으로, 하이브리드 폴리펩티드의 아미노산 서열은 전적으로 내생, 자연발생 폴리펩티드의 아미노산 서열 단편으로만 구성된 것은 아니다. 또한, 하이브리드 폴리펩티드는 전장이 자연 발생 폴리펩티드로만 구성된 것은 아니다.

코어 폴리펩티드는 살아있는 시스템내로 도입시킬 수 있는 임의 폴리펩티드로 구성되는데, 예를 들면, 약리학적으로 유용한 폴리펩티드로 기능을 할 수 있는 임의 폴리펩티드로 구성된다. 예를 들면, 이와 같은 코어 폴리펩티드는 질병의 치료 또는 예방에 이용하거나 *in vivo* 화상진찰 방법을 포함하는 진단 또는 예후 방법에 이용할 수 있다. 코어 폴리펩티드의 최저 크기 한계는 일반적으로 약 4~6개 아미노산 잔기이다. 이론적으로, 코어 폴리펩티드의 상한 제한은 없는데, 이와 같은 코어 폴리펩티드는 일반적으로 임의의 자연 발생적인 폴리펩티드 또는 이의 단편 또는 임의 변형된 또는 합성된 폴리펩티드로 구성된다. 그러나, 일반적으로 코어 폴리펩티드의 범위는 약 4-6개 아미노산 내지 약 494-500개 아미노산, 적절하게는 약 4개 내지 약 94-100개 아미노산 잔기, 가장 적절하게는 약 4개 내지 약 34-40개 아미노산 잔기로 구성된다.

가능한 코어 폴리펩티드의 구체예에는 생장 인자, 사이토킨, 치료요법적 폴리펩티드, 호르몬(예를 들면 인슐린), 호르몬의 펩티드 단편, 사이토킨의 저해물질 또는 강화물질, 펩티드 생장인자, 분화 인자, 인터루킨, 맥관형성 인자, 수용체 리간드, 작용물질, 길항물질 또는 역 작용물질, 이미징 시약과 같은 펩티드 표적화 물질 또는 세포독성 표적화 물질 및 콜라겐, 라미닌, 피브로넥틴, 인테그린과 같은 세포외 매트릭스 단백질등이 포함되나 이에 국한시키지는 않는다. 가능한 코어 폴리펩티드에는 이뮤노겐 또는 항원으로 직간접적으로 작용할 수 있는 바이러스성 또는 박테리아성 폴리펩티드가 포함되고, 이들은 병인성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

도 13에서는 바이러스성 단백질 서열에서 유도된 코어 폴리펩티드로 구성된 하이브리드 폴리펩티드의 대표적인 예를 나타내었는데, 코어 폴리펩티드를 빗금으로 나타내었다. 코어 폴리펩티드에는 미국 특허 5,464,933; 5,656,480; WO 96/19495에서 설명한 폴리펩티드가 포함되나 이에 국한시키지는 않는다.

또한 코어 폴리펩티드에는 하기의 표 2에 나타낸 폴리펩티드 서열이 포함되나 이에 국한시키지는 않는다. 표 2에 나타낸 펩티드에는 코어 폴리펩티드에 추가하여 하이브리드 폴리펩티드를 포함한다. 하이브리드 폴리펩티드의 서열은 말단 인헨서 펩티드 서열로써 하이브리드 폴리펩티드의 일부분으로 보일 수도 있다.

[표 2a]

T No.	Sequence
1	GIKQLQARILAVERYLKDQ
2	NNLLRAIEAQQHLLQLTVW
3	NEQELLELDKWASLWNWF
4	YTSLIHSLIEESQNQQEK
5	Ac-VWGIKQLQARILAVERYLKDQQLLGIWG-NH2
6	QHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ
7	LRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAV
8	VQQQNNLLARIEAQQHLLQLTVWGIKQL
9	RQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLT
10	MTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQ
12	VVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLL
13	LLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNY
15	Ac-VLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNG-NH2
19	Ac-LLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNY-NH2
20	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
21	Ac-NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
22	Ac-IELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST-NH2
23	Ac-IELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKY-NH2
24	Ac-ENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTEL-NH2
25	Ac-DAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST-NH2
26	Ac-CNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLL-NH2
27	Ac-SNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLL-NH2
28	Ac-ASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGV-NH2
29	Ac-SGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNG-NH2
30	Ac-VLHLEGEVNKIKSALLSTHKAVVSLSNGVSVLTSK-NH2
31	Ac-ARKLQRIMKQLEDKVEELLSKNYHYLENEVARLKKLV-NH2
32	Ac-RMKQLEDKVEELLSKNYHYLENEVARLKKLVGER-NH2
33	Ac-VQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQL-NH2
34	Ac-LRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAV-NH2
35	Ac-QHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
36	Ac-RQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLT-NH2
37	Ac-MTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQ-NH2
38	Ac-AKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSS-NH2
39	Ac-AAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSS-NH2
40	Ac-AKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVA-NH2
41	Ac-GTIALGVATSAQITAAVALVEAKQARSD-NH2
42	Ac-ATSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEA-NH2
43	Ac-AAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKA-NH2
44	Ac-IEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVA-NH2
45	Ac-IRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDY-NH2
46	Ac-AVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVNKEIV-NH2
47	Ac-QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLARILAVERYLKDQ-NH2
48	Ac-QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQ-NH2
49	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIGSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
60	Ac-WMEWDREINNYTSLIGSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2
61	Ac-INNYTSLIGSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2
62	Ac-INNYTSLIGSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASL-NH2
63	Ac-EWDREINNYTSLIGSLIEESQNQQEKNEQEGGC-NH2
64	Ac-QSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLR-NH2
65	Ac-NNDTWQEWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWD-NH2

[표 2b]

T No.	Sequence
66	Ac-WQEWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEK-NH2
67	Ac-VDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQK-NH2
68	Ac-ITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDVF-NH2
69	Ac-SSESFTLLEQWNNWKLQLAEQWLEQINEKHYLEDIS-NH2
70	Ac-DKWASLWNWF-NH2
71	Ac-NEQELLELDKWASLWNWF-NH2
72	Ac-EKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
73	Ac-NQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
74	Ac-ESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
75	Ac-LIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
76	Ac-NDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEE-NH2
77	Ac-DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
78	Ac-VSKGYSALRTGWYTSVITIELSNIKEN-NH2
79	Ac-VVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLL-NH2
80	Ac-VNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSK-NH2
81	Ac-PIINFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR-NH2
82	Ac-NLVYAQLQFTYDTLRGYINRALAQIAEA-NH2
83	Ac-LNQVDLTETLERYQQRLNTYALVSKDASYRS-NH2
84	Ac-ELLVLKKAQLNRHSYLKDSDFLDAALD-NH2
85	Ac-LAEAGEESVTEDTEREDTEEEREDEEE-NH2
86	Ac-ALLAEAGEESVTEDTEREDTEEEREDEEEENEART-NH2
87	Ac-ETERSVDLVAALLAEAGEESVTEDTEREDTEEERE-NH2
88	Ac-EESVTEDTEREDTEEEREDEEEENEART-NH2
89	Ac-VDLVAALLAEAGEESVTEDTEREDTEEE-NH2
90	Ac-NSETERSVDLVAALLAEAGEESVTE-NH2
91	Ac-DISYAQLQFTYDVLKDYINDALRNIMDA-NH2
92	Ac-SNVFSKDEIMREYNSQKQHIRTLSAKVNDN-NH2
93	Biotin-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
94	Dig-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
95	Biotin-NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
96	Dig-NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
97	Ac-VLHQLNIQLKQYLETQERLLAGNRIAARQLLQIWKDVA-NH2
98	Ac-LWHEQLLNTAQRAGLQLQLINQALAVREKVLIRYDKQK-NH2
99	Ac-LLDNFESTWEQSKELWEQQEISQNLHKSALQEYW-NH2
100	Ac-LSNLLQISNNSDEWLEALEIEHEKWKLTQWQSYEQF-NH2
101	Ac-KLEALEGKLEALEGKLEALEGKLEALEGKLEALEGK-NH2
102	Ac-ELRALRGELRALRGELRALRGELRALRGK-NH2
103	Ac-ELKAKELEGEGLAEGEEALKGLLEKAAKLEGLELLK-NH2
104	Ac-WEAAAREAAAREAAAREAAARA-NH2
105	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNAF-NH2
106	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLANWF-NH2
107	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNQQELLELDKWASLWNWF-NH2
108	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLQLDKWASLWNWF-NH2
109	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNQQELLQLDKWASLWNWF-NH2
110	Ac-RMKQLEDKVEELLSKNYHLENEVARLKKLVGER-NH2
111	Ac-QQLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKNQ-NH2
112	Ac-NEQELLELDKWASLWNWF-NH2
113	Ac-YTSLIQSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
114	Ac-INFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRK-NH2
115	Ac-INFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRQS-NH2

[표 2c]

T No.	Sequence
106	Ac-NFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSD-NH2
107	Ac-FYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDE-NH2
108	Ac-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL-NH2
109	Ac-DPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
110	Ac-PLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLH-NH2
111	Ac-LVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHN-NH2
112	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
113	Ac-FPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVN-NH2
114	Ac-PSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNA-NH2
115	Ac-SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAG-NH2
116	Ac-DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGK-NH2
117	Ac-EFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKS-NH2
118	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
119	Ac-DASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTT-NH2
120	Ac-ASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSN-NH2
121	Ac-SGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNG-NH2
122	Ac-GVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGV-NH2
123	Ac-VAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVS-NH2
124	Ac-AVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSV-NH2
125	Ac-VSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVL-NH2
126	Ac-SKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLT-NH2
127	Ac-KVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTS-NH2
128	Ac-VLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSK-NH2
129	Ac-LHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKV-NH2
130	Ac-HLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVL-NH2
131	Ac-LEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLD-NH2
132	Ac-EGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDL-NH2
133	Ac-GEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLK-NH2
134	Ac-EVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKN-NH2
135	Ac-VNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNY-NH2
136	Ac-NKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYI-NH2
137	Ac-KIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYID-NH2
138	Ac-IKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDK-NH2
139	Ac-KSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQ-NH2
140	Ac-SALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQL-NH2
141	Ac-ALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLL-NH2
142	Ac-YTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYK-NH2
143	Ac-TSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKN-NH2
144	Ac-SVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNA-NH2
145	Ac-VITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAV-NH2
146	Ac-ITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVT-NH2
147	Ac-TIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTE-NH2
148	Ac-IELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTEL-NH2
149	Ac-ELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQ-NH2
150	Ac-LSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQL-NH2
151	Ac-SNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLL-NH2
152	Ac-NIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLM-NH2
153	Ac-IKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQ-NH2
154	Ac-KENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQS-NH2
155	Ac-ENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST-NH2

[표 2d]

T. No.	Sequence
166	Ac-LLDNFESTWEQSKELWELQEISQNLHKSALQEYWN-NH2
167	Ac-ALGVATSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD-NH2
168	Ac-LGVATSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDT-NH2
169	Ac-GVATSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTN-NH2
170	Ac-VATSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNK-NH2
171	Ac-ATSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKA-NH2
172	Ac-TSAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAV-NH2
173	Ac-SAQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQ-NH2
174	Ac-AQITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQS-NH2
175	Ac-QITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSV-NH2
176	Ac-ITAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQ-NH2
177	Ac-TAAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQS-NH2
178	Ac-AAVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSS-NH2
179	Ac-AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSI-NH2
180	Ac-VALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIG-NH2
181	Ac-ALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGN-NH2
182	Ac-LVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNL-NH2
183	Ac-VEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLI-NH2
184	Ac-EAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIV-NH2
185	Ac-KQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAI-NH2
186	Ac-QARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIK-NH2
187	Ac-ARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKS-NH2
188	Ac-RSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSV-NH2
189	Ac-SDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQ-NH2
190	Ac-DIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQD-NH2
191	Ac-IEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDY-NH2
192	Ac-EKLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYV-NH2
193	Ac-KLKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVN-NH2
194	Ac-LKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVNK-NH2
195	Ac-KEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVNKE-NH2
196	Ac-EAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVNKEI-NH2
197	Ac-AIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVNKEIV-NH2
198	Ac-IRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKSVQDYVNKEIV-NH2
199	Ac-YTPNDITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKE-NH2
200	Ac-TPNDITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEW-NH2
201	Ac-PNDITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWI-NH2
202	Ac-NDITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIR-NH2
203	Ac-DITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR-NH2
204	Ac-ITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS-NH2
205	Ac-TLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN-NH2
206	Ac-LNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQ-NH2
207	Ac-NNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQK-NH2
208	Ac-NSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKL-NH2
200	Ac-VALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDS-NH2
201	Ac-ALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSI-NH2
202	Ac-LDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIG-NH2
203	Ac-DPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGN-NH2
204	Ac-PIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNW-NH2
205	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWI-NH2
206	Ac-DISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWIQ-NH2

[표 2e]

T No.	Sequence
207	Ac-tSIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWHQS-NH2
208	Ac-SIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWHQSS-NH2
209	Ac-IELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWHQSST-NH2
210	Ac-ELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWHQSSTT-NH2
211	Ac-ELRALRGELRALRGELRALRGELRALRGELRALRGK-NH2
212	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQQKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
213	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELNKWASLWNWF-NH2
214	Ac-YTSLIHSLIEQSQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
215	Ac-YTSLIHSLIQESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
216	Ac-YTSLIHSLIQQSQNQQQKNQQQLLQLNKWASLWNWF-NH2
217	Ac-EQELLELDKWASLWNWF-NH2
218	Ac-QELLELDKWASLWNWF-NH2
219	Ac-ELLELDKWASLWNWF-NH2
220	Ac-LLELDKWASLWNWF-NH2
221	Ac-LELDKWASLWNWF-NH2
222	Ac-ELDKWASLWNWF-NH2
226	Ac-WASLWNWF-NH2
227	Ac-ASLWNWF-NH2
229	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLANAA-NH2
230	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQQLLELDKWASLWNWF-NH2
231	Ac-YTSLIQSLIEESQNQQEKNQQELLELDKWASLWNWF-NH2
234	Ac-EAAAREAAAREAAARLELDKWASLWNWF-NH2
236	Ac-PSLRDPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSG-NH2
237	Ac-SLRDPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGG-NH2
238	Ac-LRDPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGD-NH2
239	Ac-RDPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDL-NH2
240	Ac-DPISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLL-NH2
241	Ac-PISAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLG-NH2
242	Ac-tSAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGI-NH2
243	Ac-SAEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGIL-NH2
244	Ac-AEISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILE-NH2
245	Ac-EISIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILES-NH2
246	Ac-tSIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILESR-NH2
247	Ac-SIQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILESRG-NH2
248	Ac-IQALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILESRGI-NH2
249	Ac-QALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILESRGIK-NH2
250	Ac-ALSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILESRGIKA-NH2
251	Ac-LSYALGGDINKVLEKLGYSGGDLLGILESRGIKAR-NH2
252	Ac-PDAVYLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLED-NH2
253	Ac-DAVYLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDA-NH2
254	Ac-AVYLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAK-NH2
255	Ac-VYLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKE-NH2
256	Ac-YLHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKEL-NH2
257	Ac-LHRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELL-NH2
258	Ac-HRIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLE-NH2
259	Ac-RIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLES-NH2
260	Ac-IDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESS-NH2
261	Ac-DLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSD-NH2
262	Ac-LGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQ-NH2
263	Ac-GPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQI-NH2

[표 2f]

T. No.	Sequence
264	Ac-PPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQILNH2
265	Ac-PISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQILRNH2
266	Ac-ISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQIRSNH2
267	Ac-SLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQILRSMNH2
268	Ac-LERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESSDQILRSMKNH2
269	Ac-EWIRRSNQKLDSINH2
270	Ac-LELDKWASLANAFNH2
271	Ac-LELDKWASLFNFFNH2
272	Ac-LELDKWASLANWFNH2
273	Ac-LELDKWASLWNAFNH2
274	Ac-ELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKLTSTSANH2
275	Ac-TELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKLTSTSNH2
276	Ac-STELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKLTSTNH2
277	Ac-ISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKLTSNH2
278	Ac-DISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKLTNH2
279	Ac-LDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKLNH2
280	Ac-NLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVKNH2
281	Ac-GNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNVNH2
282	Ac-TGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNNH2
283	Ac-VTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKVNH2
284	Ac-IVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDKNH2
285	Ac-VIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLDNH2
286	Ac-QVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKLNH2
287	Ac-SQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSKNH2
288	Ac-DSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNSNH2
289	Ac-LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNNH2
290	Ac-ILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEESNH2
291	Ac-SILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLEENH2
292	Ac-ISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLENH2
293	Ac-NISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKLNH2
294	Ac-KNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDKNH2
295	Ac-QKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALDNH2
296	Ac-YQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNALNH2
297	Ac-TYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNANH2
298	Ac-ATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNNH2
299	Ac-DATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSISNH2
300	Ac-FDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSINH2
301	Ac-EFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNSNH2
302	Ac-GEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNNH2
303	Ac-SGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNNH2
304	Ac-LSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNH2
305	Ac-RLSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNNH2
306	Ac-LRLSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNH2
307	Ac-TLRLSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELNH2
308	Ac-ITLRLSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTENH2
309	Ac-GITLRLSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTNH2
310	Ac-TATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTNH2
311	Ac-ITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNNH2
312	Ac-GITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNH2
314	Ac-KEGITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQNH2

[표 2g]

T No.	Sequence
315	Ac-LKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVND-NH2
316	Ac-RLKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVN-NH2
317	Ac-LRLKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFV-NH2
318	Ac-ILRLKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQF-NH2
319	Ac-NILRLKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQ-NH2
320	Ac-ANILRLKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQ-NH2
321	Ac-AANILRLKESITATIEAVHEVTDGLSQLAVAVGKM-NH2
322	Ac-HKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGV-NH2
323	Ac-KCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVK-NH2
324	Ac-CDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKL-NH2
325	Ac-DDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLS-NH2
326	Ac-DECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSS-NH2
327	Ac-ECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSM-NH2
328	Ac-CMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMG-NH2
329	Ac-MNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGV-NH2
330	Ac-NSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVY-NH2
331	Ac-SVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQ-NH2
332	Ac-VKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQI-NH2
333	Ac-KNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQIL-NH2
334	Ac-AFIRKSDELLHNV-NH2
335	Ac-VVLAGAALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNL-NH2
336	Ac-VLAGAALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLR-NH2
337	Ac-LAGAALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRA-NH2
338	Ac-AGAALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRAS-NH2
339	Ac-GAALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASL-NH2
340	Ac-AALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLE-NH2
341	Ac-ALGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLET-NH2
342	Ac-LGVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETT-NH2
343	Ac-GVATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTN-NH2
344	Ac-VATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQ-NH2
345	Ac-ATAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQA-NH2
346	Ac-TAAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAI-NH2
347	Ac-AAQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIE-NH2
348	Ac-AQITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEA-NH2
349	Ac-QITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAI-NH2
350	Ac-ITAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIR-NH2
351	Ac-TAGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQ-NH2
352	Ac-AGIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQA-NH2
353	Ac-GIALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAG-NH2
354	Ac-IALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQ-NH2
355	Ac-ALHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQE-NH2
356	Ac-LHQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEM-NH2
357	Ac-HQSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMI-NH2
358	Ac-QSMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMIL-NH2
359	Ac-SMLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILA-NH2
360	Ac-MLNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAV-NH2
361	Ac-LNSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQ-NH2
362	Ac-NSQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQG-NH2
363	Ac-SQAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGV-NH2
364	Ac-QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQ-NH2

[표 2h]

T No.	Sequence
** 365	Ac-AIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQD-NH2
366	Ac-IDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDY-NH2
367	Ac-DNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYI-NH2
368	Ac-NLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYIN-NH2
369	Ac-LRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINN-NH2
370	Ac-RASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINNE-NH2
371	Ac-YTSVITIELSNIKENKUNGTDAVKLIKQELDKYK-NH2
372	Ac-TSVITIELSNIKENKUNGTDAVKLIKQELDKYKN-NH2
373	Ac-SVITIELSNIKENKUNGTDAVKLIKQELDKYKNA-NH2
374	Ac-SNIKENKUNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLL-NH2
375	Ac-KENKUNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQS-NH2
376	Ac-CLELDKWASLWNWFC-NH2
377	Ac-CLELDKWASLANWFC-NH2
378	Ac-CLELDKWASLFNFFC-NH2
379	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLFNFF-NH2
381	Ac-RMKQLEDKVEELLSKNYHLENELELDKWASLWNWF-NH2
382	Ac-KVEELLSKNYHLENELELDKWASLWNWF-NH2
383	Ac-RMKQLEDKVEELLSKLEWIRRSNQKLDSI-NH2
384	Ac-RMKQLEDKVEELLSKLAFIRKSDELLHNV-NH2
385	Ac-ELEALRGELRALRGELELDKWASLWNWF-NH2
386	Ac-LDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSI-NH2
387	Ac-CNEQLSDSFPVEFFQV-NH2
388	Ac-MAEDDPYLGRPEQMFHLDPSL-NH2
389	Ac-EDFSSIADMDFSALLSQISS-NH2
390	Ac-TWQEWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQ-NH2
391	Ac-WQEWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQK-NH2
392	Ac-QEWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKL-NH2
393	Ac-EWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLN-NH2
394	Ac-WERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNS-NH2
395	Ac-ERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSW-NH2
396	Ac-RKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWD-NH2
397	Ac-KVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDV-NH2
398	Ac-VDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDVF-NH2
399	Ac-DFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFG-NH2
400	Ac-FLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFGN-NH2
401	Ac-LEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFGNW-NH2
402	Ac-LEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFGNWF-NH2
403	Ac-NEQSEEKENELYWAKEQLLDLLFNIFNQTVGAWMQ-NH2
405	Ac-QQQLLDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKD-NH2
406	Ac-QQLLDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQ-NH2
407	Ac-QQLLDVVKRQQELLRLTVWGPKNLQTRVTAIEKYLKDQ-NH2
408	Ac-DERKQDKVLVVQQTGTLQLTLIQLEKTAKLQWVRLNRY-NH2
409	Ac-QQQLLDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKY-NH2
410	Ac-QQLLDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYL-NH2
411	Ac-QLLDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLK-NH2
412	Ac-LLDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKD-NH2
413	Ac-LDVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQ-NH2
414	Ac-DVVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQA-NH2
415	Ac-VVKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQ-NH2
416	Ac-VKRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQL-NH2

[표 2i]

T. No.	Sequence
417	Ac-KRQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQLN-NH2
418	Ac-RQQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQLNA-NH2
419	Ac-QQELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQLNAW-NH2
420	Ac-QELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQLNAWG-NH2
421	Ac-ELLRLTVWGTKNLQTRVTAIEKYLKDQAQLNAWGC-NH2
422	Ac-NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGPKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
423	Ac-SELEIKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAK-NH2
424	Ac-ELEIKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKS-NH2
425	Ac-LEIKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSS-NH2
426	Ac-EIKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSE-NH2
427	Ac-IKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSEN-NH2
428	Ac-KRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSEND-NH2
429	Ac-RYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDR-NH2
430	Ac-YKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRL-NH2
431	Ac-KNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLR-NH2
432	Ac-NRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRL-NH2
433	Ac-RVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLL-NH2
434	Ac-VASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLL-NH2
435	Ac-ASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLK-NH2
436	Ac-SRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQ-NH2
437	Ac-RKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQM-NH2
438	Ac-KCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMC-NH2
439	Ac-CRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCP-NH2
440	Ac-RAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPS-NH2
441	Ac-AKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSL-NH2
442	Ac-KFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLD-NH2
443	Ac-FKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDV-NH2
444	Ac-KQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVD-NH2
445	Ac-QLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDS-NH2
446	Ac-LLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSI-NH2
447	Ac-LQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSII-NH2
448	Ac-QHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIP-NH2
449	Ac-HYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPR-NH2
450	Ac-YREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRT-NH2
451	Ac-REVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTP-NH2
452	Ac-EVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPD-NH2
453	Ac-VAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDV-NH2
454	Ac-AAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVL-NH2
455	Ac-AAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLH-NH2
456	Ac-AKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHE-NH2
457	Ac-KSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHED-NH2
458	Ac-SSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHEDL-NH2
459	Ac-SENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHEDLL-NH2
460	Ac-ENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHEDLLN-NH2
461	Ac-NDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHEDLLNF-NH2
634	Ac-PGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLP-NH2
635	Ac-GYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPV-NH2
636	Ac-YRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVC-NH2
637	Ac-RWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCR-NH2
638	Ac-WMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCR-NH2

[표 2j]

T No.	Sequence
639	Ac-MCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPL-NH2
640	Ac-CLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLI-NH2
641	Ac-LRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIP-NH2
642	Ac-RRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPG-NH2
643	Ac-RFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGS-NH2
644	Ac-FIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSS-NH2
645	Ac-IIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSST-NH2
646	Ac-IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT-NH2
647	Ac-FLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTS-NH2
648	Ac-LFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTST-NH2
649	Ac-FILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTG-NH2
650	Ac-ILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP-NH2
651	Ac-LLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPC-NH2
652	Ac-LLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPCR-NH2
653	Ac-LCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPCRT-NH2
654	Ac-CLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPCRTC-NH2
655	Ac-LIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPCRTCM-NH2
656	Ac-IFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPCRTCMT-NH2
657	Ac-FLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGPCRTCMTT-NH2
658	Ac-PLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGT-NH2
659	Ac-LLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTT-NH2
660	Ac-LVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTV-NH2
661	Ac-VLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVC-NH2
662	Ac-LQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCL-NH2
663	Ac-QAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLG-NH2
664	Ac-AGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQ-NH2
665	Ac-GFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQN-NH2
666	Ac-FFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNS-NH2
667	Ac-FLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQ-NH2
668	Ac-LLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQS-NH2
669	Ac-LTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSP-NH2
670	Ac-FWNWLSAWKDLELKSLLEEVKDELQKMR-NH2
671	NNLLRAIEAQQHLLQLTVW-NH2
672	Ac-CGGNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
673	YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
674	C13H27CO-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
675	Ac-AVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKUNGTDA-NH2
676	Ac-SISNIETVIEFQQKNNRLLEITREFSVNAGVTTPVS-NH2
677	Ac-DQQIKQYKRLLDRLIPLYDGLRQKDVIVSNQESN-NH2
678	Ac-YSELTNIFGDNKSSLQEKGIKLQGIASLYRTNITEI-NH2
679	Ac-TSITLQVRLPLLTRLLNTQIYRVDSISYNIQNREWY-NH2
680	Ac-VEIAEYRRLLRTVLEPIRDALNAMTQNIRPVQSVA-NH2
681	Ac-SYFIVLSIAYPTLSEIKGVIVHRLEGVSYNIGSQEW-NH2
682	Ac-LKEAIRDTNKAVQSVQSSIGNLIVAIKS-NH2
683	NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
683	NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
684	QKQEPIDKELYPLTSL
685	YPIKFVKQNTLKLAT
686	QYIKANQKGIGITE
687	NGQIGNDPNRDILY

[표 2k]

T: No.	Sequence
588	Ac-RPDVY-OH
589	CLELDKWASLWNWFC-(cyclic)
590	CLELDKWASLANWFC-(cyclic)
591	CLELDKWASLANFFC-(cyclic)
594	Ac-NNLLRAIEAQQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
595	Ac-CGGYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
596	Ac-PLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGT-NH2
597	Ac-LLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTT-NH2
598	Ac-LVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTV-NH2
599	Ac-VLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVC-NH2
600	Ac-LQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCL-NH2
601	Ac-QAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLG-NH2
602	Ac-AGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQ-NH2
603	Ac-GFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQN-NH2
604	Ac-FFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNS-NH2
605	Ac-FLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQ-NH2
606	Ac-LLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQS-NH2
607	Ac-LTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSP-NH2
608	Ac-LELDKWASLWNWA-NH2
609	Ac-LELDKWASAWNWF-NH2
610	Ac-LELDKAASLWNWF-NH2
611	Ac-LKLDKWASLWNWF-NH2
612	Ac-LELKKWASLWNWF-NH2
613	Ac-DELLHNVNAGKST-NH2
614	Ac-KSDELLHNVNAGKST-NH2
615	Ac-IRKSDELLHNVNAGKST-NH2
616	Ac-AFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
617	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFI-NH2
618	Ac-YAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMNTQFEAVGKE-NH2
619	Ac-SVIEKMNTQFEAVGKEFGNLERRLENLNKRMEDGFL-NH2
620	Ac-VWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQL-NH2
621	Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEGGC-NH2
622	Ac-INNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASL-NH2
623	Ac-INNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2
624	Ac-WMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2
625	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
626	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKLDSIGNWH-NH2
627	Ac-NQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKIFI-NH2
627	Ac-NQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKIFI-NH2
628	Ac-QNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKIF-NH2
629	Ac-SQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKI-NH2
630	Ac-ESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIK-NH2
631	Ac-EESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYI-NH2
632	Ac-IEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWY-NH2
633	Ac-LIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLW-NH2
634	Ac-SLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWL-NH2
635	Ac-HSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNW-NH2
636	Ac-IHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITN-NH2
637	Ac-LIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNIT-NH2
638	Ac-SLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNI-NH2

[표 21]

T No.	Sequence
639	Ac-TSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFN-NH2
640	Ac-NYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNW-NH2
641	Ac-NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWN-NH2
642	Ac-NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLW-NH2
643	Ac-EINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASL-NH2
644	Ac-REINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWAS-NH2
645	Ac-DREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWA-NH2
646	Ac-WDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKW-NH2
647	Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDK-NH2
648	Ac-MEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELD-NH2
649	Ac-WMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
650	Ac-TWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2
651	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELL-NH2
652	Ac-NMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEL-NH2
653	Ac-NNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQE-NH2
654	Ac-WNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQ-NH2
655	Ac-IWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNE-NH2
656	Ac-QIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKN-NH2
657	Ac-EQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEK-NH2
658	Ac-LEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQE-NH2
659	Ac-SLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQ-NH2
660	Ac-KSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQ-NH2
661	Ac-NKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQN-NH2
662	Ac-SLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
663	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRK-NH2
664	Ac-YTSLIHSLIEESQQQQEKQEQELLELDKWASLWNWF-NH2
665	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGK-NH2
666	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNA-NH2
667	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
668	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLH-NH2
669	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL-NH2
670	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSD-NH2
671	Ac-ASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
672	Ac-ISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
673	Ac-QVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
674	Ac-NEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
675	Ac-KINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
676	Ac-NQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
677	Ac-FWNWLSAWKDLELYPGSLELDKWASLWNWF-NH2
678	Ac-CGGNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
679	Ac-CGGYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
680	YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF
681	NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ
682	Ac-EKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQYIQYGV-NH2
683	Ac-QEKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQYIQYG-NH2
684	Ac-QQEKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQYIQY-NH2
685	Ac-IQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQYIQ-NH2
686	Ac-QIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQYI-NH2
687	Ac-AQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQY-NH2
688	Ac-QAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWLDFTSWVRYIQ-NH2

[표 2m]

T. No.	Sequence
741	Ac-QQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYL-NH2
742	Ac-VQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERY-NH2
743	Ac-IVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVER-NH2
744	Ac-GIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVE-NH2
745	Ac-SGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAV-NH2
758	Ac-RSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTV-NH2
760	Ac-GARSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQL-NH2
764	Ac-GSTMGARSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQH-NH2
765	Ac-GSTMGARSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQH-NH2
766	Ac-EGSTMGARSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQ-NH2
767	Ac-RAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLL-NH2
768	Ac-AKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLL-NH2
769	Ac-KFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLK-NH2
770	Ac-FKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQ-NH2
771	Ac-RAKFKQELQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPS-NH2
772	DKWASLWNWF-NH2
773	Biotin-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
774	Ac-YDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
775	Ac-YDASISQVNEKINQSLAYIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
776	Ac-FDASISQVNEKINQSLAYIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
777	Ac-FDASISQVQEKIQQSLAFIRKSDELLHQVQAGKST-NH2
778	Ac-FDASISQVNEKINQALAFIRKADELLHNVNAGKST-NH2
779	Ac-FDASISQVNEKINQALAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
780	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKADELLHNVNAGKST-NH2
781	Ac-YDASISQVQEEIQQALAFIRKADELLEQVQAGKST-NH2
782	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLENVNAGKST-NH2
783	Ac-FDASISQVNEEINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
784	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLENV-NH2
785	Ac-VFPSDEFDASISQVNEEINQSLAFIRKSDELLENV-NH2
786	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
787	Ac-VFPSDEFDASISQVNEEINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
788	Ac-SNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQ-NH2
789	Ac-WSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEES-NH2
790	Ac-SWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEE-NH2
791	Ac-ASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIE-NH2
792	Ac-NASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLI-NH2
793	Ac-WNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSL-NH2
793	Ac-WNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSL-NH2
794	Ac-PWNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHS-NH2
795	Ac-VPWNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIH-NH2
796	Ac-AVPWNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLI-NH2
797	Ac-TAVPWNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSL-NH2
798	Ac-TTAVPWNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTS-NH2
800	Ac-AAASDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
801	Ac-VFPAAAFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
802	Ac-VFPSDEAAASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
803	Ac-VFPSDEFDAAAAQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
804	Ac-VFPSDEFDASISAAAEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
805	Ac-VFPSDEFDASISQVNAAANQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
806	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKIQAALAFIRKSDELLHNV-NH2

[표 2n]

T No.	Sequence
807	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSAAAIRKSDELLHNV-NH2
808	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFAAASDELLHNV-NH2
809	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKAAALLHNV-NH2
810	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEAAANV-NH2
811	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLAAA-NH2
812	Ac-VYPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
813	Ac-AAAAIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
814	Ac-YTSLIHSLIEESQQQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
815	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKQEQELLELDKWASLWNWF-NH2
816	Ac-QIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKQ-NH2
817	Ac-QIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQQQQEKN-NH2
818	Ac-QIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQQQQEKQ-NH2
819	Ac-NKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQQ-NH2
820	Ac-FDASISQVNEKINQSLAFIEESDELLHNVNAGKST-NH2
821	Ac-ACIRKSDELCL-NH2
823	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKDEQELLELDKWASLWNWF-NH2
824	Ac-YTSLIHSLIEESQDQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
825	Ac-YTSLIHSLIEESQDQQEKDEQELLELDKWASLWNWF-NH2
826	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWDWF-NH2
841	Ac-LEANITQSLEQAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWL-NH2
842	Ac-LEANISASLEQAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWL-NH2
843	Ac-LEANISALLEQAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWL-NH2
844	Ac-LEANITALLEQAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWL-NH2
845	Ac-LEANITASLEQAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWL-NH2
845	Ac-LEANITASLEQAQIQQEKNMYELQKLNSWDVFTNWL-NH2
846	Ac-RAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMUPS-NH2
847	Ac-Aba-DDE-Aba-MNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKL-NH2
856	Ac-WQEWEQKVRYLEANISQSLEQAQIQQEKNMYELQKL-NH2
860	Ac-DEYDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGK-NH2
861	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWN-NH2
862	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLW-NH2
863	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASL-NH2
864	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWAS-NH2
865	Ac-QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
866	Ac-DREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
867	Ac-NNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDK-NH2
868	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWAAA-NH2
869	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWAAAANWF-NH2
870	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDAAASLWNWF-NH2
871	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLAAAKWASLWNWF-NH2
872	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQAAAELDKWASLWNWF-NH2
873	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKAAAELLELDKWASLWNWF-NH2
874	Ac-YTSLIHSLIEESQNQAAANEQELLELDKWASLWNWF-NH2
875	Ac-YTSLIHSLIEESAAAQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
876	Ac-YTSLIHSLIAAAQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
877	Ac-YTSLIHAAAEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
878	Ac-YTSAAASLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
879	Ac-EIWNNMTWMEWDRENEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
880	Ac-YTSEVNEEINQSLAFIRKADELLENVDKWASLWNWF-NH2
881	Ac-TSVITELSNKENKANQTDAKVKLIKQELDKYKN-NH2

[표 2o]

T No.	Sequence
882	YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFMG-NH2
883	Ac-NEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
884	Biotin-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL-NH2
885	Biotin-PLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLH-NH2
886	Biotin-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
887	Biotin-DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGK-NH2
888	Biotin-VYPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
889	Biotin-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
890	Ac-VYPSDEFDASISQVQEEIQQALAFIRKADELLEQV-NH2
891	Ac-NYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
892	Ac-NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
893	Ac-INNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
894	Ac-EINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
895	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFN-NH2
896	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNI-NH2
897	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNIT-NH2
898	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITN-NH2
899	Ac-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGK-NH2
900	Ac-NYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFN-NH2
901	Ac-NNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNI-NH2
905	Ac-KCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPD-NH2
906	Ac-RAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPD-NH2
907	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIAAADELLENV-NH2
909	Ac-YDASISQVNEEINQALAYIRKADELL-NH2
910	Ac-M-Nle-WMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
911	Ac-KNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQI-NH2
912	Ac-VTEKIQMASDNINDLIQSGVNTRLLTIQSHVQNYI-NH2
913	QNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
914	Ac-QNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
915	LWNWF-NH2
916	ELLELDKWASLWNWF-NH2
917	EKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
918	SLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
919	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNW
920	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWN
921	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLW
922	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASL
923	TSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
924	SLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
925	LIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
926	IHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
940	Ac-AAVALLPAVLLALLAPSELEIKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAK-NH2
941	Ac-AAVALLPAVLLALLAPCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCP-NH2
942	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNNNIERDWEIMWTMNNWIQ-NH2
944	VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
945	Ac-LMQLARQLMQLARQMKQLADSLMQLARQVSRLESA-NH2
946	Ac-WMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELL-NH2
947	Ac-MEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
948	Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
949	Ac-MEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2

[표 2p]

T No.	Sequence
950	Biotin-W-Nle-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
951	Ac-YLEYDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
952	Ac-IKQFINIMWQEVGKAMYA-NH2
953	Ac-IRKSDELL-NH2
954	Decanoyl-IRKSDELL-NH2
955	Acetyl-Aca-Aca-IRKSDELL-NH2
956	Ac-YDASISQV-NH2
957	Ac-NEKINQSL-NH2
958	Ac-SISQVNEEINQALAYIRKADELL-NH2
959	Ac-QVNEEINQALAYIRKADELL-NH2
960	Ac-EEINQALAYIRKADELL-NH
961	Ac-NQALAYIRKADELL-NH2
962	Ac-LAYIRKADELL-NH2
963	FDASISQVNEKINQALAFIRKSDELL-NH2
964	Ac-W-Nle-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
965	Ac-ASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDS-NH2
967	Ac-WLEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEL-NH2
968	Ac-YVKGEPIINFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSL-NH2
969	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQSLAYIRKADELLHNV-NH2
970	Ac-YDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
971	Ac-YDASISQVNEEINQALAYIRKADELLE-NH2
972	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKAAELLHNV-NH2
973	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKALELLHNV-NH2
974	Decanoyl-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
975	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQLLAYIRKLDELLENV-NH2
976	Ac-DEYDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
977	Ac-SNDQGSGYAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKTNT-NH2
978	Ac-ESTQKAFDGITNKVNSVIEKTNTQFEAVGKEFGNLEKR-NH2
979	Ac-DGITNKVNSVIEKTNTQFEAVGKEFGNLEKRLENLNK-NH2
980	Ac-DSNVKNLYDKVRSQLRDNVKELGNGAFEFYHK-NH2
981	Ac-RDNVKELGNGAFEFYHKADDEALNSVKNGTYDYPKY-NH2
982	Ac-EFYHKADDEALNSVKNGTYDYPKY-NH2
983	Ac-AAVALLPAVLLALLAPAADKESTQKAFDGITNKVNS-NH2
984	Ac-AAVALLPAVLLALLAPAADSNVKNLYDKVRSQLRDN-NH2
985	Ac-KESTQKAFDGITNKVNSV-NH2
986	Ac-EKTNTQFEAVGKEFGNLER-NH2
987	Ac-RLENLNKRVEDGFLDVWTYNAELLVALENE-NH2
988	Ac-SNVKNLYDKVRSQLRDN-NH2
989	Ac-WMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEL-NH2
990	Ac-WMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQE-NH2
991	Ac-MEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEL-NH2
992	Ac-MEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQE-NH2
993	Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLE-NH2
994	Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELL-NH2
995	Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEL-NH2
996	Ac-YTKFIYTLLEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
997	Ac-YMKQLADSLIMQLARQVSRLESA-NH2
998	Ac-YLMQLARQMKQLADSLIMQLARQVSRLESA-NH2
999	Ac-YQEWERKVDFLEENITALLEEAQIQQEKNMYELQKL-NH2
1000	Ac-WMAWAAAANNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEEEL-NH2

[표 2q]

T. No.	Sequence
1001	Ac-YASLIAALIEESQNQQEKNEQELLELAKWAALWAWF-NH2
1002	[Ac-EWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEGGC-NH2]dimer
1003	Ac-YDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKLDSIGNWH-NH2
1004	Biotinyl-IDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKLDSIGNWH-NH2
1005	Ac-YTSLI-OH
1006	Fmoc-HSLIEE-OH
1007	Fmoc-SQNQQEK-OH
1008	Fmoc-NEQELLEL-OH
1009	Fmoc-DKWASL-OH
1010	Fmoc-WNWF-OH
1011	Ac-AKTLERTWDTLNHLLFISSALYKLNLKSVAQITLSI-NH2
1012	Ac-NITLQAKIKQFINMWQEVGKAMYA-NH2
1013	Ac-LENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDN-NH2
1014	Ac-LENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNVKELGNG-NH2
1015	Ac-TLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNVKELGNGAFEF-NH2

[표 2r]

T No.	Sequence
1016	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKLDSIGNWH-NH2
1021	Biotinyl-SISQVNEEINQALAYIRKADELL-NH2
1022	Biotinyl-SISQVNEEINQSLAYIRKSDELL-NH2
1023	Ac-SISQVNEEINQSLAYIRKSDELL-NH2
1024	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIEKSNQELDSIGNWE-NH2
1025	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQELDSIGNWH-NH2
1026	Ac-IDISIELNKAKSDLEEAKEWIKKANQKLDSIGNWH-NH2
1027	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIKKANQKLDSIGNWH-NH2
1028	Ac-IDISIELNKAKSDLEEAKEWIKKSNQKLDSIGNWH-NH2
1029	Biotinyl-NSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKL-NH2
1030	Biotinyl-ALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKLDSI-NH2
1031	desAminoTyrosine-NSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKL-NH2
1032	desAminoTyrosine-ALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIKKSNQKLDSI-NH2
1033	Ac-YDASISQVNEEINQALAFIRKADEL-NH2
1034	Ac-YDASISQVNEEINQSLAYIRKADELL-NH2
1035	Biotinyl-YDASISQVNEEINQALAYIRKADELL-NH2
1036	Biotinyl-YDASISQVNEEINQSLAFIRKSDELL-NH2
1037	Ac-YDASISQVNEEINQSLAFIRKSDELL-NH2
1038	Ac-WLEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEL-NH2
1039	Biotinyl-IDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSIGNWH-NH2
1044	Ac-YESTQKAFDGITNKVNSVIEKTNTQFEAVGKEFGNLEKR-NH2
1045	Biotin-DEYDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1046	Ac-MEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELL-NH2
1047	Ac-WQEWEQKVRYLEANISQSLEQAQIQQEKNMYEL-NH2
1048	Ac-WQEWEQKVRYLEANISQSLEQAQIQQEKNEYEL-NH2
1049	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYEL-NH2
1050	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNMYEL-NH2
1051	Ac-WQEWEQKVRYLEANISQSLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1052	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1053	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNMYELQKL-NH2
1054	Ac-IDISIELNKAKSDLEESKEWIEKSNQKLDSIGNWH-NH2
1055	Ac-EFGNLEKRLENLNKRVEDGFLDVWTYNAELLVALENE-NH2
1056	Ac-EDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQL-NH2
1057	Ac-SISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1058	desaminoTyr-SISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1059	Ac-SISQVNEKINQSLAYIRKSDELL-NH2
1060	Ac-QQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTKNLQARVTAIEKYLKDQ-NH2
1061	YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFC
1062	Ac-FDASISQVNEKINQSLAYIRKSDELL-NH2
1063	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWA
1064	Indole-3-acetyl-DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1065	Indole-3-acetyl-DEFDESISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1066	Indole-3-acetyl-DEFDESISQVNEKIEQSLAFIRKSDELL-NH2
1067	Indole-3-acetyl-DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1068	Indole-3-acetyl-DEFDESISQVNEKIEESLQFIRKSDELL-NH2
1069	Indole-3-acetyl-GGGGGDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1070	2-Napthoyl-DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1071	desNitroTyr-DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1072	Biotin-ALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSNQKLDSI-NH2
1073	Ac-YDASISQVNEKINQALAYIRKADELLHKVNAGKST-NH2

[표 2s]

T. No.	Sequence
1074	Ac-VYPSDEYDASISQVNEKINQALAYIRKADELLHNV-NH2
1075	Ac-VYPSDEYDASISQVNEKINQSLAYIRKSDELLHNV-NH2
1076	Ac-WGWGYGYG-NH2
1077	Ac-YGWGWGWGF-NH2
1078	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALQEQAQIQAEKAEYELQKL-NH2
1079	Ac-WQEWEQKVRYLEAEITALQEEAQIQAEKAEYELQKL-NH2
1081	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWAS
1082	Ac-VWPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
1083	Ac-SKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWTSDWGV-NH2
1084	Ac-LSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWTSDWG-NH2
1085	Ac-DLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWTSDW-NH2
1086	Ac-EDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWTSD-NH2
1087	Ac-IEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWTS-NH2
1088	Ac-GIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWWT-NH2
1089	Ac-IGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKWW-NH2
1090	2-Napthoyl-PSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVN-NH2
1091	Ac-VYPSDEYDASISQVNEKINQALAYIRKADELLENV-NH2
1092	Ac-VYPSDEFDASISQVNEKINQALAFIRKADELLENV-NH2
1093	Ac-VYPSDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELLENV-NH2
1094	Biotinyl-YDASISQVNEKINQSLAFIRESDELL-NH2
1095	Ac-AIGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGKW-NH2
1096	Ac-AAIGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGGK-NH2
1097	Ac-DAAIGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLGG-NH2
1098	Ac-PDAAIGIEDLSKNISEQIDQIKKDEQKEGTGWGLG-NH2
1099	Ac-NITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTGWRQWI-NH2
1100	Ac-KNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTGWRQW-NH2
1101	Ac-TKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTGWRQ-NH2
1102	Ac-WTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTGWR-NH2
1103	Ac-DWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTGW-NH2
1104	Ac-HDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWTG-NH2
1105	Ac-PHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWWT-NH2
1106	Ac-EPHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNWW-NH2
1107	Ac-IEPHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDNW-NH2
1108	Ac-AIEPHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDNDN-NH2
1109	Ac-AAIEPHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDND-NH2
1110	Ac-DAAIEPHDWTKNITDKIDQIIHDFVDKTLPDQGDN-NH2
1111	Ac-LSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFF-NH2
1112	Ac-GLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIF-NH2
1113	Ac-VGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPI-NH2
1114	Ac-FVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLP-NH2
1115	Ac-WFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLL-NH2
1116	Ac-QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPL-NH2
1117	Ac-VQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLP-NH2
1118	Ac-FVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFL-NH2
1119	Ac-PFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPF-NH2
1120	Ac-VPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSP-NH2
1121	Ac-LVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILS-NH2
1122	H-NHTTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKW-OH
1123	H-QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-OH
1124	Ac-VYPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIREADELLENV-NH2

[표 2t]

T No.	Sequence
1125	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAYIREADELLENV-NH2
1126	Ac-DEFDASISQVNEKINQSLAYIREADELL-NH2
1127	Ac-NEQELLELDKWASLWNWFGGGGDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1128	Ac-LELDKWASLWNWFGGGGDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1129	2-Naphthoyl-EGEGEGEGDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1130	Ac-ASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDV-NH2
1131	2-Naphthoyl-GDEEDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1132	2-Naphthoyl-GDEEDASESQVNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1133	2-Naphthoyl-GDEEDASESQQNEKINQSLAFIRKSDELL-NH2
1134	2-Naphthoyl-GDEEDASESQQNEKQNQSLAFIRKSDELL-NH2
1135	2-Naphthoyl-GDEEDASESQQNEKQNQSEAFIRKSDELL-NH2
1136	Ac-WGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1137	Ac-YTSLGGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLGGWNWF-NH2
1138	Ac-YTSLIHSLGGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLGGWASLWNWF-NH2
1139	2-Naphthoyl-GDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1140	2-Naphthoyl-GDEEDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1141	2-Naphthoyl-GDEEDESISQVQEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1142	2-Naphthoyl-GDEEDESISQVQEKIEESLLFIRKSDELL-NH2
1143	Biotin-GDEYDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1144	2-Naphthoyl-GDEYDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1145	Ac-YTSLIHSLIDEQEKIEELAFIRKSDELLELDKWNWF-NH2
1146	VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1147	Ac-NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGSKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
1148	GGGVYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1149	Ac-NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGEKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
1150	Ac-PTRVNYILIGVLVLAbuEVTGVRADVHLL-NH2
1151	Ac-PTRVNYILIGVLVLAbuEVTGVRADVHLLEQPGNLW-NH2
1152	Ac-PEKTPLLPTRVNYILIGVLVLAbuEVTGVRADVHLL-NH2
1153	AibaGGGVYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1155	Ac-YTSLIHSLGGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1156	Ac-YTSLGGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1157	Ac-DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLGGWASLWNWF-NH2
1158	Ac-DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLGGWNWF-NH2
1159	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKASLWNWF-NH2
1160	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKSLWNWF-NH2
1161	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKLWNWF-NH2
1162	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWNWF-NH2
1163	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKASLWNWF-NH2
1164	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKSLWNWF-NH2
1165	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKLWNWF-NH2
1166	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWNWF-NH2
1167	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWN-NH2
1168	Ac-MTWMEWDREINNYTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASL-NH2
1169	(Pyr)HWSY(2-napthyl-D-Ala)LRPG-NH2
1170	Ac-WNWFDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLWNWF-NH2
1171	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKYASLYNYF-NH2
1172	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKYAYLYNYF-NH2
1173	2-Naphthoyl-AcaAcaAcaDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLAcaAcaAcaW-NH2
1174	2-Naphthoyl-AcaAcaAcaGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLGAcaAcaAcaW-NH2
1175	2-Naphthoyl-GDEFDESISQVNEKIEESLAFIRESDELL-NH2

[표 2u]

T. No.	Sequence
1176	2-Naphthoyl-GDEFDESISQVNEKIEESLAFIEESDELL-NH2
1177	Ac-WQEWEQKVNYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1178	Ac-WQEWEQKVDYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1179	Ac-WQEWEQKVRWLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1180	Ac-WQEWEKQVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1181	Ac-WQEWEHQVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1182	Ac-WQEWEHKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1183	Ac-WQEWDREVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1184	Ac-WQEWEREVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1185	Ac-WQEWERQVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1186	Ac-WQEWEQKVKYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1187	Ac-WQEWEQKVRFLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1188	Ac-VNalPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1189	Ac-VNalPSDENalDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1190	Ac-VNalPSDEYDASISQVNEEINQALANalIRKADELLENV-NH2
1191	Ac-VYPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIREADELLFNFF-NH2
1192	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLFNFF-NH2
1193	Ac-YTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1194	Ac-YTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1195	Ac-YTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWASLWEWF-NH2
1196	Ac-YTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQELDEWASLWEWF-NH2
1197	Ac-YTSLITALLEEAQIQQEKNEYELQELDEWASLWEWF-NH2
1198	Naphthoyl-Aua-Aua-Aua-TALLEQAQIQQEKNEYELQKLAua-Aua-Aua-W-NH2
1199	Ac-WAAWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1200	Ac-WQEAAQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1201	Ac-WQEWAAKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1202	Ac-WQAAEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1203	Ac-WQEWEAAVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1204	Ac-WQEWEQAARYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1205	Ac-WQEWEQKAAYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1206	Ac-WQEWEQKVAALEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKL-NH2
1207	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKLGGGGWASLWNF-NH2
1208	2-Naphthoyl-GDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELT-NH2
1209	2-Naphthoyl-GDEFDASISQVNEKINQSLAFTRKSDELT-NH2
1210	2-Naphthoyl-GDEFDASISQVNEKTNQSLAFTRKSDELT-NH2
1211	2-Naphthoyl-GDEFDASISQTNEKTNQSLAFTRKSDELT-NH2
1212	2-Naphthoyl-GDEFDASTSQTNEKTNQSLAFTRKSDELT-NH2
1213	2-Naphthoyl-GDEYDASTSQTNEKTNQSLAFTRKSDELT-NH2
1214	2-Naphthoyl-GDEFDEEISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1215	2-Naphthoyl-GDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELA-NH2
1216	2-Naphthoyl-GDEFDASASQANEKANQSLAFARKSDELA-NH2
1217	2-Naphthoyl-GDEFDESISQVNEKIEESLAFTRKSDELL-NH2
1218	2-Naphthoyl-GDEFDESISQVNEKTEESLAFIRKSDELL-NH2
1219	2-Naphthoyl-GDEFDESISQTNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1220	2-Naphthoyl-GDEFDESTSQVNEKIEESLAFIRKSDELL-NH2
1221	Ac-WNWFDEFDESTSQVNEKIEESLAFIRKSDELLWNWF-NH2
1222	Ac-WNWFDEFDESTSQTNEKIEESLAFIRKSDELLWNWF-NH2
1223	Ac-WNWFDEFDESTSQTNEKTEESLAFIRKSDELLWNWF-NH2
1224	Ac-LQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVALNH2
1225	Ac-YTNLITLLEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWSWF-NH2

[표 2v]

T No.	Sequence
1226	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1227	Ac-NNMTWQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1230	Ac-WNWFIEESDELLWNWF-NH2
1231	2-Naphthoyl-GFIEESDELLW-NH2
1232	Ac-WFIEESDELLW-NH2
1233	2-Naphthoyl-GFNFFIEESDELLFNFF-NH2
1234	2-Naphthoyl-GESDELW-NH2
1235	Ac-WNWFGDEFDESISQVQEEIEESLAFIEESDELLGGWNWF-NH2
1236	Ac-WNWFIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1237	Ac-YTSLITALLEQAQIQQEENEYELQELDEWASLWEWF-NH2
1238	Ac-YTSLIHSLGGDEFDESISQVNEEIEESLAFIEESDELLGGWASLWNWF-NH2
1239	2-Naphthoyl-GDEFDESISQVQEEIEESLAFIEESDELL-NH2
1240	H-QARQLLSSIMQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-OH
1241	Ac-CPKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR-NH2
1242	Ac-GLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSC-NH2
1243	Ac-LNFLGGT-NH2
1244	Ac-LDSWWTSLNFLGGT-NH2
1245	Ac-ILTIPQSLDSWWTSLNFLGGT-NH2
1246	Ac-GFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGT-NH2
1247	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1248	Ac-WNWFITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1249	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1250	Ac-WQEWEQKVRYLEANITALLEQAQIQQEKIEYELQKL-NH2
1251	Ac-WQEWEQKVRYLEAQITALLEQAQIQQEKIEYELQKL-NH2
1252	Ac-KENKANGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQS-NH2
1253	Ac-NIKENKANGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLM-NH2
1254	(FS)-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1255	2-Naphthoyl-GWNWFAcaDEFDESISQVQEEIEESLAFIEESDELLAcaWNWF-NH2
1256	Ac-WNWFGDEFDESISQVNEKIEESLAFIEESDELLGWNWF-NH2
1257	Ac-WNWFGDEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELLGWNWF-NH2
1258	Ac-WNWF-Aca-DEFDESISQVNEKIEESLAFIRKSDELL-Aca-WNWF-NH2
1259	Ac-WNWF-Aca-DEFDESISQVNEKIEESLAFIEESDELL-Aca-WNWF-NH2
1260	Ac-EESQNQQEKNEQELLELDKWA-NH2
1261	EESQNQQEKNEQELLELDKWA
1262	Ac-CGTTDRSGAPTYSWGANDTDVFVLNNTRPPLGNWFG-NH2
1263	Ac-GVEHRLEAACNWTRGERADLEDRDRSELSP-NH2
1264	Ac-CVREGNASRAWVAVTPTVATRDGKLPT-NH2
1265	Ac-CFSPRHHWTTQDANASIYPG-NH2
1266	Ac-LQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKQMCPSLDVDS-NH2
1267	Ac-WQEWDREISNYTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWASLWEWF-NH2
1268	Ac-CWQEWDREISNYTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWASLWEWFC-NH2
1269	Ac-WQEWDREISNYTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWEWF-NH2
1270	Ac-CWQEWDREISNYTSLITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWEWFC-NH2
1271	Ac-GQNSQSPTSNHSPTSAPPTAPGYRWA-NH2
1272	Ac-PGSSTTSTGPARTALTTAQGTSLYPSA-NH2
1273	Ac-PGSSTTSTGPARTALTTAQGTSLYPSAAATKPSDGNATA-NH2
1275	Ac-WQEWDREITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1276	Ac-WQEWDREITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWASLWEWF-NH2
1277	Ac-WQEWDREITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWEWF-NH2
1278	Ac-WQEWEREITALLEQAQIQQEKIEYELQKLDEWEWF-NH2

[표 2w]

T No.	Sequence
1279	Ac-WQEWEREITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWEWF-NH2
1280	Ac-WQEWEREITALLEQAQIQQEKIEYELQKLDEWEWF-NH2
1281	Ac-WQEWEITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDEWEWF-NH2
1282	Ac-WQEWEITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWEWF-NH2
1283	Ac-WQEWEITALLEQAQIQQEKIEYELQKLDEWEWF-NH2
1284	Ac-WQEWEITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEWF-NH2
1285	Ac-WQEWDREIDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWEWF-NH2
1286	Ac-WQEWEREIDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWEWF-NH2
1287	Ac-WQEWEIDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWEWF-NH2
1288	Ac-WQEWDREIDEYDASISQVNEEINQALAYIREADELWEWF-NH2
1289	Ac-WQEWEREIDEYDASISQVNEEINQALAYIREADELWEWF-NH2
1290	Ac-WQEWEIDEYDASISQVNEEINQALAYIREADELWEWF-NH2
1291	Ac-WQEWDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWEWF-NH2
1292	Ac-WQEWDEYDASISQVNEEINQALAYIREADELWEWF-NH2
1293	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEWF-NH2
1294	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWASLWEWF-NH2
1295	Ac-WQEWEITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWASLWEWF-NH2
1296	-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1299	Ac-WYYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENVWNWF-NH2
1300	YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1301	Ac-WQEWDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWAWF-NH2
1302	Ac-WQAWDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWAWF-NH2
1303	Ac-WQAWDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELWEWF-NH2
1304	Biotin-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL-NH2
1305	Biotin-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAF-NH2
1306	Biotin-QVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST-NH2
1307	Ac-WMEWDREI-NH2
1308	Ac-WQEWEQKI-NH2
1309	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIKWASLWEWF-NH2
1310	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWASLWEWF-NH2
1311	Ac-WQEWEREISAYTSLITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEWF-NH2
1312	Ac-WQEWEREISAYTSLITALLEQAQIQQEKIEYELQKEWEWF-NH2
1313	Ac-WQEWEREISAYTSLITALLEQAQIQQEKIEYELQKEWEW-NH2
1314	Ac-WQEWEREISAYTSLITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEW-NH2
1315	Ac-FNLSDHSESKQKKFQLMKKHVNKIGVDSDPKGSWLR-NH2
1316	Ac-DHSESKQKKFQLMKKHVNKIGVDSDPKGSWLRGIF-NH2
1317	Ac-WSVKQANLTTSLLGDLLDDVTSRHAVLQNRA-NH2
1318	Biotin-WMEWDREI-NH2
1319	Biotin-NNMTWMEWDREINNYTSL-NH2
1320	Ac-GAASLTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLL-NH2
1321	Ac-ASLTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQL-NH2
1322	Ac-VSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPINFYDPLVF-NH2
1323	Ac-QHWSYGLRPG-NH2
1324	Ac-WQEWEQKIQHWSYGLRPGWASLWEWF-NH2
1325	Ac-WQEWEQKIQHWSYGLRPGWEWF-NH2
1326	Ac-WNWFQHWSYGLRPGWNWF-NH2
1327	Ac-FNFFQHWSYGLRPGFNFF-NH2
1328	Ac-GAGAQHWSYGLRPGAGAG-NH2
1329	PLLVLQAGFLLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGT
1330	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKEYELQKLAKWASLWEWF-NH2

[표 2x]

T No.	Sequence
1331	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLAEWASLWEWF-NH2
1332	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWASLWEWF-NH2
1333	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWASLWAWF-NH2
1334	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAKWASLWAWF-NH2
1335	Ac-TNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNK-NH2
1336	Ac-KAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQS-NH2
1337	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWEWF-NH2
1338	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELQKLIEWEWF-NH2
1339	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLDKWEWF-NH2
1340	Ac-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAF-NH2
1341	Fluor--VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1342	Fluor-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1344	Ac-SGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL-NH2
1345	Ac-QQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
1346	Ac-SGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
1347	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWASLWAWF-NH2
1348	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWASLWAW-NH2
1349	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWASLWAW-NH2
1350	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWAGLWAWF-NH2
1351	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWAGLWAW-NH2
1352	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWAGLWAW-NH2
1353	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWAGLWEWF-NH2
1354	Ac-WQEWQHWSYGLRPGWEWF-NH2
1355	Ac-WQAWQHWSYGLRPGWAWF-NH2
1356	Biotinyl-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1357	WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF
1358	WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEWF
1361	Ac-AGSTMGARSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQ-NH2
1362	Ac-AGSAMGAASLTLSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQ-NH2
1363	Ac-AGSAMGAASTALTAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQ-NH2
1364	Ac-ALTAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGT-NH2
1365	Ac-TLSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGT-NH2
1366	Ac-TLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGI-NH2
1367	Ac-WQAWIEYEAELSQVKEKIEQSLAYIREADELWAWF-NH2
1368	Ac-WQAWIEYEASLSQAKEKIEESKAYIREADELWAWF-NH2
1369	Ac-WQAWIEYERLLVQAKLKIAIAKLYIAKELLEWAWF-NH2
1370	Ac-WQAWIEYERLLVQVKLKIAIALLYIAKELLEWAWF-NH2
1371	Ac-WQAWIELERLLVQVKLKLAIAKLEIAKELLEWAWF-NH2
1372	Ac-GEWTYDDATKTFTVTEGGH-NH2
1373	Ac-WQEWEQKIGEWTYDDATKTFTVTEGGHWASLWEWF-NH2
1374	Ac-GEWTYDDATKTFTVTE-NH2
1375	Ac-WQEWEQKIGEWTYDDATKTFTVTEWASLWEWF-NH2
1376	Ac-MHRFDYRT-NH2
1377	Ac-WQEWEQKIMHRFDYRTWASLWEWF-NH2
1378	Ac-MHRFNWSTGGG-NH2
1379	Ac-WQEWEQKIMHRFNWSTGGGWASLWEWF-NH2
1380	Ac-MHRFNWST-NH2
1381	Ac-WQEWEQKIMHRFNWSTWASLWEWF-NH2
1382	Ac-LLVPLARIMTMSSVHGGG-NH2
1383	Ac-WQEWEQKLLVPLARIMTMSSVHGGGWASLWEWF-NH2

[표 2y]

T No.	Sequence
1331	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKEYELQKLAEWASLWEWF-NH2
1332	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWASLWEWF-NH2
1333	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWASLWAWF-NH2
1334	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAKWASLWAWF-NH2
1335	Ac-TNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNK-NH2
1336	Ac-KAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQS-NH2
1337	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWEWF-NH2
1338	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELQKLIEWEWF-NH2
1339	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLDKWEWF-NH2
1340	Ac-YDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAF-NH2
1341	Fluor--VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1342	Fluor-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1344	Ac-SGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL-NH2
1345	Ac-QQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
1346	Ac-SGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ-NH2
1347	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWASLWAWF-NH2
1348	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWASLWAW-NH2
1349	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWASLWAW-NH2
1350	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWAGLWAWF-NH2
1351	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAEWAGLWAW-NH2
1352	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLAEWAGLWAW-NH2
1353	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWAGLWEWF-NH2
1354	Ac-WQEWQHWSYGLRPGWEWF-NH2
1355	Ac-WQAWQHWSYGLRPGWAWF-NH2
1356	Biotinyl-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1357	WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF
1358	WQEWEQKITALLEQAQIQQEKIEYELQKLIEWEWF
1361	Ac-AGSTMGARSMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQ-NH2
1362	Ac-AGSAMGAASLTLSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQ-NH2
1363	Ac-AGSAMGAASTALTAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQ-NH2
1364	Ac-ALTAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGT-NH2
1365	Ac-TLSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGT-NH2
1366	Ac-TLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGI-NH2
1367	Ac-WQAWIEYEAELSQVKEKIEQSLAYIREADELWAWF-NH2
1368	Ac-WQAWIEYEASLSQAKEKIEESKAYIREADELWAWF-NH2
1369	Ac-WQAWIEYERLLVQAKLKIAIAKLYIAKELLEWAWF-NH2
1370	Ac-WQAWIEYERLLVQVKLKIAIALLYIAKELLEWAWF-NH2
1371	Ac-WQAWIELERLLVQVKLKLAIAKLEIAKELLEWAWF-NH2
1372	Ac-GEWTYDDATKTFTVTEGGH-NH2
1373	Ac-WQEWEQKIGEWTYDDATKTFTVTEGGHWASLWEWF-NH2
1374	Ac-GEWTYDDATKTFTVTE-NH2
1375	Ac-WQEWEQKIGEWTYDDATKTFTVTEWASLWEWF-NH2
1376	Ac-MHRFDYRT-NH2
1377	Ac-WQEWEQKIMHRFDYRTWASLWEWF-NH2
1378	Ac-MHRFNWSTGGG-NH2
1379	Ac-WQEWEQKIMHRFNWSTGGGWASLWEWF-NH2
1380	Ac-MHRFNWST-NH2
1381	Ac-WQEWEQKIMHRFNWSTWASLWEWF-NH2
1382	Ac-LLVPLARIMTMSSVHGGG-NH2
1383	Ac-WQEWEQKILLVPLARIMTMSSVHGGGWASLWEWF-NH2

[표 2z]

T No.	Sequence
1384	Ac-LLVPLARIMTMSSVH-NH2
1385	Ac-WQEWEQKLLVPLARIMTMSSVHWASLWEWF-NH2
1386	TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK
1387	Ac-TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK-NH2
1388	Ac-TALLEQAQIQQEKIEYELQKLIE-NH2
1389	TALLEQAQIQQEKIEYELQKLIE
1390	Ac-QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERY-NH2
1391	Rhod-QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERY-NH2
1392	Ac-GAASLTLSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEML-NH2
1393	Ac-GSAMGAASLTLSAQSRTLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEML-NH2
1394	Ac-PALSTGLIHLHQNIVDVQFLFGVGSSIASWAIKWEY-NH2
1395	Ac-PALSTGLIHLHQNIVDVQFLYGVGSSIASWAIK-NH2
1396	Ac-LSTTQWQVLPUSFTTLPALSTGLIHLHQNIVDVQY-NH2
1397	Ac-FRKFPEATFSRUGSGPRITPRUMVDFPFRLWHY-NH2
1398	Ac-DFPFRLWHFPUTINYTIFKVRLFVGGVEHRLEAAUNWTR-NH2
1399	Ac-YVGGVEHRLEAAUNWTRGERUDLEDRDRSELSPL-NH2
1400	MVYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV
1402	Ac-GPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGG-NH2
1403	Ac-LGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLG-NH2
1404	Ac-FLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFL-NH2
1405	Ac-YTNTIYTLLEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1406	YTNTIYTLLEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF
1407	Ac-YTGIIYNLLEESQNQQEKNEQELLELDKWANLWNWF-NH2
1408	YTGIIYNLLEESQNQQEKNEQELLELDKWANLWNWF
1409	Ac-YTSLIYSLLEKSQIQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1410	YTSLIYSLLEKSQIQQEKNEQELLELDKWASLWNWF
1411	Ac-EKSQIQQEKNEQELLELDKWA-NH2
1412	EKSQIQQEKNEQELLELDKWA
1413	Ac-EQAQIQQEKNEYELQKLDKWA-NH2
1414	EQAQIQQEKNEYELQKLDKWA
1415	Ac-YTXLIHSLIXESQNQQXKNEQELXELDKWASLWNWF-NH2
1416	Ac-YTXLIHSLIXESQNQQXKNEQELXELD-NH2
1417	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELD-NH2
1418	Ac-WQEWEXKITALLXQAQIQQXKNEYELXKLDKWASLWEWF-NH2
1419	Ac-XKITALLXQAQIQQXKNEYELXKLDKWASLWEWF-NH2
1420	Ac-WQEWEXKITALLXQAQIQQXKNEYELXKLD-NH2
1421	Ac-WEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLD-NH2
1422	Ac-WEXKITALLXQAQIQQXKNEYELXKLD-NH2
1423	Ac-XKITALLXQAQIQQXKNEYELXKLD-NH2
1425	Ac-QKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLD-NH2
1426	Ac-QKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1427	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLD-NH2
1428	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLEN-OH
1429	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLE-OH
1430	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELL-OH
1431	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADEL-OH
1432	YPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1433	PSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1434	SDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1435	DEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2

[표 2aa]

T No.	Sequence
1436	Ac-VYPSDEYDASISQVDEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1437	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEIDQALAYIRKADELLENV-NH2
1438	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLEDV-NH2
1439	Ac-VYPSDEYDASISQVDEEIDQALAYIRKADELLENV-NH2
1440	Ac-LLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP-NH2
1441	Ac-LSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPI-NH2
1442	Ac-STNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIV-NH2
1443	Ac-TNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVN-NH2
1444	Ac-NKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNK-NH2
1445	Ac-KAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQ-NH2
1446	Ac-AVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQS-NH2
1447	Ac-VVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSU-NH2
1448	Ac-VSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUS-NH2
1449	Ac-SLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSI-NH2
1450	Ac-LSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSIS-NH2
1451	Ac-SNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISN-NH2
1452	Ac-NGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNI-NH2
1453	Ac-GVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIE-NH2
1454	Ac-VSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIET-NH2
1455	Ac-SVLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETV-NH2
1456	Ac-VLTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVI-NH2
1457	Ac-LTSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIE-NH2
1458	Ac-TSKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEF-NH2
1459	Ac-SKVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQ-NH2
1460	Ac-KVLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQ-NH2
1461	Ac-VLDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQK-NH2
1462	Ac-LDLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKN-NH2
1463	Ac-DLKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNN-NH2
1464	Ac-LKNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNR-NH2
1465	Ac-KNYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRL-NH2
1466	Ac-NYIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRLL-NH2
1467	Ac-YIDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRLLE-NH2
1468	Ac-IDKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRLLEI-NH2
1469	Ac-DKQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRLLEIT-NH2
1470	Ac-KQLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRLLEITR-NH2
1471	Ac-QLLPIVNKQSUSISNIETVIEFQQKNNRLLEITRE-NH2
1472	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALA
1473	QVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1474	VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV
1475	Ac-DEYDASISQVNEEINQALAYIREADEL-NH2
1476	Ac-DEYDASISQVNEKNQALAYIREADEL-NH2
1477	Ac-DDECLNSVKNGTYDFPKFEEESKLNRNEIKGVKLS-NH2
1478	Ac-DDE-Abu-LNSVKNGTYDFPKFEEESKLNRNEIKGVKLS-NH2
1479	Ac-YHKCDDECLNSVKNGTFDFPKFEEESKLNRNEIKGVKLSS-NH2
1480	Ac-YHK-Abu-DDE-Abu-LNSVKNGTFDFPKFEEESKLNRNEIKGVKLSS-NH2
1481	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1482	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEYELLELDKWASLWNWF-NH2
1483	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEYELLELDKWASLWNWF-NH2
1484	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEYELLELDKWASLWNWF-NH2
1485	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2

[표 2ab]

T. No.	Sequence
1486	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEYELQKLDKWASLWNWF-NH2
1487	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEQELQKLDKWASLWNWF-NH2
1488	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWEWF-NH2
1489	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEQELLELDKWASLWEWF-NH2
1490	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEYELLELDKWASLWEWF-NH2
1491	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEYELLELDKWASLWEWF-NH2
1492	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1493	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELQKLDKWASLWEWF-NH2
1494	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1495	Ac-YTSLIHSLIEESQIQQEKNEQELQKLDKWASLWEWF-NH2
1496	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWEWF-NH2
1497	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWASLWEWF-NH2
1498	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAKWASLWEWF-NH2
1499	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIKWASLWEWF-NH2
1500	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWAGLWEWF-NH2
1501	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAKWAGLWEWF-NH2
1502	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIKWAGLWEWF-NH2
1503	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWAGLWAWF-NH2
1504	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLAKWAGLWAWF-NH2
1505	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIKWAGLWAWF-NH2
1506	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELQKLDKWEWF-NH2
1507	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELLELDKWEWF-NH2
1508	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELQKLAKWEWF-NH2
1509	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELQKLDEWEWF-NH2
1510	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKGEYELLELAKWEWF-NH2
1511	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELLELDKWEWF-NH2
1512	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELLELIEWASLWEWF-NH2
1513	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELLELIEWAGLWEWF-NH2
1514	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELLELIEWAGLWAWF-NH2
1515	Ac-WQEWEREITALLEQAQIQQEKNEYELQKLIEWASLWEWF-NH2
1516	Ac-WQEWEREIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1517	Ac-WQEWEREIQQEKGEYELQKLIEWEWF-NH2
1518	Ac-WQEWQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1519	Ac-WQEWQAQIQQEKGEYELQKLIEWEWF-NH2

[표 2ac]

1520	PEG-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQRLDEWASLWEWF-NH2
1521	Ac-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQRLDEWASLWEWF-NH2
1522	PEG-YTSLITALLEQAQIQQERNEQELLELDEWASLWEWF-NH2
1523	Ac-YTSLITALLEQAQIQQERNEQELLELDEWASLWEWF-NH2
1526	PEG-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQELDEWASLWEWF-NH2
1527	Ac-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQELDEWASLWEWF-NH2
1528	PEG-YTSLIGSLIEESQIQQERNEQELLELDRWASLWEWF-NH2
1529	PEG-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQRLDRWASLWEWF-NH2
1530	Ac-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQRLDRWASLWEWF-NH2
1531	PEG-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQELDRWASLWEWF-NH2
1532	Ac-GWQEWEQRITALLEQAQIQQERNEYELQELDRWASLWEWF-NH2
1533	PEG-YTSLIGSLIEESQNQQERNEQELLELDRWASLWNWF-NH2
1534	Ac-YTSLIGSLIEESQNQQERNEQELLELDRWASLWNWF-NH2
1538	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEK-OH
1539	NEQELLELDK
1540	WASLWNWF-NH2
1542	Ac-AAAWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1543	Ac-WQEAAAKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1544	Ac-WQEWEQAAAALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1545	Ac-WQEWEQKITAAAEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1546	Ac-WQEWEQKITALLAAAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1547	Ac-WQEWEQKITALLEQAAAAQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1548	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQAAANEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1549	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAAAELQKLDKWASLWEWF-NH2
1550	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYAAAKLDKWASLWEWF-NH2
1551	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQAAAKWASLWEWF-NH2
1552	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDAAASLWEWF-NH
1553	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWAAAAEWF-NH
1554	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWAAA-NH
1556	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLLDKWASLWNWF-NH2
1557	Ac-YTSLIHSLIEESQNQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1558	Ac-ERTLDFHDS-NH2
1559	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWN(W)F-NH2
1563	Ac-YTSLIHSLIEESQN(Q)QEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1564	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQDKWASLWNWF-NH2
1566	Ac-FYEIIMDIEQNNVQGKKGIQQLQKWEDWVGWIGNI-NH2
1567	Ac-INQTIWNHGNITLGEWYNQTKDLQQKFYEIIMDIE-NH2
1568	Ac-WNHGNITLGEWYNQTKDLQQKFYEIIMDIEQNNVQ-NH2
1572	Ac-YTSLIHSLIEESENQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1573	Ac-YTSLIHSLIEESQDQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1574	Ac-YTSLIHSLIEESQNEQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1575	c-YTSLIHSLIEESQNQEEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1576	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKDEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1577	Ac-LGEWYNQTKDLQQKFYEIIMDIEQNNVQGKKGIQQ-NH2
1578	Ac-WYNQTKDLQQKFYEIIMDIEQNNVQGKKGIQQLQK-NH2
1579	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEEELLELDKWASLWNWF-NH2
1580	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWDWF-NH2
1586	Ac-XTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWX-NH2
1588	Ac-YNQTKDLQQKFYEIIMDIEQNNVQGKKGIQQLQKW-NH2
1598	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF
1600	Ac-TLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQAR-NH2
1603	Ac-LQQKFYEIIMDIEQNNVQGKKGIQQLQKWEDWVGW-NH2
1627	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLALDKWASLWNWF-NH2
1628	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLEADKWASLWNWF-NH2

[표 2ad]

1629	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELAKWASLWNWF-NH2
1630	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKAEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1631	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNAQELLELDKWASLWNWF-NH2
1632	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEAELLELDKWASLWNWF-NH2
1634	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEQELQKLDKWASLWEWF-NH2
1635	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKAEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1636	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNAYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1637	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEAELQKLDKWASLWEWF-NH2
1644	Ac-EYDLRRWEK-NH2
1645	Ac-EQELLELDK-NH2
1646	Ac-EYELQKLDK-NH2
1647	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEQELLKLDKWASLWEWF-NH2
1648	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEQELLELDKWASLWEWF-NH2
1649	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNDKWASLWEWF-NH2
1650	Ac-YTSLIHSLIEESQNQAEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1651	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQAKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1652	Ac-YTSLIHSLIEESQNQQEANEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1653	Ac-YTSLIHSLIEESANQQEANEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1654	Ac-YTSLIHSLIEESQAQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1655	Ac-YTSLIHSLIEESQNAQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1656	Ac-YTSLIHALIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1657	Ac-YTSLIHSAIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1658	Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH2
1659	Ac-YTSLIHSLAEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1660	Ac-YTSAIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1661	Ac-YTSLAHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1662	Ac-YTSLIASLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1663	Ac-ATSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1664	Ac-YASLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1665	Ac-YTALIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-NH2
1666	Ac-RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQ-NH2
1667	Ac-HTIDLTDSEMNKLFEKTRRQLREN-NH2
1668	Ac-SEMNKLFEKTRRQLREN -NH2
1669	Ac-VFPSDEADASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
1670	Ac-VFPSDEFAASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
1671	Ac-VFPSDEFDASISAVNEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
1672	Ac-VFPSDEFDASISQANEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
1673	Ac-VFPSDEFDASISQVAEKINQSLAFIRKSDELLHNV-NH2
1674	Ac-WQEWEQKITAALEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1675	Ac-WQEWEQKITALAEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1676	Ac-WQEWEQKITALLEQAAIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1677	Ac-WQEWEQKITALLEQAQAQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1678	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIAQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1679	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQAEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1680	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSAAFIRKSDELLHNV-NH2
1681	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAAIRKSDELLHNV-NH2
1682	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEALHNV-NH2
1683	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELAHNV-NH2
1684	Ac-VFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLANV-NH2
1685	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQAKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH2
1687	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQALDKWASLWEWF-NH2
1688	Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKADKWASLWEWF-NH2

인지하는 바와 같이, 표2에 제시한 펩티드는 본 발명의 범주에 속한다. 전술한 바와 같이, 인헨서 펩티드 서열을 보유하지 않는(즉, 하이브리드 폴리펩티드를 나타내지 않는다) 표2에서 기술한 이들 펩티드는 인헨서 펩티드 서열 및 하이브리드 폴리펩티드를 만들기 위해 이 글에서 밝힌 사항을 고려하여 사용할 수 있다. 또한, 코어 폴리펩티드 및 표2와 도13에서 보인 하이브리드 폴리펩티드의 코어 폴리펩티드는 이 글에서 밝힌 인헨서 펩티드 서열중 임의 하나를 사용하여, 추가의 하이브리드 폴리펩티드를 만들 수 있는데, 이런 하이브리드 폴리펩티드 또한, 본 발명의 범주에 속한다.

표2와 도13에서 제시한 다수의 폴리펩티드는 변형된(예, 차단된) 아미노산, 또는 카르복시 말단이나 d-이성질체 아미노산(괄호안의 잔기로 표시)으로 기술하지만, 표2와 도13에서 기술한 일차 아미노산 서열로 구성된 임의의 폴리펩티드 또한, 본 발명의 일부이다.

표2와 도13에서 보인 코어 폴리펩티드 서열 및 이런 코어 폴리펩티드로 구성된 하이브리드 폴리펩티드는 항-바이러스활성 또는 항-융합성(fusogenic) 활성을 보이거나 또는 꼬인-코일 펩티드 구조에 관여하는 세포내 과정을 조절할 수 있는 능력을 보일 수 있다. 코어 폴리펩티드 서열중에는 개별 바이러스 단백질 서열로부터 유래한 폴리펩티드 서열이 포함된다. 또한, 코어 폴리펩티드 서열에는 아미노산 서열이 한가지이상의 바이러스 단백질 서열에서 유래된 폴리펩티드 서열(HIV-1, HIV-2, SIV-유래된 코어 폴리펩티드)이 포함된다.

또한, 이런 코어 폴리펩티드는 특정 코어 폴리펩티드의 항바이러스 또는 항융합활성(자체적으로 또는 하이브리드 폴리펩티드의 일부로서)이 제거되지 않는 동안 인헨서 폴리펩티드 서열에 대하여 전술한 바와 같이 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 보일 수 있다.

아미노산 결실의 측면에서, 생성된 코어 폴리펩티드는 적어도 4-6개의 아미노산 잔기를 보유하는 것이 바람직하다. 아미노산 삽입의 측면에서, 바람직한 삽입체는 50개정도의 아미노산 잔기, 좀더 바람직하게는 15개정도의 아미노산 잔기를 보유한다. 또한, 코어 폴리펩티드 삽입체는 아미노-또는 카르복시 말단에 삽입되는 것이 바람직하다.

이런 아미노 또는 카르복시-말단 삽입체에는 코어 폴리펩티드가 유래된 내인성 단백질 서열에서 아미노 또는 카르복시 방향의 아미노산 서열로 구성된 삽입체가 포함된다. 가령, 코어 폴리펩티드가 gp41 단백질에서 유래하는 경우, 이런 삽입체는 gp41 코어 폴리펩티드 서열과 인접한 gp41 아미노산 서열로 구성된 아미노 또는 카르복시-말단 삽입체가 된다. 이런 아미노 또는 카르복시 말단 삽입체는 일반적으로, 원 코어 폴리펩티드에서 아미노 또는 카르복시 방향의 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 아미노산 잔기로 구성될 수 있다.

본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 폴리펩티드 검출을 용이하게 하는 추가의 변형을 포함할 수 있다. 가령, 하이브리드 폴리펩티드는 직접 또는 간접적으로 라벨할 수 있다. 펩티드 라벨링 기술을 당업자에게 공지된 것으로, 여기에는 방사성, 형광, 비색 기술이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 간접 라벨링 기술은 당업자에게 공지된 것으로, 여기에는 비오틴/스트렙타비딘 라벨링과 간접적인 항체 라벨링이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명은 또한, 펩티드를 제외한 다른 분자형에 인헨서 폴리펩티드 서열을 결합시키는 것에 관한다. 가령, 인헨서 펩티드 서열은 상기 분자의 약물동력학적 성질을 강화하기 위한 목적으로 핵산 분자(예, DNA 또는RNA) 또는 임의의 소형 유기 분자에 결합시킬 수 있다.

5.2 펩티드의 합성

본 발명의 인헨서, 코어, 하이브리드 폴리펩티드는 당분야에 공지된 기술로 합성하거나 또는 만들 수 있다(Creighton, 1983, Proteins: Structures and Molecular Principles, W.H. Freeman and Co., NY). 하이브리드 폴리펩티드는 통상의 단계적인 액형 또는 고형상 합성, 단편 응축, F-MOC 또는 T-BOC 화학법을 이용하여 만들 수 있다(Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, Williams et al., Eds., 1997, CRC Press, Boca Raton Florida, and references cited therein; Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, Atherton & Sheppard, Eds., 1989, IRL Press, Oxford, England, and references cited therein). 아미노 또는 카르복시-말단 변형 또한, 마찬가지다.

본 발명의 인헨서, 코어, 하이브리드 폴리펩티드는 공지된 기술, 예를 들면, 정상과 역상 고 성능 액체 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 겔 전기영동, 친화성 크로마토그래피, 크기 배제, 침전등으로 정제할 수 있다. 특정 폴리펩티드를 정제하기 위하여 사용되는 실제적인 조건은 부분적으로, 합성 전략 및 순 전하, 소수성, 친수성, 용해성, 안정성등에 따라 달라지는데, 이것은 당업자에게 명백하다.

하이브리드, 인헨서, 코어 폴리펩티드는 또한, 재조합 DNA 기술을 이용하여 만들 수 있다. 여기서, 본 발명의 폴리펩티드를 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 당분야에 통상적인 기술을 가진 자에게 공지된 기술에 따라 합성하고, 클론하고, 발현시킨다(Sambrook, et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Press, NY.).

관심있는 폴리펩티드를 인코드하는 DNA 분절은 당업자에게 일반적으로 공지된 다양한 분자생물학 기술을 이용하여 수득할 수 있다. 가령, 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 사용하여, 관심있는 단백질을 인코드하는 DNA 분절을 만들 수 있다. 대안으로, DNA 단편은 상업적으로 구매할 수 있다.

관심있는 폴리펩티드를 인코드하는 DNA는 대량으로 DNA를 복제할 수 있는 다수의 숙주 벡터계로 재조합하여 가공한다. 이들 벡터는 하이브리드 폴리펩티드를 인코드하는 DNA 서열의 전사 또는 번역을 감독하는 필수 요소를 포함하도록 고안할 수 있다.

사용되는 벡터에는 재조합 박테리오파아지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA에서 유래된 벡터가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 가령, pcDNA3, pBR322, pUC 19/18, pUC 118, 119, 일련의 M13 mp 벡터와 같은 플라스미드 벡터를 사용할 수 있다. 박테리오파아지 벡터에는 λgt10, λgt11, λgt18-23, λZAP/R, 일련의 EMBL 박테리오파아지 벡터가 포함된다. 사용할 수 있는 코스미드에는 pJB8, pCV 103, pCV 107, pCV 108, pTM, pMCS, pNNL, pHSG274, COS202, COS203, pWE15, pWE16, 일련의 샤로미드 9 벡터가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

대안으로, 포진 바이러스, 레트로바이러스, 우두 바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련된 바이러스 또는 소 파필로마 바이러스등과 같은 재조합 바이러스 벡터 또는 담배 모자이크 바이러스와 바쿨로바이러스와 같은 식물 바이러스를 가공할 수 있다.

생물활성 폴리펩티드를 발현시키기 위하여, 단백질을 코딩한 뉴클레오티드 서열은 적당한 발현 벡터, 다시 말하면, 삽입된 코딩 서열의 전사와 번역을 위한 필수 요소를 보유한 벡터로 삽입할 수 잇다. 당업자에게 공지된 방법을 이용하여, 적당한 전사/번역 조절신호와 효과적으로 연관된 하이브리드 폴리펩티드 코딩 서열을 보유한 발현 벡터를 작제할 수 있다. 이런 방법에는 시험관내 재조합 DNA 기술과 합성 기술이 포함된다(Sambrook, et al., 1992, Molecular cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. and Ausubel et al., 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates & Wiley Interscience, N.Y.).

관심있는 하이브리드, 인헨서, 코어 폴리펩티드를 인코드하는 핵산 분자는 다수의 상이한 프로모터/인헨서 요소와 효과적으로 연결시킨다. 단백질 치료요법량의 발현에 가장 적절한 프로모터/인헨서 요소를 선별한다. 이들 벡터의 발현 요는 길이와 특이성에서 차이가 난다. 사용되는 숙주/벡터계에 따라, 다수의 적절한 전사와 번역 요소중 임의의 하나를 사용한다. 프로모터는 관심있는 유전자와 자연적으로 결합하는 프로모터의 형태를 취한다. 대안으로, DNA는 재조합 또는 이종 프로모터, 다시 말하면, 상기 유전자와 자연적으로는 결합하지 않는 프로모터의 조절하에 둔다. 가령, 조직 특이적 프로모터/인헨서 요소는 특이적 세포형에서 전이된 DNA의 발현을 조절하는데 사용할 수 있다.

기술한 조직 특이성을 보이는 전사 조절 영역의 예로는 췌장 포상 세포에서 활동하는 에라스타제 I 유전자 조절 영역(Swift et al., 1984, Cell 38:639-646; Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7:42S-51S); 췌장 베타 세포에서 활동하는 인슐린 유전자 조절 영역(Hanahan, 1985, Nature 315:115-122); 림프세포에서 활동하는 면역글로불린 유전자 조절 영역(Grosschedl et al., 1984, Cell 38:647-658; Adams et al., 1985, Nature 318:533-538; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7:1436-1444); 간에서 활동하는 알부민 유전자 조절 영역(Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1:268-276); 간에서 활동하는 알파-페토프로테인 유전자 조절 영역(Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 235:53-58); 간에서 활동하는 알파-1-안티트립신 유전자 조절 영역(Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1:161-171); 골수세포에서 활동하는 베타-글롭린 유전자 조절 영역(Magram et al., 1985, Nature 315:338-340; Kollias et al., 1986, Cell 46:89-94); 뇌의 희돌기세포에서 활동하는 미엘린 기초 단백질 유전자 조절 영역(Readhead et al., 1987, Cell 48:703-712); 골격근에서 활동하는 미오신 경사슬-2 유전자 조절 영역(Shani, 1985, Nature 314:283-286); 시상하부에서 활동하는 고나도트로핀 방출 호르몬 유전자 조절 영역(Mason et al., 1986, Science 234:1372-1378)이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 포유동물에서 성장하는 바이러스 게놈에서 분리한 프로모터(예, 우두 바이러스 7.5K, SV40, HSV, 아데노바이러스 MLP, MMTV, LTR, CMV 프로모터) 및 재조합 DNA 또는 합성 기술로 만들어진 프로모터를 사용할 수 있다.

일부 경우에, 프로모터 요소는 구조성 또는 유도성 프로모터인데, 이것은 적절한 조건하에서 관심있는 뉴클레오티드 서열을 높은 수준으로 또는 조절하여 발현시키는데 사용할 수 있다. 구조성 프로모터 조절하의 유전자 발현은 유전자 발현을 유도하기 위한 특이적 기질의 존재를 필요로 하지 않고, 모든 세포 성장 조건에서 가능하다. 대조적으로, 유도성 프로모터에 의해 조절되는 유전자의 발현은 유도성 작용제의 존재 또는 부재의 영향을 받게 된다.

또한, 특정 개시 신호는 삽입된 단백질 코딩 서열의 충분한 번역을 위해 필요하다, 이들 신호에는 ATG 개시 코돈과 인접한 서열이 포함된다. 개시 코돈과 인접서열을 비롯한 전체 코딩 서열이 적당한 발현 벡터로 삽입되는 경우, 추가적인 번역 신호는 필요하지 않다. 하지만, 코딩 서열의 일부만 삽입되는 경우, ATG 번역 조절 신호를 비롯한 외인성 번역 조절 신호를 제공해야 한다. 또한, 개시 코돈은 전체 삽입체의 번역을 담보하기 위하여 단백질 코딩 서열의 해독 틀과 일치해야 한다. 이들 외인성 번역 조절 신호와 개시 코돈은 자연적으로 또는 합성하여 구할 수 있다. 발현의 효율은 전사 강화 서열, 인헨서 서열등을 포함시켜 향상시킬 수 있다.

5.3. 본 발명의 인헨서 펩티드 서열, 코어 폴리펩티드, 하이브리드 폴리펩티드의 용도

전술한 바와 같이, 본 발명의 인헨서 펩티드 서열을 사용하여, 코어 폴리펩티드와 인헨서 펩티드 서열의 결합을 통해 하이브리드 폴리펩티드를 만들고 임의의 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 강화할 수 있다. 약물동력학적 성질의 향상은 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질에만 관계한다. 폴리펩티드와 같은 작용제의 약물동력학적 성질을 결정하고 특성화하기 위한 표준 약물동력학적 특성 변수와 방법은 당업자에게 공지된 것이다. 이런 방법은 무-제한적 예는 후술한 실시예에서 제시한다.

본 발명의 인헨서 펩티드 서열은 또한, 인헨서 펩티드 서열이 부착되는 코어 폴리펩티드의 시험관내 또는 탈체 반감기를 증가시키는데 사용할 수 있다. 가령, 인헨서 펩티드 서열은 생성된 하이브리드 폴리펩티드가 세포 배양액, 조직 배양액 또는 환자 샘플(예, 세포 샘플, 조직 샘플 생검물질 또는 체액을 보유한 다른 샘플)에 존재하는 경우, 부착된 코어 폴리펩티드의 반감기를 증가시키는데 사용할 수 있다.

본 발명의 코어 폴리펩티드와 하이브리드 폴리펩티드는 또한, 용해현상을 조절(예, 감소, 저해, 교란, 안정 또는 강화)하기 위한 방법의 일부로서 사용할 수 있다. 가급적, 이런 펩티드는 항융합성 또는 항바이러스 활성을 보인다. 본 발명의 펩티드는 또한, 꼬인-코일 펩티드 상호작용과 관련된 세포내 과정을 조절하는 능력을 보일 수 있다.

특정 구체예에서, 항바이러스 활성을 보이는 본 발명의 하이브리드 폴리펩티드와 코어 폴리펩티드는 바이러스 감염을 감소시키기 위한 방법의 일부로서 사용할 수 있다. 이런 항바이러스 방법은 사람 레트로바이러스, 특히, HIV(사람 면역결핍 바이러스, HIV-1과 HIV-2), 사람 T-림프구 바이러스(HTLV-I과 HTLV-Ⅱ), 비-사람 레트로바이러스(예, 소 백혈증 바이러스, 고양이 육종과 백혈병 바이러스, 유인원 면역결핍 바이러스(SIV), 육종과 백혈병 바이러스 그리고 양 진행성 폐렴 바이러스에 대하여 사용할 수 있다.

본 발명의 항바이러스 방법은 또한, 비-레트로바이러스에 대하여 사용할 수 있는데, 이런 비-레트로바이러스에는 호흡기 합포체성 바이러스(RSV), 개 디스템프 바이러스, 뉴캐슬 질병 바이러스, 사람 파라인플루엔자 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 홍역 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, B형 간염 바이러스, 메이슨-프리절 바이러스가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

전술한 바이러스는 외피 바이러스다. 본 발명의 항바이러스 방법은 비-외피 바이러스에 대하여도 사용할 수 있는데, 이런 비-외피 바이러스에는 폴리 바이러스, A형 간염 바이러스, 엔테로바이러스, 에코바이러스, 콕사키 바이러스, 파포바바이러스(예, 파필로마 바이러스), 파르보바이러스, 아데노바이러스, 레오바이러스가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명의 펩티드를 이용하는 방법을 통해 조절할 수 있는 다른 항융합활성에는 세포 융합을 통한 신경전달물질 교환과 정액-난 융합이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 본 발명의 펩티드를 사용하는 방법을 통해 개선할 수 있는 고인-코일 상호작용과 관련된 세포내 질환에는 박테리아 독소와 관련된 질환이 포함된다.

임의의 코어 폴리펩티드 또는 하이브리드 폴리펩티드의 항융합 또는 항바이러스 활성은 일반적으로 표준 시험관내, 탈체, 동물 모델 분석을 통해 확인할 수 있는데, 이런 분석은 항바이러스 활성의 측면에서, 관심있는 바이러스에 대하여 특이적 또는 부분적으로 특이적이고, 당업자에게 공지된 것이다.

상기 설명은 주로 본 발명의 코어 또는 하이브리드 폴리펩티드의 항바이러스와 항융합-관련된 활성에 관한다. 본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 또한, 코어 폴리펩티드를 단독으로 투여하거나 또는 사용하기 위한 임의의 방법의 일부로서 사용할 수 있다. 이런 방법의 일부로서 하이브리드 폴리펩티드의 사용은 코어 폴리펩티드의 약물동력학적 성질의 향상이 필요한 경우에 특히 바람직하다. 가령, 인슐린은 특정 당뇨에 대한 치료의 일부로서 사용할 수 있다. 코어 폴리펩티드로 인슐린 또는 인슐린 단편을 포함하는 하이브리드 폴리펩티드는 따라서, 인슐린이 사용되는 또는 고려되는 당뇨병의 증상을 개선하기 위한 방법의 일부로서 사용할 수 있다. 전술한 치료요법적 방법이외에, 본 발명의 펩티드는 또한, 질환을 예방하기 위한 진단방법에 사용할 수 있는데, 이런 질환에는 융합현상, 꼬인-코일 펩티드와 관련된 세포내 과정, 세포-세포 또는 바이러스-세포 융합과 관련된 바이러스 감염이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 가령, 본 발명의 코어와 하이브리드 폴리펩티드는 바이러스 감염을 예방하는 예방방법의 일부로서 사용할 수 있다.

본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 또한, 진단방법의 일부로서 사용할 수 있다. 이런 방법은 시험관내 또는 생체 방법이다. 특정 코어 폴리펩티드를 사용할 수 있는 임의의 진단방법은 코어 폴리펩티드 및 하이브리드 폴리펩티드의 검출을 가능하게 하는 변형 또는 일차 아미노산 서열로 구성된 하이브리드 폴리펩티드를 이용하여 실시할 수 있다. 코어 폴리펩티드에만 반응하는 하이브리드 폴리펩티드 반감기의 증가가 이용하는 진단 과정의 감수성을 증가시킬 수 있다는 점에서 이런 기술은 진단방법의 향상을 반영한다. 이런 진단 기술에는 화상진찰 방법, 예를 들면, 생체내 영상 방법이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 화상진찰 방법의 무-제한적 예에서, 하이브리드 폴리펩티드의 코어 폴리펩티드에 결합하는 구조는 하이브리드 폴리펩티드와 결합시키고 결합된 하이브리드 폴리펩티드의 영상을 비추어(직접 또는 간접적으로) 검출할 수 있다.

5.4. 제약학적 제제(製劑), 약량, 투여방법

본 발명의 펩티드는 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 투여할 수 있다. 가급적, 약물은 제조하고, 전신에 투여한다. 제조와 투여 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences", latest edition, Mack Publishing Co., Easton, PA에서 찾을 수 있다. 적당한 경로에는 경구, 직장, 질, 폐(예, 흡입), 경피, 경점막 또는 장 투여; 장관외 전달(예, 근육내, 피하, 골수내, 척수내, 직접 심장내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사)이 포함된다. 정맥내 주사의 경우, 본 발명의 약물은 수용성 용액, 가급적, 핸크 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수와 같은 생리적 보완용액으로 제조한다. 또한, 주입 펌프를 사용하여, 본 발명의 펩티드를 전달할 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과할 장벽에 적합한 침투물을 제제에 녹여 사용한다. 이런 침투물은 일반적으로 당분야에 공지된 것이다.

본 발명의 펩티드 또는 다른 저해약물의 세포내 투여가 바람직한 경우, 당업자에게 공지된 기술을 사용할 수 있다. 가령, 이런 약물은 전술한 바와 같이 투여할 리포좀 또는 미포에 넣을 수 있다. 리포좀은 친수성 내부를 보유한 구형 지질이중층이다. 리포좀 형성시 수용액에 존재하는 모든 분자는 친수성 내부로 통합된다. 리포좀 내용물은 외부 미소환경으로부터 보호되고, 리포좀이 세포막과 융합될 때 세포질에 효과적으로 전달된다. 또한, 소수성으로 인해, 소량의 분자를 투여하는 경우, 직접 세포내에 투여할 수 있다.

세포내 투여되는 본 발명의 펩티드를 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 관심있는 세포에서 발현시킬 수 있다. 가령, 레트로바이러스, 우두 바이러스, 아데노-관련된 바이러스, 포진 바이러스 또는 소 파필로마 바이러스와 같은 바이러스로부터 유래한 발현 벡터는 표적화된 세포 개체군으로 이런 뉴클레오티드 서열을 전달하고 발현시키는데 사용할 수 있다. 이런 벡터와 발현 구조체의 작제 방법은 공지된 것이다(Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor NY, and Ausubel et al., 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, NY.).

투여하는 본 발명 펩티드의 효과량은 생물학적 반감기, 생체이용효율, 독성과 같은 변수를 해결하는 당업자에게 공지된 과정을 통하여 결정할 수 있다. 특히 적절한 구체예에서, 효과적인 하이브리드 폴리펩티드 약량 범위는 당업자에게 공지된 일상적인 *in vitro*와 *in vivo* 연구에서 얻은 데이터를 이용하여, 당업자가 결정한다. 가령, 항바이러스 활성의 *in vitro* 세포배양 분석, 예를 들면, 하기 섹션 7에서 밝힌 T1249에 대한 분석은 당업자가 바이러스 감염(50%, IC_{50}, or 90% IC_{90})의 일정 결과를 봉쇄하는데 필요한 폴리펩티드의 펩티드 평균 저해 농도(IC)를 용이하게 결정할 수 있는 데이터를 제공한다. 적당한 약량은 하기 섹션 10에서 T1249에 대하여 기술한 약물동력학적 데이트와 같은 하나 또는 복수의 일상적인 동물 모델에서 얻은 약물동력학적 데이터를 이용하여 당업자가 선택하고, 결정된 IV 수치와 동등한 또는 이를 초과하는 펩티드의 최소 혈장 농도(C_{min})를 구한다.

전형적인 폴리펩티드 약량은 체중당 0.1 ㎍/㎏ 내지 10 ㎎/㎏이다. 좀더 바람직하게는, 효과적인 약량은 0.1-100 ㎍/㎏이다. 본 발명의 펩티드에 대한 다른 전형적인 약량은 1-5 ㎎, 1-10 ㎎, 1-30 ㎎, 1-50 ㎎, 1-75 ㎎, 1-100 ㎎, 1-125 ㎎, 1-150 ㎎, 1-200 ㎎, 또는 1-250 ㎎이다. 치료요법적 효과량은 환자에서 증상을 완화시키거나 또는 생존을 연장시킬 수 있는 화합물의 양을 의미한다. 이런 화합물의 독성과 치료요법적 효능, 예를 들면, LD_{50}(개체군의 50%가 치사되는 약량)과 ED_{50}(개체군의 50%에서 치료요법적 효과가 나타나는 약량)은 세포배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약학적 과정으로 결정할 수 있다. 독성과 치료요법적 효과의 약량비율은 치료요법적 지수로, LD_{50}/ED_{50} 비율로 표현할 수 있다. 큰 치료요법적 지수를 보이는 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양 분석과 동물 연구에서 얻은 데이터는 사람에서 사용하기 위한 분량 범위를 공식화하는데 사용할 수 있다. 이런 화합물의 약량은 가급적, 거의 무독성의 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위가 된다. 약량의 범위는 사용하는 약형과 투여경로에 따라 달라지게 된다. 본 발명에 사용하는 화합물의 경우, 치료요법적 효과량은 세포 배양분석으로부터 초기에 평가할 수 있다. 약량은 동물 모델에서 공식화하여, 세포배양액에서 결정된 IC_{50}을 포함하는 순환 혈장 농도(예, 시험 화합물의 부재시 양에 반응한 바이러스 감염의 중간 저해와 같은 용해현상의 중간 저해를 성취하는 시험 화합물의 농도)를 성취할 수 있다. 이런 정보는 사람에서 유용한 약량을 좀더 정확하게 결정하는데 사용할 수 있다. 혈장 수준은 고 성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 펩티드 수준을 측정할 수 있는 임의의 생물학적 혹은 면역학적 분석으로 측정할 수 있다.

본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 단일, 간헐적, 주기적 또는 지속적으로 투여할 수 있다. 가령, 본 발명의 폴리펩티드는 단일 피하 주입, 단일 정맥 주입 또는 단일 섭취와 같은 단일 투여방식으로 투여할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 또한, 주기적 투여를 비롯한 보수의 간헐적 투여로 투여할 수 있다. 가령, 특정 구체예에서, 본 발명의 폴리펩티드는 일주일에 1번, 일일 1번, 일일 2번(예, 매 12시간마다), 매 6시간마다, 매 4시간마다, 매 2시간마다, 매 1시간마다 투여할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 또한, 연속적으로, 예를 들면, 지속적 피하 혹은 정맥 주입 펌프로 또는 환자에 폴리펩티드를 지속적으로 흡수할 수 있도록 하는 다른 이식물로 투여할 수 있다.

본 발명의 하이브리드 폴리펩티드는 또한, 한가지 이상의 다른 치료요법적 약물과 병용하여 투여할 수 있다. 비록 HIV 치료에는 바람직하지 않지만, 다른 형태의 치료(예, 암 치료)를 위한 투여는 주기적인 치료(다시 말하면, 치료중 한가지에 대한 저항성 발달을 줄이기 위하여 일정 기간동안 제 1 화합물 투여, 이후, 일정 기간동안 제 2 화합물 투여 그리고 이런 순차적 투여의 반복)를 비롯한 동시 또는 순차적으로 실시할 수 있다.

바이러스(예, 레트로바이러스) 감염의 경우에, 하이브리드 폴리펩티드 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 유도체의 효과량은 한가지이상, 바람직하게는 2가지이상 다른 항바이러스 약물과 병용하여 투여할 수 있다.

HIV 감염을 예로 들면, 이런 항바이러스 약물에는 DP-107(T21), DP-178 (T20), HIV-1이나 HIV-2로부터 유래한 임의의 다른 코어 폴리펩티드(표2), 코어 폴리펩티드의 적어도 일부가 HIV-1이나 HIV-2로부터 유래된 임의의 다른 하이브리드 폴리펩티드, 사이토킨(예, rIFN α, rIFN β, rIFN γ); 뉴클레오시드와 비-뉴클레오시드(예, AZT, 3TC, D4T, ddI, 아데포비르, 아데카비르, 다른 디디옥시뉴클레오시드나 디디옥시플루오르뉴클레오시드), 데라비리딘 메실레이트, 네비라핀, 에파비렌즈)와 같은 역전사효소의 저해물질; 리바비린과 같은 바이러스 mRNA 캡핑의 저해물질; 레토나비르, 넬피나비르 메실레이트, 암프레나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 인디나비르 또는 ABT378, ABT538 또는 MK639와 같은 HIV 프로테아제의 저해물질; 당단백질 처리의 저해물질로서 카스타노스퍼민이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명의 하이브리드 또는 코어 폴리펩티드는 질병의 예방을 위해 예방적으로 사용될 수 있다. 하이브리드 또는 코어 폴리펩티드는 직접 작용하여 질병을 예방하거나, 또는 백신으로 사용할 수 있는데, 여기서, 숙주는 본 발명의 하이브리드 폴리펩티드에 대항하는 항체를 형성하는데, 상기 항체는 바이러스, 박테리아, 감염 기생충을 비롯한 병원성 미생물을 중화시키는 역할을 한다.

이런 전술한 모든 치료에서, 정확한 제조, 투여 경로, 약량은 환자의 조건에 비추어 개별 의사가 선택할 수 있다(Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1).

담당의사는 독성 또는 장기 기능이상으로 인한 투여의 종결, 중단 또는 조정의 시기와 방법을 알 수 있어야 한다. 반대로, 담당의사는 또한, 임상적 반응(독성 제외)이 적절하지 않은 경우 치료의 수준을 상향조정해야 한다. 관심있는 종양질환의 관리에서 투여 약량의 크기는 치료할 질환의 심한 정도와 투여경로에 따라 달라진다. 약량과 약량 빈도 또한, 개별 환자의 나이, 체중, 반응에 따라 달라진다. 전술한 것과 유사한 프로그램은 수의학에 사용할 수 있다.

전신 투여에 적당한 약량으로 본 발명의 실시를 위한 이 글에서 밝힌 화합물을 제조하기 위한 제약학적으로 수용가능한 담체의 이용은 본 발명의 범주에 포함된다. 담체의 적절한 선택과 적당한 제조 실시에서, 본 발명의 조성물, 특히, 용액으로 제조되는 조성물은 장관외, 예를 들면, 피하 주사, 정맥내 주사, 또는 펌프를 이용한 피하 주입이나 정맥내 주입으로 투여한다. 화합물은 당분야에 공지된 제약학적으로 수용가능한 담체를 이용하여, 경구 투여에 적합한 약량으로 용이하게 제조할 수 있다. 이런 담체를 통해, 본 발명의 화합물은 치료할 환자가 경구 섭취하는 정제, 알약, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액등으로 제조할 수 있다.

본 발명의 사용에 적합한 제약학적 조성물에는 원하는 목적을 달성하기 위하여 활성성분의 효과량을 함유한 조성물이 포함된다. 효과량의 결정은 이 글에서 제시한 상세한 설명에 비추어, 당업자의 능력에 속한다.

활성 성분이외에, 이들 제약학적 조성물은 활성성분이 제제로 용이하게 가공되도록 하는 부형제와 보조제로 구성되는 제약학적으로 수용가능한 적당한 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여용으로 제조된 제제는 정제, 당의정, 캡슐 또는 용액형태를 취한다. 펩티드의 경구 투여의 경우, Emisphere Technologies에서 사용한 기술은 당업자에게 공지된 것으로, 일상적으로 사용할 수 있다.

본 발명의 제약학적 조성물은 자체가 공지된 방식, 예를 들면, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 수파, 스프레이 건조, 에멀션화, 피포, 포획 또는 동결건조 과정으로 제조할 수 있다.

장관외 투여를 위한 제약학적 조성물은 수용성 형태로 활성화합물의 수용액을 함유한다. 또한, 활성 화합물의 에멀션과 현탁액은 적당한 기름 주사 혼합물로 제조할 수 있다. 적당한 지질친화성 용매 또는 운반체에는 참기름과 같은 지방 기름, 에틸 올레이트 또는 트리글리세리트와 같은 합성 지방산 에스테르, 리포좀 또는 지질이나 지질친화성 에멀션을 만들기 위해

당분야에 공지된 다른 물질이 포함된다. 수용성 주사 용액은 현탁액의 점성을 증가시키는 물질, 예를 들면, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 소비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한, 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 적당한 안정제 또는 약물을 함유할 수 있다.

경구 용도의 제약학적 조성물은 고형부형제와 활성성분을 결합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 잘게 부수고, 원하는 경우 적당한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 응어리를 수득할 수 있다. 적당한 부형제는 특히, 락토오스, 자당, 트레할로스, 만니톨 또는 소비톨과 같은 당과 같은 충진제; 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 또는 폴리비닐 피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로오스 제제이다. 원하는 경우, 교차-결합 폴리비닐 피롤리돈, 아가 혹은 알긴산과 같은 붕해제 또는 알기네이트 나트륨과 같은 이의 염을 첨가할 수 있다.

당의정 속은 적당한 피복으로 제공한다. 이를 위해, 농축된 아가 용액을 사용할 수 있는데, 이것은 선택적으로 아라비아고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 또는 이산화티탄, 래커 용액, 적당한 유기 용매 혹은 용매 혼합물을 함유한다. 활성 화합물 1회 분량의 확인 또는 상이한 배합을 특성화하기 위하여 정제 또는 당의정에 염료 또는 색소를 첨가할 수 있다.

경구에 사용할 수 있는 제약학적 조성물에는 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐 및 젤라틴과 가소제(예, 글리세롤 또는 소비톨과 같은)로 만들어진 부드러운 밀봉된 캡슐이 포함된다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충진제, 전분과 같은 접착제 또는 활석이나 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 선택적으로 안정제와 혼합하여 활성성분을 함유할 수 있다. 연캡슐에서, 활성성분은 적당한 액체, 예를 들면, 지방기름, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 또한, 안정제를 첨가할 수 도 있다.

숙주 면역 반응의 강화가 필요한 경우, 하이브리드 폴리펩티드는 적당한 어쥬번트와 함께 제조하여 면역반응을 강화시킬 수 있다. 이런 어쥬번트에는 수산화알루미늄과 같은 미네랄 기름; 리소렉시틴, 플루로닉 폴리올, 다가음이온과 같은 표면활성 물질; 다른 펩티드; 기름 에멀션; BCG와 코리네박테륨 파르붐(*Corynebacterium parvum*)과 같은 잠재적으로 유용한 어쥬번트가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 다수의 방법을 이용하여, 전술한 백신 조성물을 도입할 수 있다. 이들 방법에는 경구, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내 루트가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

실시예

6. 실시예 인헨서 펩티드 서열로 구성된 공통 아미노산 서열의 확인

레트로바이러스 gp41 단백질은 단백질의 C-말단에 위치한 α-나선 영역 및 단백질의 N-말단 영역에 위치한 루이신 지퍼 영역이라고 하는 구조적 도메인을 보유한다. HIV-1, HIV-2, SIV의 현재 공개된 분리 서열에서 얻은 gp41(도2A와 2B)내에 포함되어 있는 인헨서 펩티드 서열 영역의 배열은 도1에서 보인 공통 아미노산 서열로 확인되었다.

후술한 실시예에서 자세히 설명한 바와 같이, 다양한 코어 폴리펩티드와 이들 펩티드 서열의 결합이 생성된 하이브리드 폴리펩티드의 약물동력학적 성질을 향상시킨다는 점에서, 이런 서열은 인헨서 펩티드 서열을 대표한다.

7. 실시예: HIV-1 감염의 강력한 저해물질로서 기능하는 하이브리드 폴리펩티드

도13에서 기술한 바와 같이, T1249는 HIV 코어 폴리펩티드에 결합된 인헨서 펩티드 서열로 구성된 하이브리드 폴리펩티드다. 후술한 바와 같이, T1249 하이브리드 폴리펩티드는 HIV-1, HIV-2, SIV 분리물질에 대한 향상된 약물동력학적 성질과 강력한 *in vitro* 활성 및 *in vitro* HcPBMC 감염 분석과 *in vivo* HIV-1 감염의 HcPBMC SCID 생쥐 모델에서 HIV-1 임상 분리물질에 대한 강화된 활성을 보인다. 후술한 생물분석에서, T1249의 활성은 강력한 항-바이러스 T20 폴리펩티드와 비교한다. DP-178로 알려진 T20 폴리펩티드는 HIV-1 gp41 단백질 서열에서 유래한 것으로, U.S. 특허 No. 5,464,933에서 제시한다.

7.1 재료와 방법

7.1.1 펩티드 합성과 정제

펩티드는 Fast Moc 화합법을 이용하여 합성하였다. 일반적으로, 달리 언급하지 않는다면, 펩티드는 아미드화된 카르복시 말단과 아세틸화된 아미노 말단을 보유한다. 정제는 역상 HPLC로 실시하였다.

T1249(Ac-WQEWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKWASLWEWF-NH_2)는 전체 자연발생 아미노산으로 구성된 39개 아미노산 펩티드(MW = 5036.7)인데, 아미노 말단은 아세틸기로 봉쇄하고, 카르복시말단은 아미도기로 봉쇄하여 안정성을 향상시킨다. T1387은 인헨서 펩티드 서열(Ac-TALLEQAQIQQEKNEYELQKLDK-NH_2)이 결핍된 23개 아미노산 펩티드다. 따라서, T1387은 T1249 하이브리드 폴리펩티드의 코어 폴리펩티드를 나타낸다. T1387은 T1249와 동일한 방식으로 아미노-와 카르복시-말단에서 봉쇄한다.

특히, T1249는 표준 고형-상 합성 기술을 이용하여 합성하였다. HPLC 흔적에서 최대 피크는 질량 분광기로 확인하였는데, 결과는 T1249이었다.

T1249는 C18, 10마이크론, 120A 지지체를 가득 채운 6-인치 칼럼에서 역상 크로마토그래피로 용이하게 정제하였다.

7.1.2. 바이러스

$HIV\text{-}1_{LAI}$ 바이러스(Popovic, M. et al., 1984, Science 224:497-508)는 10% 태아 소 혈청을 함유한 RPMI 1640에서 배양한 CEM 세포에서 증식시켰다. 감염된 CEM 세포에서 얻은 상층액은 0.2㎛ 필터를 통과시키고, 감염 역가는 바이러스 복제를 뒷받침하는 AA5 세포계를 이용한 미소감염 분석에서 평가하였다. 이를 위해, 20㎕의 순차적으로 희석된 바이러스는 96-웰 미소역가 평판에 6 x 10^5/㎖ 농도로 20 ㎕ CEM 세포에 첨가하였다. 각 바이러스 희석액은 3번씩 검사하였다. 세포는 이틀 주기로 새로운 배지에 첨가하면서 7일동안 배양하였다. 감염 7일후, 상층액 샘플은 상층액에 방출된 역전사효소 활성을 증거로 하여 바이러스 복제를 검사하였다. $TCID_{50}$은 Reed와 Muench 공식에 따라 계산하였다(Reed, L.J. et al., 1938, Am. J. Hyg. 27:493-497).

7.1.3. 세포 융합 분석

대략 7 x 10^4 Molt-4 세포는 전술한 바와 같이 100㎕ 최종 부피의 배양배지(10% 열 불활화된 FBS를 함유한 RPM1 1640, 1% L-글루타민과 1% 펜-스트렙으로 보충)에서, 96-웰 조직 배양 평판상의 $HIV\text{-}1_{LAI}$ 바이러스로 만성감염된 1 x 10^4 CEM 세포와 함께 배양하였다(Matthews, T.J. et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 5424-5428). 펩티드 저해물질은 10㎕ 부피로 첨가하고, 세포 혼합물은 5% CO_2에서 37℃로 24시간동안 배양하였다. 이때, 다중핵 거대 세포(합포체, 5개 세포이상의 크기)는 단일 필드에서 전체 웰의 시각화가 가능한 10x와 40x 배율로 현미경 검사하였다. 처리된 세포는 감염된 비처리 컨트롤과 비교하고, 결과는 감염된 컨트롤의 저해 퍼센트로 표시하였다.

7.1.4. MAGI-CCR-5 감염 분석

대략 1 x 10^6 Magi-CCR-5 세포(NIH AIDS Research, Reference Reagent Program, Division of AIDS, NIAID; Chackerian, B. et al., 1997, J. Virol. 74:3932-3939)는 48-웰 조직 배양 평판에 도말하고(10% 열 불활화된 FBS, 1% L-글루타민, 1% 펜/스트렙, 히그로마이신 B, 제네티신, 푸로마이신으로 보충한 DMEM으로 구성되는 300 ㎕/웰 부피의 선택적 성장 배지에서 대략 2 x 10^4 세포/웰), 하룻밤동안 37℃, 5% CO_2에서 부착시켰다. 세포 합류는 다음날 30%정도였다. 도말 배지는 제거하고, 희석된 펩티드 저해물질은 50㎕/웰 부피로 첨가하고(배지에는 처리되지 않은 컨트롤만 존재), 이후 100㎕의 희석된 바이러스(원하는 입력 바이러스 역가는 100-200 pfu/웰)를 첨가한다. 최종적으로, 250㎕의 선택성 성장배지는 각 웰에 첨가하고, 평판은 37 ℃, 5% CO_2에서 2일동안 배양하였다. 고정과 염색은 NIAID에서 제시한 프로토콜에 따라 MAGI-CCR5 세포로 실시하였다. 간단히 말하면, 배지는 평판으로부터 제거하고, 500㎕의 고정제를 각 웰에 첨가하였다. 평판은 실온에서 5분동안 고정시켰다. 고정제는 제거하고, 각 웰은 DPBS로 2번 세척하고, 200㎕의 염색 용액은 각 웰에 첨가하였다. 평판은 37 ℃, 5% CO_2에서 50분동안 배양하고, 염색 용액은 제거하고, 각 웰은 DPBS로 2번 세척하였다. 평판은 대기 건조시키고, 이후 현미경으로 남색 세포의 수를 계산하고, 전체 웰을 계산하였다. 처리한 웰은 감염된 비처리 컨트롤과 비교하고, 결과는 감염된 컨트롤의 저해 퍼센트로 표시하였다.

7.1.5. 역전사효소 분석

미소-역전사효소(RT) 분석은 Goff등(Goff, S. et al., 1981, J. Virol. 38: 239-248)과 Willey등(Willey, R. et al., 1988, J. Virol. 62: 139-147)의 방법을 개조하였다. 바이러스/세포 배양액의 상층액은 1% Triton-X100에 맞추었다. 10㎕의 각

상층액/Triton X-100 샘플은 96-웰 U-바닥 미소역가 평판상의 50㎕ RT 칵테일(75 mM KC1, 2 mM 클리블랜드 시약, 5mM $MgCl_2$, 5 ㎍/㎖ 폴리A, 0.25 units/㎖ 올리고 dT, 0.05% NP40, 50mM Tris-HCl, pH 7.8, 0.5 μM 비-방사성 dTTP, 10 cCi/㎖ ^{32}p-dTTP)에 첨가하고, 37℃에서 90분동안 배양하였다. 배양후, 각 웰에서 얻은 40㎕ 반응혼합물은 부분 진공하에, 격자형의 96-웰 필터-매트(Wallac catalog #1450-423) 및 2x SSC 완충용액(0.3M NaCl과 0.003M 시트르산 나트륨)로 포화된 필터 뒷받침을 장착한 Schleicher와 Scheuell(S+S) 닷트 블랏 장치로 옮겼다. 각 웰은 완전 진공을 이용하여 적어도 200㎕의 2x SSC로 4번 세척하였다. 미니폴드는 해체하고, 격자형의 필터 종이는 떼어내고, 2x SSC로 3번 세척하였다. 최종적으로, 필터 막은 흡수 종이에서 배수하고, 대기 건조시키고, 열 봉쇄가능 백에 밀봉하였다. 샘플은 인스크린 캐세트에 두고, 효과를 상실한 인스크린을 부가하고(8분이상), 밀폐하였다. 16시간동안 노출시켰다. 인화상 촬영(Molecular Dynamics Phospho imager) 블랏으로부터 검색한 용적 리포트 형식의 Pixel 지표 수치(PIV)를 사용하여, 감염된 비처리 컨트롤과 모든 약량의 저해물질에 대하여 영향받은 또는 저해된 분율(Fa)을 비교하여 결정하였다(ImageQuant 용적 리포트로 분석, 기본에 대하여 보정).

7.1.6. 사람 PBMC 감염/중화 분석

일차 분리 분석으로 PBMC를 사용하는 원형 분석에서, Interstate Blood Bank를 통해 획득하고 OKT3 (0.5 ㎍/㎖)과 CD28(0.1 ㎍/㎖)항체의 혼합물로 2-3일동안 활성화시킨 세포계를 사용하였다. 표적 세포는 림프구 분리 배지(LSM)에 모으고, 세척하고, 동결시켰다. 세포는 필요한 경우 해동하고, 분석적 최소 2-3일동안 상기와 같이 활성화시켰다. 이 96-웰 구성 분석에서, 세포는 5% IL-2에 2 x 10^6/㎖ 농도로 존재하고, 최종 부피는 100 ㎕이었다. 펩티드 원액은 DPBS(1 ㎎/㎖)에서 만들었다. 펩티드 희석은 20% FBS RPM1 1640/5% 완전배지에서 실시하였다.

7.1.7. HIV-1 감염의 생체 HU-PBMC SCID 모델

암컷 SCID 생쥐(5-7주)는 복강에 주사된 5-10x10^7 성인 PBMC를 섭취하였다. 재구성 2주후, 생쥐는 0일째 10^3 $TCID_{50}$ HIV-1 9320 (AZT-sensitive isolate A018)을 IP에 감염시켰다. 펩티드는 -1일에 시작하여 6일까지 하루에 2번 IP에 주사하였다. 혈액 세포, 비세포, 림프절, 복강 세포에서 감염 정도는 동물 사혈과 조직 수거후(7일째, 마지막 약물 처리후 12-18시간) 3주동안 매주 사람 PBMC 아세포로 정량 공동-배양하여 분석하였다. 공동-배양 상층액은 바이러스 감염의 수치로 HIV-1 p24 항원 생산을 평가하였다(Immunotek Coulter 장비와 프로토콜).

7.1.8. 쥐 약물동력학적 연구

250-300 g 수컷 CD 쥐와 2개의 경정 카테테르(Charles River Laboratories)를 사용하였다. 펩티드는 200 ㎕부피의 펩티드 용액(대략 3.75 ㎎/㎖)으로 하나의 경정 카테테르에 주사하고, 투약 용액 농도는 Edelhoch 방법(Edelhoch, 1967, Biochemistry 6:1948-1954)으로 결정하고 동물 체중에 따라 조정하여, 각 동물이 2.5 ㎎/㎏ 약량을 섭취하도록 하였다. 대략 250-300 ㎕의 혈액은 사전결정된 시간 간격(0, 15, 30분; 1, 2, 4, 6, 8시간)으로 이전하고, EDTA 카피제트 튜브에 첨가하였다. 혈장은 원심분리직후 펠렛된 세포에서 떼어내고, 동결시키거나 또는 형광 HPLC 분석을 위하여 즉시 가공하였다.

7.1.9. 혈장 샘플의 형광 HPLC 분석

100 ㎕의 샘플 혈장은 900 ㎕의 침전 완충용액(아세토니트릴, 1.0% TFA, 세정제)에 첨가하여, 다수 혈장 단백질을 침전시켰다. 10분동안 10,000 rpm으로 원심분리한 후, 400 ㎕의 상층액을 이전하고, 600 ㎕의 HPLC 등급 수에 첨가하였다. 연속 희석은 40% 침전 완충용액과 60% HPLC 물로 구성된 희석 완충용액상의 각 샘플에 존재하는 펩티드의 농도로 지시한 바와 같이 실시하였다. 샘플 희석이외에, 완충용액과 혈장에서 투약 용액의 연속 희석을 실시하고, 피크 영역과 공지된 펩티드 농도를 연관시키는 표준 곡선을 만드는데 이를 이용하였다. 이후, 실시한 모든 희석과 칼럼에 주사된 양을 고려하여 혈장에서 펩티드 농도를 결정하기 위하여, 이 곡선을 이용하였다.

7.1.10. XTT 프로토콜

펩티드의 세포독성/세포증식 억제성을 측정하기 위하여, 다양한 농도의 펩티드 존재하에 XTT 분석(Weislow, O.S. et al., 1989, J. Natl. Cancer Inst. 81:577-586)을 실시하고 선별 지수(SI)를 확정하였다. TC_{50}은 이런 분석에서, 연속 희석된 펩티드의 존재 또는 부재하에 세포를 배양하여 결정하고, 이후 XTT를 첨가하였다. 생존/신진대사 세포에서, XTT는 용해성 갈색 염료인 XTT-포르마잔으로 환원된다. 흡수도를 판독하고, Karber 방법으로 펩티드의 존재 또는 부재하의 눈금차

이를 비교하여 TC_{50}을 결정하였다(Lennette, E.H. et al., eds., 1969, "Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections," American Public Health Association, Inc., fourth ed., pp. 47-52). Molt 4, CEM (80,000 세포/웰), 2세포형의 혼합물(각각 70,000과 10,000)은 도말하고, 24시간동안 100 ㎕의 전체 부피로 연속희석된 펩티드와 함께 배양하였다. 배양후, 25 ㎕의 XTT 작업 원액(5% DMSO를 함유한 완전배지상의 1 ㎎/㎖ XTT, 250 μM PMS)을 각 웰에 첨가하고, 평판은 37 ℃에서 배양하였다. 색깔 변화를 판독하고, 결과는 웰을 함유한 펩티드에서 발생한 수치를 비처리 컨트롤 웰의 퍼센트로 표시하는데 사용하였다.

7.2. 결과

7.2.1 항바이러스 활성-융합 분석

T1249는 바이러스 매개된 세포-세포 융합 분석에서 T20과 직접 비교하였는데, 상기 분석은 표3에서 보인 비감염 Molt-4 세포와 혼합한 만성감염된 CEM 세포를 이용하여 실시하였다. IIIb, MN, RF와 같은 실험 분리물질에 대한 T1249 융합 저해는 T20과 유사한데, T20보다 2.5-5배 향상을 보인다. T1249는 또한, 몇몇 합포체-유도성 임상 분리물질에 대하여 T20보다 좀더 높은 활성(3-28배 향상)을 보였는데, 상기 분리물질에는 AZT 저항성 분리물질(G691-2), 선-AZT 처리 분리물질(G762-3), 9320(HuPBMC-SCID 연구에서 사용한 분리물질)이 포함된다. 특히, T1249는 HIV-2 NIHZ에 대하여 T20보다 800-배 더 강력하였다.

[표 3]

바이러스 분리물질	T20 (ng/ml)	n	T1249 (ng/ml)	n	폴드 차이 e
HIV-1 IIIb	2.5	9	1.0	9	2.5
HIV-1 G691-2 (AZT-R)	406.0	1	16.0	1	25
HIV-1 G762-3 (Pre-AZT)	340.1	1	12.2	1	28
HIV-1 MN	20.0	7	3.1	7	6
HIV-1 RF	6.1	7	2.1	7	3
HIV-1 9320	118.4	1	34.5	1	3
HIV-2 NIHZ	3610.0	>10	4.3	2	840

7.2.2 항바이러스 활성-Magi-CCR-5 감염 분석

Magi-CCR-5 감염 분석으로, 합포체와 비-합포체 유도성 바이러스 분리물질사이의 직접적인 비교 및 실험 분리물질과 임상 분리물질사이의 비교가 가능하다. 이런 분석은 또한, p24 항원 또는 역전사효소 생산과 같은 통상적으로 사용되는 감염의 간접 측정과는 반대로 바이러스 감염의 직접적인 측정이다(감염후 TAT 발현, LTR 유도된 베타-갈락토시다제 생산을 교차활성화). Magi-CCR-5 감염 분석(하기 표4 참조)으로, T1249가 EC_{50}과 Vn/Vo = 0.1 저해 측정의 관점에서, 실험한 모든 분리물질에 대하여 T20보다 지속적으로 훨씬 더 효과적이라는 것을 알 수 있다. T1249는 임상 분리물질 HIV-1 301714에 대하여 상당한 효능의 향상(>25-배)을 보이는데, 상기 분리물질은 T20에 대하여 가장 둔감한 분리물질중의 하나다. 이외에도, T1249는 SIV 분리물질 B670에 대하여 T20보다 훨씬 강력하다. 융합 데이터와 함께 이들 데이터는 T1249가 HIV-1, HIV-2, SIV의 강력한 펩티드 저해물질이라는 것을 암시한다.

[표 4]

	T20		T1249		
바이러스 분리물질	EC-50	Vn/Vo=0.1	EC-50	Vn/Vo=0.1	EC-50 폴드 차이	Vn/Vo=0.1 폴드 차이
HIV-1 IIIB	42	80	8	10	5	8
HIV-1 9320	11	50	1	6	11	8
HIV-1 301714 (subtype B, NSI)	1065	4000	43	105	25	38
HIV-1 G691-2 (AZT-R)	13	200	0.3	20	43	10
HIV-1 pNL4-3	166	210	1	13	166	16
SIV-B670	2313	>10000	21	100	110	>100

7.2.3. 항바이러스 활성- HuPBMC 감염분석

T1249는 HuPBMC 감염 분석에서 T20과 직접 비교하였는데, 이런 감염 분석은 *in vivo* 바이러스 억제에 필요한 혈장 농도를 예상하기 위한 대체 *in vitro* 시스템으로서 인식되고 있다(표5, 하기). 이런 비교를 통해, T1249가 지금까지 실험한 모든 HIV-1 분리물질에 대하여 좀더 강력하다는 것이 밝혀졌는데, 모든 Vn/Vo=0.1(바이러스 역가를 1로그 감소시키는데 필요한 약량)수치는 마이크로그램 농도이하로 감소하였다. T20에 가장 둔감한 임상 분리물질의 대부분이 T1249에 대하여 10-배 또는 그 이상의 감수성을 보였다. HuPBMC SCID 생쥐 감염 모델에서 사용한 분리물질인 HIV-1 9320은 T1249보다 T20에 대하여 46-배 적은 감수성을 보이는데, 이것은 *in vivo* 결과와의 상당한 상관관계를 나타낸다.

[표 5]

	T20	T1249	
바이러스 분리물질 (HIV-1)	Vn/Vo = 0.1 (ng/ml)	Vn/Vo = 0.1 (ng/ml)	폴드 차이
IIIB	250	80	3
9320	6000	130	46
301714 (subtype B, NSI)	8000	700	11
302056 (subtype B, NSI)	800	90	9
301593 (subtype B, SI)	3500	200	18
302077 (subtype A)	3300	230	14
302143 (SI)	1600	220	7
G691-2 (AZT-R)	1300	400	3

7.2.4. 항바이러스 활성-T20 저항성 실험 분리물질

T1249는 비감염 Molt-4 세포와 혼합한 만성감염된 CEM 세포를 이용하여 실시한 바이러스 매개된 세포-세포 융합 분석에서 T20과 비교하였다(표6, 하기). T1249는 T20-저항성 분리물질에 대하여 T20보다 200-배 더 강력하였다.

[표 6]

바이러스 분리물질	T20 (ng/ml)	n	T1249 (ng/ml)	n	폴드 차이
HIV-1 pNL4-3 SM (T20 Resistant)	405.3	3	2.1	3	193

Magi-CCR-5 분석(표7, 하기)에서, T1249는 T20-저항성 분리물질, 예를 들면, pNL4-3 SM과 pNL4-3 STM에 대하여 T20보다 50,000-배정도 더 강력하였다(Rimsky, L. and Matthews, T., 1998, J. Virol. 72:986-993).

[표 7]

	T20		T1249			
바이러스 분리물질 (HIV-1)	EC-50	Vn/Vo = 0.1	EC-50	Vn/Vo=0.1	EC-50 Fold Difference	Vn/Vo=0.1 폴드 차이
pNL4-3	166	210	1	13	166	16
pNL4-3 SM (T20-R)	90	900	4	11	23	82
pNL4-3 SM (T20-R) Duke	410	2600	4	11	103	236
pNL4-3 STM (T20/T649-R)	>50000	>50000	1	13	>50000	>3846

T1249는 HuPBMC 감염 분석(표8, 하기)에서 T20과 직접 비교하여, 저항성 분리물질에 대한 효능의 차이를 평가하였다. T1249는 저항성 분리물질 pNL4-3 SM에 대하여 T20보다 250-배이상 더 강력하였다.

[표 8]

	T20	T1249	
바이러스 분리물질 (HIV-1)	Vn/Vo = 0.1 (ng/ml)	Vn/Vo = 0.1 (ng/ml)	폴드 차이
pNL4-3	3500	30	117
pNL4-3 SM (T20-R)	>10000	40	>250

7.2.5. 항바이러스 활성- *in vivo* SCD HuPBMC 모델

T1249의 *in vivo* 항바이러스 활성은 HIV-1 9320 감염의 HuPBMC-SCID 생쥐 모델(도3)에서 T20 활성과 직접 비교하였다. HuPBMCs로 재구성하고 2주후, 0일째 PBMC(AZT-감수성 분리물질 A018)에 통과시킨 10^3 $TCID_{50}$ HIV-1 9320을 생쥐의 IP에 주사하였다. 펩티드는 67 ㎎/㎏(T20), 20 ㎎/㎏(T1249), 6.7 ㎎/㎏(T1249), 2.0 ㎎/㎏(T1249), 0.67 ㎎/㎏(T1249)의 전체 일일 약량을 -1일에서부터 8일동안 하루에 2번 IP에 처리하였다. 혈액, 비세포, 림프절, 복강세포에서 감염의 정도는 동물 사혈과 조직 수거후(7일째, 마지막 약물 처리후 12-18시간) 3주동안 매주 사람 PBMC 아세포로 정량 공동-배양하여 분석하였다. 공동-배양 상층액은 바이러스 감염의 수치로 HIV-1 p24 항원 생산을 평가하였다. 감염 바이러스는 T20-처리된 동물의 혈액 또는 림프 조직에서 검출되지 않는 반면, 복강 세척물과 비장 제조물에서 검출되었다. 모든 구획은 T1249의 6.7 ㎎/㎏ 약량에서 감염 바이러스에 대하여 음성이었는데, 이것은 T20 처리보다 적어도 10배의 향상을 나타낸다. T1249의 2.0 ㎎/㎏ 약량에서, 감염 바이러스는 림프와 비장에서 전혀 검출되지 않았는데, 감염된 컨트롤에 비하여 복강 세척물상의 바이러스 역가는 2 $\log_{10}$ 감소하고, 혈액상의 바이러스 역가는 1 $\log_{10}$ 감소하였다. T1249의 최

저 약량, 0.67 ㎎/㎏에서, 복강 세척물과 혈액은 감염된 컨트롤과 동일했다; 하지만, 림프와 비장조직에서 감염 바이러스 역가는 적어도 1 $\log_{10}$ 감소하는 것으로 관찰되었다. 전체적으로, 이런 결과에서 T1249가 이들 조건하의 *in vivo*에서 HIV-1 9320에 대하여 30 내지 100-배 더 강력하다는 것을 알 수 있다.

7.2.6 약물동력학적 연구-쥐

캐뉼러삽입된 쥐를 사용하여 T1249의 약물동력학적 프로파일을 한정하였다. 수컷 CD 쥐(250-300 g)는 경정 카테테르를 통하여 T1249와 T20을 IV에 투약하였다(도 4A-5). 생성된 혈장 샘플은 추출된 혈장에서 펩티드 양을 측정하기 위한 형광 HPLC 이용하여 평가하였다. 베타-상 반감기와 T1249의 전체 AUC는 T20보다 거의 3배나 높았다.

7.2.7. 세포독성

T1249 세포독성의 명확한 증거는 도6에서 예시한 바와 같이 *in vitro*에서 관찰되지 않았다.

또한, T1249는 경정 카테테르(2-3분동안 0.3 ㎖)를 통하여 제공한 167 ㎎/㎏(실험한 최고 약량)에서 실제로 독성(24시간 이내 사망)을 나타내지 않는다.

7.2.8. gp41 구조체 M41 △ 178와의 직접 결합

T1249는 ^{125}I로 방사성라벨하고, 최대 특이적 활성까지 HPLC-정제하였다. T20은 동일한 방식으로 요오드화시켰다. 0.5 ㎎/㎕로 미소역가 평판에 고착된 M41△178(T20 아미노산 서열이 결핍된 절두된 gp41 엑토도메인 융합 단백질)과의 포화결합은 도7에 제시한다. 비특이적 결합은 1 μM 비라벨된 펩티드의 존재하의 방사성리간드의 결합으로 정의하였다. 특이적 결합은 전체와 비특이적 결합사이의 중간이다. 이들 결과에서, ^{125}I-T1249와 ^{125}I-T20이 1-2 nM의 유사한 결합 친화성을 보유한다는 것을 알 수 있다. 선형 역 Scatchard 곡선에서, 각 리간드가 상동한 종류의 부위에 결합한다는 것을 알 수 있다.

^{125}I-T1249와 ^{125}I-T20 결합의 동력학은 0.5 ㎍/㎖ M41△178로 피복한 신틸레이션 미소역가 평판에서 측정하였다. 결합과 분해에 대한 시간 코스는 도8에 제시한다. 결합된 방사성리간드의 분해는 비라벨된 펩티드를 전체 분석 부피의 1/10인 10 μM의 최종농도로 첨가한 후, 측정하였다. ^{125}I-T1249에 대한 초기 온-, 오프-비율은 ^{125}I-T20의 비율보다 훨씬 느렸다. 다른 비라벨된 펩티드로 분해가 개시되는 경우 방사성리간드에 대한 분해 패턴은 변하지 않았다(즉, ^{125}I-T1249, T20).

양 리간드가 동일 표적위치에 대하여 경쟁한다는 것을 추가로 입증하기 위하여, 비라벨된 T1249와 T20은 단일 농도의 ^{125}I-T1249 또는 ^{125}I-T20의 존재하에 적정하였다. 비라벨된 펩티드직후에 리간드를 첨가하여 배양을 개시시켰다. 도9에서 보인 경쟁 곡선에서, 양 리간드가 유사한 친화성을 보유하지만, 결합된 ^{125}I-T1249에 대하여 완전히 경쟁하기 위해서는 더 높은 농도의 T1249 또는 T20이 필요하다는 것을 알 수 있다.

7.2.9. gp41의 HR1 영역과의 직접 결합

원형 이색성(CD) 분광기를 사용하여, 단독 또는 gp41의 HR1(헵타드 반복기 1) 결합영역에서 얻은 45개 잔기 펩티드(T1346)와 혼합한 용액(인산염-완충 식염수, pH 7)상태의 T1249의 이차 구조를 측정하였다. 도14A는 용액상태(10 μM, 1℃)의 T1249 단독의 CD 스펙트럼을 보여준다. 상기 스펙트럼은 알파-나선 구조를 취하는 전형적인 펩티드다. 특히, 33개 단백질 스펙트럼에 기초하는 단일 수치 분해를 이용한 상기 스펙트럼의 디콘볼루션으로, T1249의 나선 함량을 50%로 예상한다. 도14B는 T1346과 혼합한 T1249의 대표적인 CD 스펙트럼을 보여준다. 닫힌 사각형(■)은 "비-상호작용 모델"에 대하여 예상한 이론적 CD 스펙트럼을 나타내는데, 여기서, 펩티드는 용액상태에서 상호작용을 하지 않는 것으로 가정한다. 실제 실험 스펙트럼(●)은 이런 이론적 "비-상호작용 모델"과 눈에 띄게 차이가 나는데, 이것은 2개의 펩티드가 실제로 상호작용하여, CD 스펙트럼에서 관찰되는 측정가능한 구조적 변화를 야기한다는 것을 입증하는 것이다.

7.2.10. gp41내 T1249 결합 영역의 프로테아제 보호

상기 단락 7.2.8에서 기술한 키메라 단백질 M41△178의 단백분해효소-K 절단에 대한 감수성은 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동으로 측정하고, 분석하였다. 결과는 도15에 제시한다. M41△178(비처리; 도15, 레인 2) 또는 T1249(비처리, 도15, 레인 4)를 단백분해효소(도15, 레인 3과 5, 각각)와 함께 개별 배양하는 경우, 둘 모두 절단된다. 하지만, 단백분해효소-K(도15, 레인 7) 첨가이전에 T1249를 M41△178과 함께 배양하는 경우, 대략 6500달톤의 HR-1 단편이 보호된다. 보호된 단편의 서열분석에서, 이것이 gp41의 엑토도메인내에 위치한 일차 서열의 영역과 일치한다는 것이 밝혀졌다. 보호된 단편은 상기 단락 7.2.9에서 기술한 CD 연구에서 사용된 용해성 HR1 펩티드(T1346)를 포함하고, 또한, 아미노 말단에 위치한 7개의 아미노산 서열을 추가로 보유한다. 이런 보호는 M41△178 구조체에 포함된 gp41의 특정 영역과 T1249와의 결합에 따른 것이다.

8. 실시예: 호흡기 합포체 바이러스 하이브리드 폴리펩티드

다음의 실시예는 향상된 약물동력학적 특성을 보유한 호흡기 합포체 바이러스(RSV) 하이브리드 폴리펩티드를 설명한다. 또한, 하기에 제시한 결과에서 RSV 하이브리드 폴리펩티드가 RSV 감염의 강력한 저해물질임을 알 수 있다.

8.1. 재료와 방법

8.1.1. 펩티드-합성과 정제

RSV 폴리펩티드는 펴준 Fast Moc 화학법을 이용하여 합성할 수 있다. 일반적으로, 다른 언급이 없는 경우 펩티드는 아미드화된 카르복시말단과 아세틸화된 아미노 말단을 보유한다. 정제는 역상 HPLC로 실시하였다.

8.1.2. 호흡기 합포체 바이러스 플라크 감소 분석

필요한 모든 펩티드 희석은 깨끗하고 멸균된 96-웰 TC 평판에서 실시하였다. 각 펩티드와 펩티드를 함유하지 않은 하나의 컨트롤에 대한 전체 11개의 희석액을 모았다. 펩티드의 최종 농도 범위는 50 ㎍/㎖ 또는 100 ㎍/㎖에서 시작되는데, 전체 11번의 2-배 희석을 실시하였다. RSV는 RSV의 공지된 역가에 기초하여 100㎕ 3% EMEM에 100PFU/웰 농도로 준비하였다. 이후, 바이러스를 모든 웰에 첨가한다.

배지는 Hep2 세포의 소-합류 96-웰 평판으로부터 제거했다. 희석 평판에서 얻은 재료는 1열에서 시작하여, 모든 열이 옮겨질 때까지 12열, 11열등을 세포 평판으로 옮겼다. 평판은 48시간동안 배양기에 환원시켰다.

세포를 검사하여, 합포체가 컨트롤 웰에 존재하는지를 확인하였다. 배지는 제거하고, 메탄올에 녹인 대략 50 ㎕의 0.25% 크리스탈 바이얼렛을 각 웰에 첨가하였다. 웰은 물에 즉시 헹구어 과도한 염료를 제거하고, 건조시켰다. 해부현미경을 이용하여, 각 웰상의 합포체 수를 계산하였다.

8.2. 결과

인헨서 서열을 보유한 RSV 하이브리드 펩티드 T1301 (Ac-WQEWDEYDASISQVNE KINQALAYIREADELWA WF-NH_2)과 T1302(Ac-WQAWDEYDASISQVNEKINQALAYIREADELW AWF-NH_2)를 이용한 약물동력학 연구에서, 도10A-10B에서 보인 바와 같이 코어 펩티드 T786 (Ac-VYPSDEYDASISQVNEEINQALAYIRKADELLENV-NH_2)에 비하여 반감기가 상당히 향상된다는 것이 밝혀졌다. 하이브리드 폴리펩티드 T1301, T1302, T1303(Ac-WQAWDEYDASI SDVNEKINQALAYIREADELWEWF-NH_2) 또한, 코어 펩티드 T1476 (Ac-DEYDASISQVNEKINQA LAYIREADEL-NH_2)에 비하여 반감기를 상당히 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

RSV 하이브리드 폴리펩티드 T1301, T1302, T1303, T786, T1293은 Hep2 세포의 RSV 플라크 형성을 억제하는 능력을 검사하였다. 도11A와 11B에서 지시한 바와 같이, 실험한 2개의 하이브리드 RSV 폴리펩티드와 T786 코어 폴리펩티드는 RSV 감염을 저해할 수 있었다. 놀랍게도, T1293 하이브리드 폴리펩티드는 또한, 강력한 항-RSV 화합물로 밝혀졌다(도13).

9. 실시예: 황체화 호르몬 하이브리드 폴리펩티드

여기에 제시한 실시예는 향상된 약물동력학적 특성을 보유한 황체화 호르몬(LH)을 설명한다. 다음의 LH 하이브리드 펩티드는 전술한 방법에 따라 합성하고 정제하였다: 코어 펩티드 T1323(Ac-QHWSYGLRPG-NH_2) 및 아미노-말단과 카르복시-말단에서 인헨서 펩티드와 결합시킨 코어 폴리펩티드 T1323 아미노산 서열을 포함하는 하이브리드 폴리펩티드 T1324(Ac-WQEWEQKIQHWSYGLRPGWASLWEWF-NH_2). 도12A와 12B에서 보인 바와 같이, T1324 하이브리드 펩티드는 인헨서 펩티드 서열이 결핍된 T1323 코어 펩티드에 비하여 상당히 향상된 반감기를 보였다.

10. 실시예: 하이브리드 폴리펩티드 T1249의 약물동력학

도13에서 기술한 T1249는 바이러스 서열의 혼합물로부터 유래한 코어 폴리펩티드와 연결된 인헨서 펩티드 서열을 포함하는 하이브리드 폴리펩티드다. 상기 단락 7에서 제시한 실시예에서 예시한 바와 같이, T1249 하이브리드 폴리펩티드는 향상된 약물동력학적 특성을 보이고, HIV-1에 대하여 강력한 *in vitro*와 *in vivo* 활성을 나타낸다. 하기 제시한 실시예에서, 설치류와 영장류 동물 모델에서 T1249의 약물동력학적 특성을 추가로 설명한다.

10.1. 재료와 방법

10.1.1. 설치류에 단일-약량 투여

T1249는 연속 피하 주입(SCI), 피하(SC)주사 또는 정맥(IV)주사로 단일 분량을 Sprague-Dawley 흰쥐에 투여하였다. 각 처리 그룹은 각각 9마리씩의 수컷과 암컷으로 구성되었다. 상기 그룹은 0.5, 2.0 또는 6.5 ㎎/㎏의 단일 분량으로 T1249 혼합 약물의 멸균 조성물을 CSI으로 섭취하였다. 하나의 그룹은 컨트롤로 투여된 50 mM 탄산염-중탄산염(pH 8.5)을 섭취하였다. 펩티드는 목덜미의 피하에 외과적으로 이식된 폴리비닐 클로라이드/폴리에틸렌 카테테르를 통해 12시간동안 공급하였다. 2개 그룹은 관내부 피하주사로 1.2 또는 1.5 ㎎/㎏ 약량의 T1249 단일 분량을 섭취하였다. 2개 그룹은 정맥 주사를 통해 1.5 또는 5 ㎎/㎏ 약량의 T1249 단일 분량을 섭취하였다.

분석에 대한 종점에는 케이지시드 관찰(사망률과 빈사율에 대하여 하루에 2번씩), 임상 관찰, 임상 실험실 변수, 체중, 부검이 포함된다. 혈액 샘플은 다음의 시점: 약량 투여후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 19, 12시에서 각 그룹당 암컷과 수컷 각 3마리로부터 12시간동안 약간씩 샘플링하여 수득하였다. 샘플 분석은 Pcab ECLIA 분석을 이용하여 실시하였다(Blackburn, G. et al., 1991, Clin. Chem. 37:1534-1539; Deaver, D., 1995, Nature 377:758).

쥐에서 T1249의 혈장과 림프선 약물동력학 분석을 위해, T1249는 중탄산염 완충용액에서 멸균용액으로 제조하고, 20㎎/㎏의 약량으로 외측 꼬리 정맥에 단일 분량 환약 정맥 주사하여 투여하였다. 혈액은 동물의 내재된 경정 카테테르로부터 수거하였다. 샘플은 투약직후; 5, 15, 30분; 약물 투여후 1, 2, 4, 6시에 수거하였다. 림프액 분석을 위해, 샘플은 투약 직전과 투약후 첫 6시간동안 매 20분마다 취하였다. 림프액은 전술한 바와 같이 흉부 림프관에 직접 주입되어 있는 카테테르로부터 수거하였다(Kirkpatrick and Silver, 1970, The Journal of Surgical Research 10:147-158). 혈장과 림프액에서 T1249의 농도는 표준 T1249 경쟁 효소 결합 항체(ELISA) 분석을 이용하여 측정하였다(Hamilton, G. 1991, p. 139, in "Immunochemistry of Solid-Phase Immunoassay,", Butler, J., ed., CRC Press, Boston).

10.1.2. 영장류에 단일-분량 투여

T1249 혼합 약물의 멸균 조성물은 피하(SC), 근육내(IM) 또는 정맥(IV)주사로 단일 분량을 게잡이원숭이에 투여하였다. 순차적 크로스오버 고안에서, 각각 2마리씩의 수컷과 암컷으로 구성된 하나의 그룹은 IV(0.8㎎/㎏), IM(0.8㎎/㎏) 또는 SC(0.4, 0.8, 1.6 ㎎/㎏)로 T1249의 단일 환약 분량을 섭취하였다. 3일이상의 세척기간으로 각 투약 날짜를 분리하였다. 동결건조된 T1249는 투약직후, 멸균 인산염 완충 식염수(pH 7,4)로 재구성하였다. 실험 재료의 실제적인 밀리그램 양은 1회분 투여량에 대하여 측정한 펩티드 함량을 이용하여 계산하였다.

분석에 대한 종점에는 케이지시드 관찰, 신체 검사, 체중이 포함된다. 연구 IV 단계에서, 혈액 샘플은 다음의 시점: 약량 투여후 0.25, 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24시에서 헤파린처리한 튜브에 모았다. 연구의 IM과 SC 단계에서, 샘플은 다음의 시점: 약량 투여후 0.5, 1, 2, 3, 6, 12, 24시에서 헤파린처리한 튜브에 모았다. 혈장 샘플은 1시간의 수거기간동안 만들고, 액체 질소에서 순간동결시켰다. 샘플 분석은 샘플 분석은 Pcab ECLIA 분석을 이용하여 실시하였다(Blackburn, G. et al., 1991, Clin. Chem. 37:1534-1539; Deaver, D., 1995, Nature 377:758).

10.1.3. 연계된 약물동력학적 연구

6마리 수컷 게잡이원숭이는 그룹당 2마리씩 임의의 나누었다. T1249의 모든 약량은 환약 피하 주사로 투여하였다. 연구는 두 단계로 나누었다. 1단계에서, 그룹 1, 2, 3의 동물은 각각, 0.2, 0.6, 2.0 ㎎/㎏/1회분량의 약량으로 4일동안 하루에 두 번씩 T1249 혼합 약물의 멸균 조성물(즉, 탄산염-중탄산염에 용해시킨 덩어리 + 1249, pH 8.5)을 섭취하였다. 2단계에서, 그룹 1, 2, 3의 동물은 각각, 0.2, 0.6, 2.0 ㎎/㎏/1회분량의 약량으로 여러 일(15-18일) 연속해서 하루에 두 번씩 T1249 생산 약물의 멸균 조성물(즉, 수용액에서, pH 6.5 + 만니톨)을 섭취하였다.

약물동력학적 분석을 위한 혈액 샘플은 연구 1일째와 15일째 수거하여 단일-분량 약물동력학적 변수를 평가하고, 4일째와 18일째 수거하여 지속-상태의 혈장 약물동력학적 변수를 평가하였다. 샘플은 다음 시점: 투약전, 투약후 0.5, 1.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0시. 동물은 1단계와 2단계동안 임상적 징후와 체중 변화를 모니터하였다.

10.2. 결과

10.2.1. 쥐에 투여된 T1249의 약물동력학

쥐 모델을 사용하여, T1249의 혈장 약물동력학과 분산의 일차 평가를 실시하였다. 모든 투약 그룹의 동물에서, T1249의 투여와 관련된 체중, 신체적 관찰항목, 혈액, 임상적 화학변수 또는 현미경 병리 관찰항목에 변화는 없었다.

CSI로 T1249를 섭취한 쥐는 투여후 4시간동안 일정한 혈장 펩티드 농도를 유지하였다. 혈장에서 지속-상태의 농도(Cp_{ss}) 및 혈장농도 대 시간 곡선아래에 계산된 영역(AUC)은 투여량과 직접 비례하였는데, 이것은 T1249가 0.5 내지 6.5 ㎎/㎏의 실험 약량범위에서 선형적인 약물동력학을 보인다는 것을 나타낸다. CSI 투여 경로에 대한 계산된 약물동력학적 변수와 혈장농도 대 시간 곡선은 표9와 도16A에 각각 제시한다.

[표 9]

변수	약량 그룹		
	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	6.5 mg/kg
Cp_{ss} (μg/ml)	0.80	2.80	10.9
$AUC_{(0-12h)}$ (μg•h/ml)	7.99	25.9	120

환약 IV 주사로 T1249를 투여하면, 실험한 약량내에서 선형적인 약량-의존 약물동력학이 나타난다. 대조적으로, SC 주사로 T1249에 노출되면, 조사한 약량범위에서 약량-의존 약물동력학이 나타나지 않는다. T1249의 SC와 IV 투여에 대한 계산된 약물동력학적 변수와 혈장농도 대 시간 곡선은 표10과 도16B에 각각 제시한다.

[표 10]

변수	약량그룹/투여			
	(SC)		(IV)	
	1.2 mg/kg	15 mg/kg	1.5 mg/kg	5.0 mg/kg
$t_{1/2,\ terminal}$ (hours)	2.02	2.00	2.46	1.86
t_{max} (hours)	1.09	1.88	-	-
C_{max} (μg/ml)	6.37	21.5	15.7	46.3
$AUC_{(0-12h)}$ (μg•h/ml)	27.0	107	45.6	118
$AUC_{(0-\infty)}$ (μg•h/ml)	27.6	110	47.1	120

쥐의 경피에 투여된 T1249의 생체이용효율은 IV 투여와 비교하여 측정하였다. 결과는 하기 표11에 제시한다. 저 약량(1.2 ㎎/㎏)에서, T1249는 피하 투여에 대하여 73%의 상대적 생체이용효율(F_R)을 보였다. T1249의 고-약량(15 ㎎/㎏) 투여농도가 실험한 모든 약량에서 전체 12시간동안 HIV 감염의 90%를 저해하는 농도(IC_{90})를 초과하는 경우 상대적 생체이용효율은 30%이었다.

[표 11]

경로	약량 (mg/kg)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg•h/ml)	표준화된 $AUC_{(0-\infty)}$ (μg•h/ml)	F_R (%)
저 약량				
SC	1.2	27.6	34.5[a]	73
IV	1.5	47.1	-	-
고 약량				
SC	15	110	36.5[b]	30
IV	5	120	-	-

(a) $AUC_{(0\rightarrow\infty)}$에 1.25를 곱하여 표준화된 1.2 ㎎/㎏ 내지 1.5 ㎎/㎏ 약량

(b) $AUC_{(0\rightarrow\infty)}$에 3을 곱하여 표준화된 15 ㎎/㎏ 내지 5 ㎎/㎏ 약량

T1249의 혈장과 림프 농도에 대한 동태 데이터는 도16에서 제시하고, 하기 표12에서 일람표로 만들었다. T1249는 림프계로 급속히 침투하고, 투여 1시간후 약물의 혈장 저장량과 평형을 이루게 된다. 2구획의 평형이후, 약물의 혈장과 림프 수준은 5마리의 동물중 4마리에서 투약 3시간후와 유사하였다. 한 마리 동물은 지속적으로 림프에서 다른 동물들보다 낮은 T1249 농도를 유지했지만, 이 동물의 림프 제거 프로파일은 다른 동물 그룹과 구분할 수 없었다. 혈장과 림프에 대한 제거 반감기(t1/2)의 비교에서, 이들 2 구획사이의 T1249의 운반은 확산-조절 과정이라는 것을 알 수 있다. 3시간후, 림프계로부터 제 2의 좀더 신속한 제거현상이 나타났다. 이런 차이는 기작(예, 림프에서 재분산 또는 가속화된 펩티드 분해)-기초하거나 또는 다른 인자에 기인하는 것으로 보인다. 주사 6시간후 림프액에서 T1249의 농도는 공통 실험 균주 또는 HIV-1의 일차 임상적 분리물질에 대한 바이러스 활성의 IC_{90}보다 더 크다.

T1249의 뇌척수액(CSF)으로의 침투정도를 또한, 평가하였다. T1249 농도는 모든 측정가능 시점에서 검출한계(LOD; 2.0 ng T1249/㎖ CSF)이하를 유지하는데, 이것은 T1249가 단일 분량투여후 중추 신경계로 침투하지 않는다는 것을 나타낸다.

[표 12]

	T1249	
변수	혈장	림프
$t_{1/2}$, elimination(hours)	2.6±0.41	1.3±0.27
C_{max} (μg/ml)	291	133[a]/155[b]
$AUC_{(0-6h)}$ (μg•h/ml)	506	348[a]/411[b]
$AUC_{(0-\infty)}$ (μg•h/ml)	598	390[a]/449[b]
Cl (ml/h)	7.8	11.5

(a) 계산된 평균에는 림프농도는 상대적으로 낮지만 그룹의 다른 동물과 비교할 때 유사한 동태 프로파일을 보이는 한 마리 동물(쥐 #1)이 포함된다.

(b) 쥐 #1을 제외한 계산된 평균

10.2.2 영장류에 투여된 T1249의 약물동력학

영장류 모델을 이용하여 약량 수준 및 T1249의 장관외 투여와 관련된 다양한 약물동력학적 변수의 관계를 평가하였다. T1249의 6.0 ㎍/㎖이상의 혈장농도는 모든 경로투여로 성취하였고, 정량가능한 수준(즉, 0.5 ㎍/㎖이상의 수준)은 SC와 IV 투여 24시간후에 탐지하였다. 제거$t_{1/2}$는 모든 경로 투여(IV, SC, IM 투여후 각각 5.4시간, 4.8시간, 5.6시간)에서 유사하였다. 실험 균주와 HIV-1의 임상적 분리물질에 대한 IC_{90} 수치를 초과하는 T1249의 혈장농도는 24시간 샘플링기간동안 모든 측정가능 시점에서 관찰되었다.

모든 경로의 투여(SC, IV, IM)를 통한 0.8 ㎎/㎏ T1249의 장관외 투여에서 얻은 데이터의 비교는 도17A에 제시한다. 도15B는 T1249의 3가지 상이한 약량 수준(0.4 ㎎/㎏, 0.8 ㎎/㎏, 1.6 ㎎/㎏)에서 SC 주사하여 얻은 데이터의 비교를 보여준다.

T1249는 투여량 범위내에서 SC 투여한 후, 게잡이원숭이에서 선형 약물동력학을 보이는데, 이것은 상기 범위내에서 제거기작의 포화가 발생하지 않는다는 것을 나타낸다. T1249를 게잡이원숭이에 장관외 투여한 후의 약물동력학적 데이터의 요약은 하기 표13에 제시한다. 혈장 AUC 수치의 비교에서, 근육주사로 투여하는 경우 정맥투여에 비하여 T1249의 생체효율이 64%이고, 피하주사하는 경우, 92%라는 것을 알 수 있다.

[표 13]

변수	투여 경로(약량 수준, ㎎/㎏)				
	SC (0.4)	SC (0.8)	SC (1.6)	IM (0.8)	IV (0.8)
$t_{1/2,\ terminal}$ (h)	6.23±0.52	4.83±0.48	5.55±0.92	5.57±0.24	5.35±0.95
t_{max} (h)	3.97±1.18	4.58±1.45	4.72±1.81	2.32±0.43	-
C_{max} (㎍/ml)	3.17±0.09	6.85±1.01	13.3±2.55	6.37±1.69	26.7±0.25
$AUC_{(0-24)}$ (㎍•h/ml)	37.5±6.6	8.12±11.4	168±34.0	56.4±12.3	87.4±25.0
$AUC_{(0-\infty)}$ (㎍•h/ml)	40.9±8.2	85.3±13.6	181±44.0	59.5±13.1	92.5±25.0
F_R (%)	-	92.3	-	64.4	-

10.2.3. 연계된 약물동력학 연구

연결 약물동력학 연구는 전술한 비임상실험에서 사용한 T1249 혼합 약물의 혈장 약물동력학 프로파일을 실제 개체 또는 환자에게 투여하는(예를 들면, HIV 감염을 치료하기 위하여) 제조된 T1249 생산 약물과 비교하기 위하여 실시하였다. 이런 연구는 T1249 혼합 약물의 3가지 약물 수준과 제조된 생산 약물의 3가지 약량 수준의 평행 그룹 일방 크로스-오버 비교로서 고안하였다. 혈장 약물동력학은 단일 분량 투여후, 그리고 지속 상태를 달성한 후에 평가하였다.

피하 주사로 T1249를 투여하면, 모든 약량 범위에서 측정가능한 수준의 펩티드가 만들어진다. 혈장 농도-시간 곡선은 T1249 혼합 약물과 제조된 T1249 생산 약물에 대한 초기 투약(1일째와 15일째)후 모든 약량 범위에서 및 지속상태(4일째와 18일째)에서 거의 평행선을 이룬다. 또한, $AUC_{(1-12hr)}$ 수치는 양 약물 조성물에 대한 약량 수준과 직접 비례한다. 생산 약물에 대한 계산된 $AUC_{(1-12hr)}$ 수치는 단일 분량 투여후 약물에 대하여 계산한 $AUC_{(1-12hr)}$ 수치의 43% 내지 80%이고, 지속상태에서의 36% 내지 71%이었다.

T1249 혼합 약물과 생산 약물은 실험한 약량 수준과 약량 부피에서 환약 피하 투여후 게잡이원숭이에서 유사한 약물동력학 프로파일을 보였다. 게잡이원숭이에서 실시한 본 연구에서 얻은 혈장 농도-시간 곡선의 형태와 이전 연구에서 얻은 곡선 형태의 직접 비교에서, T1249를 피하주사로 투여하는 경우 데포(depot) 효과가 나타난다는 것을 알 수 있다. 이것은 최대 혈장 농도를 달성하는 시간(t_{max})과 $t_{1/2}$의 증가로 제시한다.

이들 결과에서, 약물학 프로그램에 사용되는 혼합 약물을 제조하면 제조된 생산 약물의 투여이후 관찰되는 것과 유사한 AUC 수치와 다른 동력학적 변수가 산출된다는 것을 알 수 있다. 이들 관찰에서, T1249를 임상적으로 투여하면 전체 환자가 T1249에 노출되게 된다는 것을 알 수 있다.

본 발명은 이 글에서 밝힌 특정 구체예의 범주에 제한하지 않고, 상기 구체예는 본 발명의 개별 측면을 단순히 설명하기 위한 것이고, 기능적으로 동등한 방법과 성분은 본 발명의 범주에 속한다. 실제로, 이 글에서 밝힌 것이외에, 본 발명의 다양한 변형은 전술한 명세서와 첨부한 도면에서 당업자가 확실하게 알 수 있다. 이런 변형은 첨부된 청구항의 범주에 속한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 하이브리드 폴리펩티드. 일반적인 코어 폴리펩티드에 연결된 추정되는 N-말단 및 C-말단 상호작용 부분에서 유도된 인헨서 펩티드 서열을 표시하였다. 보존된 인헨서 펩티드 서열을 빗금으로 표시하였다. 지적한 인헨서 펩티드 서열은 -말단, C-말단 또는 -말단 및 C-말단 추가로 이용할 수 있다. 또한, 인헨서 펩티드 서열을 전방 또는 역방향으로 코어 폴리펩티드에 추가할 수 있는데, 이때는 개별적으로 또는 임의 가능한 복합으로 추가하여, 펩티드의 약물동력학적 성질을 강화시킨다.

도 2A는 다양한 외피(gp41) 단백질에서 유도된 인헨서 펩티드 서열로써 현재 공고된 모든 HIV-1, HIV-2, SIV의 분리된 서열에서 볼 수 있는 N-말단 상호작용 부분을 나타낸다. 최종 서열 "WXXWXXXI"는 공통 배열을 나타낸다.

도 2B는 다양한 외피(gp41) 단백질에서 유도된 인헨서 펩티드 서열로써 현재 공고된 모든 HIV-1, HIV-2, SIV의 분리된 서열에서 볼 수 있는 C-말단 상호작용 부분을 나타낸다. 최종 서열 "WXXXWXWX"는 공통 배열을 나타낸다.

도 3은 HIV-1 9320에 감염된 SCID-SuPBMC 생쥐의 조직에서 HuPBMC 공동 배양 검사에서 P24 수준을 측정함으로써 HIV-1 역가를 비교한 것이다. 도면에서는 in vivo T20 및 T1249 바이러스 저해를 비교한 것을 나타낸 것이다.

도 4A-4B에서는 IV 주사후 최고 2시간(도 4A) 및 8시간(도 4B)후에 CD-생쥐에서 T1249에 대한 T1387 코어 기준의 혈장 약물동력학 프로파일을 나타낸 것이다. T1387 폴리펩티드는 코어 폴리펩티드이고, T1249는 인헨서 펩티드 서열에 연결된 코어 폴리펩티드이다.

도 5는 IV 주사후 CD-생쥐에서 T1249에 대한 T20 기준의 혈장 약물동력학 프로파일을 나타낸 것이다. T1249 폴리펩티드는 인헨서 펩티드 서열에 코어 폴리펩티드(T1387)가 연결된 하이브리드 폴리펩티드이다 T20:n=4; T1249: n=3.

도 6은 T20/T1249 항-HIV-1/IIIb 활성 및 세포독성을 비교한 것이다.

도 7은 T1249가 gp41 구조체 M41Δ178에 직접 결합된 것으로, ^{125}I-T1249를 최대 특이적인 활성을 가지도록 HPLC을 이용하여 정제하였다. 미량적정 평판상에 0.5mg/㎖에 고정된 M41Δ178 (T20 아미노산 서열이 부족한 gp41 엑토도메인 융합 단백질)에 최대 포화 결합을 나타낸다.

도 8에서는 T1249 연합/분리를 시간별로 나타낸 그래프이다. 결과를 보면, ^{125}I-T1249 및 ^{125}I-T20은 1-2nM의 유사한 결합 친화력을 가진다는 것을 알 수 있다. ^{125}I-T1249는 ^{125}I-T20보다는 상당히 느린 초기의 온 오프 속도를 가지는 것으로 나타났다. 1/10 총 검사 용적에서 최종 농도가 10㎛가 되도록 라벨안된 펩티드를 첨가한 후에, 결합된 방사능리간드가 해리되는 것을 측정하였다.

도 9는 T1249가 M41Δ178에 경쟁적인 결합을 나타내었다. 라벨안된 T1249 및 T20은 ^{125}I-T1249 또는 ^{125}I-T20의 단일 농도하에서 적정하였다. 배양을 시작하기 위해 라벨안된 펩티드를 첨가한 직후에 리간드를 첨가하였다.

도 10A-10B는 CD 생쥐에서 T786에 대하여 RSV 폴리펩티드 T1301(10A), T1302(10B)의 혈장 약물동력학적 프로파일을 나타낸 것이다.

도 11A는 플락 감소 검사를 나타낸다. 하이브리드 폴리펩티드 T1293는 IC_{50} 2.6㎍/㎖에서 RSV 감염을 저해할 수 있다.

도 11B는 플락 감소 검사에서, RSV 하이브리드 폴리펩티드 T1301, T1302, T1303이 RSV 감염을 저해하는 능력이 있다는 것을 설명한다.

도 12A 및 12B는 CD 수컷 생쥐에서 황체화호르몬 하이브리드 폴리펩티드 T1324 및 T1323의 혈장 약물동력학적 프로파일을 나타낸 것이다. T1323 폴리펩티드는 황화체 호르몬 코어 폴리펩티드이고, T1324는 인헨서 펩티드 서열에 연결된 코어 폴리펩티드로 구성된 하이브리드 폴리펩티드이다.

도 13은 다양한 코어 폴리펩티드에서 유도된 하이브리드 폴리펩티드서열을 나타낸다. 코어 폴리펩티드 서열을 빗금으로 나타내었다. 빗금이 쳐지지 않은 아미노 및 카르복시 말단 서열은 인헨서 펩티드 서열을 나타낸다.

도 14A-B는 용액에서(인산염 완충액, pH7)에서 T1249 단독(10μM 1℃, 도 14A) 및 gp41 HR1 결합 단백질의 45개 잔기 펩티드와 복합한(T1346) T1249의 원평판 이색성(CD) 스펙트럼을 나타낸 것이다. (■)는 "비-상호작용 모델"에서 예측한 이론적인 CD 스펙트럼을 나타내는 것이고, (●)는 실제 CD 스펙트럼을 나타내는 것이다.

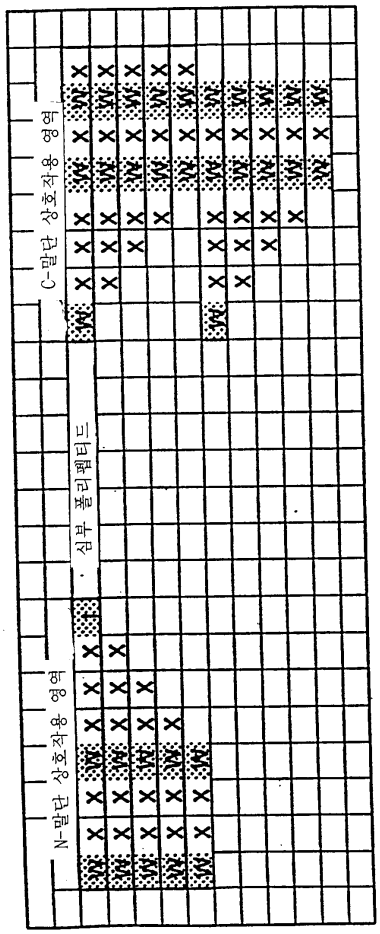
도 15는 프로테나제-K 절단하여, gp41 구조체 M41Δ178가 T1249에 의해 보호되는 것을 보여주는 폴리아크릴아미드 겔 전기영동을 나타낸 것이다; 라인 1-프라이머 표식; 라인 2-처리안된 M41Δ178; 라인 3-프로테나제-K로 배양한 M41Δ178; 라인 4-처리안된 T1249; 라인 5-프로테나제-K로 처리된 T1249; 라인 6-T1249로 배양한 M41Δ178; 라인 7-프로테나제-K첨가전에 T1249 및 M41Δ178로 배양.

도 16A-C는 Sprague-Dawley 흰쥐에서의 T1249의 약물동력학에 대한 것이다. 도 16A에서는 연속적으로 피하 주입에 의해 단일 분량의 T1249를 투여하였을 경우에, T1249의 약물동력학; 도 16B는 피하 주사(SC) 또는 정맥 주사(IV)에 의해 투여한 T1249의 약물동력학; 도 16C는 정맥 주사후에 림프 및 혈장에서의 T1249의 역학 분석을 나타낸 것이다.

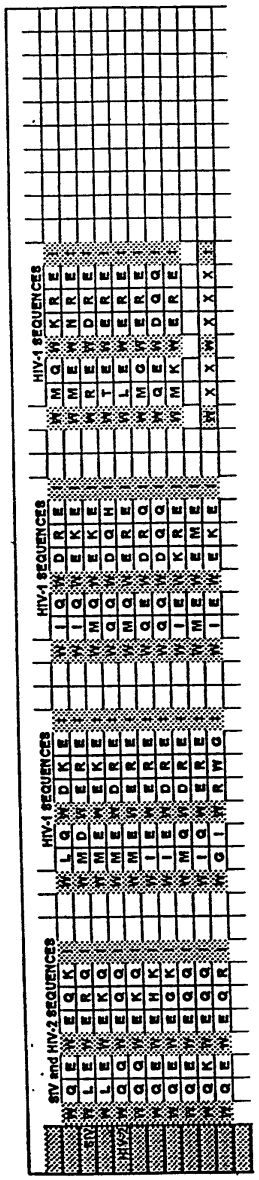
도 17A-B는 게잡이원숭이에서의 T1249의 약물동력학에 대한 것이다. 도 17A는 피하(SC) 또는 정맥(IV) 또는 근육내(IM) 주사에 의해 단일약량의 0.8mg/kg T1249을 주사한 경우에 혈장 약물동력학을 나타낸다. 도 17B는 세 가지 다른 약량 수준(0.4mg/kg, 0.8mg/kg, 1.6mg/kg)에서 피하로 T1249를 투여하였을 경우에 혈장의 약물동력학을 나타낸 것이다.

도면

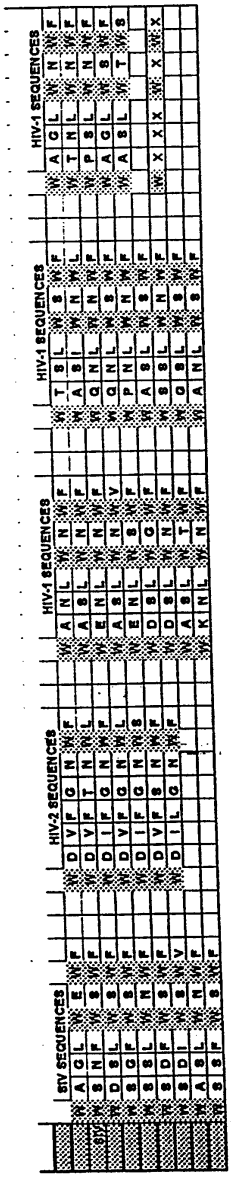
도면1



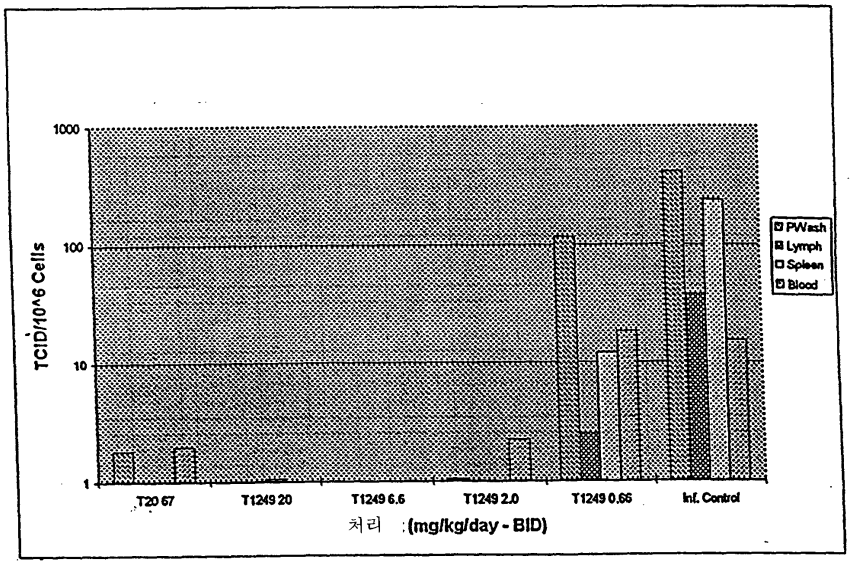
도면2a


HIV-1 SEQUENCES
HIV-1 SEQUENCES
HIV-1 SEQUENCES
SIV and HIV-2 SEQUENCES

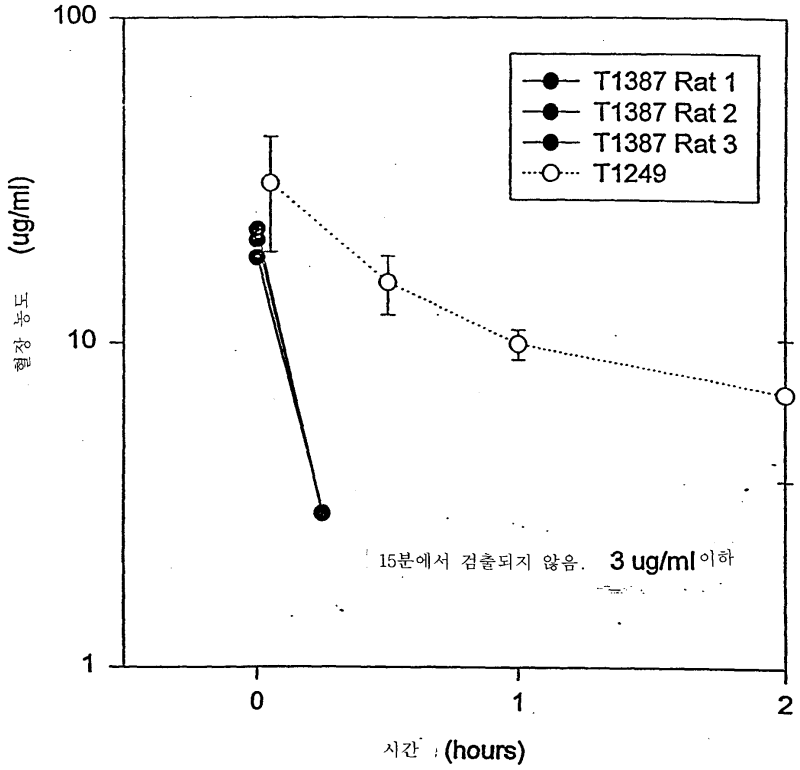
도면2b


HIV-1 SEQUENCES
HIV-1 SEQUENCES
HIV-1 SEQUENCES
HIV-2 SEQUENCES
SIV SEQUENCES

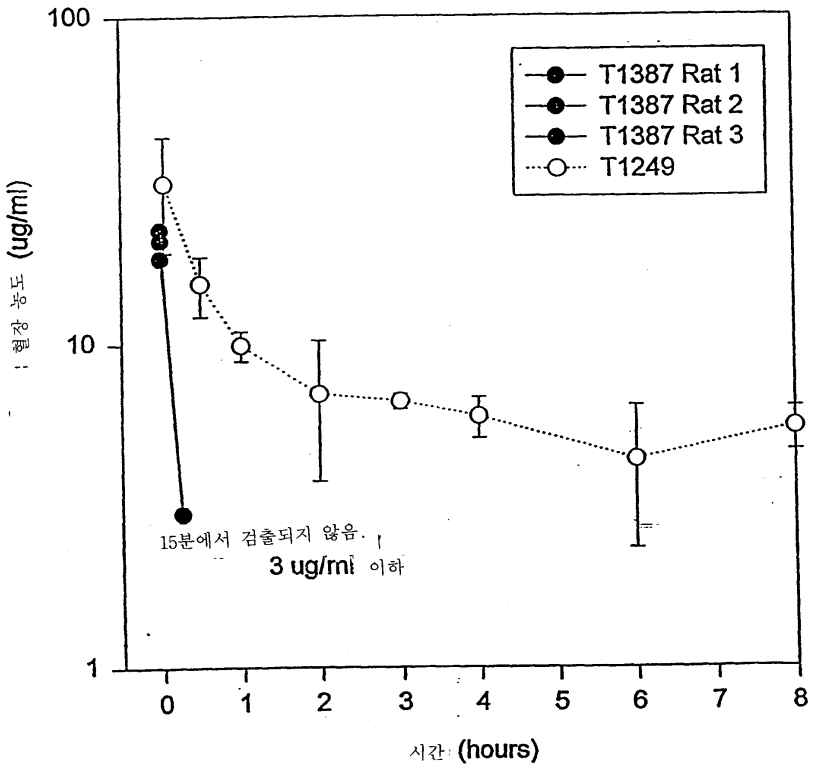
도면3


1000
100
10
1
TCID/10^6 Cells
PWash
Lymph
Spleen
Blood
T20 67
T1249 20
T1249 6.6
T1249 2.0
T1249 0.66
Inf. Control
처리 : (mg/kg/day - BID)

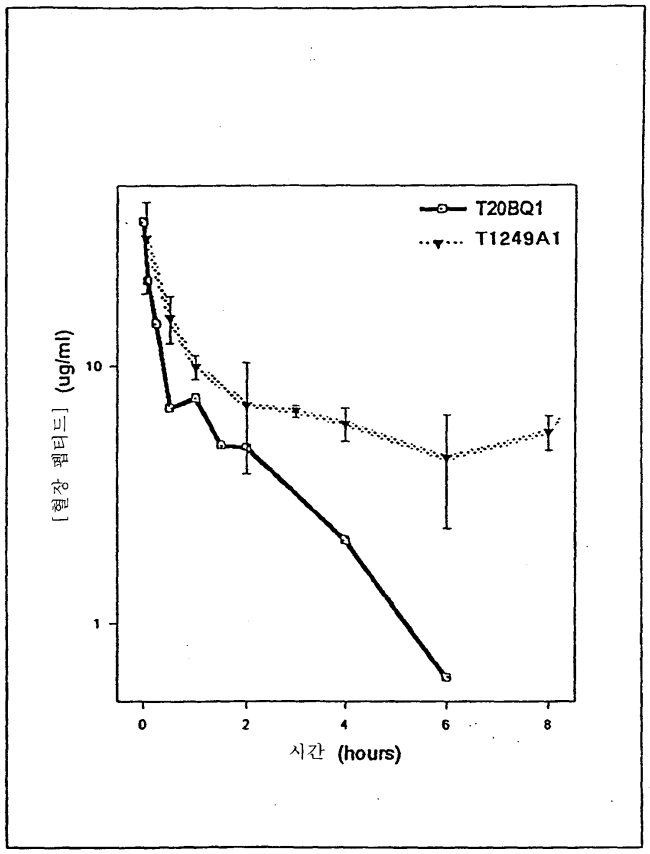
도면4a


100
10
1
혈장 농도 (ug/ml)
T1387 Rat 1
T1387 Rat 2
T1387 Rat 3
T1249
15분에서 검출되지 않음. 3 ug/ml 이하
0
1
2
시간 : (hours)

도면4b

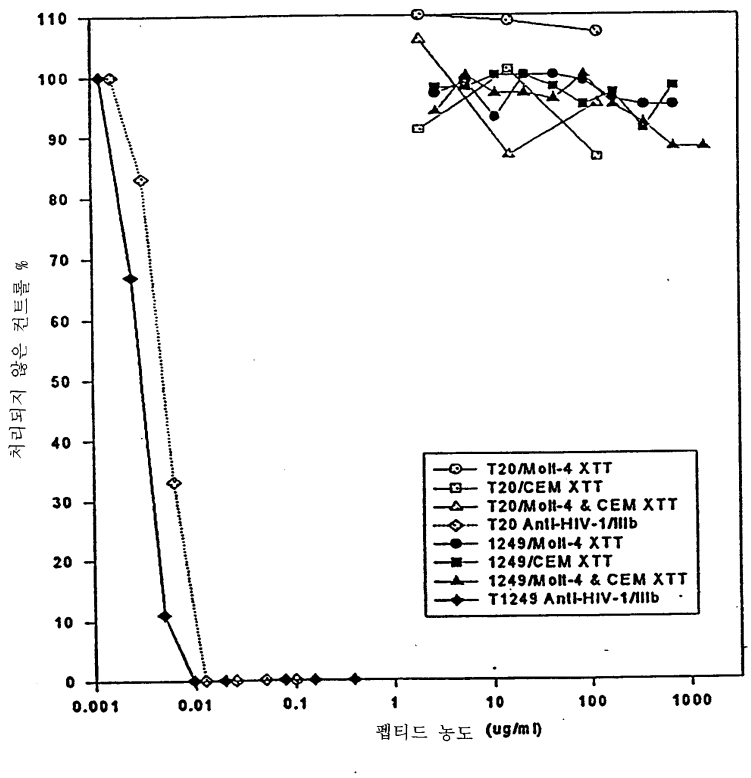

100
10
1
혈장 농도 (ug/ml)
T1387 Rat 1
T1387 Rat 2
T1387 Rat 3
T1249
15분에서 검출되지 않음.
3 ug/ml 이하
0
1
2
3
4
5
6
7
8
시간 (hours)

도면5

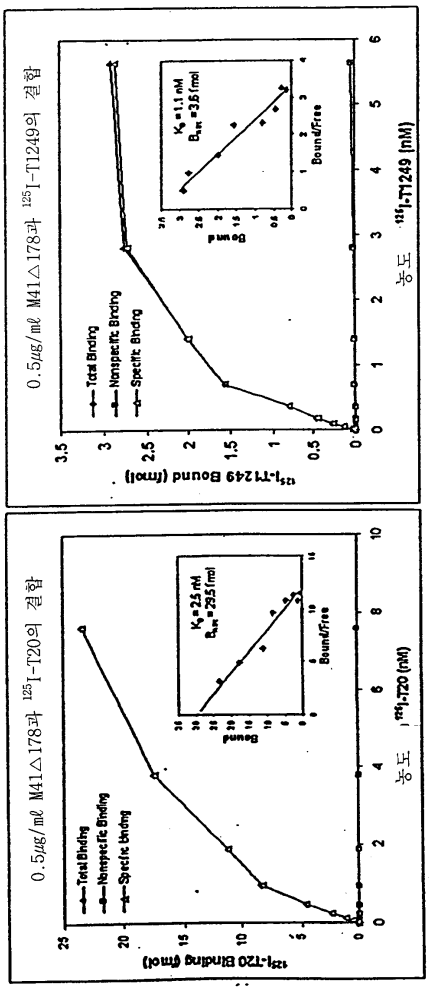


약리동태적 변수	T20BQ1	T1249A1
분량	2.5	2.5
검출 방법	Fluorescence HPLC	Fluorescence HPLC
$T_{1/2\beta}$ (h)	1.6	4.71
Cl_p (ml/h)	27.94	9.62
$AUC_{[0-8]}$ (ug h/ml)	26.12	71.43

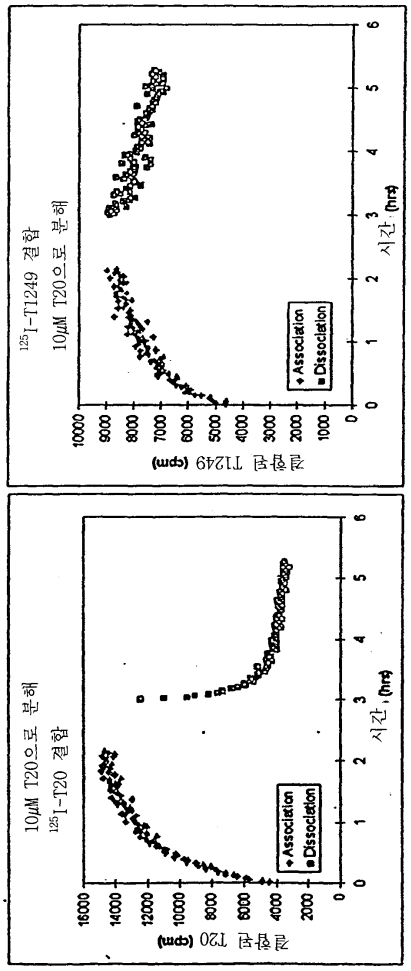
도면6


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
처리되지 않은 컨트롤 %
펩티드 농도 (ug/ml)
T20/Molt-4 XTT
T20/CEM XTT
T20/Molt-4 & CEM XTT
T20 Anti-HIV-1/IIIb
1249/Molt-4 XTT
1249/CEM XTT
1249/Molt-4 & CEM XTT
T1249 Anti-HIV-1/IIIb

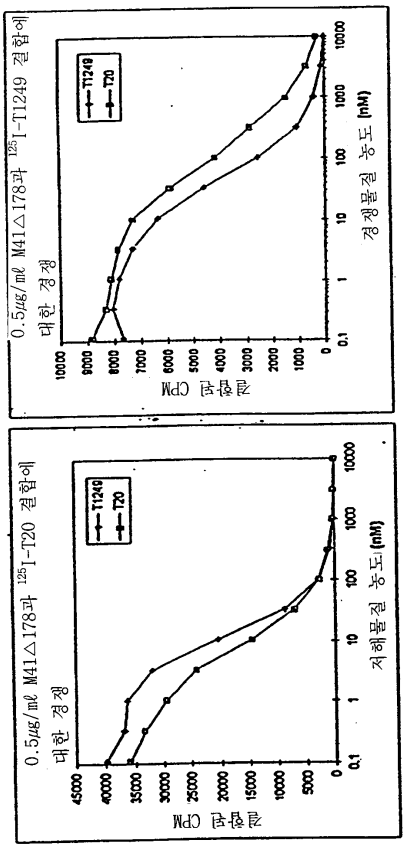
도면7


0.5㎍/㎖ M41△178과 125I-T1249의 결합
Total Binding
Nonspecific Binding
Specific Binding
125I-T1249 Bound (fmol)
농도 125I-T1249 (nM)
Bound
Bound/Free
0.5㎍/㎖ M41△178과 125I-T20의 결합
Total Binding
Nonspecific Binding
Specific Binding
125I-T20 Binding (fmol)
농도 125I-T20 (nM)
Bound
Bound/Free

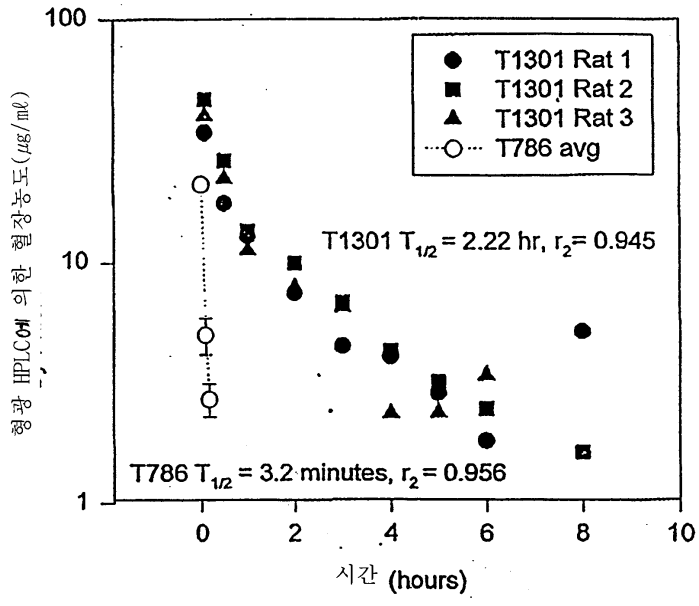
도면8


125I-T1249 결합
10μM T20으로 분해
결합된 T1249 (cpm)
시간 (hrs)
Association
Dissociation
10μM T20으로 분해
125I-T20 결합
결합된 T20 (cpm)
시간 (hrs)
Association
Dissociation

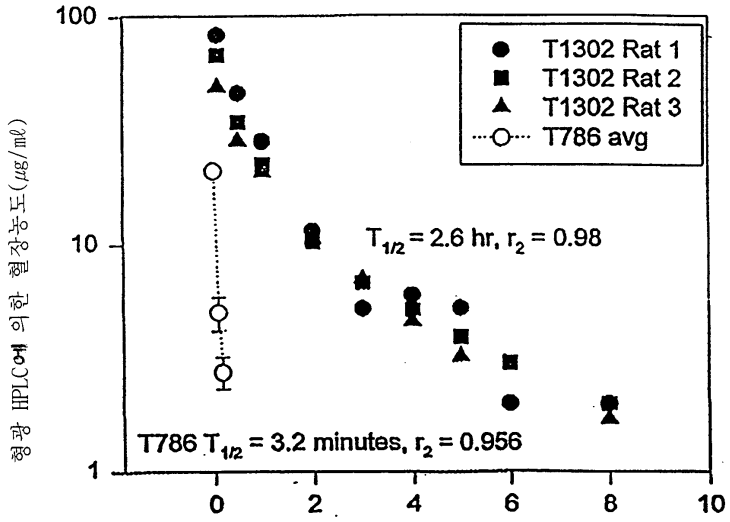
도면9


0.5μg/mℓ M41△178과 125I-T1249 결합에
대한 경쟁
결합된 CPM
경쟁물질 농도 (nM)
T1249
T20
0.5μg/mℓ M41△178과 125I-T20 결합에
대한 경쟁
결합된 CPM
저해물질 농도 (nM)

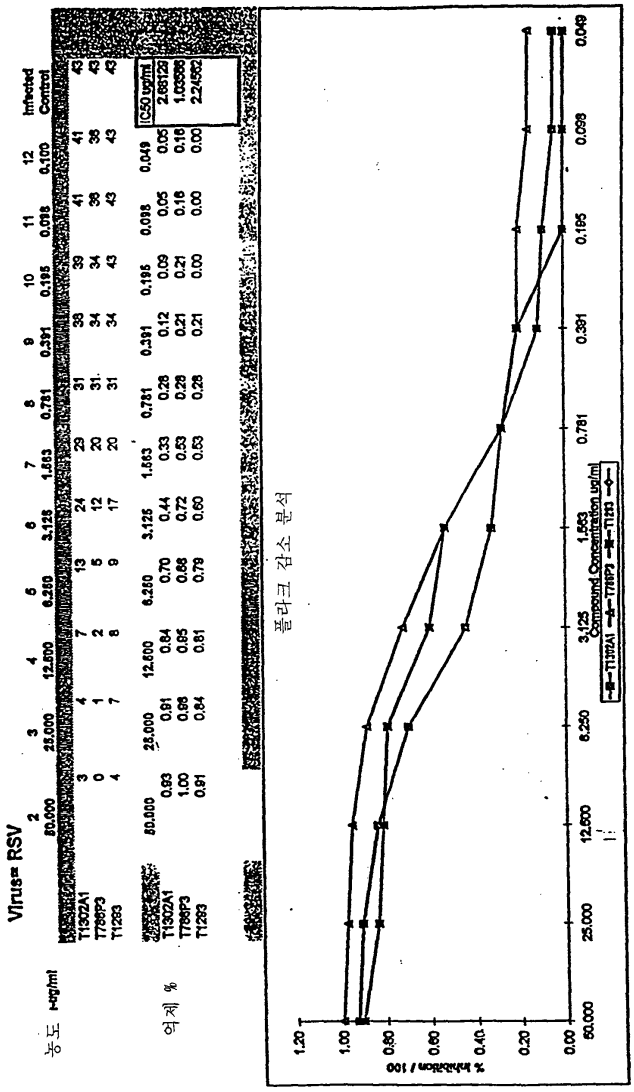
도면10a


T1301 Rat 1
T1301 Rat 2
T1301 Rat 3
T786 avg
T1301 T1/2 = 2.22 hr, r2= 0.945
T786 T1/2 = 3.2 minutes, r2 = 0.956
형광 HPLC에 의한 혈장농도(μg/mℓ)
시간 (hours)

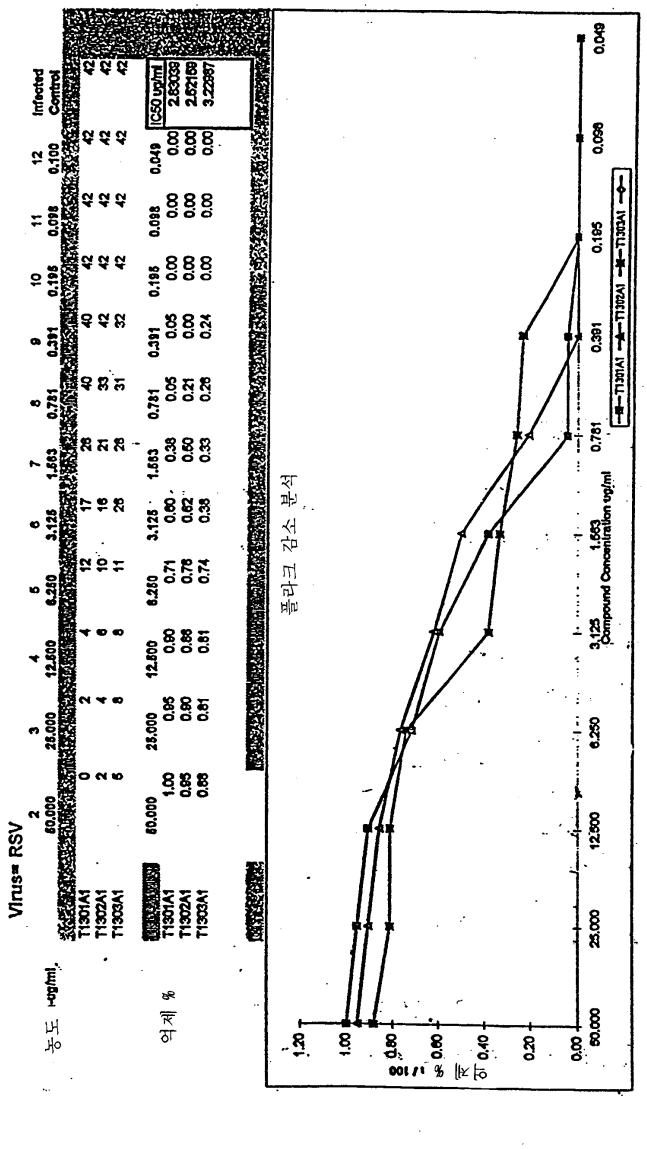
도면10b


100
10
1
0
2
4
6
8
10
T1302 Rat 1
T1302 Rat 2
T1302 Rat 3
T786 avg
T1/2 = 2.6 hr, r2 = 0.98
T786 T1/2 = 3.2 minutes, r2 = 0.956
형광 HPLC에 의한 혈장농도(μg/mℓ)

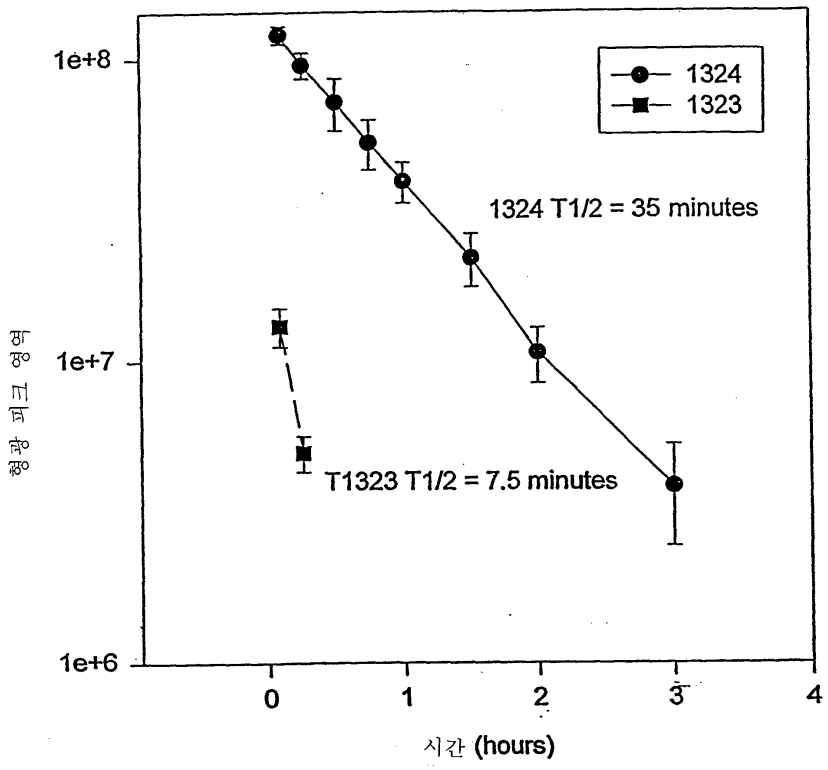
도면11a


Virus= RSV
농도 μg/ml
억제 %
플라크 감소 분석
Compound Concentration μg/ml
T1302A1
T786P3
T1293

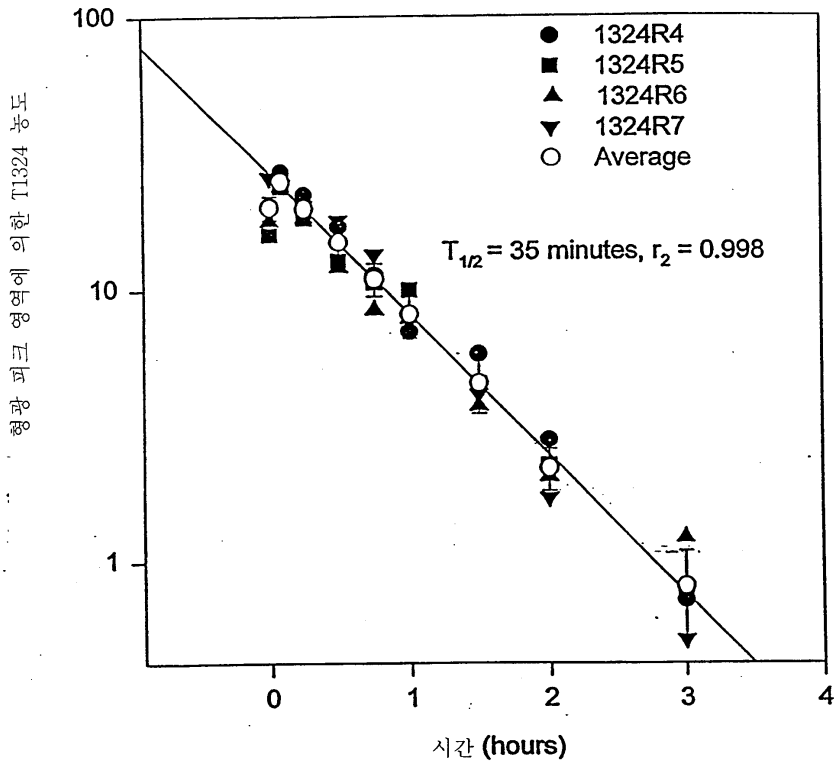
도면11b


Virus= RSV
농도 ug/ml
억제 %
플라크 감소 분석
Compound Concentration ug/ml
T1301A1
T1302A1
T1303A1
Infected Control
IC50 ug/ml
2.83038
2.52169
3.22887

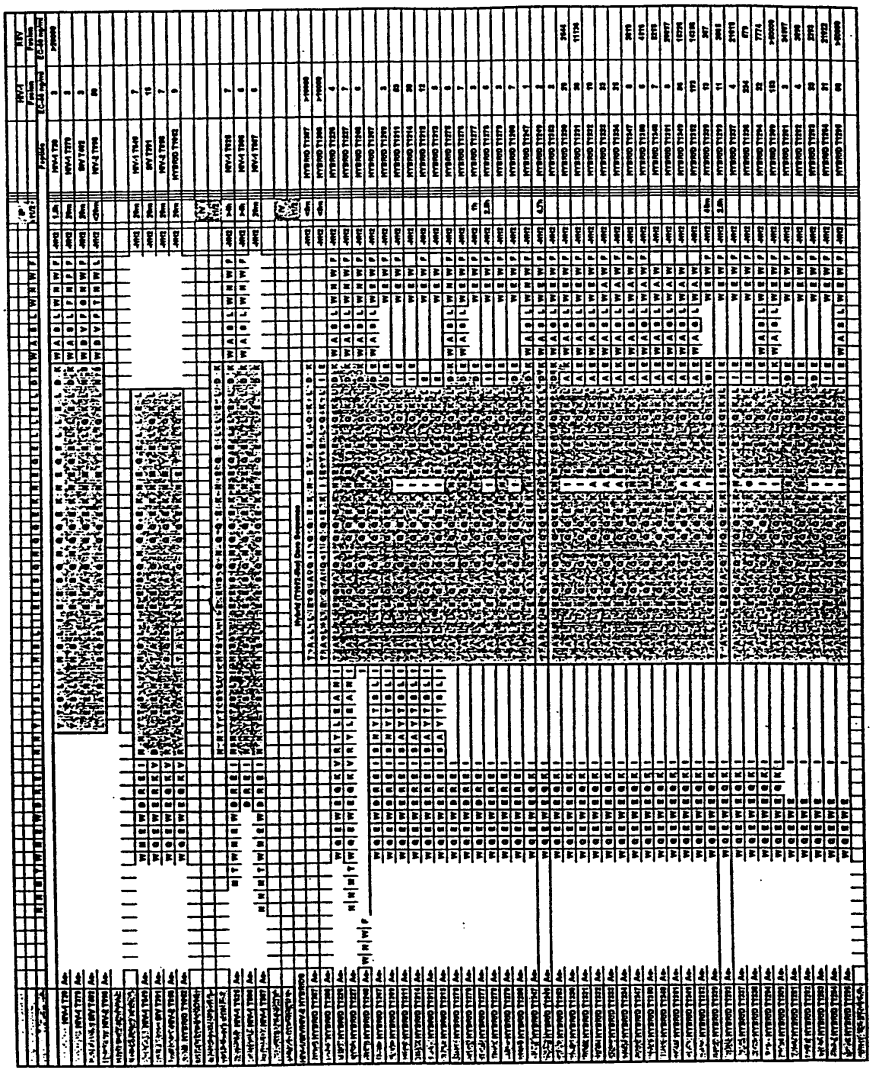
도면12a


1e+8
1e+7
1e+6
형광 피크 영역
1324
1323
1324 T1/2 = 35 minutes
T1323 T1/2 = 7.5 minutes
0
1
2
3
4
시간 (hours)

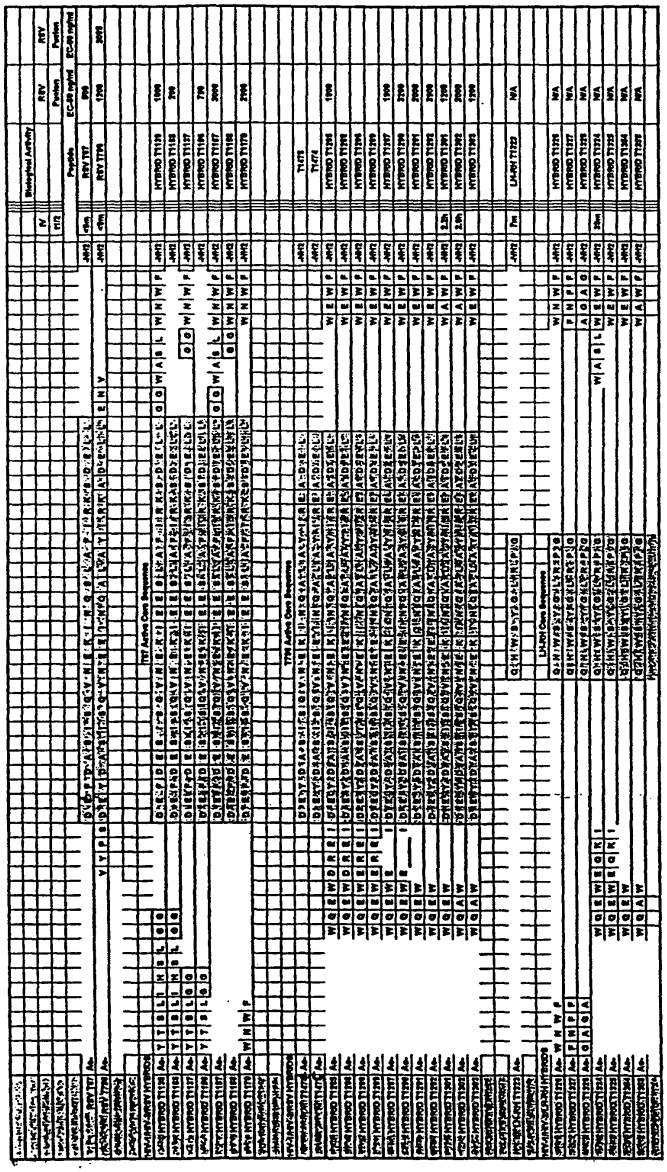
도면12b


100
10
1
형광 피크 영역에 의한 T1324 농도
1324R4
1324R5
1324R6
1324R7
Average
T1/2 = 35 minutes, r2 = 0.998
0
1
2
3
4
시간 (hours)

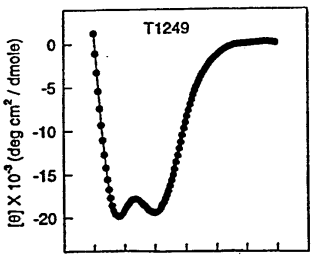
도면13a



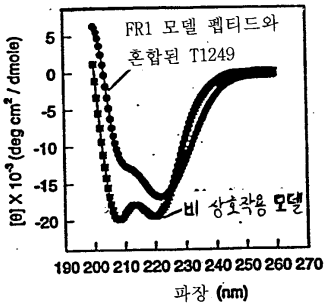
도면13b



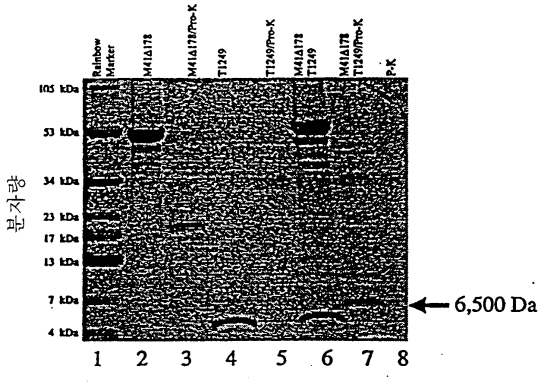
도면14a



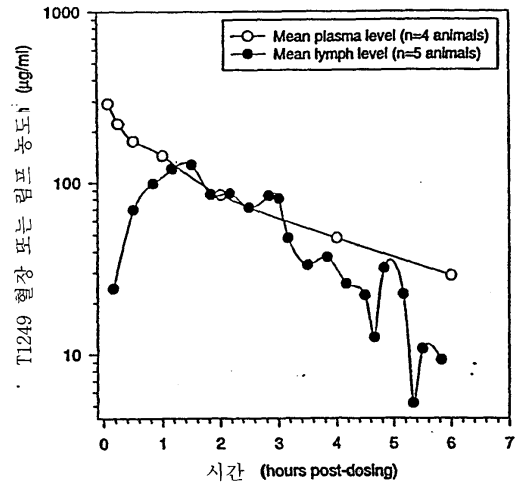
도면14b



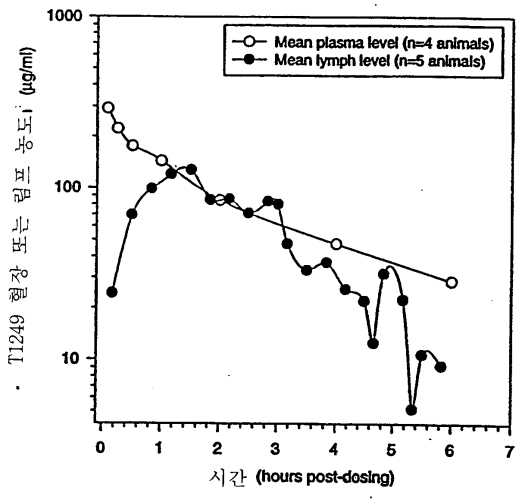
도면15



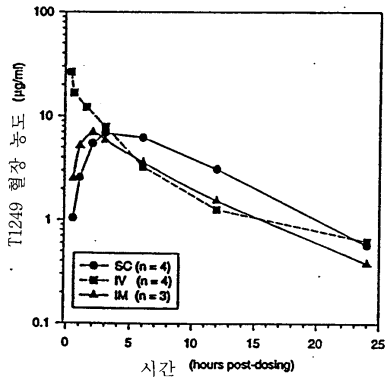
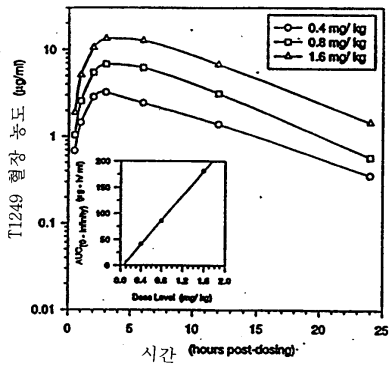
도면16a



도면16b



도면17a



도면17b