



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월26일

(11) 등록번호 10-1563010

(24) 등록일자 2015년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/435 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C12N 15/63* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7008873
- (22) 출원일자(국제) 2007년10월30일
 심사청구일자 2012년10월26일
- (85) 번역문제출일자 2009년04월29일
- (65) 공개번호 10-2009-0084839
- (43) 공개일자 2009년08월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2007/083027
- (87) 국제공개번호 WO 2008/070357
 국제공개일자 2008년06월12일
- (30) 우선권주장
 60/855,422 2006년10월31일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 Cancer Research (2005), 65(12):4975-4978.
 WO2006052723 A1

- (73) 특허권자
 더 가버먼트 오브 더 유나이티드 스테이츠 오브
 어메리카 애즈 리프리카이티드 바이 더 디파트먼트
 오브 헬스 앤 휴먼 서비스즈
 미국 20852 메릴랜드주 록빌 이그제큐티브 블루바
 드 6011 수트 325
- (72) 발명자
 타라소바, 나디아
 미국 21702 메릴랜드주 프레더릭 파이프 메도우
 웨이 103
 딘, 마이클
 미국 21704 메릴랜드주 프레더릭 엘진 레인 9329
 루, 홍
 미국 21704 메릴랜드주 프레더릭 캐리지 힐 درا
 이브 3880
- (74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 17 항

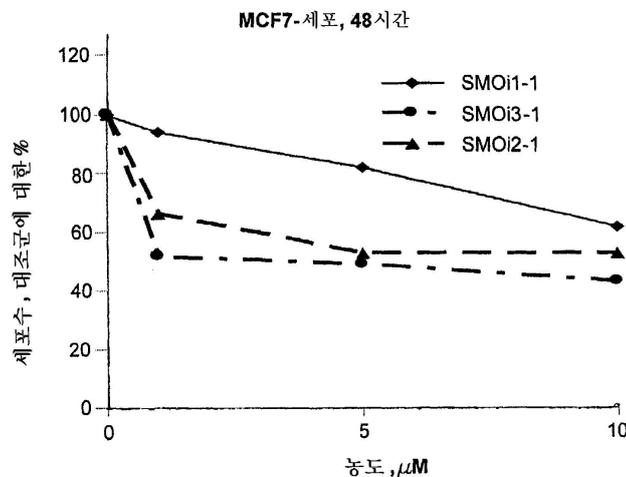
심사관 : 이현지

(54) 발명의 명칭 **평활화 폴리펩티드 및 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 평활화 (SMO) 단백질의 일부의 아미노산 서열, 그의 기능성 단편, 또는 상기 일부 또는 기능성 단편의 기능성 변이체를 포함하며, 여기서 상기 일부는 SMO 단백질의 임의의 세포내 루프의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 기능성 단편은 세포내 루프의 적어도 7개의 인접한 아미노산을 포함하고, 상기 기능성 단편 또는 기능성 변이체는 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 것인, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체를 개시한다. 추가로, 관련 접합체, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포 및 제약 조성물이 제공된다. 또한 본 발명에 의해, 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 방법, 암을 치료하거나 예방하는 방법, 신생물 또는 건선을 치료하는 방법, 및 헤지호그 신호전달 경로에 관여하는 유전자의 발현을 억제함으로써 헤지호그 신호전달 경로를 억제하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

(i) 서열 2, 4 또는 17의 아미노산 서열,

(ii) 서열 4 또는 17의 기능성 단편, 또는

(iii) 서열 4, 17, 또는 상기 (ii)의 기능성 변이체

를 포함하는, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체이며,

여기서

(a) 상기 기능성 단편은 LTYAWHTSFK, TYAWHTSFKA 또는 GTTYQPLSGKTSY를 포함하는 서열 17의 단편을 포함하거나, 또는

상기 기능성 단편은 RGVMTLFSIKSNH 또는 SEKAASKINETMLR을 포함하는 서열 4의 단편을 포함하고,

(b) 상기 기능성 변이체는

(1) 서열 4, 서열 17, 또는 서열 4 또는 17의 기능성 단편의 보존적 아미노산 치환체,

(2) 서열 23의 위치 1 내지 3, 5 내지 7, 9 및 12 중 임의의 위치의 아미노산이 Ala으로 치환된 1개의 아미노산 치환을 갖는 서열 23의 아미노산 서열,

(3) LTYAWHTSFK를 포함하는 서열 17의 일부의 레트로인verso(retroinverso) 유사체, 또는

(4) 서열 54의 아미노산 서열

을 포함하고,

상기 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 50개 이하의 아미노산 길이를 갖고,

상기 기능성 단편 또는 기능성 변이체는 질환이 있는 세포의 증식을 억제하고,

상기 지방산 유도체는 C₈ 내지 C₁₆ 지방산을 포함하고,

상기 펩티드모방체는 자연 발생적인 아미노산 대신 합성 아미노산을 포함하는 것인,

단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 2

제1항에 있어서, 기능성 변이체가 서열 3의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, 기능성 단편이 서열 9 내지 33으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, 기능성 변이체가 서열 23, 26 또는 33의 레트로인verso 유사체를 포함하는 것인, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 5

제4항에 있어서, 레트로인verso 유사체가 서열 34 내지 37, 84 및 92 내지 94 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 13

(i) 제1항의 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 및

(ii) 표적화 잔기

를 포함하는 접합체.

청구항 14

제1항의 폴리펩티드를 코딩하는 단리 또는 정제된 핵산.

청구항 15

제1항 또는 제2항의 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체, 제13항의 접합체 또는 제14항의 핵산, 임의로 지질, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 숙주에서 암을 치료 또는 예방하거나, 건선을 치료하거나, 신생물을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 16

평활화 (Smoothened; SMO) 단백질 (서열 1)의 일부의 아미노산 서열 또는 그의 기능성 변이체를 포함하는, 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체이며,

여기서,

상기 일부는 서열 8의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 50개 이하의 아미노산 길이를 갖고,

상기 기능성 변이체는 서열 80의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 지방산 유도체는 C₈ 내지 C₁₆ 지방산을 포함하고,

상기 펩티드모방체는 자연 발생적인 아미노산 대신 합성 아미노산을 포함하는 것인,

단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 17

숙주에서 암을 치료 또는 예방하거나, 건선을 치료하거나, 신생물을 치료하기 위한, 제1항, 제2항 및 제16항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

[0005] 암은 신호전달 경로의 조절이상에 의해 유발된다. 이러한 경로의 한가지는 패치 (Patch; Ptch) 및 평활화 (Smoothed; SMO) 단백질을 포함하는 헤지호그(Hedgehog; HH) 신호전달 경로이다. HH 경로는 배아 세포 성장에 필수적이며 (Beachy et al., Nature, 432: 324-331 (2004)), 유방암 (Katano et al., Cancer Lett., 227: 99-104 (2005)), 전립선암 (Sanchez et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 101: 12561-12566 (2004)), 위암 (Berman et al., Nature, 425: 846-851 (2003)), 대장암 (Douard et al., Surgery, 139: 665-670 (2006)), 간암 (Sicklick et al., Carcinogenesis, 27: 748-757 (2006)), 흑색종 (Pons et al., Clin. Transl. Oncol., 8: 466-474 (2006)), 기저 세포 암종 (Lam et al., Oncogene, 18, 833-836 (1999)), 및 수모세포종 (Berman et al., Science, 297, 1559-1561 (2002) and Romer et al., Cancer Res., 65, 4975-4978 (2005))을 비롯한 여러 암들에서 조절이상이 발견되었다. 암의 치료에 사용하기 위한 HH 경로 억제제가 요망되는 실정이다.

[0006] 발명의 개요

[0007] 본 발명은 단리 또는 정제된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 및 그의 지방산 유도체를 제공한다. 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 SMO 단백질의 일부에 상응하는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 일부는 각각 일반적으로 SMO 단백질의 세포내 루프에 상응하는 서열 2 내지 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 상기 일부의 기능성 단편일 수 있으며, 이 기능성 단편은 서열 2, 3 또는 4의 적어도 7개의 인접한 아미노산을 포함한다. 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 상기 일부 또는 기능성 단편의 기능성 변이체일 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드 및 펩티드모방체 (그의 지방산 유도체, 기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함)는 질환이 있는 세포의 HH 경로 및/또는 증식을 억제한다.

[0008] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드 또는 펩티드모방체, 또는 그의 지방산 유도체 중 임의의 것을 포함하는 접합체를 제공한다. 추가로 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 관련 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 또한 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드, 펩티드모방체, 지방산 유도체, 접합체, 핵산 및 재조합 발현 벡터 중 임의의 것을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명의 제약 조성물은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 데 유용하며, 따라서 본 발명은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 방법을 또한 제공한다. 이러한 방법은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하기에 효과적인 양의 본 발명의 제약 조성물과 질환이 있는 세포를 접촉시키는 것을 포함한다.

[0010] 본 발명은 숙주에서 암을 치료 또는 예방하는 방법, 숙주에서 건선을 치료하는 방법, 숙주에서 신생물을 치료하는 방법, 및 질환이 있는 세포에서 Gli-1, Gli-2, Gli-3, Ptch, Shh, Smo 및 NES로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 발현을 억제하는 방법을 비롯하여 본 발명의 제약 조성물을 사용하는 기타 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0021] SMO 단백질은 논의된 바와 같이 여러 암들, 예를 들어 유방암, 전립선암, 위암 등과 관련되는 헤지호그 (HH) 신호전달 경로에서 기능하는 막횡단 단백질이다 (예를 들어, 문헌 [Huangfu and Anderson, Development 133: 3-14 (2006)] 참조). 이들 단백질은 세포의 도메인, 7개의 막횡단 도메인, 3개의 세포내 루프, 및 세포내 도메인을 포함한다. SMO 단백질은 일반적인 위상(topology)에서는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)와 유사하지만, GPCR과는 다르게 신호전달하는 것으로 보인다. SMO 단백질의 예로는 인간 SMO 단백질 (예를 들어, 진뱅크 (GenBank) 수탁 번호 NP_005622 (서열 1)), 및 그의 오르토로그(ortholog), 예컨대 마우스 SMO 단백질 (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_795970), 래트 SMO 단백질 (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_036939), 초파리 SMO 단백질 (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_523443), 제브라 피쉬 SMO 단백질 (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_571102), 치킨 SMO 단백질, (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 AAB84389), 아프리카 발톱 개구리(African clawed frog) SMO 단백질 (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 AAK15464)을 들 수 있다.

[0022] 본 발명은 SMO 단백질의 일부에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 상기 일부는 각각 SMO 단백질의 세포내 루프와 동일하거나 실질적으로 동일한 서열 2 내지 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 서열 2는 SMO의 제2 세포내 루프의 N-말단에서 1개의 추가 아미노산 (Leu)을 함유한다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드"는 하나 이상의 펩티드 결합에 의해 연결된 아미노산들의 단일쇄를 지칭한다. 이와 관련하여, 하나 이상의 펩티드 결합이 존재하는 한, 상기 용어는 임의 길이의 펩티드, 올리고펩티드 및 폴리펩티드를 포함한다. 본원의 목적상, 본 발명의 폴리펩티드는 6개 이상의 펩티드 결합, 예를 들어 10개 이상의 펩티드 결합을 포함한다.

- [0024] 본 발명의 폴리펩티드는 SMO 단백질의 일부의 아미노산 서열을 포함한다. 즉, 본 발명의 폴리펩티드는 임의의 전장 야생형 SMO 단백질, 예를 들어 서열 1을 포함하지 않는다. 이러한 측면에서, 본 발명의 폴리펩티드는 야생형 SMO 단백질의 약 780개 미만의 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드는 야생형 SMO 단백질의 약 500개 미만의 아미노산을 포함한다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 야생형 SMO 단백질의 약 75개 미만의 아미노산, 예를 들어 약 50개의 아미노산을 포함한다. 본 발명의 폴리펩티드는 약 10개 내지 약 12개의 아미노산 (본원에 논의된 바와 같은 임의의 CPP는 제외함)을 포함하는 것이 또한 바람직하다.
- [0025] 본 발명의 실시양태에 따른 SMO 단백질의 일부는 서열 2 내지 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열 2, 3 또는 4의 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 상기 서열로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 상기 서열로 이루어질 수 있다.
- [0026] 또는, SMO 단백질의 일부는 서열 5 내지 8 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열 5, 6, 7 또는 8의 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 상기 서열로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 상기 서열로 이루어질 수 있다.
- [0027] 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드의 기능성 단편은 본 발명의 범위내에 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "기능성 단편"은 본 발명의 폴리펩티드의 임의의 부분 또는 일부를 지칭하며, 상기 부분 또는 일부는 그의 폴리펩티드 (모 폴리펩티드)의 생물학적 활성을 보유한다. 기능성 단편은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 한, 그의 모 폴리펩티드의 인접한 아미노산들을 포함하는 임의의 단편일 수 있다. 기능성 단편은, 예를 들어, 모 폴리펩티드와 유사한 정도, 동일한 정도, 또는 그보다 높은 정도로 증식을 억제하거나 질환 (예를 들어, 암, 신생물, 건선)을 치료 또는 예방하는 능력을 보유하는 본 발명의 폴리펩티드의 부분을 포함한다. 모 폴리펩티드와 관련하여, 기능성 단편은, 예를 들어 모 폴리펩티드의 약 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95%, 또는 그 이상을 포함할 수 있다.
- [0028] 기능성 단편은 아미노 또는 카르복시 말단에서, 또는 이들 양 말단에서 추가의 아미노산, 예를 들어 모 폴리펩티드의 아미노산 서열내에 존재하지 않는 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 추가의 아미노산은 기능성 단편의 생물학적 기능을 방해하지 않으며, 예를 들어 증식을 억제하거나 질환 (예를 들어, 암, 신생물, 건선)을 치료하거나 예방한다. 보다 바람직하게는, 추가의 아미노산은 모 폴리펩티드의 생물학적 활성에 비해 생물학적 활성을 증진시킨다.
- [0029] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 기능성 단편은 서열 2, 3 또는 4의 적어도 5개의 인접한 아미노산을 포함하며, 질환이 있는 세포의 증식을 억제한다. 본 발명의 보다 바람직한 실시양태에서, 기능성 단편은 서열 2, 3 또는 4의 적어도 7개의 인접한 아미노산을 포함한다. 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 기능성 단편은 서열 2, 3 또는 4의 적어도 4개의 인접한 아미노산을 포함하며, 질환이 있는 세포의 증식을 억제한다. 본 발명의 기능성 단편은, 예를 들어 서열 5 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 기능성 단편은 서열 9 내지 33으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 기능성 단편은 서열 9 내지 33 중 어느 하나의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어질 수 있거나 상기 서열로 이루어진다.
- [0030] 본 발명의 폴리펩티드의 기능성 변이체, 뿐만 아니라 본원에 기재된 본 발명의 기능성 단편의 기능성 변이체가 본 발명의 범위내에 추가로 포함된다. 본원에 사용된 용어 "기능성 변이체"는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편과 실질적인 또는 유의한 서열 상동성 또는 유사성을 갖는 폴리펩티드를 지칭하며, 상기 기능성 변이체는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편의 생물학적 활성을 보유한다. 기능성 변이체는, 예를 들어 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 (모 폴리펩티드)의 기능성 변이체 및 본원에 기재된 기능성 단편 (모 기능성 단편)의 기능성 변이체를 포함하며, 상기 변이체는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편과 유사한 정도, 동일한 정도, 또는 그보다 더 높은 정도로 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 능력을 보유한다. 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편과 관련하여, 기능성 변이체는, 예를 들어 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편과 아미노산 서열에서 적어도 약 30%, 50%, 75%, 80%, 90%, 98%, 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열일 수 있다.
- [0031] 기능성 변이체는, 예를 들어 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 기능성 변이체는 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 그보다 많은 보존적 아미노산 치환을 갖는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 다르게는 또는 추가로, 기능성 변이체는 하나 이상의 비-보존적 아미노산 치환을 갖는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 기능성 변이체는 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 그보다 많은 비-보존적 아미노산 치환을 갖는 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

이 경우, 비-보존적 아미노산 치환은 기능성 변이체의 생물학적 활성을 방해하거나 억제하지 않는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 비-보존적 아미노산 치환은 기능성 변이체의 생물학적 활성을 증진시키며, 그 결과 기능성 변이체의 생물학적 활성은 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편에 비해 증가된다.

[0032] 기능성 변이체는 바람직하게는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 당업계에 공지되어 있으며, 특정 물리적 및/또는 화학적 성질을 갖는 하나의 아미노산을 동일한 화학적 또는 물리적 성질을 갖는 다른 아미노산으로 교환하는 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 보존적 아미노산 치환은 산성 아미노산이 다른 산성 아미노산 (예를 들어, Asp 또는 Glu)으로 치환된 것, 비극성 측쇄를 갖는 아미노산이 비극성 측쇄를 갖는 다른 아미노산 (예를 들어, Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val 등)으로 치환된 것, 염기성 아미노산이 다른 염기성 아미노산 (Lys, Arg 등)으로 치환된 것, 극성 측쇄를 갖는 아미노산이 극성 측쇄를 갖는 다른 아미노산 (Asn, Cys, Gln, Ser, Thr, Tyr 등)으로 치환된 것, 방향족 아미노산 (Trp, Phe, Tyr 등)이 다른 방향족 아미노산으로 치환된 것 등일 수 있다.

[0033] 바람직하게는, 본 발명의 기능성 변이체는 서열 2, 3 또는 4의 적어도 4개의 인접한 아미노산을 포함하고, 모 폴리펩티드 또는 모 기능성 단편과 적어도 75%의 서열 상동성 (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95% 서열 상동성)을 가지며, 질환이 있는 세포의 증식을 억제한다.

[0034] 예를 들어, 기능성 변이체는 서열 17 내지 21 및 서열 23 내지 33 중 어느 하나의 서열의 기능성 변이체일 수 있다. 이와 관련하여, 기능성 변이체는 서열 38 내지 54 및 서열 57 내지 59 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 여기서 Xaa는 Tyr, Phe 또는 BPA로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0035] 또한, 예를 들어, 기능성 변이체는 위치 1-7, 9, 11 및 12 중 임의 위치의 아미노산 중 하나가 Ala으로 치환된 SM0i2-8 (서열 23)의 아미노산 서열을 포함하는 SM0i2-8의 기능성 변이체일 수 있다.

[0036] 또는, 기능성 변이체는 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 또는 기능성 단편 중 임의의 것의 레트로인verso 유사체를 포함할 수 있다. 용어 "레트로인verso 유사체"는 모 폴리펩티드의 역전된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭하며, 그 결과 (N-말단으로부터 C-말단으로 읽는 경우) 레트로인verso 유사체의 아미노산 서열은 C-말단에서 N-말단으로 읽는 경우의 모 폴리펩티드의 아미노산 서열과 동일하다. 또한, 레트로인verso 유사체에 대하여, 각각의 아미노산은 아미노산의 L 이성질체와 반대되는 것으로서 아미노산의 D 이성질체이다. 예를 들어, 트리펩티드 Val-Ala-Gly의 레트로인verso 유사체는 아미노산 서열 Gly-Ala-Val을 가지며, 여기서 각각의 아미노산은 D 이성질체이다. 본 발명에 있어서, 기능성 변이체는 바람직하게는 서열 23, 26 또는 33의 레트로인verso 유사체를 포함한다. 이와 관련하여, 기능성 변이체는 서열 34 내지 37 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

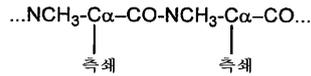
[0037] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함)는 당업계에 공지된 방법에 의해 얻을 수 있다. 폴리펩티드를 드 노보(*de novo*) 경로로 합성하는 적합한 방법은 문헌 [Chan et al., *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2005]; [Peptide and Protein Drug Analysis, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000]; [Epitope Mapping, ed. Westwood et al., Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000]; 및 미국 특허 제5,449,752호와 같은 문헌들에 기재되어 있다. 또한, 폴리펩티드는 표준 재조합 방법으로 본원에 기재된 핵산을 사용해서 재조합적으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY 2001]; 및 [Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994]을 참조한다. 추가로, 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 중 일부는 식물, 박테리아, 곤충, 포유동물, 예를 들어 래트, 인간 등과 같은 공급원으로부터 단리 및/또는 정제될 수 있다. 단리 및 정제 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 또는, 본원에 기재된 폴리펩티드 (그의 기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함)는 합성될 수 있거나 또는 신펩(Synpep) (캘리포니아주 더블린 소재), 펩티드 테크놀러지스 코퍼레이션(Peptide Technologies Corp.) (메릴랜드주 게이더스버그 소재) 및 멀티플 펩티드 시스템즈(Multiple Peptide Systems) (캘리포니아주 샌디에고 소재)와 같은 회사들로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 합성, 재조합, 단리 및/또는 정제될 수 있다.

[0038] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 중 임의의 것의 펩티드모방체를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "펩티드모방체"는 안정성 또는 생물학적 기능을 증가시키는 변형이 있는 상응하는 폴리펩티드의 본질적으로 동일한 일반적인 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 펩티드모방체로는, 예를 들어 2개 이상의 아미노산 사이에 변형된 주쇄를 갖는 상응하는 폴리펩티드의 동일한 아미노산 서

열을 포함하는 화합물이 포함된다. 추가로, 펩티드모방체는 자연 발생적인 아미노산 대신 합성의 또는 비-자연 발생적인 아미노산을 포함할 수 있다.

[0039] 바람직한 실시양태에서, 펩티드모방체는 펩티드이다. 본원에 사용된 용어 "펩티드"는 각 아미노산의 측쇄가 알파 탄소에 반대되는 것으로서 아미노산의 질소 원자에 부착된 펩티드모방체를 지칭한다. 예를 들어, 펩티드는 NRCH_2CO 의 일반적인 구조의 반복 단위를 가지며 상응하는 폴리펩티드와 동일하거나 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 N-치환된 글리신으로서 고려될 수 있다.

[0040] 다른 바람직한 실시양태에서, 펩티드모방체는 각 아미노산 사이의 결합이 메틸화된 변형된 주쇄를 포함한다. 이와 관련하여, 펩티드모방체는 하기 구조의 메틸화 펩티드 주쇄를 포함할 수 있다:



[0041] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 및 펩티드모방체는 임의의 길이일 수 있으며, 즉 임의의 수의 아미노산을 포함할 수 있는데, 단 폴리펩티드 (또는 그의 기능성 단편 또는 기능성 변이체) 또는 펩티드모방체는 그들의 생물학적 활성, 예를 들어 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 능력, 숙주에서 질환 (예를 들어, 암, 신생물, 건선)을 치료 또는 예방하는 능력 등을 보유한다. 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 50 내지 5000개의 아미노산 길이, 예를 들면 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 25, 30, 40, 50, 70, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 또는 그 이상의 아미노산 길이일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 아미노산 5 내지 50개 길이이다.

[0043] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 및 펩티드모방체는 하나 이상의 자연 발생적인 아미노산 대신 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 합성 아미노산은 당업계에서 공지되어 있으며, 예를 들어 아미노시클로헥산 카르복실산, 노르류신, α -아미노 n-데칸산, 호모세린, S-아세틸아미노메틸-시스테인, 트랜스-3- 및 트랜스-4-히드록시프로린, 4-아미노페닐알라닌, 4-벤조일페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-카르복시페닐알라닌, β -페닐세린, β -히드록시페닐알라닌, 페닐글리신, α -나프틸알라닌, 시클로헥실알라닌, 시클로헥실글리신, 인돌린-2-카르복실산, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산, 아미노말론산, 아미노말론산 모노아미드, N'-벤질-N'-메틸-리신, N',N'-디벤질-리신, 6-히드록시리신, 오르니틴, α -아미노시클로헥탄 카르복실산, α -아미노시클로헥산 카르복실산, α -아미노시클로헥탄 카르복실산, α -(2-아미노-2-노르보르난)-카르복실산, α , γ -디아미노부티르산, α , β -디아미노프로피온산, 모노페닐알라닌 및 α -tert-부틸글리신을 포함한다.

[0044] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 및 펩티드모방체는 지질화 (예를 들어, 지방산화), 글리코실화, 아미드화, 카르복실화, 인산화, 에스테르화, N-아실화, (예를 들어 디술포드 결합을 통해) 고리화될 수 있거나, 또는 산부가염으로 전환될 수 있고/있거나 임의로 이량체화 또는 다량체화될 수 있거나, 또는 접합될 수 있다.

[0045] 이와 관련하여, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 및 펩티드모방체 중 임의의 것의 지질화 유도체를 추가로 제공한다. 본 발명의 지질화 유도체는 지질 분자를 포함하는 본원에 기재된 임의의 폴리펩티드 및 펩티드모방체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "지질 분자"는 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 또는 펩티드모방체가 세포막을 가로질러 세포로 진입하는 것을 용이하게 하는 소수성 잔기를 포함하는 임의의 분자를 지칭한다. 지질은, 예를 들어 지방산, 파르네실기 (예를 들어, 파르네실 디포스페이트), 게라닐게라닐기 (예를 들어, 게라닐게라닐 디포스페이트), 인지질기, 글리코포스파티딜이노시톨, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스펅고미엘린, 포스파티딜콜린, 카르디오리핀, 포스파티딜이노시톨, 포스파티드산, 리소포스포글리세리드 및 콜레스테롤기와 같은 당업계에 공지된 임의의 지질일 수 있다.

[0046] 바람직하게는, 지질화 유도체는 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 펩티드모방체가 지방산 분자를 포함하는 지방산 유도체이다. 지방산 분자는 임의의 C_8 내지 C_{20} 지방산일 수 있다. 지방산 분자는, 예를 들어 라우르산, 팔미트산, 미리스트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, α -리놀레산, 리놀렌산, 아라키돈산, 팀노돈산, 도코사헥센산, 에루스산, 아라키드산 또는 베헨산일 수 있다. 지방산은 임의로 추가의 관능기, 예를 들어 임의의 탄소 원자 상에서 하나 이상의 아미노기를 함유할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 지방산 분자는 C_8 내지 C_{16}

제조 방법은 또한 본원에 실시예 1로서 설명되어 있다.

- [0058] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함) 및 펩티드모방체 (그의 지방산 유도체를 포함함)가 염의 형태인 경우, 바람직하게는 폴리펩티드 또는 펩티드모방체는 제약상 허용되는 염의 형태이다. 적합한 제약상 허용되는 산 부가 염으로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산으로부터 유도된 것, 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 속신산 및 아릴술폰산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산과 같은 유기산으로부터 유도된 것이 있다.
- [0059] 추가로, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함)를 코딩하는 핵산을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "핵산"은 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드" 및 "핵산 분자"를 포함하며, 일반적으로 DNA 또는 RNA의 중합체를 지칭하는데, 이는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 합성하거나 천연 공급원으로부터 얻을 수 있으며 (예를 들어, 단리 및/또는 정제하여), 천연, 비-천연 또는 변형된 뉴클레오티드를 함유할 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변형된 뉴클레오티드간 연결부, 예컨대 변형되지 않은 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드들 사이에서 발견되는 포스포다이에스테르 대신에 포스포로아미데이트 연결부 또는 포스포로티오에이트 연결부를 함유할 수 있다. 일반적으로, 핵산이 임의의 삽입, 결실, 역위 및/또는 치환을 포함하지 않는 것이 바람직하다. 그러나, 본원에서 논의되는 바와 같이, 일부 경우에는 핵산이 하나 이상의 삽입, 결실, 역위 및/또는 치환을 포함하는 것이 적합할 수 있다.
- [0060] 바람직하게는, 본 발명의 핵산은 재조합체이다. 본원에 사용된 용어 "재조합체"는 (i) 살아있는 세포내에서 복제할 수 있는 핵산 분자에 천연 또는 합성 핵산 세그먼트를 결합시킴으로써 살아있는 세포의 외부에서 제조된 분자, 또는 (ii) 상기 (i)에 기재된 분자의 복제에 의해 생성된 분자를 지칭한다. 본원의 목적상, 상기 복제는 시험관내 복제 또는 생체내 복제일 수 있다.
- [0061] 핵산은 당업계에 공지된 절차를 이용하여 화학적 합성 및/또는 효소적 라이게이션 반응을 토대로 하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 문헌 [Sambrook et al.] 및 상기 문헌 [Ausubel et al.]을 참조한다. 예를 들어, 핵산은 천연 발생 뉴클레오티드를 이용하거나, 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나 혼성화시 형성된 두 가닥의 물리적 안정성을 증가시키도록 고안된 다양한 변형 뉴클레오티드 (예를 들어, 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오티드)를 이용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 상기 핵산을 생성하는 데 사용될 수 있는 변형 뉴클레오티드의 예로는 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-요오도우라실, 히포크산틴, 크산틴, 4-아세틸시토신, 5-(카르복시히드록시메틸)우라실, 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸우라실, 디히드로우라실, 베타-D-갈락토실큐에오신, 이노신, N⁶-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N⁶-치환된 아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실큐에오신, 5'-메톡시카르복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N⁶-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 와이부톡소신, 슈도우라실, 큐에오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 3-(3-아미노-3-N-2-카르복시프로필)우라실 및 2,6-디아미노퓨린이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다르게는, 본 발명의 핵산 중 하나 이상은 마크로몰레큘라 리소시스(Macromolecular Resources; 콜로라도주 포트 콜린스 소재) 및 신테젠(Synthegen; 텍사스주 휴스턴 소재)과 같은 회사로부터 구입할 수 있다.
- [0062] 핵산은 임의의 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함)를 코딩하는 임의의 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 핵산은 서열 2 내지 29, 32, 33, 38 내지 48, 53 내지 56, 59 내지 66, 70 내지 72, 76 및 80 중 어느 하나의 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 다르게는, 핵산은 이들 서열 중 어느 하나에 대해 축퇴된 뉴클레오티드 서열 또는 축퇴 서열의 조합물을 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열, 또는 본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오티드 서열과 엄격한 조건하에 혼성화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 핵산을 제공한다.
- [0063] 본 발명의 핵산은 재조합 발현 벡터에 도입될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 임의의 본 발명의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 본원의 목적상, 용어 "재조합 발현 벡터"는, mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 경우에 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 발현을 허용하는 유전자 변형 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 구조물을 의미하고, 상기 벡터는 상기 세포 내에서 발현되는 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 갖기에 충분한 조건하에 상기 세포

와 접촉한다. 본 발명의 벡터는 전체적으로는 천연 발생된 것이 아니다. 그러나, 벡터의 일부분은 천연 발생될 수 있다. 본 발명의 재조합 발현 벡터는 임의 유형의 뉴클레오티드, 비제한적인 예로서 DNA 및 RNA를 포함할 수 있고, 이는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 합성되거나 천연 공급원으로부터 부분적으로 얻을 수 있으며, 천연, 비-천연 또는 변형된 뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 천연 발생 또는 비-천연 발생 뉴클레오티드간 연결부, 또는 이들 두 가지 유형의 연결부 모두를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 비-천연 발생 또는 변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드간 연결부는 상기 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0064] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있으며, 임의의 적합한 숙주의 형질전환 또는 형질도입에 사용될 수 있다. 적합한 벡터로는 유포 및 확장을 위해 또는 발현을 위해 또는 이들 모두를 위해 고안된 것, 예컨대 플라스미드 및 바이러스가 있다. 벡터는 pUC 계열 (퍼멘타스 라이프 사이언시스 (Fermentas Life Sciences)), pBluescript 계열 (스트라타젠(Stratagene), 캘리포니아주 라호야 소재), pET 계열 (노바젠(Novagen), 위스콘신주 매디슨 소재), pGEX 계열 (파마시아 바이오텍(Pharmacia Biotech), 스웨덴 옉살라 소재) 및 pEX 계열 (클론텍(Clontech), 캘리포니아주 팔로 알토 소재)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대 λGT10, λGT11, λZapII (스트라타젠), λEMBL4 및 λNM1149 또한 사용될 수 있다. 식물 발현 벡터의 예로는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19 (클론텍)가 있다. 동물 발현 벡터의 예로는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo (클론텍)가 있다. 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어 레트로바이러스 벡터이다.

[0065] 본 발명의 재조합 발현 벡터는, 예를 들어 상기 문헌 [Sambrook et al.] 및 상기 문헌 [Ausubel et al.]에 기재된 표준 재조합 DNA 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 원형 또는 선형일 수 있는 발현 벡터 구조물은 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 기능하는 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은, 예를 들어 ColEI, 2 μ 플라스미드, λ, SV40, 소 유두종 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.

[0066] 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는, 적절한 경우 벡터가 DNA-기반인지 RNA-기반인지를 고려하여 그것이 도입되는 숙주의 유형 (예를 들어, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물)에 대해 특이적인 조절 서열, 예컨대 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈을 포함한다.

[0067] 재조합 발현 벡터는 형질전환 또는 형질도입된 숙주의 선별을 가능하게 하는 하나 이상의 마커 유전자를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 살생물제 내성, 예를 들어 항생제, 중금속 등에 대한 내성, 독립영양성을 제공하기 위한 영양요구성 숙주에서의 보충물 등을 포함한다. 본 발명의 발현 벡터에 적합한 마커 유전자로는, 예를 들어 네오마이신/G418 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 히스티딘올 내성 유전자, 테트라사이클린 내성 유전자 및 암피실린 내성 유전자가 있다.

[0068] 재조합 발현 벡터는 변형 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질 (그의 기능성 일부 및 기능성 변이체를 포함함)을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에, 또는 변형 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 상보적이거나 그것과 혼성화하는 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 천연 또는 비-천연 프로모터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 강성, 약성, 유도성, 조직-특이성 및 발생-특이성인 프로모터의 선별은 당업자의 통상적인 기술 내에서 이루어진다. 유사하게, 뉴클레오티드 서열과 프로모터의 조합 또한 당업자의 기술 내에서 이루어진다. 프로모터는 비-바이러스성 프로모터 또는 바이러스성 프로모터, 예를 들어 사이토메갈로바이러스 (CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 뮤린 줄기 세포 바이러스의 긴 말단 반복부에서 발견되는 프로모터일 수 있다.

[0069] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 일시적 발현, 안정적 발현, 또는 이들 둘 다를 위해 고안될 수 있다. 또한, 재조합 발현 벡터는 본질적 발현 또는 유도적 발현을 위해 제조될 수 있다.

[0070] 추가로, 재조합 발현 벡터는 자살 유전자를 포함하도록 제조될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "자살 유전자"는 이 유전자를 발현하는 세포의 사멸을 유도하는 유전자를 지칭한다. 자살 유전자는 그것이 발현된 세포에 약물과 같은 작용제에 대한 민감성을 부여하여 세포가 상기 작용제와 접촉하거나 그것에 노출되는 경우 상기 세포의 사멸을 유도하는 유전자일 수 있다. 자살 유전자는 당업계에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Suicide Gene Therapy: Methods and Reviews, Springer, Caroline J. (Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics at the Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK), Humana Press, 2004] 참조), 예를 들어 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV) 티미딘 키나제 (TK) 유전자, 시토신 다미나제, 퓨린 뉴클레오시드 포르포릴라제 및 니트로리덕타제가 있다.

- [0071] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "숙주 세포"는 본 발명의 재조합 발현 벡터를 함유할 수 있는 임의 유형의 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 식물, 동물, 진균 또는 조류일 수 있거나, 원핵 세포, 예를 들어 박테리아 또는 원생동물일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포 또는 일차 세포, 즉 인간과 같은 유기체로부터 직접 단리된 세포일 수 있다. 숙주 세포는 부착성 세포 또는 현탁된 세포 (즉, 현탁액에서 성장한 세포)일 수 있다. 적합한 숙주 세포는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 DH5 α 이. 콜라이(*E. coli*) 세포, 차이나이즈 햄스터 난소 세포, 원숭이 VERO 세포, COS 세포, HEK293 세포 등이 있다. 재조합 발현 벡터의 증폭 또는 복제의 목적을 위해서는, 바람직하게는 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들어 DH5 α 세포이다. 재조합 변형 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질 제조의 목적을 위해서는, 바람직하게는 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 가장 바람직하게는, 숙주 세포는 인간 세포이다. 숙주 세포는 임의 세포 유형일 수 있고, 임의 유형의 조직으로부터 기원할 수 있으며, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.
- [0072] 본 발명은 또한 본원에 기재된 1종 이상의 숙주 세포를 포함하는 세포 집단을 제공한다. 상기 세포 집단은 본원에 기재된 임의의 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포뿐 아니라, 1종 이상의 다른 세포, 예를 들어 임의의 상기 재조합 발현 벡터를 포함하지 않는 숙주 세포 (예를 들어, T 세포), 또는 T 세포 이외의 세포, 예를 들어 B 세포, 대식세포, 호중구, 적혈구, 간세포, 내피 세포, 상피 세포, 근육 세포, 뇌 세포 등을 포함하는 이종 집단일 수 있다. 다르게는, 상기 세포 집단은 재조합 발현 벡터를 포함하는 (예를 들어, 상기 벡터로 본질적으로 이루어진) 숙주 세포를 주로 포함하는 실질적으로 동종인 집단일 수 있다. 상기 집단은 또한 세포의 클론 집단일 수 있으며, 이 집단의 모든 세포는 재조합 발현 벡터를 포함하는 단일 숙주 세포의 클론이므로, 상기 집단의 모든 세포는 재조합 발현 벡터를 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 세포 집단은 본원에 기재된 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 클론 집단이다.
- [0073] 임의의 본 발명의 폴리펩티드 (임의의 기능성 단편 또는 기능성 변이체를 포함함) 또는 펩티드모방체, 핵산, 재조합 발현 벡터 또는 숙주 세포를 포함하는 접합체, 예를 들어 생체 접합체는 본 발명의 범위에 포함된다. 접합체뿐 아니라, 접합체를 합성하는 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Hudecz, F., *Methods Mol. Biol.* 298: 209-223 (2005)] 및 [Kirin et al., *Inorg Chem.* 44(15): 5405-5415 (2005)] 참조).
- [0074] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함), 펩티드모방체, 지방산 유도체, 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포 (그의 집단을 포함함)는 단리, 정제, 합성 및/또는 재조합될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "단리"는 그의 천연 환경으로부터 제거되었음을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "정제"는 순도가 증가되었음을 의미하며, 여기서 "순도"는 상대적인 용어이며, 반드시 절대적인 순도로 간주되는 것은 아니다. 예를 들어, 순도는 적어도 약 50%일 수 있거나, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 초과할 수 있거나, 또는 100%일 수 있다.
- [0075] 본 발명의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함), 펩티드모방체, 지방산 유도체, 접합체, 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포 (그의 집단을 포함함)는 이후 집합적으로 모두 "본 발명의 물질"로서 지칭되며, 제약 조성물과 같은 조성물로 제형화될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 임의의 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함), 펩티드모방체, 지방산 유도체, 접합체, 핵산, 재조합 발현 벡터, 및 숙주 세포 (그의 집단을 포함함), 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의의 본 발명의 물질을 함유하는 본 발명의 제약 조성물은 1종을 초과하는 본 발명의 물질, 예를 들어 폴리펩티드 및 핵산, 또는 2종 이상의 상이한 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 다르게는, 상기 제약 조성물은 본 발명의 물질을 또 다른 제약 활성제 또는 약물, 예컨대 화학요법제, 예를 들어 아스파라기나제, 부술판, 카르보플라틴, 시스플라틴, 다투노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메토티렉세이트, 파클리탁셀, 리톡시맵, 빈블라스틴, 빈크리스틴 등과 조합하여 포함할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 물질을 지질과 조합하여 포함할 수 있다. 지질은 임의의 지질, 예를 들어 지방산, 인지질, 스테롤, 스펅고지질, 테르펜, 글리세로지질, 글리세로인지질, 프레놀 지질, 사카로지질 및 폴리케티드일 수 있다. 이러한 지질은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Fahy et al., *J. Lipid Res.* 46: 839-861 (2005)]을 참조한다. 바람직하게는, 지질은 콜레스테롤이다.
- [0077] 제약 조성물과 관련하여, 제약상 허용되는 담체는 통상적으로 사용되는 임의의 것일 수 있고, 용해도 및 활성화 화합물(들)에 대한 반응성 결핍과 같은 물리화학적 고려사항 및 투여 경로에 의해서만 제한된다. 본원에 기재된 제약상 허용되는 담체, 예를 들어 비히클, 아췌반트, 부형제 및 희석제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 시중에서 용이하게 입수가능하다. 제약상 허용되는 담체는 활성제(들)에 대해 화학적으로 불활성이고, 사용 조

건하에 유해한 부작용 또는 독성이 없는 것이 바람직하다.

- [0078] 담체의 선택은 부분적으로는 특정한 본 발명의 물질 및 본 발명의 물질의 투여에 사용되는 특정한 방법에 의해 결정될 것이다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물에 적합한 다양한 제형이 있다. 경구, 에어로졸, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수막강내, 복막내, 직장 및 질내 투여를 위한 제형이 예시될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 한 가지가 넘는 경로를 이용하여 본 발명의 물질을 투여할 수 있으며, 일부 예에서는 특정한 경로가 다른 경로에 비해 더욱 즉각적이고 더욱 유효한 반응을 제공할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 국소용 제형, 정맥내용 제형 또는 피하용 제형이다.
- [0079] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 국소용 제형이다. 국소용 제형은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 이러한 제형은 본 발명의 문맥상 피부에 도포하는 경우에 특히 적합하다. 본 발명의 국소용 제형은 예를 들어 크림, 로션, 연고, 패치, 오일, 페이스트, 스프레이, 예를 들어 에어로졸 스프레이, 젤, 무스, 롤온(roll-on)식 액체, 고체 스틱 등일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 국소용 제형은 크림, 로션, 연고 또는 패치일 수 있다. 국소용 제형이 로션인 경우, 바람직하게는 상기 로션은 자외광(UV) 차단제, 예컨대 토크페릴, 아미노벤조산, 아보벤존, 시녹세이트, 디옥시벤존, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥티살레이트, 옥시벤존, 페디메이트 0, 페닐벤즈이미다졸, 술폰산, 술폰소벤존, 이산화티탄, 트롤아민 살리실레이트 및 산화아연을 또한 포함할 수 있다.
- [0080] 경구 투여에 적합한 제형은 (a) 액체 용액제, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스와 같은 희석제에 용해된 유효량의 본 발명의 물질; (b) 소정량의 활성 성분을 고체 또는 과립으로 함유하는 캡슐, 사체, 정제, 로젠지 및 트로키; (c) 산제; (d) 적절한 액체 중의 현탁액제; 및 (e) 적합한 에멀전으로 이루어질 수 있다. 액체 제형은 희석제, 예컨대 물 및 알코올, 예를 들어 에탄올, 벤질 알코올 및 폴리에틸렌 알코올을 제약상 허용되는 계면활성제와 함께 또는 계면활성제 없이 포함할 수 있다. 캡슐 형태는 예를 들어 계면활성제, 유효제 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 인산칼슘 및 옥수수 전분을 함유하는 통상적인 경질- 또는 연질-젤 젤라틴 유형일 수 있다. 정제 형태는 락토스, 수크로스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 구아 검, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 붕해제, 습윤제, 보존제, 향미제, 및 다른 약리학적으로 상용성인 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 본 발명의 물질을 향미제, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 포함할 수 있으며, 뿐만 아니라 패스틸제는 본 발명의 물질을 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함할 수 있고, 또한 당업계에 공지된 이러한 부형제를 함유하는 에멀전, 젤 등이 있다.
- [0081] 본 발명의 물질은 단독으로 또는 다른 적합한 성분과 조합하여, 흡입에 의해 투여되는 에어로졸 제형으로 제조될 수 있다. 이들 에어로졸 제형은 허용되는 가압식 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등에 도입될 수 있다. 이들은 또한 네블라이저 또는 아토마이저에 함유되는 것과 같은 비-가압식 제제를 위한 약제로서 제형화될 수 있다. 이러한 스프레이 제형은 또한 점막에 분무하기 위해 사용될 수 있다.
- [0082] 비경구 투여에 적합한 제형으로는 항산화제, 완충제, 세균발육 저지제, 및 의도된 수용자의 혈액에 대해 상기 제형이 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성의 등장성 멸균 주사 용액제, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성의 멸균 현탁액제가 있다. 본 발명의 물질은 약리학적으로 허용되는 희석제, 제약학적 담체, 예컨대 멸균 액체 또는 액체들의 혼합물, 예를 들어 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 알코올, 예컨대 에탄올 또는 헥사데실 알코올, 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸술폰, 글리세롤, 케탈, 예컨대 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 폴리(에틸렌 글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세리드, 또는 아세틸화 지방산 글리세리드 (제약상 허용되는 계면활성제, 예컨대 비누 또는 세제를 첨가하거나 첨가하지 않은 것), 현탁화제, 예컨대 껍틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 기타 제약학적 아췌반트와 함께 투여될 수 있다.
- [0083] 비경구 제형에 사용될 수 있는 오일로는 석유, 동물성유, 식물성유 또는 합성유가 있다. 오일의 구체적인 예로는 땅콩유, 대두유, 참깨유, 면화씨유, 옥수수유, 올리브유, 바세린 및 광유가 있다. 비경구 제형에 사용하기에 적합한 지방산으로는 올레산, 스테아르산 및 이소스테아르산이 있다. 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트는 적합한 지방산 에스테르의 예이다.
- [0084] 비경구 투여에 사용하기에 적합한 비누로는 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염이 있고, 적합한 세제로는 (a) 양이온성 세제, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드 및 알킬 피리디늄 할라이드, (b) 음이온

성 제제, 예를 들어 알킬, 아릴 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 술페이트, 및 술포숙시네이트, (c) 비이온성 제제, 예를 들어 지방 아민 옥시드, 지방산 알칸올아미드 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 공중합체, (d) 양쪽성 제제, 예를 들어 알킬-β-아미노프로피오네이트 및 2-알킬-이미다졸린 4급 암모늄 염, 및 (e) 이들의 혼합물이 있다.

[0085] 비경구 제형은 전형적으로 용액 중에 본 발명의 물질을 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량% 함유할 것이다. 보존제 및 완충제를 사용할 수 있다. 주사 부위에서의 자극을 최소화 또는 감소시키기 위해서는, 이러한 조성물에 친수성-친유성 균형 (HLB)이 약 12 내지 약 17인 1종 이상의 비이온성 계면활성제를 함유시킬 수 있다. 이러한 제형 중 계면활성제의 양은 전형적으로 약 5 중량% 내지 약 15 중량%일 것이다. 적합한 계면활성제로는 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 에틸렌 옥시드와 소수성 염기의 고분자량 부가물 (프로필렌 옥시드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성됨)이 있다. 비경구 제형은 단위 투여 또는 다중 투여 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 되는 동결-건조 조건하에 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액제 및 현탁액제는 상기 기재한 유형의 멸균 산제, 입제 및 정제로 제조될 수 있다.

[0086] 주사용 제형은 본 발명에 따른 것이다. 주사용 조성물에 유효한 제약학적 담체의 필요 요건들은 당업자에게 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982)] 및 [ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)] 참조). 바람직하게는, 수지상 세포와 같은 세포를 투여하는 경우, 상기 세포는 주사에 의해 투여된다.

[0087] 추가로, 본 발명의 물질, 또는 본 발명의 물질을 포함하는 조성물은 다양한 기재, 예컨대 유효용 기재 또는 수용성 기재와 혼합되어 좌제로 제조될 수 있다. 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 외에 당업계에 공지된 담체를 적절히 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움 또는 스프레이 제형으로 제공될 수 있다.

[0088] 당업자는 본 발명의 물질이 상기 기재된 제약 조성물 외에 포접 화합물, 예컨대 시클로덱스트린 포접 화합물, 또는 리포솜으로 제형화될 수 있음을 인식할 것이다.

[0089] 본 발명의 목적상, 투여되는 본 발명 물질의 양 또는 투여량은 예를 들어 치료적 또는 예방적 반응을 대상체 또는 동물에서 합당한 시간 동안 일으키기에 충분해야 한다. 예를 들어, 본 발명 물질의 투여량은 투여 시간으로부터 약 2시간 이상, 예를 들어 12 내지 24시간 또는 그 이상의 기간에 질환이 있는 세포의 증식을 억제하거나, 질환 (예를 들어, 암, 신생물 또는 건선)을 치료 또는 예방하기에 충분해야 한다. 특정 실시양태에서, 기간은 보다 더 길어질 수 있다. 투여량은 특정한 본 발명 물질의 효능, 및 치료될 동물 (예를 들어, 인간)의 상태, 뿐만 아니라 동물 (예를 들어, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0090] 투여량을 결정하는 많은 분석법이 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 목적상, 본 발명 물질의 다양한 투여량이 주어진 한 세트의 포유동물 중에서, 포유동물에 본 발명 물질의 주어진 투여량 투여시, 질환이 있는 세포의 증식이 억제되는 정도를 비교하는 것을 포함하는 분석법을 포유동물에 투여할 시작 투여량을 결정하는 데 사용할 수 있다. 특정 투여량의 투여시 질환이 있는 세포의 증식이 억제되는 정도는, 예를 들어 실시예 2로서 본원에 기재된 방법을 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의해 분석될 수 있다.

[0091] 본 발명 물질의 투여량은 또한 특정한 본 발명 물질의 투여에 수반될 수 있는 임의의 부작용의 존재, 특성 및 정도에 의해 결정될 것이다. 전형적으로, 주치의는 연령, 체중, 일반 건강 상태, 식이, 성별, 투여될 본 발명 물질, 투여 경로, 및 치료할 상태의 중증도와 같은 다양한 요인을 고려하여 각각의 개별 환자를 치료하기 위한 본 발명 물질의 투여량을 결정할 것이다. 본 발명을 제한하려는 의도가 아닌 예로서, 본 발명 물질의 투여량은 약 0.001 내지 약 1000 mg/치료할 대상체의 체중 kg/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/체중 kg/일, 약 0.01 mg 내지 1 mg/체중 kg/일이다.

[0092] 당업자는 본 발명 물질의 치료적 또는 예방적 효능이 변형을 통해 증가되도록 본 발명의 물질을 다수의 방식으로 변형시킬 수 있음을 용이하게 인식할 것이다. 예를 들어, 본 발명 물질은 링커를 통해 직접적 또는 간접적으로 표적화 잔기에 접합될 수 있다. 화합물, 예를 들어 본 발명 물질의 표적화 잔기에 대한 접합의 실행은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Wadwa et al., J. Drug Targeting 3: 111 (1995)] 및 미국 특허 제 5,087,616호를 참조한다. 본원에 사용된 "표적화 잔기"라는 용어는, 세포-표면 수용체를 특이적으로 인식하여 결합함으로써, 표면에 수용체가 발현된 세포 집단으로 본 발명 물질의 전달을 지시하는 임의의 분자 또는 작용제를 지칭한다. 표적화 잔기로는 세포 표면 수용체 (예를 들어, 상피 성장 인자 수용체 (EGFR), T-세포 수용체

(TCR), B-세포 수용체 (BCR), CD28, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 (PDGF), 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR) 등에 결합하는 항체 또는 그의 단편, 펩티드, 호르몬, 성장 인자, 사이토킨, 및 임의의 다른 천연 또는 비-천연 리간드를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 "링커"라는 용어는 본 발명의 물질을 표적화 잔기에 연결시키는 임의의 작용제 또는 분자를 지칭한다. 당업자는 일단 본 발명의 물질에 부착된 링커 및/또는 표적화 잔기가 본 발명 물질의 기능, 즉 질환이 있는 세포의 증식을 억제하거나, 질환 (예를 들어, 암, 신생물, 건선)을 치료 또는 예방하는 능력을 방해하지 않는다면, 본 발명 물질의 기능에 반드시 필요하지는 않은 본 발명 물질 상의 부위가 링커 및/또는 표적화 잔기를 부착시키기에 이상적인 부위임을 인식할 것이다.

[0093] 다르게는, 본 발명 물질은, 본 발명의 물질이 투여되는 체내로 그것이 방출되는 방식이 체내에서의 시간 및 위치와 관련하여 제어되도록 데포(depot) 형태로 변형될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제4,450,150호 참조). 본 발명 물질의 데포 형태는, 예를 들어 본 발명의 물질 및 다공성 또는 비-다공성 물질, 예컨대 중합체를 포함하는 삽입형 조성물일 수 있으며, 여기서 본 발명의 물질은 다공성 물질 및/또는 비-다공성 물질에 의해 캡슐화되거나, 다공성 물질 및/또는 비-다공성 물질의 분해를 통해 확산된다. 그 후, 데포는 체내의 목적하는 위치 내로 삽입되고, 본 발명의 물질은 삽입물로부터 소정 속도로 방출된다.

[0094] 본 발명 제약 조성물, 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함), 펩티드모방체, 지방산 유도체, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 또는 세포의 집단은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 방법에 사용될 수 있는 것으로 의도된다. 이와 관련하여, 본 발명은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 질환이 있는 세포의 증식을 억제하기에 유효한 양의 본원에 기재된 임의의 제약 조성물과 질환이 있는 세포를 접촉시키는 것을 포함한다.

[0095] 숙주의 바람직한 실시양태에서, 질환이 있는 세포는 숙주 내에 있다. 본원에 지칭된 숙주는 임의의 숙주일 수 있다. 바람직하게는, 숙주는 포유동물이다. 본원에 사용된 "포유동물"이라는 용어는 마우스 및 햄스터와 같은 쥐목의 포유동물, 및 토끼와 같은 토끼목의 포유동물 (이에 제한되지 않음)을 비롯한 임의의 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 고양이과 (고양이) 및 개과 (개)를 비롯한 식육목으로부터의 것이 바람직하다. 포유동물은 소과 (소) 및 돼지과 (돼지)를 비롯한 우제목, 또는 말과 (말)를 비롯한 기제목으로부터의 것이 보다 바람직하다. 포유동물은 영장목, 세보이드(Ceboid) 또는 시모이드(Simoid) (원숭이), 또는 유인원목 (인간 및 유인원)이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 포유동물은 인간이다.

[0096] 질환이 있는 세포는 임의의 질환의 세포 특징이거나 임의의 질환에 걸린 것일 수 있다. 질환은 임의의 질환, 상태 또는 병, 특히 세포의 증식에 의해 유발되거나 그와 관련된 임의의 것일 수 있다. 질환은, 예를 들어 암 또는 비암성 종양, 예를 들어 낭종, 신생물, 섬유종 등일 수 있다.

[0097] 암은 임의의 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 육종, 예를 들어 폐포 횡문근육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절암, 신경교종, 목, 담낭 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강암, 음문암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 암, 대장암, 식도암, 자궁경부암, 위장관 카르시노이드 종양, 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비강인두암, 비-호지킨 림프종, 난소암, 췌장암, 복막, 그물막 및 장간막 암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC)), 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 요관암 및 방광암을 비롯한 임의의 암일 수 있다. 바람직하게는, 암은 유방암, 전립선암, 난소암, 위암 (예를 들어, 위 선암종), 대장암, 간암, 흑색종, 기저 세포 암종, 횡문근육종, 수모세포종, 췌장암, 폐암, 갑상선암, 골수종, 림프종, 신경교종 또는 육종이다.

[0098] 세포의 증식은 다수의 질환을 유발할 수 있기 때문에, 본원에 기재된 본 발명의 물질은 상기 질환의 치료 또는 예방 방법에 사용될 수 있는 것으로 또한 의도된다. 이와 관련하여, 본 발명은 숙주에서 암 또는 신생물 (예를 들어, 눈 신생물)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 암 또는 신생물을 치료하기에 유효한 양의 본원에 기재된 임의의 제약 조성물을 숙주에 투여하는 것을 포함한다.

[0099] 본원에 사용된 "치료하다" 및 "예방하다"라는 용어, 뿐만 아니라 그로부터 파생된 단어는 100% 또는 완전한 치료 또는 예방을 반드시 의미하는 것은 아니다. 그보다는, 당업자가 잠재적인 이점 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인식하는 치료 또는 예방의 다양한 정도가 있다. 이와 관련하여, 본 발명 방법은 포유동물에서의 임의의 암 또는 신생물 치료 또는 예방에 대한 임의의 양을 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료 또는 예방은 치료 또는 예방할 질환, 예를 들어 암의 하나 이상의 상태 또는 증상의 치료 또는 예방을 포함할 수 있다. 또한, 본원의 목적상 "예방"은 질환, 또는 그의 증상 또는 상태의 개시를 지연시키는 것을 포

함할 수 있다.

- [0100] 본 발명 방법의 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 숙주에 국소적으로 투여된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 중앙에 직접적으로 투여되는데, 예를 들어 중앙내로 전달된다.
- [0101] 본 발명은 숙주에서 건선을 치료하기에 유효한 양의 본원에 기재된 임의의 제약 조성물을 숙주에 투여하는 것을 포함하는, 숙주에서 건선을 치료하는 방법을 제공한다. 건선은 두꺼운 은색 비늘형 각질로 덮인, 두꺼워진 파편의 염증화된 붉은 피부를 특징으로 하는 통상적인 피부 질환이다. 건선은, 예를 들어 플라크성 건선 또는 심상성 건선, 농포성 건선, 물방울형 건선 및 역건선을 비롯한 임의 형태의 건선일 수 있다.
- [0102] 본 발명은 또한 헤지호그 신호전달 경로의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 헤지호그 신호전달 경로를 억제하기에 유효한 양의 본원에 기재된 임의의 제약 조성물과 질환이 있는 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 유전자의 발현은 헤지호그 신호전달 경로의 활성화 전사에 대해 활성화되기 때문에, 본 발명은 또한 질환이 있는 세포에서의 상기 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 유전자는 *Gli-1* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_005269), *Gli-2* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_005270), *Gli-3* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_001034190), *Ptch* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_0000264), *Shh* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_000193), *Smo* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_005631) 또는 *NES* (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NM_016701) 중 하나 또는 이들의 조합일 수 있으며, 상기 유전자는 당업계에서 공지되어 있다. 상기 유전자의 발현 억제 방법은 유전자의 발현을 억제하기에 유효한 양의 본원에 기재된 임의의 제약 조성물과 질환이 있는 세포를 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0103] 본원의 목적상, 세포, 예를 들어 질환이 있는 세포가 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 제약 조성물과 접촉되는 경우, 상기 방법은 코딩된 폴리펩티드 (또는 기능성 단편 또는 기능성 변이체)가 세포 내부에서 발현되도록 하는 핵산의 발현을 포함한다. 세포, 예를 들어 질환이 있는 세포가 숙주 세포 (또는 그의 집단)를 포함하는 제약 조성물과 접촉되는 경우, 상기 방법은 숙주 세포 내부에서의 핵산의 발현, 및 숙주 세포 외부에서의 코딩된 폴리펩티드 (또는 기능성 단편 또는 기능성 변이체)의 분비를 포함하며, 여기서 폴리펩티드는 그 후 질환이 있는 세포와의 접촉에 이용가능하게 된다.
- [0104] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명하지만, 이는 물론 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

실시예

- [0105] 실시예 1
- [0106] 이 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 폴리펩티드 (기능성 단편 및 기능성 변이체를 포함함)의 제조 방법을 입증한다.
- [0107] 표 1에 기재된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 Fmoc 아미노산 유도체 (아나스펙(AnaSpec), 캘리포니아주 산호세 소재)를 이용하여 전도성 모니터링 유닛이 구비된 433A 펩티드 합성장치 (어플라이드 바이오시스템즈 (Applied Biosystems), 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 상에서 고상 펩티드 합성에 의해 합성하였다. 합성은 생성되는 펩티드의 보다 용이한 정제를 위하여 미반응된 아미노기를 아세트산 무수물로 조건부 차단하여 수행하였다. 펩티드를 5% 물, 5% 티오아니솔 및 2.5% 트리이소프로필-실란을 함유하는 87.5% 트리플루오로아세트산에 의해 수지로부터 절단하고, 냉각된 디에틸 에테르로 침전시키고, 에테르로 5회 세척하고, 진공에서 밤새 건조시켰다. 디메틸포름아미드에 용해시킨 펩티드를 분취용 (25 x 250 mm) 아틀란티스(Atlantis) C18 역상 컬럼 (어질런트(Agilent), 캘리포니아주 팔로 알토 소재) 상에서 물 중 0.05% 트리플루오로아세트산 및 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트니트릴의 구배로 HPLC에 의해 정제하였다. 분획을 어질런트 1100 시리즈 기계 (어질런트 테크놀로지스, 캘리포니아주 팔로 알토 소재) 상에서 조르박스(Zorbax) 300SB-C18 포로셸 (Poroshell) 컬럼, 및 물 및 아세트니트릴 중 5% 아세트산의 구배를 이용하여 전기분사 LC/MS에 의해 분석하였다. 95% 초과 순수한 생성물을 함유하는 분획만을 합하여 동결-건조시켰다. 펩티드를 5% 아세트산으로부터 건조시켜 아세테이트 염으로 확실히 전환되도록 하였다. 순도 및 구조를 조르박스 300SB-C18 분석 컬럼 상의 분리로 LC/MS에 의해 추가로 확인하였다.

의 아미노기 상에는 Fmoc 보호기를 갖고 다른 아미노기 상에는 DDE 보호기를 갖는 상응하는 디아미노산 (예를 들어, Orn, Lys, 디아미노부티르산 (DBA) 또는 디아미노프로피온산 (DPA))과 반응시켰다. DDE기를 DMF 중 히드록실 아민 및 이미다졸의 혼합물로 선택적으로 제거하였다. 생성된 수지를 AB I433 펩티드 합성장치 상에서 링커 아미노산 (예를 들어, Fmoc-Gly, 베타-Ala, 아미노프로피온산, 감마-아미노부티르산, 아미노카프로산 또는 아미노헥산산)에 커플링시켰다. 각 서열 X의 나머지 부분은 표준 합성 프로토콜을 이용하여 펩티드 합성장치 상에서 동시에 구축하였다. 이량체 생성물을 표준 합성 프로토콜에서와 같이 절단하고, 탈보호시키고, 정제하였다. SMOi2-17의 이량체 형태인 SMOi2-56을 이러한 방식으로 제조하였다.

[0114]

SMOi2-29 및 -30은 DNA, 펩티드 또는 단백질과 같은 다양한 생물학적 활성 분자를 세포 내로 도입하는 데 사용되는 안테나페디아(*Antennapedia*) 유래 펩티드인 페네트라틴에 융합된 SMOi2-9를 기초로 한 펩티드이다 (Granier et al., J. Biol. Chem. 279: 50904-50914 (2004)). 페네트라틴은 아미노산 서열 RQIKIWFPNRR-N1e-KWKK (서열 78)를 갖는다. 페네트라틴-함유 펩티드는 표준 펩티드 합성 방법을 이용하여 단일 펩티드 쇠로서 제조하였다.

[0115]

폴리펩티드를 하기와 같이 지질화하였다: C-말단에 ϵ -팔미토일-Lys를 함유하는 L-펩티드에 대해서는, 시판되는 Fmoc- ϵ -팔미토일-L-Lys (아나스펙, 캘리포니아주 산호세 소재)을 이용하였다. Fmoc- ϵ -팔미토일-D-Lys은 시판되지 않는다. 이것은 직각으로 보호된 Fmoc-D-Lys (ivDDE) (N- α -Fmoc-N- ϵ -1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸-D-리신) (노바바이오켄(Novabiochem), 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 이용하여 수지 상에서 합성하였다. 아미노산을 링크-아미드 수지에 부착시킨 후, ivDDE 보호기를 NMP 중 히드라진/이미다졸 혼합물로 처리하여 제거하였다. 수지를 NMP로 세척하고, 10배 과량의 NMP 중 팔미트산/HBTU/HOBt과 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 NMP로 세척한 후, 표준 프로토콜을 이용하여 펩티드 합성장치 상에서 합성을 계속하였다. N-말단에 미리스트산 또는 아세테이트를 포함하는 펩티드에 대해서는, 상응하는 지방산 (10배 과량)을 NMP 또는 NMP/DCM 혼합물에 용해시키고, HBTU/HOBt 혼합물로 활성화시키고, 수지 상에서 펩티드와 반응시켰다. 후속의 절단 및 탈보호를 팔미트산을 사용한 지질화에 대해 수행한 것과 같이 수행하였다.

[0116]

각 펩티드의 분자량을 어질런트 1100 LC/MS 시스템 (어질런트, 캘리포니아주 산타클라라에 소재)을 이용하여 이온-분사 질량 분광법에 의해 측정하고, 하기 표 2 및 3에 나타내었다.

표 2

화합물	질량 (계산치)	질량 (실측치)	tr ^a (분)	순도
SMO i2-1	3121.7	3121.0	16.67	95%
SMO i2-2	3059.6	3059.0	16.51	95%
SMO i2-3	2580.0	2580.0	17.13	96%
SMO i2-4	3015.5	3015.0	16.12	95%
SMO i2-5	3229.8	3230.0	16.34	95%
SMO i2-6	2225.6	2225.5	17.13	96%
SMO i2-7	1646.9	1647.0	18.48	98%
SMO i2-8	1675.1	1675.0	17.59	96%
SMO i2-9	1478.6	1478.0	14.64	100%
SMO i2-10	1561.9	1562.0	18.65	98%
SMO i2-11	1561.9	1562.0	18.99	98%
SMO i2-12	1490.8	1491.0	19.04	97%
SMO i2-13	1294.4	1294.0	13.97	99%
SMO i2-14	2109.4	2109.0	18.46	96%
SMO i2-15	2010.3	2010.0	17.86	96%
SMO i2-16	1845.2	1845.0	18.96	97%
SMO i2-17	1732.1	1732.0	18.63	97%
SMOi2-18	1740.1	1740.0	17.75	96%
SMOi2-20	1661.0	1661.0	17.11	98%
SMOi2-21	2292.3	2292.0	17.08	96%
SMOi2-23	3426.2	3426.0	18.00	95%
SMOi2-24	1675.1	1674.9	17.01	96%
SMOi2-25	1477.9	1477.9	13.85	98%
SMOi2-29	3689.4	3689.0	13.95	95%

[0117]

[0118]

^a체류 시간은 조르박스 300SB-C3 컬럼 (어질런트, 캘리포니아주 산타클라라에 소재)에서 물 중 0.5% 아세트산 및 아세토니트릴 중 0.5% 아세트산의 0 → 100% 25분 구배, 유속 0.3 mL/분으로 측정.

표 3

화합물	질량 (계산치)	질량 (실측치)	tr ^a (분)	순도
SMOi3-1	3630.9	3630.9	16.08	95%
SMOi3-2	2504.1	2504.4	16.42	96%
SMOi3-4	3104.8	3104.4	16.69	95%
SMOi3-5	3801.0	3801.0	15.87	95%
SMOi3-6	2193.4	2193.4	15.26	96%
SMOi3-7	3274.9	3274.5	16.08	95%
SMOi3-8	2176.7	2176.2	17.05	96%
SMOi3-10	1709.1	1708.8	17.23	97%
SMOi3-12	1967.4	1967.2	16.09	97%

[0119]

[0120]

^a체류 시간은 조르박스 300SB-C3 컬럼 (어질런트, 캘리포니아주 산타클라라에 소재)에서 물 중 0.5% 아세트산 및 아세토니트릴 중 0.5% 아세트산의 0 → 100% 25분 구배, 유속 0.3 mL/분으로 측정.

- [0121] 펩티드의 HPLC를 마이크로소르브(Microsorb)-MW 300A C8 컬럼 (바리안(Varian), 캘리포니아주 팔로 알토 소재) 상에서 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산/0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트ونی트릴의 0 → 100% 20분 구배, 유속 1 ml/분으로 수행하였다. 펩티드를 225, 256 및 280 nm에서 UV 모니터링에 의해 검출하였다. 데이터는 나타내지 않았다.
- [0122] 실시예 2
- [0123] 이 실시예는 독성에 대해 본 발명의 폴리펩티드를 시험하는 방법을 입증한다.
- [0124] DU145 전립선암 세포, PC3 전립선암 세포, MCF7 유방암 세포, 또는 Mel-SK-2 흑색종 세포 (아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection), 버지니아주 마나사스 소재)를 10% 소 태아 혈청을 함유하는 DMEM 배지 중에서 200 내지 400개 세포/웰 밀도로 96 웰 플레이트에 접종하고, 24시간 동안 부착시켰다. 세포 현탁액 100 μl를 각 웰에 사용하였다. 다음날 100 μl 배지 중 2X 농도의 폴리펩티드를 첨가하고, CO₂ 인큐베이터에 48시간 동안 유지시켰다. 폴리펩티드를 1 nM 내지 10 μM의 최종 농도로 첨가하면서, 여분의 기준 플레이트 상에서 분석을 수행하여 시간 0에서의 세포 군집 밀도 (T₀)를 측정하였다. 제조자의 프로토콜에 따라 프로메가 (Promega) 비-방사성 세포 증식 분석 키트 (MTT)를 이용하여 세포를 염색하였다. 웰의 흡광도를 플루오스타/폴라스타[®] 갤럭시 마이크로플레이트리더 (FLUOstar/POLARstar[®] Galaxy MicroplateReader) (BMG 랩테크놀로지스 게엠베하(BMG Labtechnologies GmbH), 독일 소재)에 의해 544 nm에서 측정하였다. 대조군 (C) 및 시험군 (T) 세포에 대해 분석을 수행하였다. 하기 식을 사용하여 데이터로부터 세포 반응을 계산하였다: T > T₀인 경우의 100 [(T - T₀)/(C - T₀)] 및 T < T₀인 경우의 100 [(T - T₀)/T₀].
- [0125] 실시예 3
- [0126] 이 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 폴리펩티드가 질환이 있는 세포의 증식을 억제할 수 있다는 것을 입증한다.
- [0127] N-말단 팔미토일 잔기를 갖는 SMO의 3개의 모든 세포내 루프 (SMOi1-1, SMOi2-1, SMOi3-1)의 전체 길이에 상응하는 폴리펩티드를 실시예 1에 기재된 바와 같이 제작하였다. 이어서, 폴리펩티드를 MCF-7 유방암 세포 및 위선암종 세포를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 독성 (성장 억제)에 대해 시험하였다. SMOi2-1 및 SMOi3-1의 활성을 익시아(corn lily) 베라트룸 칼리포니쿰(Veratrum californicum)으로부터 단리된 기형발생물 질인 시클로파민 (5 μM)의 활성과 비교하였다.
- [0128] 도 1에 나타난 바와 같이, 3개의 모든 펩티드는 MCF-7 세포의 성장을 억제하였다. SMOi3-1 폴리펩티드가 세포 성장에 가장 유의한 효과를 나타내고, 이어서 SMOi2-1이며, SMOi1-1은 최소량의 억제 활성을 나타내었다. 도 2에 나타난 바와 같이, SMOi3-1 및 SMOi2-1 폴리펩티드는 시클로파민과 마찬가지로 또는 그보다 더 우수하게 위선암종 세포의 성장을 억제할 수 있다.
- [0129] 실시예 4
- [0130] 이 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 SMO 단백질의 제2 및 제3 세포내 루프를 기초로 한 아미노산 서열을 갖는 기능성 단편 및 기능성 변이체가 질환이 있는 세포의 증식을 억제할 수 있다는 것을 입증한다.
- [0131] SMO의 제2 또는 제3 세포내 루프를 기초로 한 폴리펩티드 (SMOi2 또는 i3 폴리펩티드) (표 1에 나타난 바와 같음)를 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하고, MCF-7 유방암 세포 또는 SK-Mel2 흑색종 세포를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 시험하였다. 펩티드에 48시간 노출 후 SK-Mel2 흑색종 세포에서 MTT 분석에 의해 측정된 각 펩티드의 IC₅₀를 하기 표 4 및 5에 나타내었다.

표 4

화합물	구조	IC ₅₀ , μM
SMO i2-1	Pal-LTYAWHTSFKALGTTYQPLSGKYSY	0.45±0.05
SMO i2-2	Pal-LTYAWHTSFKALGTTYQPLSGKTSY	0.45±0.05
SMO i2-3	Pal-LTYAWHTSFKALGTTYQPLSG	1.4±0.4
SMO i2-4	Ac-LTYAWHTSFKALGTTYQPLSGKTSYK- ε -Pal	1.0±0.1
SMO i2-5	Ac-YAWHTSFKALGTTYQPLSGKTSYK- ε Pal	1.0±0.1
SMO i2-6	Pal-LTYAWHTSFKALGTTYQP	0.3±0.05
SMO i2-7	Ac-GTTYQPLSGKTSYK- ε Pal	2.7±0.4
SMO i2-8	Pal-LTYAWHTSFKAL	0.08±0.02
SMO i2-9	Ac-LTYAWHTSFKAL	>10
SMO i2-10	Pal-TYAWHTSFKAL	0.7±0.1
SMO i2-11	Pal-LTYAWHTSFKA	0.09±0.007
SMO i2-12	Pal-LTYAWHTSFK	0.06±0.007
SMO i2-13	Ac-TYAWHTSFKA	2.8±0.3
SMO i2-14	VWFVVLTYAWHTSFKAL	>5
SMO i2-15	WFVVLTYAWHTSFKAL	>5
SMO i2-16	Ac-LAKFSTHWAYTLK-ε-Pal (모두D-)	0.006±0.0005
SMO i2-17	Ac-AKFSTHWAYTLK- εPal (모두D-)	0.0004±0.0001
SMO i2-18	Pal-LTYABpaHTSFKAL	0.1±0.05
SMO i2-20	Ac-KFSTHWAYTLK- εPal (모두D-)	0.0003±0.0001
SMO i2-21	Pal-LTYABpaHTSFKAL-Hcy-비오틴	>15
SMO i2-23	Pal-LTYAWHTSFKALGTTYQPLSGKTSYK- ε -Pal	0.05±0.02
SMO i2-24	PalLTYAWHTSFKAL (모두D)	0.039±0.004
SMO i2-25	AcLTYAWHTSFKAL (모두D)	>10
SMO i2-26	Myr-LTYAWHTSFKAL	0.2±0.05
SMO i2-29	Ac-LTYAWHTSFKAL-페네티라틴	>15
SMO i2-30	페네티라틴-LTYAWHTSFKAL	>15
SMO i2-56	AKFSTHWAYTL-β-Ala-α-NH AKFSTHWAYTL-β-Ala-γ-NH	4.0 nm

[0132]

[0133]

Pal = 팔미테이트; (모두 D) = 폴리펩티드의 각 아미노산은 D 이성질체임; Myr = 미리스테이트; ε -Pal = Lys의 ε 탄소 상에 첨가된 팔미테이트; (Bpa) = 4-벤조일페닐알라닌.

표 5

화합물	구조	IC ₅₀ , μM
SMO i3-1	PalRGVMTLFSIKSNHPGLLSEKAASKINETML	0.64±0.1
SMO i3-2	PalRGVMTLFSIKSNHPGLLSEKA	0.50±0.1
SMO i3-4	PalLFSIKSNHPGLLSEKAASKINETMLR	1.5±0.2
SMO i3-5	AcRGVMTLFSIKSNHPGLLSEKAASKINETMLRK- ε -Pal	0.9±0.2
SMO i3-6	Ac-LLSEKAASKINETMLRK-ε-Pal	0.8±0.1
SMO i3-7	Ac-LFSIKSNHPGLLSEKAASKINETMLRK- ε -Pal	0.95±0.2
SMO i3-8	PalRGVMTLFSIKSNHPGLLS	0.5±0.1
SMO i3-10	PalRGVMTLFSIKSNH	0.95±0.2
SMO i3-12	Ac- SEKAASKINETMLRK ε -Pal	1.33±0.2

[0134]

[0135]

표 5 및 도 3에 나타낸 바와 같이, SMO의 제3 세포내 루프를 기초로 한 폴리펩티드는 MCF-7 세포의 성장 억제능을 나타내었다. 또한, 제3 세포내 루프의 단편에 상응하는 펩티드는 전체 길이 루프 (SMO i3-1)에 필적하는 또는 그보다 낮은 활성을 가졌다.

- [0136] 표 4에 나타난 바와 같이, SMO의 제2 세포내 루프를 기초로 한 여러 폴리펩티드 (SMOi2 폴리펩티드)는 폴리펩티드에 48시간 노출 후 SK-Me12 흑색종 세포의 성장을 억제할 수 있었다. 가장 효능있는 억제제 중에는 SMOi2-16, SMOi2-17, SMOi2-8, SMOi2-23, SMOi2-24, SMOi2-20, SMOi2-26, SMOi2-11 및 SMOi2-12가 있다. 또한, SMOi2-6, SMOi2-7, SMOi2-2 내지 SMOi2-5, SMOi2-10 및 SMOi2-13이 효능있는 억제제이다. 제2 세포내 루프의 C-말단 절단은 전체 길이 루프 (SMOi2-1)보다 암 세포에 대해 훨씬 더 독성인 폴리펩티드를 생성하였다. 루프 단부 (단부는 야생형 SMO 단백질에서 막에 인접함)에 위치한 아미노산에서 팔미토일화되는 경우 루프의 양쪽 절단은 활성이었다. 그러나, N-말단 절반의 C-말단 연장은 가장 효능있는 12-잔기 길이 폴리펩티드의 활성을 저하시켰다 (펩티드 SMOi2-8과 SMOi2-6 및 SMOi2-3 비교).
- [0137] 폴리펩티드의 팔미트산 지질화는 활성에 필수적인 것으로 보이는데, 이는 팔미테이트를 아세틸 잔기로 치환하는 것은 억제 활성을 유의하게 감소시키기 때문이다 (SMOi2-9와 SMOi2-13 비교). 이는 폴리펩티드의 불량한 세포 침투 때문인 것 같다. 팔미토일화는 루프의 단부 (단부는 야생형 SMO 단백질에서 막에 인접함)에서 발생하는 것이 필요한 것으로 보이는데, 이는 루프 내부에 팔미토일기를 위치시키는 것은 유의하게 낮은 활성의 펩티드를 생성하기 때문이다 (표 5의 SMOi3-4). 이들 폴리펩티드의 성장 억제 곡선은 보다 높은 농도에서는 평탄하거나 위로 만곡하는데, 이는 보다 높은 농도에서는 억제 활성이 사실상 감소함을 나타낸다. 시험된 가장 효능있는 폴리펩티드 중에는 SMOi3-1, SMOi3-8, SMOi3-2, SMOi3-6 및 SMOi3-12가 있다.
- [0138] SMOi3 폴리펩티드와 달리, 모든 제2 루프 유도체는 성장 억제 활성의 "통상적인" 농도-의존 프로파일을 가졌다.
- [0139] 세포 내부로의 펩티드의 다른 전달법으로서, SMOi2-9를 페네트라틴에 융합시켰다. C-말단 또는 N-말단 융합 모두 활성 회복을 돕지 못하는데, 이는 팔미토일화가 단순한 세포 침투성 이상을 제공함을 제시한다. 또한, 팔미토일 잔기를 SMO 단백질의 막횡단 도메인의 서열로 대체하는 것은 활성 상실을 극복시키지 못했다 (SMOi2-14 및 SMOi2-15). 활성 결핍은 이들 폴리펩티드가 불량한 용해도를 갖는다는 사실에 기인할 수 있다. 팔미토일 잔기를 약간 더 짧은 미리스토일로 치환하는 것은 효능이 2.5배 덜한 화합물을 생성하였다 (SMOi2-26). 세포 내부에서의 펩티드 국소화 및 상호작용 단백질 분자의 특성화를 연구하기 위해, 비오틴으로 표지한 가교성 유도체의 합성을 시도하였다. SMOi2-8의 Trp 잔기를 단백질 리간드에 UV 가교될 수 있는 p-벤조일-페닐알라닌으로 치환하는 것은 상당히 활성인 화합물을 생성하였다 (SMOi2-18, 표 4). 그러나, C-말단 호모시스테인의 SH-기를 통해 커플링된 말레이미드-비오틴의 첨가 (SMOi2-21)는 전체적으로 활성을 제거하여 수용체 확인에 부적합하게 만들었다.
- [0140] SMOi2 폴리펩티드의 레트로인verso 유사체는 억제 활성을 나타내었다. SMOi2-8의 레트로인verso 유사체인 SMOi2-16 및 이의 절단된 버전이며 SMOi2-11 (및 SMOi2-12)의 레트로인verso 유사체인 SMOi2-17 둘 다는 이들의 모두 L인 모 폴리펩티드보다 흑색종 세포의 억제 및 사멸에 더 효능이 있었다 (도 4 및 7).
- [0141] 실시예 5
- [0142] 이 실시예는 본 발명의 실시양태에 따라 세포 내 헤지호그 신호전달 경로 단백질의 유전자 발현을 억제하는 방법을 입증한다.
- [0143] 헤지호그 신호전달 경로의 공지된 마커인 유전자, *Gli-1*, *Gli-2*, *Gli3*, *Ptch*, *Shh*, *Smo* 및 *NES*의 발현을 분석하였다. DU145 전립선암 세포를 SMOi3-1 (5 또는 10 μ M), SMOi2-1 (5 또는 10 μ M) 또는 시클로파민 (5 μ M)에 48시간 동안 노출시켰다. 유전자 발현을 정량적 PCR에 의해 분석하였다. 유전자 발현 분석을 위해, DU145 전립선암 세포를 5 μ M SMOi3-1에 24시간 동안, 및 5 μ M 및 10 μ M SMOi3-1에 각각 48시간 동안 노출시켰다. DU145 세포를 5 μ M 및 10 μ M의 SMOi2-1에 의해 24시간 동안만 처리하였다. 대조군은 화합물 처리하지 않은 DU145 세포였다. 5 μ M의 시클로파민을 모든 실험에서 항상 양성 대조군으로서 사용하였다.
- [0144] 전체 세포 RNA를 단리하고, 제조사의 설명서에 따라 RNeasy[®] 컬럼 (퀴아젠(QIAGEN), 캘리포니아주 발렌시아 소재)에 의해 추가로 정제하였다. RNA 품질 및 양을 어질러트 RNA 6000 나노 칩(Agilent RNA 6000 Nano Chip) (어질러트 테크놀로지스, 인크., 캘리포니아주 소재)을 사용하여 측정하였다. cDNA 합성을 랜덤 헥사머(Random Hexamer) 프라이머, 테크만(TaqMan)[®] 역전사 시약 키트 (어플라이드 바이오시스템즈, 캘리포니아주 포스터 소재)를 사용하여 수행하였다.
- [0145] 테크만[®] 유전자 발현 분석 프라이머 및 프로브 (FAM-표지됨) 세트 (어플라이드 바이오시스템즈, 캘리포니아주 포스터 소재)를 PTCH (분석 ID=Hs00181117_m1), GLI1 (Hs00171790_m1), GLI2 (Hs00257977_m1), GLI3 (Hs00609233_m1), SMO (Hs00170665_m1), SHH (Hs00179843_m1) 및 NES (Hs00707120_s1)의 실시간 정량적 PCR

분석에 사용하였다. 18S rRNA의 프라이머 및 프로브 (VIC-표지됨)의 테크만[®] 유전자 발현 분석 믹스를 내인성 대조군으로서 사용하였다. 각 샘플을 3중으로 실행하였다. 3중 Ct 값을 제조자 (어플라이드 바이오시스템즈, 캘리포니아주 포스터 소재)에 의해 설명된 바와 같은 비교 Ct ($\Delta \Delta Ct$) 방법을 사용하여 분석하였다. 내인성 기준 (18s rRNA)에 대한 표준화에 의해 표적물의 상대량 ($2^{-\Delta \Delta Ct}$)을 수득하였다.

[0146] 도 5에 나타난 바와 같이, 유전자 발현의 변화는 SMO 길항제인 시클로파민의 변화보다 더 현저하였다. 이는 본 발명의 폴리펩티드가 시클로파민보다 훨씬 더 높은 효능을 가진다는 사실과 일치한다.

[0147] 실시예 6

[0148] 이 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 본 발명의 펩티드모방체가 질환이 있는 세포의 증식을 억제한다는 것을 입증한다.

[0149] 펩티드 SMOi2-18 및 SMOi2-21을 본질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고, SK-Mel12 세포를 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 시험하였다. 세포를 폴리펩티드 또는 펩티드모방체에 60시간 동안 노출시켰다.

[0150] 도 6에 나타난 바와 같이, 각각 합성 아미노산 BPA를 함유하는 펩티드모방체 SMOi2-18 및 SMOi2-21은 SK-Mel12 세포의 증식 억제능을 나타내었다. 억제 활성은 단지 천연 발생 아미노산만을 함유하는 폴리펩티드 대응물 SMOi2-8의 활성보다 훨씬 더 강했다.

[0151] 실시예 7

[0152] 이 실시예는 SMOi2-8의 임계 미셀 농도를 입증한다.

[0153] 소수성 나노입자의 형성을 모니터링하기 위해, 형광 이미다조아크리돈 화합물 WMC-77 (5-{3-[4-(아미노프로필)-피페라진-1-일]-프로필아미노}-2,10b-디아자-아세안트릴렌-6-온)을 사용하였다 (문헌 [Tarasov et al., Photochem. Photobiol. 78: 313-322 (2003)] 참조). WMC-77과 같은 화합물은 DNA와 같은 생물학적 거대분자의 양쪽성 환경 (상기 문헌 [Tarasova et al., 2003] 참조) 또는 전형적인 미셀의 소수성 코어 (문헌 [Tarasov et al., Photochem. Photobiol. 70: 568-578 (1999)] 참조)에 도입시 고유 형광을 극적으로 증대시키는 경향이 있다. 이미다조아크리돈은 수용액으로부터 석영 상에 흡착되기 때문에, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) (미주리주 세인트 루이스 소재)의 가소성 폴리메타크릴레이트 10×10 mm 셀을 대부분의 측정에 사용하였다. 질소 퍼징 전 및 후에 BIA로부터 유사한 형광 강도가 수득되기 때문에, 대기 산소 켄칭은 중요하지 않은 것으로 밝혀졌다. 용액을 탈이온수 중에서 제조하였다. 단일 광자 계수 분광형광계 플루오로맥스(FLUOROMAX)[®]-2 (호리바 조빈 이본(Horiba Jobin Yvon), 뉴저지주 에디슨 소재) 상 25°C에서 비-보정 형광 방출 스펙트럼을 수득하였다. 여기 및 방출 단색화장치 슬릿을 각각 1.5 및 3.5 nm 대역폭으로 조정하였다. 방출 스펙트럼 (증분 1 nm, 적분 시간 0.2초)을 430 nm 여기 단색화장치 세팅을 사용하여, 450 내지 700 nm 범위에서 수집하였다. 사전혼합된 분취량의 펩티드 및 이미다조아크리돈 용액에 대해 형광 측정을 수행하였다. 모든 프로브에서 형광제 WMC-77의 농도는 0.4 μM이었다.

[0154] 형광 데이터를 도 8에 제시하였다. 펩티드/형광단 비의 증가는 약 2 μM에서 수평을 이루는 WMC-77 형광 방출 강도의 지속적인 증가를 일으켰다. 형광 신호의 변화는 이미다조아크리돈이 수성 배지에서 유기 용매와 같은 비극성 배지로 (상기 문헌 [Tarasov et al., 1999] 참조), 전형적인 계면활성제 미셀의 코어로 (상기 문헌 [Tarasov et al., 1999] 참조) 전달되는 동안, 또는 DNA에 결합시 (상기 문헌 [Tarasov et al., 2003] 참조) 관찰된 변화와 유사하였다. 문헌 [Tanford, The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes, John Wiley & Sons, New York (1980)]에 기재된 바와 같이 추정된 임계 미셀 농도는 0.5 내지 1 μM의 SMOi2-8로 측정되었다.

[0155] 임계 미셀 농도를 이러한 연구의 모든 다른 펩티드에 대해 상기 기재된 바와 같이 시험하여, 각 펩티드에 대해 약 1 μM인 것을 밝혔다. 미셀화는 용액 중 유리 펩티드의 유효 농도 저하 및 이후의 분명한 효능 감소를 일으킬 수 있다. 또한, 대다수의 펩티드는 10 μM 초과 농도에서 배지 중에 침전되었다.

[0156] 실시예 8

[0157] 이 실시예는 본 발명의 펩티드가 상이한 세포주에 대해 상이한 민감성을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0158] 유방암 세포 (T47D), 흑색종 세포 (SK-MEL-2), 간종양 세포 (HepG2, PLC, JM-1), 췌장암 세포 (Panc10.05, HS766T), 대장암 세포 (Colo205, HCT15) 및 폐암 세포 (A549)를 SMOi2-12 또는 SMOi2-20 함유 배지 중에서

0.001, 0.01, 0.1, 1.0 또는 5 μ M의 농도로 배양하였다. 세포를 실시예 2에 기재된 바와 같이 분석하였다. 도 9에 나타낸 바와 같이, SMOi2-12 및 SMOi2-20은 처리된 세포에 따라 상이한 민감성을 나타내었다. 5 초과와 GI₅₀를 나타내는 세포주에는 PLC, JM-1, HS766T, Colo205, HCT15 및 A549가 포함되었다.

- [0159] 실시예 9
- [0160] 이 실시예는 본 발명의 펩티드가 2차 구조를 가진다는 것을 입증한다.
- [0161] 펩티드를 원편광 이색성 (CD) 분광법에 의해 측정하였다. 50 mM 도데실포스포콜린 (아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids), 엘라베마주 엘라베스터 소재)을 함유하는 PBS에 화합물을 용해시켜 펩티드 용액 (1 μ M)을 제조하였다. 22 내지 24°C에서 0.1 cm 경로 길이 석영 큐벳을 사용하여 AVIV 모델 202 CD-분광계 (아비브 인스트루먼트(Aviv Instruments), 뉴저지주 레이크우드 소재)에 의해 CD 스펙트럼을 기록하였다. 스캔 범위는 180 내지 260 nm이고, 완충액의 스펙트럼을 화합물의 스펙트럼으로부터 차감하였다.
- [0162] SMOi2-8 및 SMOi2-16의 CD 스펙트럼 (도 10)은 펩티드가 주로 베타-스트랜드 구조를 채택한다는 것을 입증한다. 레트로인verso 펩티드는 모두 L인 모 대응물보다 더 구조화되고 경질인 것으로 보인다.
- [0163] 실시예 10
- [0164] 이 실시예는 본 발명의 폴리펩티드의 알려진 스캐닝 연구를 입증한다.
- [0165] SMOi2-8 서열 (PaLLTYAWHTSFKAL)에서의 상이한 잔기의 중요성을 SMOi2-8 펩티드의 돌연변이체 집합물을 생성하여 검사하였으며, 여기서 집합물의 각 돌연변이체는 Ala으로 치환된 아미노산 잔기를 갖고, SMOi2-8의 모든 잔기는 집합물에서의 1개 이상의 돌연변이체에 의한 돌연변이 표적이 된다.
- [0166] SMOi2-8의 제10 위치에 있는 Lys 잔기가 SMOi2-8 펩티드의 활성에 중요하였다. 또한, 유의한 활성 손실이 SMOi2-8의 제8 위치에 있는 Ser의 치환시 관찰되었다. 제1 위치에 있는 Leu을 Ala으로 대체하였을 때 활성이 증가하였다. 제9 위치의 Phe, 제3 위치의 Tyr 및 제5 위치의 Trp은 유의한 활성 변화 없이 Ala으로 치환될 수 있다. 나머지 치환기 (2, 4, 6, 7, 11 및 12)는 약간 (40 내지 60%)의 GI₅₀ 증가를 초래하였다.
- [0167] 본원에 인용된 공개문헌, 특허출원 및 특허문헌을 비롯한 모든 참조문헌은, 각 참조문헌이 참고로 포함됨을 개별적으로 및 구체적으로 지시하고 있는 것과 동일한 정도 및 본원에 그 전문이 설명되어 있는 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.
- [0168] 본 발명의 기재와 관련하여 (특히 하기 청구의 범위와 관련하여) 단수로 나타낸 용어 및 유사 지시어의 사용은 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명확히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포함하는 것으로 해석된다. 용어 "포함하는", "갖는", "비롯한" 및 "함유하는"은 달리 나타내지 않는 한, 개방적인 용어로서 해석된다 (즉 "포함하나 한정되지 않는"을 의미함). 본원에서 수치 범위의 기재는 단지, 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 범위 내에 속하는 각 별개 수치를 개별적으로 언급하는 축약 방법으로서의 역할을 하는 것으로 의도되며, 각 별개 수치는 본원에 개별적으로 기재된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명확히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것으로 의도되며, 달리 청구하지 않는 한, 본 발명의 범위에 대해 한정을 가하는 것은 아니다. 명세서 내 어떤 언어도 본 발명의 실시예 필수적인 것으로서 임의의 비-청구된 요소를 지시하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0169] 본 발명자에게 알려진 본 발명을 수행하기 위한 최상의 방식을 비롯한 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 상기 바람직한 실시양태의 변형은 당업자가 상기 기재를 숙독할 시에 분명해질 수 있다. 본 발명자들은 숙련자가 적절한 경우에 이러한 변형을 사용할 것임을 예상하고 있으며, 본 발명을 본원에 구체적으로 기재되어 있는 것과 달리 실시할 것을 의도하고 있다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용되는 바와 같이 본원에 첨부된 청구의 범위에 기재된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명확히 모순되지 않는 한, 상기 기재된 요소의 모든 가능한 변형의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

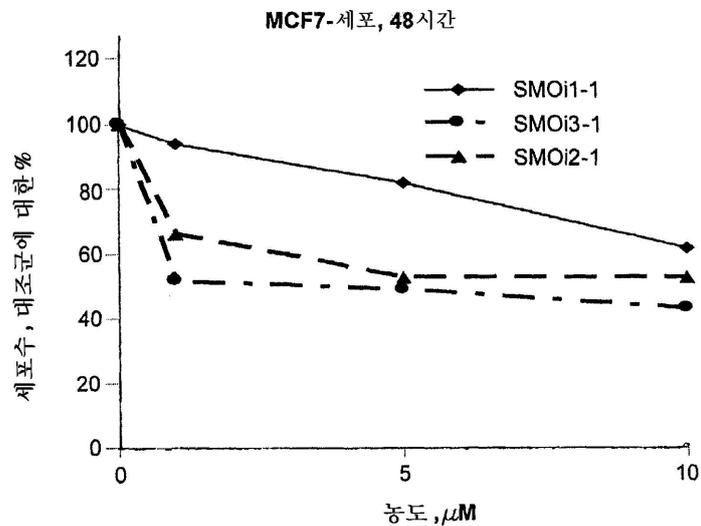
도면의 간단한 설명

- [0011] 도 1은 본 발명의 실시양태에 따라 48시간 처리시 생존한 MCF-7 유방암 세포의 (대조군에 대한) %를 SMOi1-1, SMOi2-1 및 SMOi3-1 지질화된 폴리펩티드의 농도의 함수로서 나타낸다.

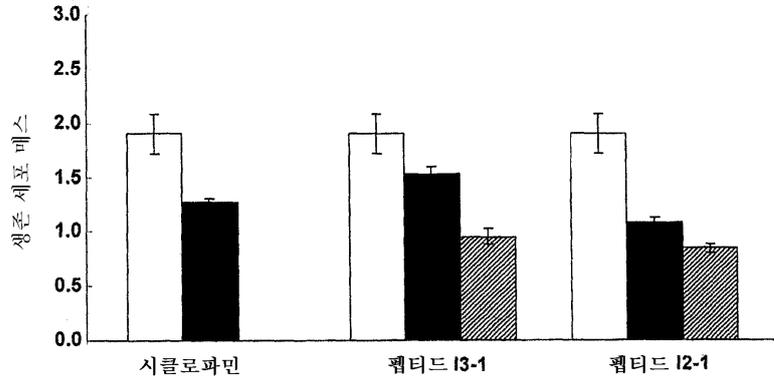
- [0012] 도 2는 0, 5 또는 10 μM (각각 백색, 흑색, 사선 막대)의 시클로파민, SMOi3-1 또는 SMOi2-1로의 처리시 위 선암종 세포의 생존 세포 매스를 나타낸다.
- [0013] 도 3은 본 발명의 실시양태에 따라 SMO 단백질의 제3 세포내 루프를 기초로 하는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드로 48시간 처리시 생존한 MCF-7 세포의 (대조군에 대한) %를 나타낸다.
- [0014] 도 4는 본 발명의 실시양태에 따라 SMOi2-8 또는 레트로인verso(retroinverso) 유사체, SMOi2-16 및 SMOi2-17로 48시간 처리시 생존한 SK-Me12 세포의 %를 나타낸다.
- [0015] 도 5는 본 발명의 실시양태에 따라 시클로파민, SMOi3-1 또는 SMOi2-1 폴리펩티드로의 48-시간 처리시 DU145 세포에서 HH 경로 유전자의 상대적 발현을 나타낸다.
- [0016] 도 6은 본 발명의 실시양태에 따라 SMOi2-8 또는 SMOi2-8의 위치 5에서 Trp 잔기 대신 4-벤조일페닐알라닌 (BPA) 잔기를 함유하는 펩티드모방체로 60시간 처리시 생존한 SK-Me12 세포의 %를 나타낸다.
- [0017] 도 7은 본 발명의 실시양태에 따라 펩티드 화합물에 48시간 노출 후 SK-Me12 흑색종 세포에서 MTT 분석에 의해 측정된 바와 같은 제2 세포내 루프 유도체 (SMOi2-12 (원형) 및 SMOi2-17 (사각형))의 독성을 나타낸다.
- [0018] 도 8은 본 발명의 실시양태에 따라 증가하는 SMOi2-8/WMC-77 비를 갖는 프로브에 대하여 측정된 형광 방출 강도를 나타낸다.
- [0019] 도 9는 본 발명의 실시양태에 따라 SMOi2-12 (다이아몬드형) 또는 SMOi2-20 (사각형)에 대한 노출시 유방암, 흑색종, 간종양 및 췌장암 세포의 성장 억제율을 나타낸다.
- [0020] 도 10은 SMOi2-8 (다이아몬드형) 및 SMOi2-16 (삼각형) 펩티드의 원편광 이색성 스펙트럼을 나타낸다.

도면

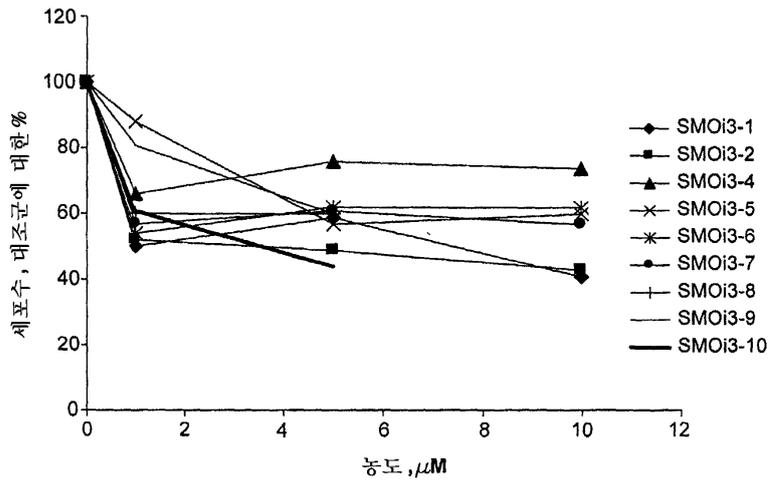
도면1



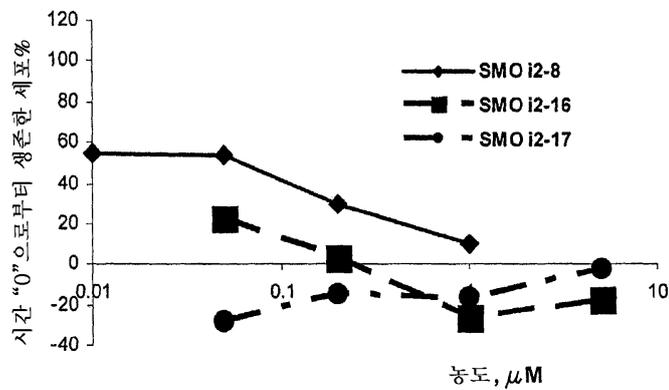
도면2



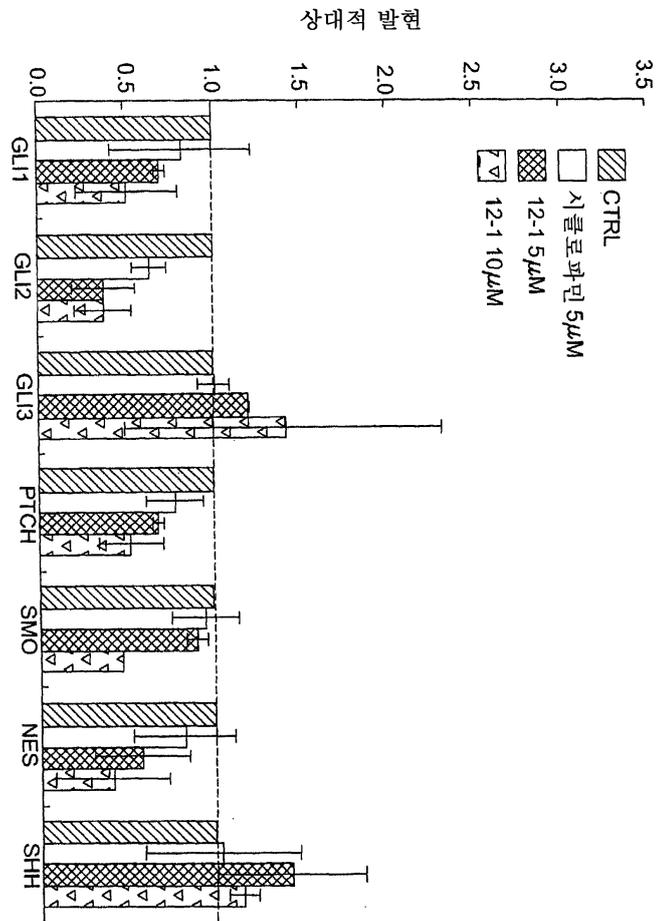
도면3



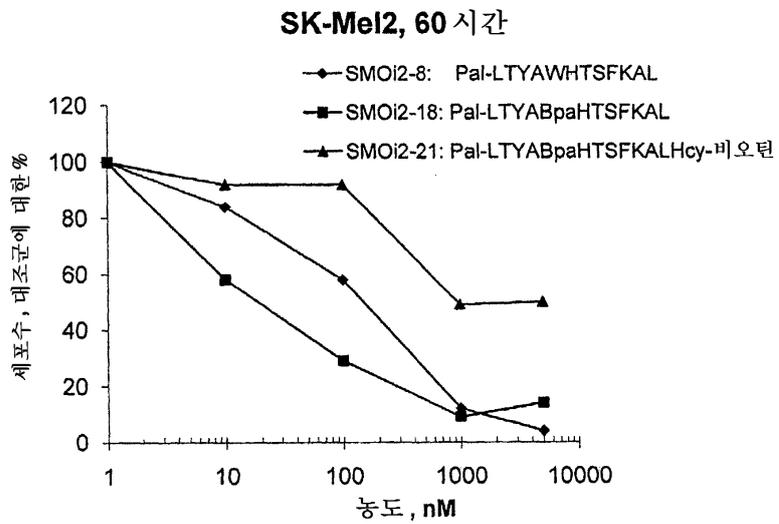
도면4



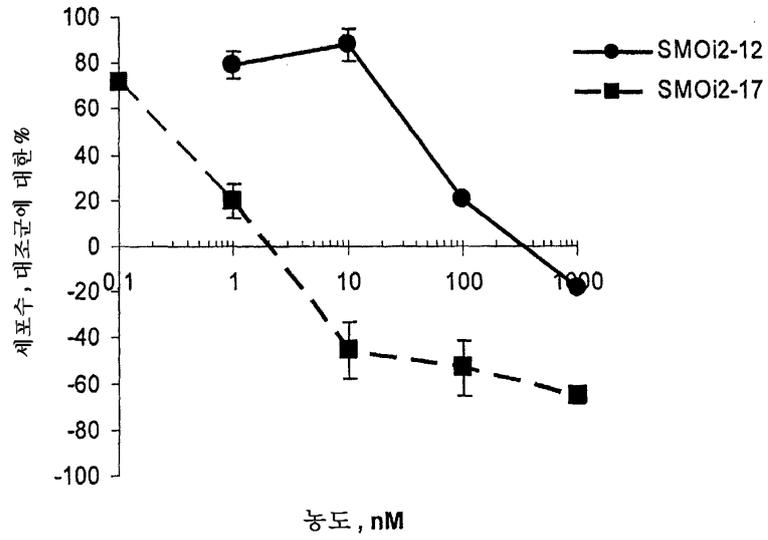
도면5



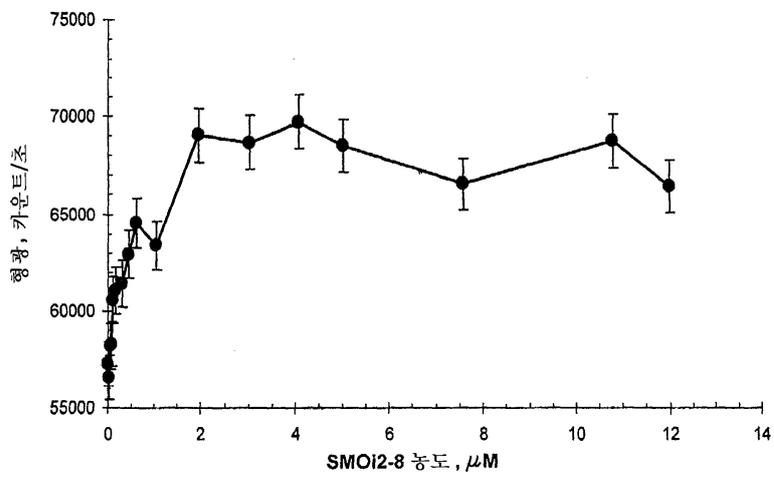
도면6



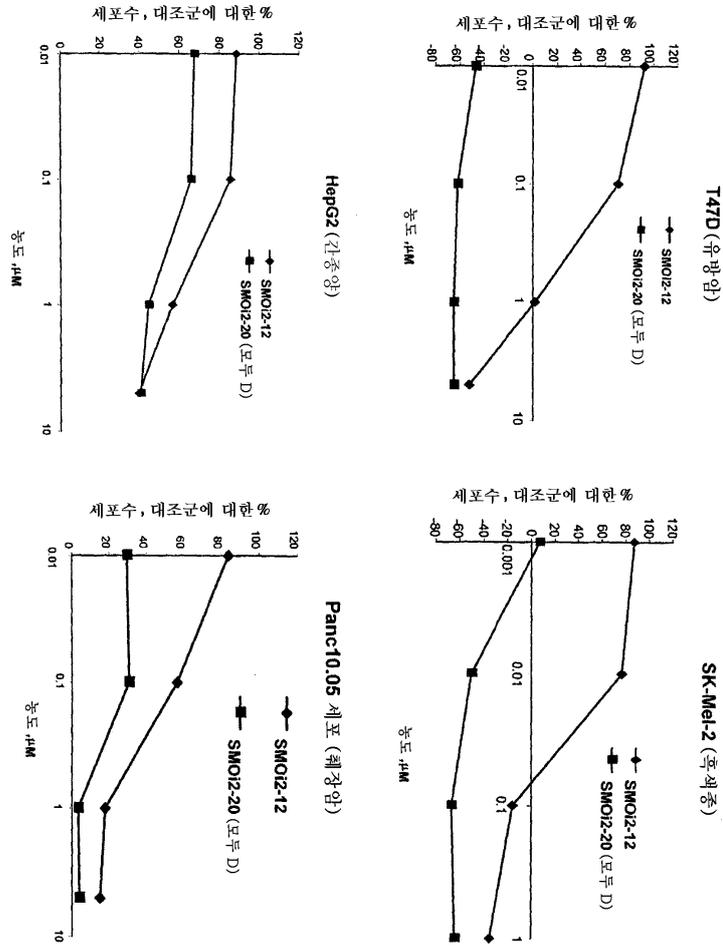
도면7



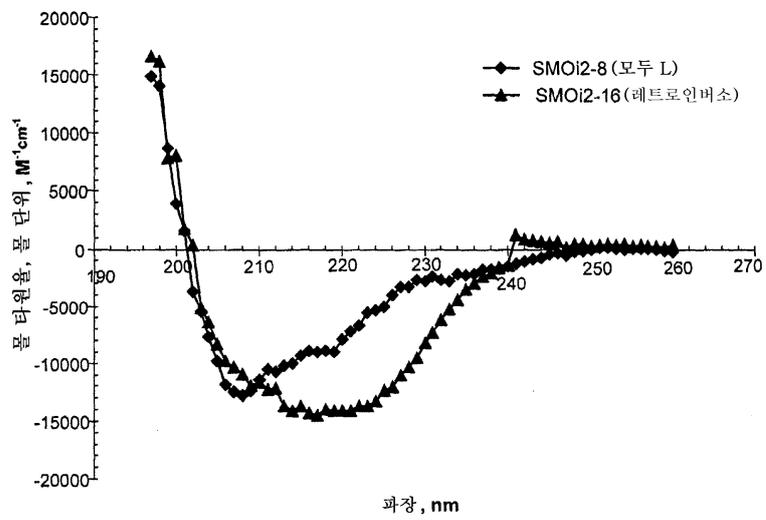
도면8



도면9



도면10



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> The United States of America, as represented by the
Secretary, Department of Health and Human Services

<120> SMOOTHENED POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE

<130> 704632

<140> 10-2009-7008873

<141> 2009-04-29

<150> US 60/855,422

<151> 2006-10-31

<150> PCT/US2007/083027

<151> 2007-10-30

<160> 94

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 787

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Genbank NP_005622

<400> 1

Met Ala Ala Ala Arg Pro Ala Arg Gly Pro Glu Leu Pro Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Asp Pro Gly Arg Gly Ala Ala Ser
20 25 30

Ser Gly Asn Ala Thr Gly Pro Gly Pro Arg Ser Ala Gly Gly Ser Ala
 35 40 45

Arg Arg Ser Ala Ala Val Thr Gly Pro Pro Pro Pro Leu Ser His Cys
 50 55 60

Gly Arg Ala Ala Pro Cys Glu Pro Leu Arg Tyr Asn Val Cys Leu Gly
 65 70 75 80

Ser Val Leu Pro Tyr Gly Ala Thr Ser Thr Leu Leu Ala Gly Asp Ser
 85 90 95

Asp Ser Gln Glu Glu Ala His Gly Lys Leu Val Leu Trp Ser Gly Leu
 100 105 110

Arg Asn Ala Pro Arg Cys Trp Ala Val Ile Gln Pro Leu Leu Cys Ala
 115 120 125

Val Tyr Met Pro Lys Cys Glu Asn Asp Arg Val Glu Leu Pro Ser Arg
 130 135 140

Thr Leu Cys Gln Ala Thr Arg Gly Pro Cys Ala Ile Val Glu Arg Glu
 145 150 155 160

Arg Gly Trp Pro Asp Phe Leu Arg Cys Thr Pro Asp Arg Phe Pro Glu
 165 170 175

Gly Cys Thr Asn Glu Val Gln Asn Ile Lys Phe Asn Ser Ser Gly Gln
 180 185 190

Cys Glu Val Pro Leu Val Arg Thr Asp Asn Pro Lys Ser Trp Tyr Glu
 195 200 205

Asp Val Glu Gly Cys Gly Ile Gln Cys Gln Asn Pro Leu Phe Thr Glu

Tyr Phe Leu Ile Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn
 420 425 430

His Pro Gly Leu Leu Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr
 435 440 445

Met Leu Arg Leu Gly Ile Phe Gly Phe Leu Ala Phe Gly Phe Val Leu
 450 455 460

Ile Thr Phe Ser Cys His Phe Tyr Asp Phe Phe Asn Gln Ala Glu Trp
 465 470 475 480

Glu Arg Ser Phe Arg Asp Tyr Val Leu Cys Gln Ala Asn Val Thr Ile
 485 490 495

Gly Leu Pro Thr Lys Gln Pro Ile Pro Asp Cys Glu Ile Lys Asn Arg
 500 505 510

Pro Ser Leu Leu Val Glu Lys Ile Asn Leu Phe Ala Met Phe Gly Thr
 515 520 525

Gly Ile Ala Met Ser Thr Trp Val Trp Thr Lys Ala Thr Leu Leu Ile
 530 535 540

Trp Arg Arg Thr Trp Cys Arg Leu Thr Gly Gln Ser Asp Asp Glu Pro
 545 550 555 560

Lys Arg Ile Lys Lys Ser Lys Met Ile Ala Lys Ala Phe Ser Lys Arg
 565 570 575

His Glu Leu Leu Gln Asn Pro Gly Gln Glu Leu Ser Phe Ser Met His
 580 585 590

Thr Val Ser His Asp Gly Pro Val Ala Gly Leu Ala Phe Asp Leu Asn
 595 600 605

Glu Pro Ser Ala Asp Val Ser Ser Ala Trp Ala Gln His Val Thr Lys
 610 615 620

Met Val Ala Arg Arg Gly Ala Ile Leu Pro Gln Asp Ile Ser Val Thr
 625 630 635 640

Pro Val Ala Thr Pro Val Pro Pro Glu Glu Gln Ala Asn Leu Trp Leu
 645 650 655

Val Glu Ala Glu Ile Ser Pro Glu Leu Gln Lys Arg Leu Gly Arg Lys
 660 665 670

Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Lys Glu Val Cys Pro Leu Ala Pro Pro
 675 680 685

Pro Glu Leu His Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ser Thr Ile Pro Arg Leu
 690 695 700

Pro Gln Leu Pro Arg Gln Lys Cys Leu Val Ala Ala Gly Ala Trp Gly
 705 710 715 720

Ala Gly Asp Ser Cys Arg Gln Gly Ala Trp Thr Leu Val Ser Asn Pro
 725 730 735

Phe Cys Pro Glu Pro Ser Pro Pro Gln Asp Pro Phe Leu Pro Ser Ala
 740 745 750

Pro Ala Pro Val Ala Trp Ala His Gly Arg Arg Gln Gly Leu Gly Pro
 755 760 765

Ile His Ser Arg Thr Asn Leu Met Asp Thr Glu Leu Met Asp Ala Asp
 770 775 780

Ser Asp Phe
 785

<210> 2
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi1-1

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein THR at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 2

Thr Phe Val Ala Asp Trp Arg Asn Ser Asn Arg Tyr Pro
 1 5 10

<210> 3
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-1

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 3

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Tyr Ser Tyr
 20 25

<210> 4
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi3-1

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein ARG at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 4

Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg
 20 25 30

<210> 5
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> C-term of i3

<400> 5

Leu Leu Ser Glu Lys Ala
1 5

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Polypeptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> N-term of i3

<400> 6

Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His
1 5

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Polypeptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> C-term of i2

<400> 7

Gly Thr Thr Tyr Gln Pro

1 5

<210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> N-term of i2

<400> 8

Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5

<210> 9
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMO-i3-2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein ARG at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 9

Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Glu Lys Ala
20

<210> 10
<211> 26
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Polypeptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> SMOi3-4

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 10

Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu Leu Ser Glu Lys Ala
1 5 10 15

Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg
20 25

<210> 11
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Polypeptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> SMOi3-5-K

<400> 11

Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg
 20 25 30

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO-i3-6-K

<400> 12

Leu Leu Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi3-7-K

<400> 13

Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu Leu Ser Glu Lys Ala

<223> SMO-i3-10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein ARG at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 15

Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His
 1 5 10

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi3-12-K

<400> 16

Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg
 1 5 10

<210> 17

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 17

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 20 25

<210> 18
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMO i2-3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 18

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly
 20

<210> 19
 <211> 25
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-4-K

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein LEU at position 1 optionally is acetylated

<400> 19

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 20 25

<210> 20

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-5-K

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the TYR at position 1 optionally is acetylated

<400> 20

<223> SMO i2-7-K

<400> 22

Gly Thr Thr Tyr Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-8

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 23

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-9

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is acetylated

<400> 24

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMO i2-10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the THR at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 25

Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-11

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 26

Leu	Thr	Tyr	Ala	Trp	His	Thr	Ser	Phe	Lys	Ala
1				5					10	

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-12

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 27

Leu	Thr	Tyr	Ala	Trp	His	Thr	Ser	Phe	Lys
1				5					10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMO i2-13

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the THR at position 1 optionally is acetylated

<400> 28

Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5 10

<210> 29
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-23-K (i2-2 doubly palmitylated)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 29

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 20 25

<210> 30

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

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-24

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each amino acid is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 30

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 31
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each amino acid is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is acetylated

<400> 31

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 32
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-26

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally comprises myristate

<400> 32

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Forward seq of i2-20

<400> 33

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys
 1 5 10

<210> 34
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMO i2-16-K retroinverso of SMOi2-8

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMO i2-16-K retroinverso of SMOi2-8

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is acetylated

<400> 34

Leu Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-17-K retroinverso of SMOi2-11

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the ALA at position 1 optionally is acetylated

<400> 35

Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-20-K

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LYS at position 1 optionally is acetylated

<400> 36

Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-22

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<400> 37

Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 38
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-1

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein THR at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> wherein X at position 4 is Y, F, or benzoylphenalanine (BPA)

<400> 38

Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr Gln
 1 5 10 15

Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser
 20

<210> 39
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 39

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr

20

25

<210> 40
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 40

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly
 20

<210> 41
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-4

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally comprises an acetyl residue

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 41

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 20 25

<210> 42
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the TYR at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> wherein X at position 3 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 42

Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr Gln Pro
 1 5 10 15

Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 20

<210> 43
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-6

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 43

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro

<210> 44

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

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-8

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 44

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 45
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the T at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> wherein X at position 4 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 45

Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 46
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-11

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 46

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5 10

<210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Generic SMOi2-12

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the THR at position 1 optionally is palmitoylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> wherein X at position 4 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 47

Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Generic SMOi2-13

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the THR at position 1 optionally is acetylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> wherein X at position 4 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 48

Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5 10

<210> 49
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-16

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> wherein X at position 8 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine

<400> 49

Leu Ala Lys Phe Ser Thr His Xaa Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<223> Generic SMOi2-17

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the ALA at position 1 optionally is acetylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> wherein X at position 7 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 50

Ala	Lys	Phe	Ser	Thr	His	Xaa	Ala	Tyr	Thr	Leu
1				5					10	

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Generic SMOi2-20

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LYS at position 1 optionally is acetylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> wherein X at position 6 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 51

Lys Phe Ser Thr His Xaa Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-22

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> wherein X at position 7 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 52

Ala Lys Phe Ser Thr His Xaa Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 53
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-23

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 53

Leu	Thr	Tyr	Ala	Xaa	His	Thr	Ser	Phe	Lys	Ala	Leu	Gly	Thr	Thr	Tyr
1				5					10					15	

Gln	Pro	Leu	Ser	Gly	Lys	Thr	Ser	Tyr
			20				25	

<210> 54
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-18

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)

<223> wherein X at position 5 is BPA

<400> 54

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
1 5 10

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-14

<400> 55

Val Trp Phe Val Val Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 56

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-15

<400> 56

Trp Phe Val Val Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 57
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-24

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each amino acid is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 57

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 58
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-25

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LEU at position 1 optionally is acetylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 58

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-26

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the LEU at position 1 optionally is myristoylated

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 59

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 60
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi3-5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> wherein X at position 32 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropaneic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> wherein X at position 32 is optionally palmitoylated

<400> 60

Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg Xaa
 20 25 30

<210> 61
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi3-6

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> wherein X at position 17 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> wherein X at position 17 optionally is palmitoylated

<400> 61

Leu Leu Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg
 1 5 10 15

Xaa

<210> 62
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi3-7

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> wherein X at position 27 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> wherein X at position 27 optionally is palmitoylated

<400> 62

Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly Leu Leu Ser Glu Lys Ala
 1 5 10 15

Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg Xaa
 20 25

<210> 63
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi3-12

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> wherein X at position 15 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA), wherein X at position 15 optionally is palmitoylated

<400> 63

Ser Glu Lys Ala Ala Ser Lys Ile Asn Glu Thr Met Leu Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 64
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-4

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 comprises acetate

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> wherein X at position 26 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric

acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> wherein X at position 26 optionally is palmitoylated

<400> 64

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr Xaa
 20 25

<210> 65
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-5

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein TYR at position 1 comprises acetate

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> wherein X at position 24 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric

acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> wherein X at position 24 optionally is palmitoylated

<400> 65

Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr Gln Pro
 1 5 10 15

Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr Xaa
 20

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
 <223> wherein X at position 13 optionally is palmitoylated

<400> 67

Leu Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Xaa
 1 5 10

<210> 68
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-17

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the ALA at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein X at position 12 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric

acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein X at position 12 optionally is palmitoylated

<400> 68

Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Xaa
 1 5 10

<210> 69
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LYS at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> wherein X at position 11 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> wherein X at position 11 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<400> 69

Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Xaa
 1 5 10

<210> 70
 <211> 26
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-23

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein each of L at position 1 and X at position 26 optionally

is palmitoylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> wherein X at position 26 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> wherein each of L at position 1 and X at position 26 optionally is palmitoylated

<400> 70

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr Xaa
 20 25

<210> 71

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Generic SMOi2-4

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein LEU at position 1 optionally is acetylated

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> wherein X at position 26 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> wherein X at position 26 optionally is palmitoylated

<400> 71

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr Xaa
 20 25

<210> 72

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein TYR at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> wherein X at position 3 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> wherein X at position 24 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> wherein X at position 24 optionally is palmitoylated

<400> 72

Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr Gln Pro
 1 5 10 15

Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr Xaa
 20

<210> 73
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-16

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> wherein X at position 8 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> wherein X at position 13 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> wherein X at position 13 optionally is palmitoylated

<400> 73

Leu Ala Lys Phe Ser Thr His Xaa Ala Tyr Thr Leu Xaa
 1 5 10

<210> 74
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-17

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein ALA at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> wherein X at position 7 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein X at position 12 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein X at position 12 optionally is palmitoylated

<400> 74

Ala Lys Phe Ser Thr His Xaa Ala Tyr Thr Leu Xaa
 1 5 10

<210> 75
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SMOi2-20

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each of the amino acids is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LYS at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> wherein X at position 6 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> wherein X at position 11 is K, C, homoCys,Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> wherein X at position 11 optionally is palmitoylated

<400> 75

Lys	Phe	Ser	Thr	His	Xaa	Ala	Tyr	Thr	Leu	Xaa
1				5					10	

<210> 76
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Generic SM0i2-23

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)

<223> wherein the LEU at position 1 optionally is palmitoylated.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> wherein X at position 5 is Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> wherein X at position 26 is K, C, homoCys, Orn, diaminobutyric acid (DBA), or diaminopropanoic acid (DPA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> wherein X at position 26 optionally is palmitoylated

<400> 76

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr Xaa
 20 25

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO-i3-9

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein ALA at position 1 optionally comprises homoCys-palmitate

<400> 77

Ala Arg Gly Val Met Thr Leu Phe Ser Ile Lys Ser Asn His Pro Gly
1 5 10 15

Leu Leu Ser

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Penetratin

<400> 78

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Tat (48-60)

<400> 79

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> N-term of i2 with X

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> wherein X at position 3 is W, Y, F, or 4-benzoylphenalalanine (BPA)

<400> 80

Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5

<210> 81
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-21

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> wherein the X at position 5 is BPA

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein the LEU at position 12 optionally comprises
 homocysteine-biotin

<400> 81

Leu Thr Tyr Ala Xaa His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10

<210> 82
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-29

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is acetylated

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> wherein the X at position 24 is norleucine

<400> 82

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Arg Gln Ile Lys
 1 5 10 15

Ile Trp Phe Pro Asn Arg Arg Xaa Lys Trp Lys Lys
 20 25

<210> 83
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein the X at position 12 is norleucine

<400> 83

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Pro Asn Arg Arg Xaa Lys Trp Lys Lys
 1 5 10 15

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 20 25

<210> 84
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-56

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> wherein the X at position 12 is beta-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> wherein the K at position 13 comprises AKFSTHWAYTL-beta-Ala attached to its gamma amino group

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> wherein the X at position 14 is K, C, homoCys or DBA and optionally is palmitoylated

<400> 84

Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Xaa Lys Xaa
 1 5 10

<210> 85
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Sequence X of Dimer 1

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each amino acid is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LEU at position 1 optionally is acetylated

<400> 85

Leu Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 86
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Sequence X of Dimer 2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each amino acid is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the ALA at position 1 optionally ia acetylated

<400> 86

Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 87
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Sequence X of Dimer 3

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> wherein each amino acid is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein the LYS at position 1 optionally ia acetylated

<400> 87

Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu
 1 5 10

<210> 88
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-1

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> wherein LEU at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 88

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu Gly Thr Thr Tyr
 1 5 10 15

Gln Pro Leu Ser Gly Lys Thr Ser Tyr
 20 25

<210> 89
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMO i2-12

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> wherein the THR at position 1 optionally is palmitoylated

<400> 89

Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala
 1 5 10

<210> 90

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> SMOi2-14

<400> 90

Val Trp Phe Val Val Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-15

<400> 91

Trp Phe Val Val Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 92
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-57

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(12)
 <223> wherein each of the amino acids at positions 1-12 is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> wherein the LYS at position 13 optionally is palmitoylated on the
 epsilon carbon and optionally is the D isomer

<400> 92

Leu Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Lys Leu Thr Tyr
 1 5 10 15

Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu

20

25

<210> 93
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-58

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(12)
 <223> wherein each of the amino acids at positions 1-12 is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> wherein the LYS at position 13 optionally is palmitoylated on the epsilon carbon and optionally is the D isomer

<400> 93

Asp Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Lys Pro Ala Leu
 1 5 10 15

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala Leu
 20 25

<210> 94
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Polypeptide

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> SMOi2-59

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(12)
 <223> wherein each of the amino acids at positions 1-12 is the D isomer

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> wherein the LYS at position 13 optionally is palmitoylated on the epsilon carbon and optionally is the D isomer

<400> 94

Asp Ala Lys Phe Ser Thr His Trp Ala Tyr Thr Leu Lys Pro Ala Leu
 1 5 10 15

Leu Thr Tyr Ala Trp His Thr Ser Phe Lys Ala
 20 25