



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월04일

(11) 등록번호 10-2346228

(24) 등록일자 2021년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/08 (2006.01) *A61K 38/10* (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)

(52) CPC특허분류
C07K 7/08 (2013.01)
A61K 38/10 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7014115(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년06월12일

심사청구일자 2020년06월10일

(85) 번역문제출일자 2019년05월16일

(65) 공개번호 10-2019-0057420

(43) 공개일자 2019년05월28일

(62) 원출원 특허 10-2016-7034788
 원출원일자(국제) 2015년06월12일

심사청구일자 2016년12월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/035473

(87) 국제공개번호 WO 2015/191951

국제공개일자 2015년12월17일

(30) 우선권주장
 62/011,368 2014년06월12일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US07411039 B2

US20090054623 A1*

US20130121917 A1

WO2013037267 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

라 파마슈티컬스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02140 캠프리지 캠프리지 파크
 드라이브 87

(72) 발명자

호아르티 미셸 데니스

미국 매사추세츠주 02148 말든 유닛 328 오버룩
 리지드라이브 10

담나스카르 켄디 아쇼크

미국 매사추세츠주 02139 캠프리지 어파트먼트
 #37 웨스턴 애비뉴 101

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 4 항

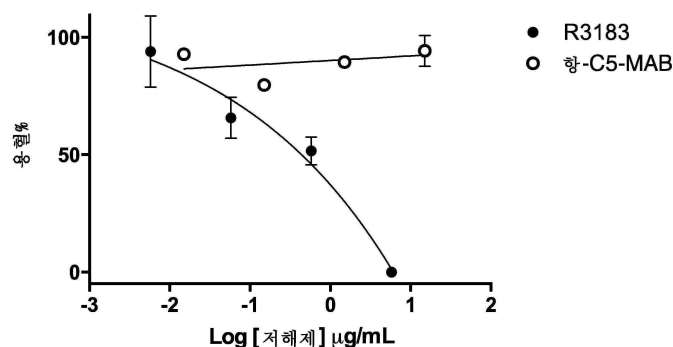
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 보체 활성화의 조절

(57) 요약

본 발명은 보체 활성화의 조절물질을 제공한다. 또한, 이러한 조절물질을 치료제로서 사용하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/64 (2017.08)

A61K 47/645 (2017.08)

(72) 발명자

엘바움 다니엘

미국 매사추세츠주 02462 뉴턴 웨스턴 로드 25

조지프슨 크리스토퍼

미국 매사추세츠주 01778 웨스턴 요크 로드 7

라슨 켈리 크로닌

미국 매사추세츠주 02169 퀸시 크레센트 스트리트 84

마 중

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 유닛 8 매릿 로드 341

남스 나탄 에제키엘

미국 매사추세츠주 01890 윈체스터 브룩사이드 애비뉴 55

리카르도 알론소

미국 매사추세츠주 02139 #1 캠브리지 플레전트 스트리트 35

세이브 캐슬린

미국 매사추세츠주 02127 사우스 보스턴 유닛 1 도체스터 스트리트 368

탕 귀-칭

미국 매사추세츠주 01720 액턴 드러머 로드 93

트레코 더글라스 에이.

미국 매사추세츠주 02476 알링턴 브랜트우드 로드 87

왕 자오린

미국 매사추세츠주 02481 웰즐리 킹스버리 스트리트 88

예 평

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 디어링 애비뉴 27

정 홍

미국 매사추세츠주 02135 브리턴 어파트먼트 4 레이크 쇼어 코트 25

필머더 사라 재클린

미국 매사추세츠주 02155 메드포드 렌프루 스트리트 15

해머 로버트 폴

미국 매사추세츠주 01720 액턴 터틀 드라이브 12

(30) 우선권주장

62/077,460 2014년11월10일 미국(US)

62/108,772 2015년01월28일 미국(US)

명세서

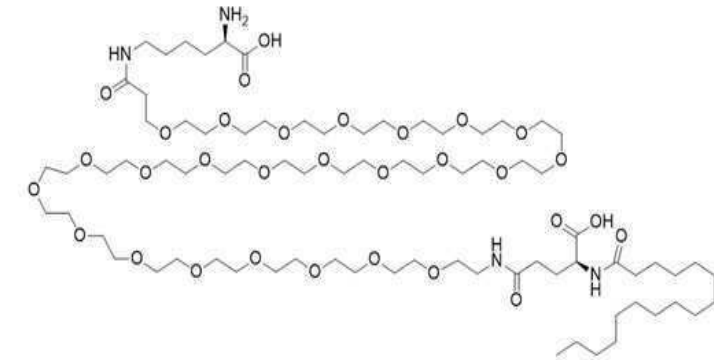
청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

하기 구조를 갖는 화합물:



청구항 3

제2항에 있어서, 상기 라이신 잔기가 폴리펩타이드의 일부인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 라이신 잔기가 상기 폴리펩타이드의 C-말단 잔기인, 화합물.

청구항 5

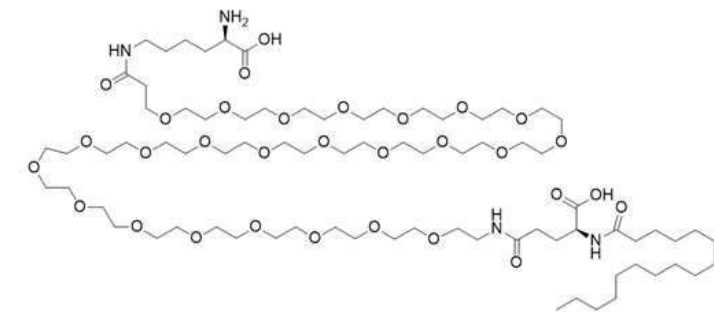
삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

변형된 라이신 잔기를 폴리펩타이드로 혼입시킴을 포함하는 폴리펩타이드의 합성 방법으로서, 상기 변형된 라이신 잔기가 하기 구조를 포함하는 것인, 방법:



청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

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

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 보체 활성화의 조절(Modulation of Complement Activity)이라는 표제로 2014년 6월 12일자로 출원된 미국 가출원 제62/011,368호, 보체 활성화의 조절(Modulation of Complement Activity)이라는 표제로 2014년 11월 10일자로 출원된 미국 가출원 제62/077,460호 및 보체 활성화의 조절(Modulation of Complement Activity)이라는 표제로 2015년 1월 28일자로 출원된 미국 가출원 제62/108,772호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되었고 이의 전문이 참조로서 본원에 포함된 서열 목록을 함유한다. 2015년 6월 11일자로 작성된 상기 ASCII 카피는 20111005PCT_SL.txt라는 명칭을 갖고 크기가 130,110 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 보체 활성화의 저해제 및/또는 길항제로서 유용한, 폴리펩타이드를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 또한, 이러한 저해제를 치료제로서 이용하는 방법이 제공된다.

배경 기술

[0007] 척추동물 면역반응은 후천적 면역 성분과 선천적 면역 성분으로 구성된다. 후천적 면역반응이 특정 병원체에 대해 선택적이고 천천히 반응하는 반면, 선천적 면역반응의 성분들은 광범위한 병원체를 인식하고 감염에 대해 빠르게 반응한다. 선천적 면역반응의 이러한 한가지 성분은 보체계이다.

[0008] 보체계는 주로 간에 의해 합성되는 약 20종의 순환 단백질을 포함한다. 이러한 특정 면역반응의 성분들은 이들이 세균의 파괴에서 항체 반응을 보완했다는 관찰결과로 인해 우선 "보체"로 명명되었다. 이들 단백질은 감염에 반응하여 활성화되기 전에 불활성 형태를 유지한다. 활성화는 병원체 인식으로 개시되고 병원체 파괴로 이어지는 단백질분해성 절단 경로에 의해 일어난다. 보체계에는 이러한 3가지 경로가 공지되어 있으며, 고전 경로, 렉틴 경로 및 대체 경로로서 언급된다. 고전 경로는 IgG 또는 IgM 분자가 병원체의 표면에 결합할 때 활성화된다. 렉틴 경로는 세균 세포벽의 당 잔기를 인식하는 만난-결합 렉틴 단백질에 의해 개시된다. 대체 경로는 임의의 특정 자극의 부재하에 낮은 수준에서 활성 상태를 유지한다. 모든 3가지 경로가 개시 이벤트에 관해서는 상이하지만, 모든 3가지 경로는 보체 성분 C3의 절단으로 수렴한다. C3는 C3a 및 C3b로 명명되는 두 생성물로 절단된다. 이중에서, C3b는 병원체 표면에 공유 결합되는 반면, C3a는 확산성 신호로서 작용하여 염증을 촉진하고 순환 면역 세포들이 모이게 한다. 표면-연합된 C3b는 다른 성분들과 복합체를 형성하여 보체계의 나중 성분들 간에 반응의 캐스케이드(cascade)를 개시한다. 표면 부착의 요건으로 인해, 보체 활성화는 국소화된 상태로 유지되고 비-표적 세포의 파괴를 최소화한다.

[0009] 병원체-연합된 C3b는 2가지 방식으로 병원체 파괴를 촉진한다. 한 경로에서, C3b는 포식 세포에 의해 직접 인식되고 병원체의 흡입을 유도한다. 두번째 경로에서, 병원체-연합된 C3b는 막공격 복합체(membrane attack complex; MAC)의 형성을 개시한다. 첫번째 단계에서, C3b는 다른 보체 성분과 복합체화되어 C5-컨버타제 복합체를 형성한다. 초기 보체 활성화 경로에 따라서, 이러한 복합체의 성분은 다를 수 있다. 고전 보체 경로의 결과로서 형성된 C5-컨버타제는 C3b 이외에도 C4b 및 C2a를 포함한다. 대체 경로에 의해 형성된 경우, C5-컨버타제는 C3b의 두 서브유닛 뿐만 아니라 하나의 Bb 성분을 포함한다.

[0010] 보체 성분 C5는 어느 한 C5-컨버타제 복합체에 의해 C5a 및 C5b로 절단된다. C5a는 C3a와 매우 유사하게, 순환으로 확산되고 염증을 촉진하여 염증 세포에 대한 화학유인제로서 작용한다. C5b는 세포 표면에 부착된 채로 유지되고, 여기서 C6, C7, C8 및 C9와의 상호작용을 통해 MAC의 형성을 촉발시킨다. MAC는 막에 걸쳐있고 세포의 안과 밖으로의 유체의 자유로운 유동을 촉진하여 세포를 파괴시키는 친수성 기공이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 모든 면역 활성화의 중요한 성분은 자기 세포와 비-자기 세포를 구별하는 면역계의 능력이다. 병리상태는 면역계가 이러한 구분을 하지 못할 때 발생한다. 보체계의 경우, 척추동물 세포는 보체 캐스케이드의 효과로부터 이를 보호하는 단백질을 발현한다. 이것은 보체계의 표적이 병원성 세포로 한정되는 것을 보장한다. 많은 보체 관련 장애 및 질환은 보체 캐스케이드에 의한 자기 세포의 비정상적 파괴와 연관된다. 일례로서, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)을 앓는 대상체는 조혈 줄기세포상의 보체 조절성 단백질 CD55 및 CD59의 기능적 버전을 합성할 수 없다. 이는 보체-매개성 용혈 및 각종 하류 합병증들을 초래한다. 다른 보체 관련 장애 및 질환은 자가면역 질환 및 장애, 신경계 질환 및 장애, 혈액 질환 및 장애 및 감염성 질환 및 장애를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 실험상 증거는 많은 보체 관련 장애가 보체 활성화의 저해를 통해 완화된다는 것을 제시한다. 따라서, 보체-매개성 세포 파괴를 선택적으로 차단할 수 있는 화합물을 개발할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

- [0012] 발명의 개요
- [0013] 본 발명은 폴리펩타이드(예: 펩티도미메틱(peptidomimetic), 사이클릭 폴리펩타이드 및 사이클릭 펩티도미메틱), 소형 분자, 항체, 항체 단편 및 압타머를 포함하는 화합물 및 보체의 조절을 위해 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따라서, 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 201 또는 211에 제시된 서열을 가질 수 있다. 상기 폴리펩타이드는 선형 또는 사이클릭일 수 있고 2개의 아미노산 사이의 브릿징 모이어티(bridging moiety)에 의해 형성된 사이클릭 루프(cyclic loop)를 포함할 수 있다. 브릿징 모이어티는 디설파이드 결합, 아마이드 결합(락탐), 티오에테르 결합, 방향족 환, 불포화 지방족 탄화수소쇄, 포화 지방족 탄화수소쇄, 트리아졸 환 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 특징부(feature)를 포함할 수 있다. 또한, 사이클릭 루프는 길이가 다양할 수 있고 1개의 아미노산, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 6개의 아미노산, 7개의 아미노산, 8개의 아미노산, 9개의 아미노산, 10개의 아미노산, 11개의 아미노산, 12개의 아미노산, 13개의 아미노산, 14개의 아미노산, 15개의 아미노산, 16개의 아미노산 또는 그 이상일 수 있다.
- [0014] 브릿징 모이어티는 2개의 시스테인 잔기 사이의 디설파이드 또는 폴리(브로모메틸)벤젠과의 반응에 의해 생성된 방향족 환을 포함할 수 있고, 이러한 폴리(브로모메틸)벤젠은 1,2-비스(브로모메틸)벤젠, 1,3-비스(브로모메틸)벤젠 및 1,4-비스(브로모메틸)벤젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0015] 브릿징 모이어티는 또한 2,6-비스(브로모메틸)피리딘, (E)-1,4-디브로모부트-2-엔 및 1,2-비스(브로모메틸)-4-알킬벤젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물과의 반응에 의해 생성된 방향족 환을 포함할 수 있다.
- [0016] 브릿징 모이어티는 또한 하기 아미노산 쌍들의 측쇄의 반응에 의해 생성된 아마이드 결합을 포함할 수 있다: 라이신과 글루타메이트, 라이신과 아스파르테이트, 오르니틴과 글루타메이트, 오르니틴과 아스파르테이트, 호모라이신과 글루탐산, 호모라이신과 아스파르트산, 아미노산, 비천원 아미노산 또는 1급 아민 및 카복실산을 포함하는 비-아미노산 잔기의 기타 조합.
- [0017] 본 발명에 따라서, 폴리펩타이드는 이 폴리펩타이드가 보체 C5 저해 활성을 나타낸다는 점에서 유용하다. 일부 경우에, 이러한 활성은 약 50nM 내지 약 200nM 범위의 최대 저해 농도의 절반(IC₅₀)일 수 있거나 50nM 미만일 수 있다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 본 발명은 아미노산 서열 내에 존재하는 5-플루오로트립토판, 5-메틸-0-트립토판, 1-메틸트립토판, D-트립토판 및 7-아자트립토판으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 트립토판 또는 하나 이상의 트립토판 유사체를 갖는 폴리펩타이드를 제공한다. 이러한 화합물은 특히 서열번호 3, 9, 11, 19, 45, 46, 50 및 59의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 C5상의 한 영역에 결합할 수 있고, 여기서 상기 영역은 C5a-C5b 절단 부위에서 멀리 떨어져 있다. 일부 경우에, 본 발명의 폴리펩타이드는 C5의 C5a 및 C5b 절단 생성물로의 절단을 저해할 수 있다.
- [0020] 일부 경우에, 본 발명의 폴리펩타이드는 항체의 부분일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 폴리펩타이드는 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 하나 이상의 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 폴리펩타이드는 추가로 다른 비-폴리펩타이드 모이어티, 예를 들면, 수용성 중합체

에 접합될 수 있다. 이들 중합체는 친수성이거나 소수성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 친수성 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드 단독중합체, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화된 폴리올 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 이는 또한 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 202 내지 204로 이루어진 그룹으로부터 선택된 알부민 결합 폴리펩타이드에 접합된 폴리펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 서열번호 205 내지 210으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포 투과 폴리펩타이드에 접합된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 지질 모이어티에 접합된 폴리펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 지질 모이어티는 지방산, 인지질 및 스테롤을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 지질 모이어티는 본 발명의 폴리펩타이드에 직접 적합되거나 폴리펩타이드-PEG 접합체에 연결될 수 있다. 일부 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.

[0022] 일부 실시형태에서, 본 발명은 전술된 조성물과 같은 본 발명에 따른 조성물의 사용을 포함하는, 세포 시스템에서 C5 절단을 저해하는 방법을 제공한다. 일부 이러한 방법은 C5a 수준을 감소시킬 수 있다. 추가의 방법은 막공격 복합체(MAC) 형성을 감소시킬 수 있다.

[0023] 일부 본 발명의 방법은 약 50nM 내지 약 200nM의 IC_{50} 으로 C5 절단의 저해를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 방법은 50nM 미만의 IC_{50} 으로 C5 절단을 저해하는 것을 포함할 수 있다.

[0024] 일부 본 발명의 방법은 시험관내 시스템, 생체내 시스템 및 생체의 시스템으로부터 선택된 세포 시스템에 적용될 수 있다. 일부 생체내 시스템은 사람 대상체와 같은 대상체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩타이드 및 폴리펩타이드 조성물은 대상체의 보체-관련 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 대상체에의 투여는 구강(buccal), 비강내, 경구, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 경피 및 유리체내 투여로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 발작성 야간 혈색소뇨증 및/또는 비정형 용혈 요독 증후군을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 조성물은 염증 징후, 상처, 손상, 자가면역 질환, 혈관 질환, 신경계 질환, 신장-관련 질환 및 안구 질환 중 하나 이상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0025] 일부 실시형태에서, 본 발명은 세포 시스템을 본 발명의 폴리펩타이드와 접촉시킴을 포함하는, 이러한 세포 시스템에서 트롬빈-유도성 보체 활성화를 저해하는 방법을 제공한다. 추가로, 본원에 기재된 폴리펩타이드를 투여함을 포함하는, 대상자에서 용혈을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 일부 방법에 따라서, 치료되는 용혈은 트롬빈-유도성 보체 활성화에 의해 유발된다.

[0026] 일부 실시형태에서, 사람을 포함하는 포유동물에서 질환, 장애 및/또는 병태를 진단, 예후, 예방 또는 치료하기 위한 키트가 제공된다. 이러한 키트는 본 발명의 하나 이상의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물 및 임의로 시약 및/또는 사용 지침서를 함유할 것이다. 이러한 키트에서, 폴리펩타이드는 검출가능한 표지 또는 검출가능한 표지에 결합하여 검출가능한 복합체를 형성하는 능력을 포함할 수 있다. 하나의 실시형태에 따라서, 표지는 BODIPY-TMR 표지를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 앞서 말한 것 및 다른 목적들, 특징부들 및 이점들은 첨부한 도면에 예시된 바와 같이 이하의 특정 실시형태의 설명으로부터 명백해질 것이며, 도면에서 동일한 참조 부호들은 상이한 도면들 전체에 걸쳐서 동일한 부분들을 의미한다. 도면들은 반드시 일정한 척도는 아니며, 대신에 본 발명의 각종 실시형태의 원리들을 예시하는데 중점을 둔다.

도 1은 저해제 R3002(서열번호 3) 및 R3008(서열번호 9)의 농도가 증가되는 사람 적혈구(RBC) 용혈 검정으로부터의 상청액 중에서 C5a 검출을 위한 효소 면역검정(EIA)의 결과를 나타내는 그래프이다. C5a의 수준은 보체 활성화와 상관관계가 있고 따라서 보체 활성을 저해하는 시험 화합물의 능력의 지표가 된다. 용혈 검정으로부터의 상청액을 1:50로 희석시키고 C5a 수준에 대해 검정하였다. C5a 수준은 검정되는 어느 한 저해제의 수준이 증가됨에 따라 사람 용혈 검정 상청액 샘플에서 감소하였다. R3002(서열번호 3)는 IC_{50} 이 5.4nM인 반면, R3008(서열번호 9)은 IC_{50} 이 54.5nM이었다. 본원에서 사용되는 바와 같이, " IC_{50} "이란 용어는 최대 저해 농도의 절반, 소정의 반응 또는 과정을 절반까지 감소시키는데 필요한 저해제의 양을 나타내기 위해 사용되는 값을 의미한다.

도 2는 R3008(서열번호 9)의 농도가 증가되는 사람 RBC 용혈 검정으로부터의 상청액 중에서 막공격 복합체(MAC) 검출을 위한 EIA의 결과를 나타내는 그래프이다. MAC의 수준은 보체 활성화와 상관관계가 있고 따라서 보체 활성을 저해하는 R3008(서열번호 9)의 능력의 지표가 된다. 용혈 검정으로부터의 상청액을 1:5로 희석시키고 MAC

수준에 대해 검정하였다. MAC 수준은 검정되는 저해제의 수준이 증가됨에 따라 용혈 검정 상청액 샘플에서 감소하였으며, 이때 IC_{50} 은 33nM이었다.

도 3은 시험물 R3003(서열번호 4), R3011(서열번호 31), R3014(서열번호 55), R3023(서열번호 104), R3043(서열번호 50) 및 R3050(서열번호 23)에 대한 경쟁적 형광 편광(FP) 테이터를 나타내는 그래프이다. FP는 결합 이벤트가 균질한 용액 중에서 측정될 수 있도록 한다. 경쟁적 결합 검정을 실시하였으며, 여기서 형광 태그를 갖는 화합물 R3076(서열번호 40)의 25nM 용액을 증가되는 양의 시험물과 합하고 FP의 변화(밀리-편광 단위; mP)를 측정하였다. mP 수준의 감소는 시험물에 의한 C5에 대한 성공적 경쟁과 상관관계가 있다. 삼중으로 실시된 두 독립적 실험의 평균치(+/-표준 편차)가 도시되어 있다. 시험물들 중에서, R3003(서열번호 4)은 가장 효율적인 반면, 대조 폴리펩타이드인 R3023(서열번호 104)은 시험된 최고 농도에서도 활성을 나타내지 않았다.

도 4는 시노물구스 원숭이에서의 연구 결과를 도시한 것이다. 시노물구스 원숭이에서 단일 3 mg/kg IV 투약 후 R3152(서열번호 153) 혈장 농도(원)의 변화가 도시되어 있다. 또한, 용혈 활성(사각형)의 변화가 동일한 시점에서 도시되어 있다.

도 5는 수컷 슈프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트에서 2mg/kg의 R3152(서열번호 153)의 정맥내(IV; 사각형) 또는 피하(SC; 원) 투여 후 혈장에서의 화합물 모니터링 결과를 도시한 것이다. 모니터링은 R3152(서열번호 153) 뿐만 아니라 이와 동일한 효능의, C-말단이 탈아미드화된 대사산물인 R3201 (서열번호 211)의 조합된 혈장 농도의 측정을 포함한다.

도 6은 래트에서 본 발명의 화합물의 약동학을 도시한 것이다. 좌측: 수컷 슈프라그-다울리 래트(n=3)에게 단일 2mg/kg 용량을 정맥내 투여하였다. 혈액 샘플을 표시된 시점에서 수거하고 혈장으로 가공하고 표시된 화합물에 대해 LC-MS에 의해 분석하였다. 검은색 원: R3176(서열번호 177)(비지질화된 화합물); 흰색 원: R3183(서열번호 184)(C16 지질화된 화합물). 우측: 수컷 슈프라그-다울리 래트(n=3)에게 단일 15 mg/kg 용량을 피하 투여하였다. 혈액 샘플을 표시된 시점에서 수거하고 혈장으로 가공하고 표시된 화합물에 대해 LC-MS에 의해 분석하였다. 검은색 원: R3176(서열번호 177)(비지질화된 화합물); 흰색 원: R3183 (서열번호 184)(C16 지질화된 화합물).

도 7은 트롬빈-유도성 보체 경로를 통한 용혈 저해에 미치는 R3183(서열번호 184)(C16 지질화된 화합물) 또는 ECULIZUMAB[®]와 유사한 항-C5 모노클로날 항체의 효과를 나타내는 그래프이다.

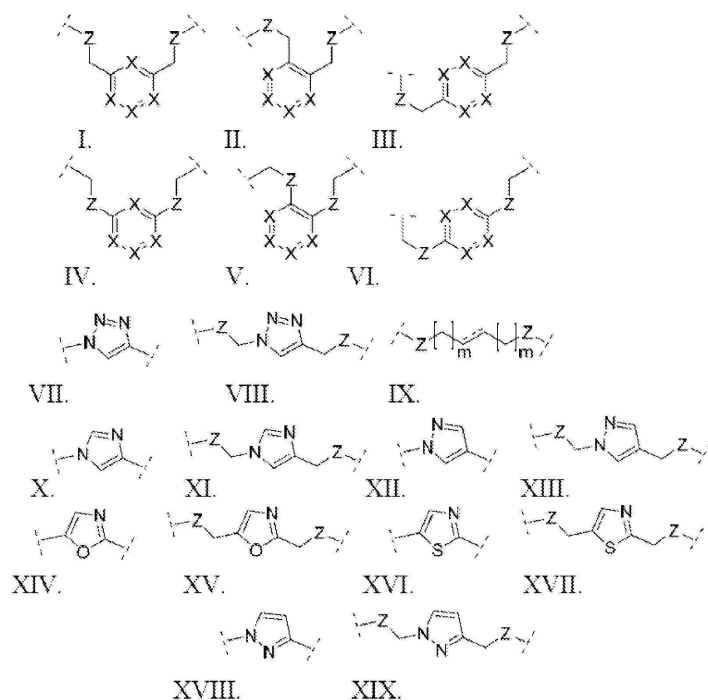
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명은 신규한 C5 조절성 화합물의 발견에 관한 것이다. 이러한 화합물은 폴리펩타이드(예: 사이클릭 폴리펩타이드, 펩티도미메틱 및 사이클릭 펩티도미메틱), 소형 분자, 항체, 항체 단편 및 압타머를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, C5 조절성 화합물은 보체 활성화의 저해가 요망되는 질환의 진단 및/또는 치료에서 유용한 사이클릭 폴리펩타이드, 펩티도미메틱 및 사이클릭 펩티도미메틱과 같은 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 보체 성분 C5에 특이적으로 결합한다. 추가의 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 C5의 C5a 및 C5b 단편으로의 절단을 방지함으로써 보체-매개성 세포 용해를 감소시킨다.

[0029] 본원에서 사용되는 바와 같이, "미메틱(mimetic)"은 다른 분자의 특성 또는 특징부의 일부를 나타내는 분자를 의미한다. "펩티도미메틱" 또는 "폴리펩타이드 미메틱"은 그 내부의 분자가 천연 폴리펩타이드(즉, 오직 20종의 단백질원 아미노산으로만 구성된 폴리펩타이드)에서 발견되지 않는 구조적 요소를 함유하는 미메틱이다. 바람직한 실시형태에서, 펩티도미메틱은 천연 펩타이드의 생물학적 작용(들)을 요약할 수 있거나 모사할 수 있다. 펩티도미메틱은 골격 구조의 변화 및 천연에서 발생하지 않는 아미노산의 존재를 포함하나 이들로 제한되지 않는 많은 점에서 천연 폴리펩타이드와 상이할 수 있다. 일부 경우에, 펩티도미메틱은 공지된 20종의 단백질원 아미노산들 간에 발견되지 않는 측쇄, 분자의 말단 또는 내부 부분 간의 환화(cyclization)를 초래하는데 사용되는 비-폴리펩타이드-기반 브릿징 모이어티, 아마이드 결합 수소 모이어티의 메틸 그룹(N-메틸화) 또는 기타 알킬 그룹으로의 치환, 펩타이드 결합의 화학적 또는 효소적 처리에 내성인 화학 그룹 또는 결합으로의 대체, N-말단 및 C-말단 변형, 및 비-펩타이드 신장부(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 지질, 탄수화물, 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드 염기, 각종 소형 분자 또는 포스페이트 또는 설페이트 그룹)와의 접합을 갖는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0030] 일부 본 발명의 폴리펩타이드는 사이클릭일 수 있다. 사이클릭 폴리펩타이드는 이의 구조의 부분으로서 루프,

브릿징 모이어티 및/또는 내부 연결과 같은 하나 이상의 사이클릭 특징부를 갖는 임의의 폴리펩타이드를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "브릿징 모이어티"란 용어는 폴리펩타이드 내의 2개의 인접 또는 비인접 아미노산, 비천연 아미노산 또는 비-아미노산 간에 형성된 브릿지의 하나 이상의 성분들을 의미한다. 브릿징 모이어티는 어떠한 크기 또는 조성의 것이라도 될 수 있다. 일부 실시형태에서, 브릿징 모이어티는 2개의 인접 또는 비인접 아미노산, 비천연 아미노산 또는 비-아미노산 잔기 또는 이들의 조합들 간의 하나 이상의 화학 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 화학 결합은 인접 또는 비인접 아미노산, 비천연 아미노산 또는 비-아미노산 잔기 또는 이들의 조합상의 하나 이상의 작용 그룹들 간에 형성될 수 있다. 브릿징 모이어티는 아마이드 결합(락탐), 디설파이드 결합, 티오에테르 결합, 방향족 환, 트리아졸 환 및 탄화수소 채를 포함하나 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 특징부를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 브릿징 모이어티는 각각 아미노산, 비천연 아미노산 또는 비-아미노산 잔기 측쇄에 존재하는 아민 작용기와 카복실레이트 작용기 간의 아마이드 결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아민 또는 카복실레이트 작용기는 비-아미노산 잔기 또는 비천연 아미노산 잔기의 부분이다. 일부 경우에, 브릿징 모이어티는 (S)-2-아미노-5-아지도펜탄산(본원에서 "X02"로서도 언급됨), (S)-2-아미노헵트-6-엔산(본원에서 "X30"로서도 언급됨), (S)-2-아미노펜트-4-인산(본원에서 "X31"로서도 언급됨) 및 (S)-2-아미노펜트-4-엔산(본원에서 "X12"로서도 언급됨)을 포함할 수 있으나 이들로 제한되지 않는 잔기들 간에 형성된 결합을 포함할 수 있다. 브릿징 모이어티는 올레핀 복분해(metathesis)를 이용하는 환화 반응을 통해 형성될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 브릿징 모이어티는 X12 잔기와 X30 잔기 간에 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 브릿징 모이어티는 2개의 티올 함유 잔기들 간에 형성된 디설파이드 결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 브릿징 모이어티는 하나 이상의 티오에테르 결합을 포함한다. 이러한 티오에테르 결합은 사이클로-티오알킬 화합물에서 발견되는 것들을 포함할 수 있다. 이들 결합은 클로로 아세트산(본원에서 "X35"로서도 언급됨) N-말단 변형된 그룹과 시스테인 잔기 간의 화학적 환화 반응 동안에 형성된다. 일부 경우에, 브릿징 모이어티는 하나 이상의 트리아졸 환을 포함한다. 이러한 트리아졸 환은 X02와 X31 간의 환화 반응에 의해 형성된 것들을 포함할 수 있으나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 브릿징 모이어티는 사이클릭 환(방향족 환 구조(예: 크실릴)를 포함하나 이에 제한되지 않음)을 포함하나 이에 제한되지 않는 비-단백질 또는 비-폴리펩타이드 기반 모이어티를 포함한다. 이러한 브릿징 모이어티는 폴리(브로모메틸)벤젠, 폴리(브로모메틸)피리딘, 폴리(브로모메틸)알킬벤젠 및/또는 (E)-1,4-디브로모부트-2-엔을 포함하나 이들로 제한되지 않는 다수의 반응성 할라이드를 함유하는 시약들과의 반응에 의해 도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 브릿징 모이어티는 다음 구조들을 포함하나 이들로 제한되지 않는다:



[0031]

[0032]

[0033]

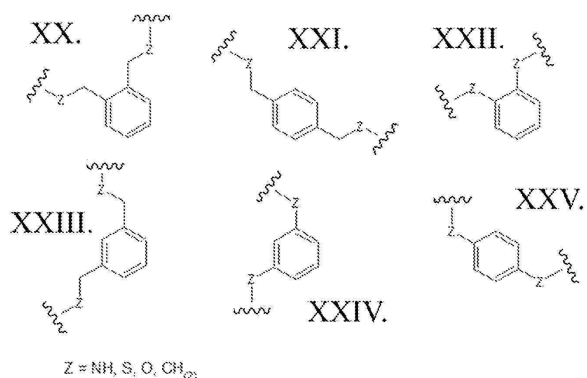
상기 식들에서,

각각의 X는 독립적으로 N 또는 CH이어서, 어떠한 환도 2개 초과를 포함하지 않으며; 각각의 Z는 독립적으로

부재하거나, 결합, NR, O, S, CH₂, C(O)NR, NRC(O), S(O)_vNR 및 NRS(O)_v로부터 선택되고; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2 및 3로부터 선택되고; 각각의 v는 독립적으로 1 및 2로부터 선택되고; 각각의 R은 독립적으로 H 및 C₁-C₆으로부터 선택되고; 각각의 브릿징 모이어티는 독립적으로 선택된 결합 또는 C₁-C₆ 스페이스에 의해 폴리펩타이드에 연결된다.

[0034]

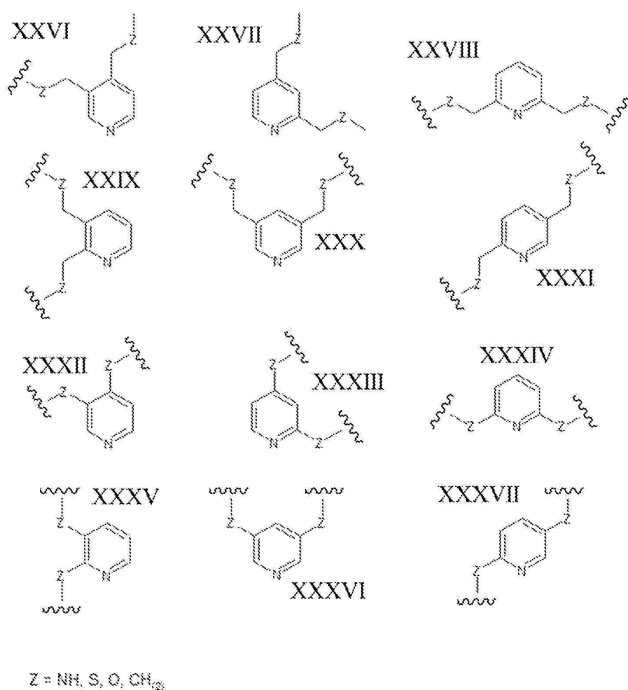
본 발명의 특정 실시형태에서, 폴리펩타이드는 선형 폴리펩타이드 내에 존재하는 원자들과 브릿징 모이어티가 원자들 간의 공유 결합의 형성에 의해 매크로사이클릭(macrocyclic)이 된다. 이러한 브릿징 모이어티는 선형 폴리펩타이드상의 2개의 반응성 부위를 화학적으로 테더링하여 사이클릭 폴리펩타이드 생성물을 제공하고자 하는 목적에 적절하다. 본 발명이 실시형태는 방향족 6원 환을 함유하는 브릿징 모이어티를 포함하는, 전술한 방식으로 환화된 폴리펩타이드를 포함한다. 이들 실시형태에서, 브릿징 모이어티와 명백한 화학 결합을 형성하는 선형 폴리펩타이드의 원자는 헤테로원자(질소, 산소 및 황을 포함하나 이들로 제한되지 않음), 또는 포화 또는 불포화 탄소원자일 수 있다. 본 발명의 이러한 실시형태들 각각에서, 폴리펩타이드 측쇄의 원자들은 브릿징 모이어티의 방향족 환 내의 탄소원자에 직접 결합될 수 있다. 대안적 형태에서, 폴리펩타이드 측쇄의 원자들은 브릿징 모이어티의 방향족 환 내의 탄소원자에 직접 결합되어 있는 포화 -CH₂- 그룹에 결합될 수 있다. 특정한 경우에, 브릿징 모이어티 내의 방향족 6원 환은 하기 구조에서와 같은 벤젠이며, 여기서 Z는 NH, S, O 및 (CH)₂로부터 선택될 수 있다:



[0035]

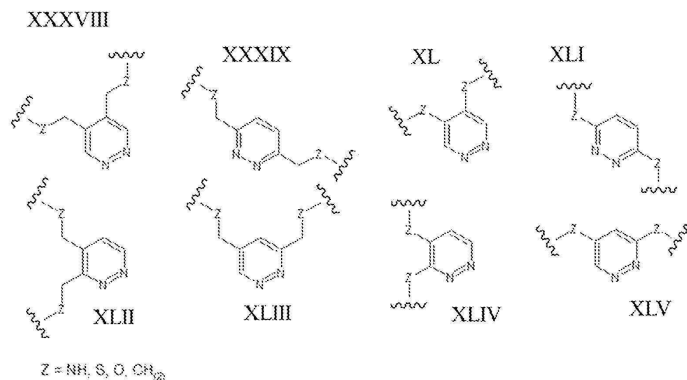
[0036]

본 발명의 대안적 형태에서, 브릿징 모이어티를 포함하는 방향족 6원 환은 헤테로사이클릭이고 하나 이상의 질소원자를 함유한다. 이들 실시형태에서, 방향족 헤테로사이클은 방향족 환 내에 단일 질소원자를 함유하는 피리딘[예: Z가 NH, S, O 및 (CH)₂로부터 선택될 수 있는 하기 구조들 중 임의의 것]일 수 있다:



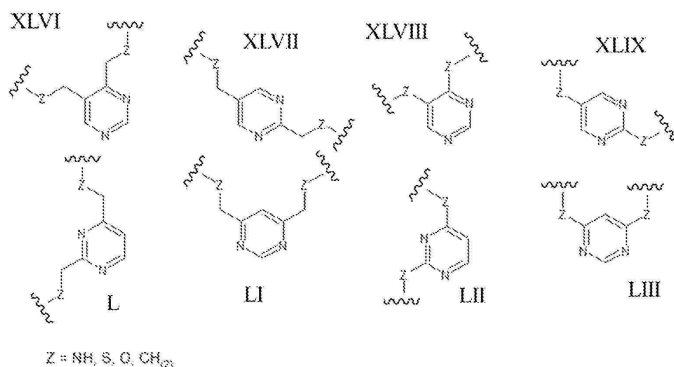
[0037]

[0038] 대안으로, 방향족 헤테로사이클은 방향족 환 내에 1,2-배위로 2개의 인접 질소원자를 함유하는 피리다진[예: Z가 NH, S, O 및 (CH)₂로부터 선택될 수 있는 하기 구조들 중 임의의 것]일 수 있다:



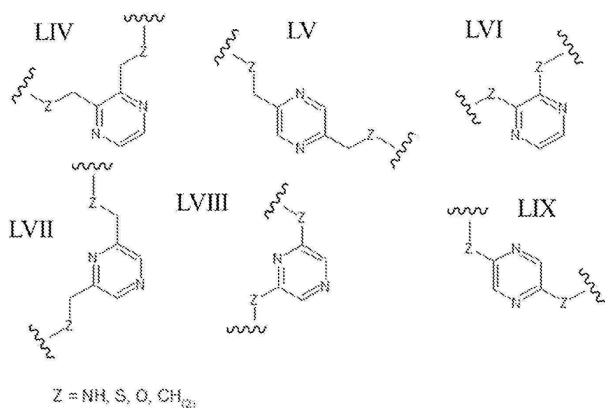
[0039]

[0040] 다른 실시형태에서, 방향족 헤테로사이클은 방향족 환 내에 1,3-배위로 2개의 질소원자를 함유하는 피리미딘[예: Z가 NH, S, O 및 (CH)₂로부터 선택될 수 있는 하기 구조들 중 임의의 것]일 수 있다:



[0041]

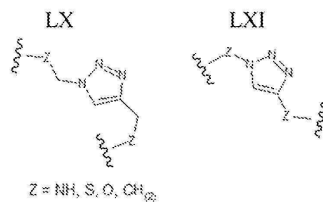
[0042] 대안으로, 방향족 헤테로사이클은 방향족 환 내에 1,4-배위로 2개의 질소원자를 함유하는 피라진[예: Z가 NH, S, O 및 (CH)₂로부터 선택될 수 있는 하기 구조들 중 임의의 것]일 수 있다:



[0043]

[0044] 본 발명의 대안적 형태에서, 폴리펩타이드는 선형 폴리펩타이드의 원자들과, 헤테로사이클릭 방향족 5원 환으로 이루어진 브릿징 모이어티의 원자들 간의 공유 결합의 형성의 결과로서 마크로사이클릭이 된다. 이러한 실시형태들에서, 브릿징 모이어티와 명백한 화학 결합을 형성하는 선형 폴리펩타이드의 원자는 헤테로원자(질소, 산소 및 황을 포함하나 이들로 제한되지 않음), 또는 포화 또는 불포화 탄소원자일 수 있다. 이러한 실시형태들 각각에서, 폴리펩타이드 측쇄의 원자들은 브릿징 모이어티의 방향족 환 내의 탄소원자 또는 질소원자에 직접 결합될 수 있다. 대안적 형태에서, 폴리펩타이드 측쇄의 원자들은 브릿징 모이어티의 방향족 환 내의 탄소원자 또는 질소원자에 직접 결합되어 있는 포화 -CH₂- 그룹에 결합될 수 있다. 특정한 경우에, 브릿징 모이어티 내의 헤테로사이클릭 방향족 5원 환은 1,2,3-트리아졸이다. 이들 실시형태에서, 방향족 환은, 1번 및 4번 위치에서, 테더링될 선형 폴리펩타이드의 화학적 작용기로 치환될 수 있다. 대안으로, 1,2,3-트리아졸 스캐폴드는 1번 및

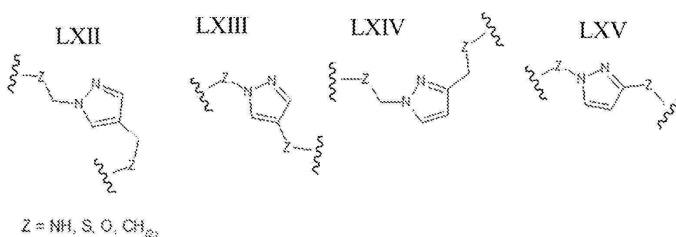
4번 위치에서, 테더링될 선형 폴리펩타이드의 원자들에 직접 결합되어 있는 $-CH_2-$ 그룹으로 치환될 수 있다[예: Z가 NH, S, O 및 $(CH)_2$ 로부터 선택될 수 있는 하기 구조 중 어느 하나]:



[0045]

[0046]

본 발명의 다른 실시형태에서, 브릿징 모이어티를 포함하는 헤테로사이클릭 방향족 5원 환은 피라졸이다. 이들 실시형태에서, 방향족 환은 1번 및 3번 위치 또는 1번 및 4번 위치에서, 테더링될 선형 폴리펩타이드의 화학적 작용기로 치환될 수 있다. 대안으로, 피라졸 스캐폴드는 1번 및 3번 위치 또는 1번 및 4번 위치에서, 테더링될 선형 폴리펩타이드의 원자들에 직접 결합되어 있는 $-CH_2-$ 그룹으로 치환될 수 있다[예: Z가 NH, S, O 및 $(CH)_2$ 로부터 선택될 수 있는 하기 구조 중 어느 하나]:



[0047]

[0048]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당업계의 숙련가들에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 등가인 방법 및 재료들이 본 발명에서 특징으로 하는 방법 및 사이클릭 폴리펩타이드의 실시 혹은 시험에서 이용될 수도 있으나, 적절한 방법과 재료를 이하에 기재한다.

[0049]

약물로서의 폴리펩타이드

[0050]

크기 및 복잡성으로 인해, 폴리펩타이드는 이의 생물학적 표적과 함께 매우 특이적인 수많은 접착을 형성할 수 있고 동일한 계열 내의 밀접하게 관련된 표적에 비해서 정확한 또는 목적하는 표적에 대한 고수준의 선택성을 나타낼 수 있다. 표적 이탈 효과(off-target effect)(부작용으로서도 공지되어 있음)은 흔히 안정성 염려로 인해 규제 승인을 받지 못할 정도로 매우 효과적인 약물을 유발한다.

[0051]

수많은 폴리펩타이드(펩티도미메틱을 포함하나 이들로 제한되지 않음)가 효과적인 약물로서 개발되었다. 이들은 인슐린, 글루카곤-유사 펩타이드 1(GLP-1), 소마토스타틴, 바소프레신, 사이클로스포린 A 등을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 치료학적 폴리펩타이드는 천연 발생 분자(즉, 인체 내에서 순환하고 사람 집단에서 "야생형"으로 간주되는 것)와 동일할 수 있다. 많은 다른 경우에, 폴리펩타이드는 흔히 체내 대사 불안정성으로 인한 것인 짧은 반감기로 인해 치료용으로 적합하지 않거나 차선이 된다. 이러한 경우에는, 개선된 약동학적 및 약력학적 거동을 야기하는 변형된 또는 변이체형의 폴리펩타이드(펩티도미메틱)가 사용된다. 다른 경우에는, 천연 공급원으로부터 유도된 폴리펩타이드가 동등한 작용 기작 및 바람직한 약제학적 프로파일을 갖고 치료제로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 엑센딘-4의 합성 버전인 엑세나타이드는 사람 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1)과 유사한 생물학적 특성을 갖지만 개선된 약동학을 갖고, FDA에 의해 2형 진성 당뇨병 치료용으로 승인되었다. 다른 예로서, 연어의 새후선(Ultimobranchial gland)으로부터 추출된 칼시토닌인 연어 칼시토닌은 사람 칼시토닌과 유사하지만, 사람 칼시토닌보다 더 활성적이고 폐경기후 골다공증, 고칼슘혈증, 파제트병, 골 전이 및 환상지통을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0052]

폴리펩타이드는 전형적으로 비-경구 투여 경로로 제한된다. 거의 모든 경우에, 심지어 매우 짧은 폴리펩타이드(예: 4 내지 10개 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩타이드)라도 장관 내벽의 세포막을 통과할 수 없거나 저조하게 통과할 수 있기 때문에 폴리펩타이드는 주사에 의해 전달되어야 한다. 효율적인 경구 이용성을 위해, 약물은 전형적으로 체순환으로 진입하기 위해 장 상피세포의 관강내막 및 기저층막 둘다를 통과할 필요가 있다. 폴리펩타이드의 불량한 막 투과성 및 경구 생체이용율의 부족은 이의 치료학적 이용을 현저하게 제한한다.

[0053]

약물로서의 폴리펩타이드의 유효성은 이의 단백질분해 안정성에 의해 영향을 받을 수 있다. 체내에서, 폴리펩

타이드는 효소에 의해 변형되거나 분해될 수 있고, 이는 대상 표적과 상호작용을 하는데 있어서 이의 효능성을 제한할 수 있다.

[0054] 폴리펩타이드의 대사 안정성은 이것이 전반적 유연성, 분자내 변동, 각종 내부 동적 과정 뿐만 아니라 많은 생물학적 기능과 관련되기 때문에 중요하다. 폴리펩타이드의 대사 안정성은 약제의 개발에서 매우 중요할 수 있으며, 약물의 청소율(clearance), 반감기 및 생체이용율을 포함하나 이들로 제한되지 않는 매개변수에 영향을 준다.

[0055] 체내 또는 혈류 내에서 치료학적 폴리펩타이드의 소정의 수준을 유지시키는 것은 유출로 인해 어려울 수 있다. 신체로부터 폴리펩타이드의 유출속도는 다양할 수 있으며 치료학적 폴리펩타이드의 투여를 고려하여 모니터링되어야 한다.

[0056] 매우 효능적이고 매우 특이적인 보체 활성화 저해제 또는 보체 활성화의 저해제 및 저해제 제형에 대한 상당한 의학적 요구가 여전히 남아있다.

[0057] *펩티도미메틱의 발견*

[0058] 펩티도미메틱은 각종 수단에 의해 동정될 수 있다. 일부 경우에, 천연 단백질에서 발견되는 천연 발생 펩타이드 또는 서열이 출발점으로서 사용된다. 이러한 사례들에서, 출발 펩타이드 서열은 이것이 목적하는 표적 분자와 물리적으로 상호작용하는 것으로 공지되어 있기 때문에 선택되었다. 천연 펩타이드는 이것이 수용체에 대한 효능제 또는 길항제이거나 효소를 저해하거나 채널을 조정하기 때문에 선택될 수 있다. 천연 단백질에서 발견되는 서열은 이것이 사람 또는 동물에서 다른 단백질 또는 일부 다른 분자와의 상호작용에 참여하는 도메인을 포함하기 때문에 선택될 수 있다. 많은 경우에, 상호작용 단백질에 대한 구조 데이터는 공개 데이터베이스(예: RCSB Protein Data Bank; H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne (2000) The Protein Data Bank Nucleic Acids Research, 28: 235-242)로부터 취득될 수 있고, 목적하는 표적과 상호작용하는 단백질의 특정 영역은 단백질 복합체에 대한 결정학 데이터로부터 동정될 수 있다. 다른 경우에, 단백질의 다양한 부분에 상응하는 폴리펩타이드가 제조될 수 있고 관심대상의 표적에의 결합에 대해 시험될 수 있다. 일단 동정되면, 이의 안정성 및 효능을 개선시키고 개선된 약동학적 또는 약력학적 매개변수를 갖는 펩티도미메틱을 생성하기 위해 화학적 변형이 도입된다.

[0059] 다른 경우에, 폴리펩타이드는, 특이적 표적 단백질, 핵산, 탄수화물, 지질 또는 전세포에 대한 이의 친화성에 기초하여 폴리펩타이드의 라이브러리로부터 폴리펩타이드를 분리하는 몇가지 방법에 의해 분리된다. 이러한 방법들은 파아지 디스플레이, mRNA 디스플레이, 리보솜 디스플레이, DNA 디스플레이, DNA-암호화된 조립 및 2-하이브리드 스크리닝 뿐만 아니라 이들의 변형법[참조: 예를 들면, Takashashi, T.T et al. (2003). Trends in Biochem. Sci. 28(3):159-165; Kay, B.K. et al. (2001). Methods. 24:240-246; He, M and Taussig, M (2002). Briefs in Functional Genomics and Proteomics. 1(2): 204-212; Rothe, A. et al. (2006). The FASEB Journal. 20(10):1599-1610; 이들 모두는 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]을 포함한다.

[0060] 폴리펩타이드는 특정 정도의 친화성 및 특이성으로 다른 생물학적 분자에 결합할 수 있는 3차원 구조를 채택할 수 있다. 일부는 매우 높은 친화성 및 특이성으로 결합할 것이다. 무작위적 폴리펩타이드 서열의 라이브러리는 매우 다양한 3차원 구조를 갖는 분자들로 채워질 것이다. 특이적 표적 단백질과 상호작용하는 입체구조를 갖는 폴리펩타이드를 분리하기 위해, 라이브러리로부터의 개개 서열을 제조하고 표적에 대한 이의 친화성에 대해 시험 또는 스크리닝할 수 있다. 그러나, 매우 큰 라이브러리(10^6 개 초과)의 경우, 결합 친화성에 대한 개개 서열의 스크리닝은 불가능하다. 이러한 한계를 극복하기 위해, 신규 폴리펩타이드를 표적에 대한 이들의 결합 친화성에 의해 극도로 큰 복합체 혼합물로부터 선별하는 수많은 기술들이 개발되었다. 고 친화성 결합 폴리펩타이드는 매우 낮은 빈도로 집단 내에 존재할 것으로 예상되기 때문에, 이러한 선별 방법들은 폴리펩타이드의 선별이 자동적으로 이를 암호화하는 핵산의 선별을 포함하도록 폴리펩타이드와 폴리펩타이드를 암호화하는 유전 물질(일반적으로 DNA 또는 RNA와 같은 핵산) 간의 물리적 연결을 유지시키는 것에 의존한다. 선별된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 증폭시키고 서열분석하여 핵산과 폴리펩타이드 둘 다의 서열을 밝혀낼 수 있다. 한 접근법에서는, 라이브러리의 각각의 무작위적 폴리펩타이드 구성원인 파아지 디스플레이[참조: Cwirla, S.E. et al. (1990). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:6378-6382; Dower, W.J. and Cwirla, S.E. 미국 특허 제5,427,908호 및 제5,580,717호]가 폴리펩타이드와 파아지 외피 단백질 중 하나 간의 융합 단백질의 부분으로서 박테리오파지 입자의 표면에 디스플레이된다. 파아지 입자는 동일한 물리적 실재 내에 폴리펩타이드와 암호화 DNA를 공동국소화시킴으로써 폴리펩타이드와 암호화 DNA 간의 연결을 제공하고, 상기 암호화 DNA는 세균을 선별된 파아지로 감염시킴에 의해 후속적으로 증폭될 수 있다. 다른 접근법에서는, 메신저 RNA(mRNA) 분자

의 혼합물인 리보솜 디스플레이[참조: Kawasaki, G.H. 미국 특허 제5,658,754호 및 제5,643,768호]가, 혼합물 중의 각 mRNA마다, 리보솜, mRNA와 리보솜으로부터 돌출된 새로이 합성된 폴리펩타이드의 안정화된 복합체를 생성시키는 방식으로 시험관내에서 번역된다. 복합체를 안정화시키는 것은 폴리펩타이드가 관심대상의 표적에의 결합에 대해 스크리닝되는 동안에 상기 복합체가 함께 유지되도록 한다. 선별된 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 폴리머라제 연쇄반응(PCR)을 사용하여 증폭시킬 수 있고 이어서 예를 들면 서열분석에 의해 특징규명할 수 있다.

[0061] 또 다른 접근법에서는, 라이브러리 내의 각 mRNA 분자인 mRNA 디스플레이[참조: Szostak, J.W. and Roberts, R.W., 미국 특허 제6,258,558호; 이들의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]를 이의 3' 말단에 푸로마이신-유사 모이어티를 공유 부가하여 변형시킨다. 푸로마이신-유사 모이어티는 펩티딜 수용기로서 작용하는 아미노아실-tRNA 수용기 스템 유사체이며, mRNA를 번역하는 리보솜의 펩티딜 트랜스퍼라제 활성화에 의해 성장하는 폴리펩타이드 체에 부가될 수 있다. 시험관내 번역 동안, mRNA 및 암호화된 폴리펩타이드는 푸로마이신-유사 모이어티를 통해 공유 결합되어 RNA-펩타이드 융합체를 생성시킨다. 융합 분자를 표적에의 이의 폴리펩타이드 성분의 결합에 의해 선별한 후, 선별된 융합 분자의 RNA 성분을 PCR을 사용하여 증폭시킨 다음, 특징규명할 수 있다. 선별 및 증폭을 용이하게 하기 위해 폴리펩타이드와 이의 암호화 핵산 분자의 물리적 연결을 생성시키는 몇가지 다른 방법들이 개발되었다[참조: Yanagawa, H., Nemoto, N., Miyamoto, E., and Husimi, Y., 미국 특허 제 6,361,943; Nemoto, H., Miyamoto-Sato, E., Husimi, H., and Yanagawa, H. (1997). FEBS Lett. 414:405-408; Gold, L., Tuerk, C., Pribnow, D., and Smith, J.D., 미국 특허 제5,843,701호 및 제6,194,550호; Williams, R.B., 미국 특허 제6,962,781호; Baskerville, S. and Bartel, D.P. (2002). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:9154-9159; Baskerville, D.S. and Bartel, D.P., 미국 특허 제6,716,973호; Sergeeva, A. et al. (2006). Adv. Drug Deliv. Rev. 58:1622-1654; 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다].

[0062] mRNA 디스플레이는 폴리펩타이드의 대형 라이브러리를 생성시키기 위한 특히 유용한 방법이다. 따라서, 본원에서는 보체 단백질 C5와 상호작용하는 폴리펩타이드(폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA)의 선별 방법이 제공된다. 라이브러리는 일반적으로 적어도 10^2 개의 구성원, 보다 바람직하게는 적어도 10^6 개의 구성원 및 보다 바람직하게는 적어도 10^9 개의 구성원(예: mRNA-폴리펩타이드 복합체 중 임의의 것)을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, 라이브러리는 적어도 10^2 개의 구성원 또는 적어도 10^4 개의 구성원을 포함할 것이다. 일반적으로, 구성원들은 서로 상이할 것이지만, 임의의 라이브러리에서 어느 정도의 중복성이 있을 것으로 예상된다. 라이브러리는 모든 구성원들의 단일 혼합물로서 존재할 수 있거나, 각각 라이브러리의 서브셋을 함유하는 개별적 용기 또는 웰 내에서 유지되는 몇몇 풀(pool)로 나뉘어질 수 있거나, 라이브러리는 용기 또는 플레이트상의 웰의 집합일 수 있고, 이때 각 용기 또는 웰은 라이브러리의 단지 1개 또는 소수의 구성원만을 함유한다.

[0063] 라이브러리 내의 각 mRNA는 바람직하게는, 예를 들면, 뉴클레오타이드의 무작위적 또는 반-무작위적 조립에 의해 생성되고 라이브러리 내의 mRNA들마다 다른(비록 라이브러리 내에 어느 정도의 중복성이 있을 수 있지만), 번역 개시 서열, 출발 코돈 및 가변 폴리펩타이드(예: 단백질 또는 짧은 펩타이드) 암호화 영역을 포함한다. 번역 개시 서열, 출발 코돈 및 가변 폴리펩타이드 암호화 영역은, 예를 들면, 선별 후, mRNA의 PCR 증폭용으로 사용될 수 있는 공지된 고정된 서열에 의해 플랭킹(flanked)될 수 있다. 존재할 수 있는 기타 고정된 서열은, 생성된 폴리펩타이드가 번역 후에 변형되거나 유도체화될 수 있도록 화학적 또는 효소적 가교결합 반응에 참여할 수 있는 아미노산을 암호화하거나 펩타이드-mRNA 융합체의 정제를 촉진할 수 있는 폴리펩타이드 태그와 같은 고정된 C-말단 신장부를 암호화하는 서열에 상응하는 서열을 포함한다.

[0064] 일단 푸로마이신으로 유도체화된 mRNA의 라이브러리가 생성되면, 이 라이브러리는 번역될 수 있다. 생성된 폴리펩타이드(예: 디스플레이된 폴리펩타이드)는 (예를 들면, mRNA-폴리펩타이드 복합체로서) 본원에서 설명한 바와 같은 이의 상응하는 mRNA에 연결될 것이다.

[0065] 수많은 시험관내 번역 시스템들이 문헌에서 설명되었다. 가장 흔한 시스템은 키트 형태로 수많은 상업적 공급원(예: Ambion, 텍사스주 오스틴; Promega, 위스콘신주 매디슨; Novagen/EMD Chemicals, 뉴저지주 김스타운; Qiagen, 캘리포니아주 발렌시아)으로부터 입수가능한 토끼 망상적혈구 용해물, 밀 배아 추출물 또는 이. 콜라이(*E. coli*) 추출물을 이용한다.

[0066] 세포 내에서의 번역에 의존하는 과아지 디스플레이 또는 기타 시스템과 달리, mRNA 디스플레이는 비천연 또는 비표준 아미노산을 이용한 시험관내 번역을 수행함으로써 펩티도미메틱의 라이브러리를 직접 제조하도록 변형시

킬 수 있다. 20종의 단백질원성 아미노산이 확인되어 있고 다음과 같이 1문자 또는 3문자 표시법에 의해 본원에서 언급된다: 아스파르트산(Asp:D), 이소류신(Ile:I), 트레오닌(Thr:T), 류신(Leu:L), 세린(Ser:S), 타이로신(Tyr:Y), 글루탐산(Glu:E), 페닐알라닌(Phe:F), 프롤린(Pro:P), 히스티딘(His:H), 글리신(Gly:G), 라이신(Lys:K), 알라닌(Ala:A), 알기닌(Arg:R), 시스테인(Cys:C), 트립토판(Trp:W), 발린(Val:V), 글루타민(Gln:Q) 메티오닌(Met:M), 아스파라긴(Asn:N). 천연 발생 아미노산은 좌선성(L) 입체이성체 형태로 존재한다. 본원에서 언급되는 아미노산은 달리 표시하지 않는 한 L-입체이성체이다.

[0067] 비천연 아미노산은 상기 기재한 20종의 천연 발생 아미노산에 존재하는 측쇄 또는 다른 특징부를 갖고, N-메틸 아미노산, N-알킬 아미노산, 알파, 알파 치환된 아미노산, 베타-아미노산, 알파-하이드록시 아미노산, D-아미노산 및 당업계에 공지된 기타 비천연 아미노산[참조: 예를 들면, Josephson et al., (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Forster, A.C. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 6353-6357; Subtelny et al., (2008) J. Am. Chem. Soc. 130: 6131-6136; Hartman, M.C.T. et al. (2007) PLoS ONE 2:e972; and Hartman et al., (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4356-4361]을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0068] 근본적으로, 적절한 tRNA에 부착될 때 천연 또는 돌연변이체 리보솜에 의해 중합체로 조립될 수 있는 어떠한 아미노산이라도 사용될 수 있다[참조: Sando, S. et al., (2007) J. Am. Chem. Soc. 129:6180-6186; Dedkova, L. et al. (2003) J. Am. Chem. Soc. 125: 6616-6617; Josephson, K., Hartman, M.C.T., and Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735; Forster, A.C. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6353-6357; Subtelny, A.O., Hartman, M.C.T., and Szostak, J.W. (2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6131-6136; and Hartman, M.C.T. et al. (2007) PLoS ONE 2:e972].

[0069] 비천연 아미노산이 바람직한 경우, 내인성 아미노아실화된 tRNA가 결여된 정제된 번역 시스템을 사용하는 것이 유리할 수 있다[참조: Shimizu, Y. et al. (2001) Nat. Biotech. 19:751-755; Josephson, K., Hartman, M.C.T., and Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Forster, A.C. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 6353-6357]. 비천연 아미노산이 용해물 또는 추출물에 기반한 시험관내 번역 시스템과 함께 사용되는 경우, 이전에 설명된 바와 같이 내인성 tRNA의 추출물을 고갈시키는 것이 바람직할 수 있다 [참조: Jackson, R.J., Naphthine, S., and Brierley, I. (2001) RNA 7:765-773]. 정제된 이. 콜라이 번역 인자에 기초한 시스템은 시판되고 있다(PUREXPRESSTM; New England Biolabs, 매사추세츠주 입스위치). 이러한 시스템들은 펩티도미메틱을 생산하기 위해 비천연 아미노산을 이용하는 번역에 특히 유용하다.

[0070] 천연 아미노산과 함께 용해물 또는 추출물에 기초한 시험관내 번역 시스템을 사용할 경우, 번역은 tRNA 신테타제에 의한 tRNA로의 아미노산의 효소적 충전에 좌우되고, 이들 모두는 추출물의 성분들이다. 대안으로, 정제된 번역 인자 및 리보솜 또는 tRNA-고갈된 추출물을 사용하는 시험관내 번역 시스템은 아미노아실화된 tRNA가 제공되는 것을 필요로 한다. 이러한 사례들에서, 정제된 또는 시험관내 합성된 tRNA는 화학적 공정[참조: Frankel, A., Millward, S.W., and Roberts, R.W. (2003) Chem. Biol. 10:1043-1050] 또는 효소적 공정[참조: Josephson, K., Hartman, M.C.T., and Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Murakami, H. et al. (2006) Nat. Methods 3:357-359]을 사용하여 아미노산으로 충전시킬 수 있다.

[0071] 수많은 간행물들에는 번역 복합체로부터의 mRNA-디스플레이된 폴리펩타이드의 회수가 설명되어 있으며, 이는 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기에 적합하다[참조: Liu, R. et al. (2000). Methods Enzymol. 318:268-293; Baggio, R. et al. (2002). J. Mol. Recognit. 15:126-134; 미국 특허 제6,261,804호]. mRNA-디스플레이된 폴리펩타이드의 회수는 폴리펩타이드 암호화 서열의 고정된 서열의 번역에 의해 폴리펩타이드에 포함되고 특정한 기질 또는 분자에 결합하는 다양한 "태그" 사용에 의해 용이해질 수 있다. His-태그, FLAG-태그, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST) 태그, strep-태그, HSV-태그, T7-태그, S-태그, DsbA-태그, DsbC-태그, Nus-태그, myc-태그, 헤마글루티닌(HA)-태그 또는 Trx-태그(Novagen, Gibbstown, NJ; Pierce, Rockford, IL)를 포획하기 위한 시약을 포함하여, 이러한 태그를 포획하기 위한 수많은 시약들이 시판되고 있다. mRNA-디스플레이된 폴리펩타이드는 또한 mRNA상의 폴리A 테일을 폴리dT 수지에 결합시키거나 폴리A 테일과 His-태그의 병용에 의해 분리할 수 있다.

[0072] 시험관내 번역 반응이 수행된 후 및 선별 단계 전에, 작용화된 RNA의 mRNA 부분은 전형적으로 역전사되어 RNA-DNA 하이브리드 분자를 생성한다. 이것은 분해로부터 RNA를 보호하는 작용을 하고 또한 RNA가 선별 표적에 결합하여 부적절한 생성물의 선별(예: 폴리펩타이드 압타머가 아니라 RNA 압타머의 선별)을 유도할 수 있는 2차 구조로 폴딩되는 것을 방지한다.

[0073] 시험관내 번역 및 폴리펩타이드-mRNA 융합체의 분리 후, 폴리펩타이드 모이어티를 분자내 또는 분자간

가교결합, 화학적 접합, 효소적 절단, 절두(truncation), 또는 추가 아미노산 단량체를 이용한 신장에 의해 변형시킬 수 있다. 이것을 달성하는 한가지 방식은 반응성 측쇄를 갖는 비천연 아미노산을 라이브러리를 구성하는 폴리펩타이드내로 혼입시키는 것에 의한다. 번역 후, 새로이 형성된 폴리펩타이드는 혼입된 아미노산의 반응성 측쇄와 특이적으로 반응하는 분자와 반응할 수 있다. 예를 들면, 말단 알킨 측쇄를 갖는 아미노산을 폴리펩타이드 라이브러리내로 혼입시킨 다음, 아지도 당과 반응시켜 당이 알킬닐 측쇄의 위치들에 부착된 디스플레이된 폴리펩타이드의 라이브러리를 생성시킬 수 있다[참조: Josephson, K., Hartman, M.C.T., and Szostak, J.W. (2005) J. Am. Chem. Soc. 127: 11727- 11735]. 아민, 카복실 그룹, 아지도, 말단 알킨, 알켄 및 티올을 포함하는 각종 반응성 측쇄들은 번역 후 접합을 위해 사용할 수 있다.

[0074] 특히 유용한 하나의 변형은 사이클릭 구조를 생성하는 아미노산의 가교결합에 기초한다. 폴리펩타이드 내의 사이클릭 영역은 입체구조적 유연성 및 회전 자유도를 감소시켜 표적 단백질에의 매우 고 친화성 결합을 유도하는 강성 도메인(rigid domain)을 함유한다. 폴리펩타이드를 환화시키는 다수의 방법은 당업계의 숙련가들에 의해 이용될 수 있으며 본원에 참조로서 포함된다. 전형적으로, 폴리펩타이드의 특정한 아미노산 측쇄 및/또는 카복실 또는 아미노 말단의 화학적 반응성을 이용하여 폴리펩타이드의 2위치를 가교결합시켜 사이클릭 분자를 생성시킨다. 한 방법에서, 시스테인 잔기의 티올 그룹을 다른 시스테인 잔기와 가교결합시켜 디설파이드 결합을 형성시킨다. 일부 실시형태에서, 시스테인 잔기의 티올 그룹은 폴리(브로모메틸)벤젠 분자의 브로모메틸 그룹과 반응하여 안정한 연결을 형성한다[참조: Timmerman, P. et al., (2005) ChemBioChem 6:821-824, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 본 발명의 폴리(브로모메틸)벤젠 분자는 1,2-비스(브로모메틸)벤젠, 1,3-비스(브로모메틸)벤젠 및 1,4-비스(브로모메틸)벤젠을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 예를 들면, 비스-, 트리스- 및 테트라키스(브로모메틸)벤젠 분자가, 브릿징 모이어티를 생성시켜 각각 1개, 2개 또는 3개의 루프를 갖는 폴리펩타이드를 제조하는데 사용될 수 있다. 폴리(브로모메틸)벤젠 분자의 브로모메틸 그룹은 하나의 환 탄소가 두 그룹을 분리시키는 인접 환 탄소들(오르토- 또는 o-)상에서 또는 대향 환 탄소들(파라- 또는 p-)상에서 벤젠 환상에 배열될 수 있다. 일부 실시형태에서, m-비스(브로모메틸)벤젠(본원에서 m-디브로모크실렌으로서도 언급됨)가 사이클릭 폴리펩타이드의 형성에서 사용된다. 일부 실시형태에서, o-비스(브로모메틸)벤젠(본원에서 o-디브로모크실렌으로서도 언급됨) 또는 p-비스(브로모메틸)벤젠(본원에서 p-디브로모크실렌으로서도 언급됨)가 사이클릭 폴리펩타이드의 형성에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 시스테인 잔기의 티올 그룹은 하나 이상의 브로모 작용 그룹을 포함하는 기타 시약과 반응하여 안정한 연결을 형성한다. 이러한 시약들은 폴리(브로모메틸)피리딘(2,6-비스(브로모메틸)피리딘을 포함하나 이에 제한되지 않음), 폴리(브로모메틸)알킬벤젠(1,2-비스(브로모메틸)-4-알킬벤젠을 포함하나 이들로 제한되지 않음) 및/또는 (E)-1,4-디브로모부트-2-엔을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0075] 다른 예시적 방법에서, 측쇄 아미노 그룹 및 말단 아미노 그룹은 디석신이미딜 글루타레이트[참조: Millward, S.W. et al., J. Am. Chem. Soc. 127:14142-14143, 2005]와 가교결합된다. 다른 접근법에서, 환화는 폴리펩타이드상의 두 부위들 간에 티오에테르 결합을 형성시킴으로써 달성된다[참조: Timmerman, P. et al., (2005) ChemBioChem 6:821-824; 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 효소적 방법은 란티바이오틱(lantibiotic) 신테타제에 의해 촉매되어 티오에테르 결합을 생성시키는, (1) 시스테인과 (2) 데하이드로알라닌 또는 데하이드로부티린 그룹 간의 반응에 의존한다[참조: Levengood, M.R. and Van der Donk, W.A., Bioorg. and Med. Chem. Lett. 18:3025-3028, 2008]. 데하이드로 작용 그룹은 번역 동안 혼입되는 셀레늄 함유 아미노산 측쇄의 산화에 의해 화학적으로 생성될 수도 있다[참조: Seebeck, F.P. and Szostak, J.W. J. Am. Chem. Soc. 2006].

[0076] 전술한 방법을 사용하여 생성되었고 번역후 변형(전술한 바와 같은 폴리펩타이드의 환화와 같은)될 수 있거나 변형되지 않은 mRNA-폴리펩타이드 융합체의 라이브러리(본원에서 mRNA 디스플레이 라이브러리로서도 언급됨)는 바람직한 폴리펩타이드를 디스플레이하는 이러한 복합체들을 단리하기 위해 배치(batch) 선별 단계에 적용될 수 있다.

[0077] 전형적으로, C5는 아가로스 또는 합성 중합체 비이드와 같은 고체 기재에 접합된다. C5를 고체 지지체에 접합시키기 위한 수많은 방법들이 이용가능하다. 한가지 특히 유용한 방법에서, C5를 바이오틴에 접합시키고 스트렙타비딘 비이드를 사용하여 단백질을 고정시킨다. 고정된 C5를 포함하는 비이드를 mRNA 디스플레이 라이브러리와 혼합하고 라이브러리의 특정한 구성원들이 표적에 결합할 수 있도록 하는 조건(예: 온도, 이온 강도, 이가 양이온 및 경쟁 결합 분자) 하에 인큐베이션한다. 대안으로, 바이오틴화된 효소는 용액 중에 유리될 수 있고, 적절한 폴리펩타이드에 결합된 후, C5에 결합된 mRNA-폴리펩타이드 융합체는 적절하게 변형된 비이드에 의해 포획된다.

[0078] 결합 조건은 선별의 엄격성을 변화시키기 위해 달라질 수 있다. 예를 들면, 선별된 폴리펩타이드가 비교적 높

은 친화성을 갖는다는 것을 보장하기 위해 낮은 농도의 경쟁적 결합제를 부가할 수 있다. 대안으로, 인큐베이션 기간을 오직 높은 k_{on} 속도(연합 속도)를 갖는 폴리펩타이드만이 분리될 수 있도록 매우 짧게 선택할 수 있다. 이러한 방식으로, 인큐베이션 조건은 선별된 폴리펩타이드의 특성들을 결정하는데 있어 중요하다. 음성 선별을 사용할 수도 있다. 이러한 경우에는, 표적이 결합되어 있는 기재(예: 세포막)에 대한 친화성을 갖는 폴리펩타이드를 제거하는 선별을, 디스플레이된 라이브러리를 표적 단백질이 결합된 기재 비이드에 적용시킴으로써 수행한다. 이러한 단계는 표적 단백질에 특이적이지 않은 mRNA 및 이의 암호화된 폴리펩타이드를 제거할 수 있다. 선별 실험을 수행하는 방법에 관해 설명하는 수많은 참조문헌들이 이용가능하다[참조: 예를 들면, 미국 특허 제6,258,558호, Smith, G.P. and Petrenko, (1997) Chem. Rev. 97:391-410; Keefe, A.D. and Szostak, J.W. (2001) Nature 15:715-718; Baggio, R. et al. (2002) J. Mol. Recog. 15:126-134 and Sergeeva, A. et al. (2006) Adv. Drug Deliv. Rev. 58:1622-1654; 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다].

[0079] 결합 분자가 무작위적 서열의 라이브러리 내에 존재하는 빈도는 매우 낮을 것으로 예상된다. 따라서, 초기 선별 단계에서, 선별 기준을 충족시키는 폴리펩타이드(및 이의 연합된 mRNA)는 거의 회수되지 않는다. 전형적으로, 선별은 첫번째 라운드의 선별로부터 선별된 mRNA로 반복한다. 이것은 첫번째 라운드에서 선별된 mRNA 또는 상응하는 cDNA를 증폭시키는 PCR을 사용하고 이어서 시험관내 전사를 수행하여 mRNA의 새로운 라이브러리를 제조함으로써 달성된다. 라이브러리 내의 mRNA의 5' 및 3' 말단에 상응하는 PCR 프라이머가 사용된다. 전형적으로, 5' 프라이머는 mRNA의 말단을 넘어서 5' 방향으로 신장되어, T7 프로모터와 같은 세균 프로모터가 각각의 증폭된 분자의 5' 말단에 부가되도록 할 것이다. 일단 증폭되면, 이중가닥 DNA를 시험관내 전사 반응에서 사용하여 후속적 선별 라운드를 위한 mRNA를 생성시킬 수 있다.

[0080] 선별 과정은 전형적으로 선별된 분자의 풀이 각 라운드의 종결시에 서열의 특정 세트에서 점진적으로 증대되는 다수의 라운드 또는 사이클을 수반한다. 선별 조건은 각 라운드마다 동일할 수 있거나, 조건은 예를 들면 나중의 라운드에서 선별의 엄격성을 증가시키기 위해 변화될 수 있다. 선별의 진행은 ^{35} S 메티오닌과 같은 동위원소-표지된 아미노산의 사용에 의해 모니터링될 수 있다. 각 라운드에서 표적에 결합된 방사성표지된 폴리펩타이드의 양을 측정하고, 회수된 방사성표지의 점진적 증가는 표적에 대한 결합 친화성을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하는 RNA 분자의 점진적 증대의 지표가 된다. 어떠한 라운드 후에라도, PCR 생성물을 클로닝하고 서열분석할 수 있다. 일반적으로, 클로닝 및 서열분석은 방사성표지된 폴리펩타이드의 주목할 만한 양(예: 고정된 C5가 결합된 비이드에 대한 배경보다 >2%)이 표적-결합된 풀에서 회수되는 라운드 후에 수행한다. 다수의 단리물에서 발견되는 서열은 표적에 특이적으로 결합하는 암호화 폴리펩타이드에 대한 후보가 된다. 대안으로, 수천개 클론의 고처리율 서열분석을 첫번째 또는 후속적 라운드 후에 수행할 수 있다. 예를 들면, 제3 라운드와 제4 라운드 사이에 빈도가 증가하는 서열이 표적에 특이적으로 결합하는 암호화 폴리펩타이드에 대한 후보이다. 임의의 서열에 의해 암호화되는 폴리펩타이드는 번역되거나 합성될 수 있고 선별에서 사용되는 본래 표적 단백질에 대한 결합 친화성에 대해 시험될 수 있다.

[0081] 본 발명의 라이브러리 및 방법은 폴리펩타이드의 기능 또는 특성을 최적화하는데 사용될 수 있다. 하나의 접근법에서, 일단 해당 집단이 특정 수준의 결합 친화성을 갖는 폴리펩타이드에서 증대되면, 돌연변이유발 PCR[참조: Keefe, A.D. and Szostak, J.W. (2001). Nature 15:715-718]을 사용하여 서열 변이를 라이브러리로 도입시킨다. 대안으로서, 한정된 결합 특성을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 RNA 서열을 한정된 수준의 돌연변이로 복제할 수 있거나, 돌연변이유발 PCR을 수행하여 돌연변이체 분자의 풀을 생성시킬 수 있다. 시험관내 번역시, 이러한 풀로부터 생성된 수득된 mRNA 분자의 혼합물은 출발 서열에 비해 개선된, 유사한 또는 감소된 친화성을 갖는 다양한 폴리펩타이드를 암호화할 것으로 예상되고, 이러한 풀로부터의 mRNA에 대해 수행된 선별은, 선별 동안 적절한 엄격성 용법이 사용된다면, 개선된 친화성을 갖는 폴리펩타이드를 동정할 것으로 예상될 수 있다.

[0082] 두번째 접근법에서, 최적화를 규제된 방식으로 수행한다. 확립된 결합 또는 기능적 특성들을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 부위-특이적 돌연변이유발(site-directed mutagenesis)에 적용시키고, 이로 인해서 각 서열에서 하나의 코돈이 예를 들면 알라닌 코돈으로 대체된 일련의 서열이 생성된다. 세트 내의 서열의 수는 돌연변이될 아미노산 잔기의 수와 동일하다. 시험관내 번역 후, 각 "알라닌 스캐닝(alanine scanning)" 돌연변이체의 폴리펩타이드 생성물을 결합 또는 기능적 특성들에 대해 시험한다. 알라닌 치환이 폴리펩타이드의 결합 또는 기능에 영향을 주는 부위는 결정적 잔기로서 간주된다. 유사하게, N-메틸 스캔을 수행하여 각 잔기가 N-메틸 유도체로 대체되도록 할 수 있고, N-메틸 치환을 허용할 수 있는 폴리펩타이드 골격이 동정될 수 있다.

- [0083] 대안으로, 서열을 풀링시키고 1라운드 이상의 높은 엄격성 선별에 적용시킬 수 있고, 높은 친화성 결합 폴리펩타이드를 나타내는 서열의 풀이 단리된다. 결정적 잔기는, 회수된 DNA의 DNA 서열분석 후, 활성 상실 없이 알려진 잔기로 치환될 수 없는 잔기로서 동정된다. 일단 결정적 잔기가 동정되면, 각 결정적 위치에서 광범위한 천연(또는 비천연) 아미노산을 암호화하는 mRNA 분자의 풀이 생성된다. 생성된 풀을 1라운드 이상의 높은 엄격성 선별(천연 또는 비천연 아미노산으로 충전된 tRNA의 적절한 혼합물을 이용함)에 적용하고, 높은 친화성 결합 폴리펩타이드를 나타내는 서열을 시험관내 번역 후 단리한다. 이러한 방식으로, 최적의 폴리펩타이드가 동정될 수 있다. 개별적 위치에서 최적의 잔기들을 조합함으로써 최적의 서열이 반드시 동정될 수 있는 것은 아니기 때문에, 다수의 위치들에서 돌연변이들을 함께 시험하는 것이 유용하다.
- [0084] 알라닌 및 N-메틸 스캐닝은 둘 다 고체상 폴리펩타이드 합성[참조: 예를 들면, Coin, I et al. (2007); Nature Protocols 2(12):3247-56, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]와 같은 화학적 합성 접근법을 사용하여 수행할 수도 있다.
- [0085] 일단 폴리펩타이드의 풀, 집단 또는 서브세트가 동정되면, 이들을 개선된 약동학적 및/또는 약력학적 특성을 포함하는 치료학적 또는 진단학적 적용에 대해 평가할 수 있다.
- [0086] 하나의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 표적 결합 친화성, 생화학적 또는 세포 기반 검정에서의 활성, 프로테아제 내성, 시험관내 또는 생체내 투과성, 혈장 단백질 결합과 같은 약제로서의 용도를 위한 적합성과 관련된 특성들, 대사작용(미소체, 간세포 또는 혈장에서의 대사), P-당단백질(Pgp) 저해 및 사이토크롬 P450 저해 중 하나 이상에 대해 평가된다. 본 발명의 폴리펩타이드는 또한 경구 생체이용율, 독성, 사람 ether-a-go-go 관련 유전자 생성물(hERG) 저해, 순환 반감기, 기타 약동학적 및 약력학적 매개변수 및 질환의 동물 모델에서의 효능에 대해 시험될 수 있다.
- [0087] *본 발명의 폴리펩타이드*
- [0088] 본 발명에 따라서, 일단 단일 폴리펩타이드 또는 후보 폴리펩타이드 분자의 풀이 동정되면, 이들을 표준 화학적 및 폴리펩타이드 합성 기술을 사용하여 1라운드 이상의 구조-활성 관계(SAR) 최적화에 적용할 수 있다. 이러한 최적화는 세포 투과를 저해할 수 있는 하전된 극성 측쇄(Asp, Glu, Arg, Lys)의 회피, 대사 책임을 지는 측쇄(Tyr, Met, Trp, Cys)의 회피, 용해도의 개선, 불필요한 분자량의 회피, 회전 가능한 결합의 회피 및 친유성의 변경과 같은 고려사항들을 포함할 수 있다.
- [0089] 하나의 실시형태에서, 본 발명의 목적은 대사적으로 안정한, 세포 투과가능한 및/또는 경구 이용가능하도록 디자인된 사이클릭 펩티도미메틱을 제공하는 것이다.
- [0090] *아미노산 변이체*
- [0091] 본원에서 사용되는 바와 같이, "아미노산"이란 용어는 천연 아미노산 뿐만 아니라 비천연 아미노산의 잔기를 포함한다. 상기 용어는 또한 통상의 아미노 보호 그룹(예: 아세틸 또는 벤질옥시카보닐)을 보유한 아미노산 뿐만 아니라 카복시 말단(예를 들면, (C₁-C₆) 알킬, 페닐 또는 벤질에스테르 또는 아마이드로서; 알파-메틸벤질 아마이드로서)에서 보호된 천연 및 비천연 아미노산을 포함한다. 다른 적합한 아미노 및 카복시 보호 그룹은 당업계의 숙련자들에게 공지되어 있다[참조: 예를 들면, Greene, T. W.; Wutz, P. G. M., Protecting Groups In Organic Synthesis; second edition, 1991, New York, John Wiley & sons, Inc., 및 상기 문헌들에서 인용된 문헌들]. 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 또한 변형된 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0092] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물의 최적화에 유용한 비천연 아미노산은 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산, 1-아미노-2,3-하이드로-1H-인덴-1-카복실산, 호모라이신, 호모아르기닌, 호모세린, 2-아미노아디프산, 3-아미노아디프산, 베타-알라닌, 아미노프로피온산, 2-아미노부티르산, 4-아미노부티르산, 5-아미노펜탄산, 5-아미노헥산산, 6-아미노카프로산, 2-아미노헵탄산, 2-아미노이소부티르산, 3-아미노이소부티르산, 2-아미노피멜산, 데스모신, 2,3-디아미노프로피온산, N-에틸글리신, N-에틸아스파라긴, 호모프롤린, 하이드록시라이신, 알로-하이드록시라이신, 3-하이드록시프롤린, 4-하이드록시프롤린, 이소데스모신, 알로-이소류신, N-메틸펜틸글리신, 나프틸알라닌, 오르니틴, 펜틸글리신, 티오프롤린, 노르발린, 3급-부틸글리신, 페닐글리신, 아자트립토판, 5-아자트립토판, 7-아자트립토판, 4-플루오로페닐알라닌, 페니실라민, 사르코신, 호모시스테인, 1-아미노사이클로프로판카복실산, 1-아미노사이클로부탄카복실산, 1-아미노사이클로펜탄카복실산, 1-아미노사이클로헥산카복실산, 4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산, (S)-2-아미노-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판산, 사이클로펜틸글리신, 사이클로헥실글리신, 사이클로프로필글리신, η-ω-메틸-아르기닌, 4-클로로페닐알라닌, 3-클로로타이로신, 3-플루오로타이로신, 5-플루오로트립토판, 5-클로로트립토판, 시트룰린, 4-클로로-호

모페닐알라닌, 호모페닐알라닌, 4-아미노메틸-페닐알라닌, 3-아미노메틸-페닐알라닌, 옥틸글리신, 노르류신, 트라넥삼산, 2-아미노 펜탄산, 2-아미노 헥산산, 2-아미노 헵탄산, 2-아미노 옥탄산, 2-아미노 노난산, 2-아미노 데칸산, 2-아미노 운데칸산, 2-아미노 도데칸산, 아미노발레르산 및 2-(2-아미노에톡시)아세트산, 피페콜산, 2-카복시 아제티딘, 헥사플루오로류신, 3-플루오로발린, 2-아미노-4,4-디플루오로-3-메틸부탄산, 3-플루오로-이소류신, 4-플루오로이소류신, 5-플루오로이소류신, 4-메틸-페닐글리신, 4-에틸-페닐글리신, 4-이소프로필-페닐글리신, (S)-2-아미노-5-아지도펜탄산(본원에서 "X02"로서도 언급됨), (S)-2-아미노헵트-6-엔산(본원에서 "X30"로서도 언급됨), (S)-2-아미노헵트-4-인산 (본원에서 "X31"로서도 언급됨), (S)-2-아미노헵트-4-엔산 (본원에서 "X12"로서도 언급됨), (S)-2-아미노-5-(3-메틸구아니디노) 펜탄산, (S)-2-아미노-3-(4-(아미노메틸)페닐)프로판산, (S)-2-아미노-3-(3-(아미노메틸)페닐)프로판산, (S)-2-아미노-4-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)부탄산, (S)-류시놀, (S)-발리놀, (S)-3급-류시놀, (R)-3-메틸부탄-2-아민, (S)-2-메틸-1-페닐프로판-1-아민 및 (S)-N,2-디메틸-1-(피리딘-2-일)프로판-1-아민, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-2-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-5-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)프로판산 및 (S)-2-아미노-3-(1H-인다졸-3-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-2-일)부탄산, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-5-일) 부탄산, (S)-2-아미노-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일) 부탄산, (S)-2-아미노-3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일) 부탄산, (S)-2-아미노-3-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일) 부탄산 및 (S)-2-아미노-3-(1H-인다졸-3-일) 부탄산, 2-(2-MeO페닐)-2-아미노 아세트산, 테트라하이드로 3-이소퀴놀린카복실산 및 이들의 입체이성체(D 및 L 이성체를 포함하나 이들로 제한되지 않음)를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0093] 본 발명의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물의 최적화에서 유용한 추가의 비천연 아미노산은 하나 이상의 탄소 결합된 수소 원자가 불소로 대체되어 있는 플루오르화 아미노산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 불소 원자의 수는 1부터 모든 수소원자를 포함하는 범위일 수 있다. 이러한 아미노산의 예는 3-플루오로프롤린, 3,3-디플루오로프롤린, 4-플루오로프롤린, 4,4-디플루오로프롤린, 3,4-디플루오로프롤린, 3,3,4,4-테트라플루오로프롤린, 4-플루오르트립토판, 5-플루오르트립토판, 6-플루오르트립토판, 7-플루오르트립토판 및 이들의 입체이성체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0094] 본 발명의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물의 최적화에서 유용한 추가 비천연 아미노산은 α-탄소에서 치환되는 것들을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 이들은 α-탄소상의 2개의 치환체가 동일한 아미노산, 예를 들면 α-아미노 이소부티르산 및 2-아미노-2-에틸 부탄산 뿐만 아니라 치환체가 상이한 것들, 예를 들면, α-메틸페닐글리신 및 α-메틸프롤린을 포함한다. 추가로, α-탄소상에서의 치환체는 함께 환, 예를 들면 1-아미노사이클로펜탄카복실산, 1- 아미노사이클로부탄카복실산, 1-아미노사이클로헥산카복실산, 3-아미노테트라하이드로푸란-3-카복실산, 3-아미노테트라하이드로피란-3-카복실산, 4-아미노테트라하이드로피란-4-카복실산, 3-아미노피페리딘-3-카복실산, 3-아미노피페리딘-3-카복실산, 4-아미노피페리딘-4-카복실산 및 이들의 입체이성체를 형성할 수 있다.

[0095] 본 발명의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물에서 유용한 추가의 비천연 아미노산은 인돌 환 시스템이 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 다른 9원 또는 10원 바이사이클릭 환 시스템으로 대체되어 있는 트립토판의 유사체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 각각의 환 시스템은 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화될 수 있다. 환 시스템은 임의의 치환가능한 원자에서 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 각 치환체는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, COOR, CONRR', 옥소, OR, NRR'로부터 선택된다. 각 R 및 R'은 독립적으로 H, C1-C20 알킬, C1-C20 알킬-O-C1-20 알킬로부터 선택된다.

[0096] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물의 최적화에서 유용한 트립토판의 유사체(본원에서 "트립토판 유사체"로서도 언급됨)는 5-플루오르트립토판[(5-F)W], 5-메틸-O-트립토판[(5-MeO)W], 1-메틸트립토판[(1-Me-W) 또는 (1-Me)W], D-트립토판(D-Trp), 아자트립토판(4-아자트립토판, 7-아자트립토판 및 5-아자트립토판을 포함하나 이들로 제한되지 않음), 5-클로르트립토판, 4-플루오르트립토판, 6-플루오르트립토판, 7-플루오르트립토판 및 이들의 입체이성체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 반대로 나타내는 경우를 제외하고는, 본원에서 사용되는 바와 같은 "아자트립토판"이란 용어 및 이의 약어 "azaTrp"는 7-아자트립토판을 의미한다.

[0097] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물의 최적화에 유용한 변형된 아미노산 잔기는, 예를 들면, 측쇄 작용 그룹이 다른 작용 그룹에 대해 화학적으로 변형되는 N-메틸화된 D(비천연 아미노산) 및 L(천연 아미노산) 입체이성체 또는 잔기와 같은, N-말단 아미노 그룹 또는 이의 측쇄 그룹상에서 화학적으로 차단된, 가역적으로 또는 비가역적으로, 또는 화학적으로 변형된 것들 또는 아미드 골격 내에서 화학적으로 변형된 것들을

포함하나 이들로 제한되지 않는다. 예를 들면, 변형된 아미노산은 제한 없이, 메티오닌 설펍사이드; 메티오닌 설펍; 아스파르트산의 변형된 아미노산인 아스파르트산-(베타-메틸 에스테르); 글리신의 변형된 아미노산인 N-에틸글리신; 또는 알라닌 카복사아미드 및 알라닌의 변형된 아미노산을 포함한다. 비천연 아미노산은 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(미주리주 세인트 루이스), 바헴(Bachem)(캘리포니아주 토렌스) 또는 다른 공급업체로부터 구입할 수 있다. 비천연 아미노산은 미국 특허 공보 제US 2011/0172126호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)의 표 2에 기재된 것들 중 임의의 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물의 아미노산 서열은 오직 천연 발생 아미노산만을 포함할 수 있다. 펩타이드, 폴리펩타이드 및/또는 이들의 단편이란 용어들이 상대적 크기를 암시한다는 것이 당업계에 공지되어 있으나, 본원에서 사용되는 이들 용어는, 달리 주지되지 않는 한, 본원에서 언급되고 본 발명 내에 포함되는 다양한 폴리펩타이드 기반 분자의 크기와 관련하여 제한되는 것으로 간주되지 않아야 한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 천연 발생 및 비-천연 발생 및/또는 변형된 아미노산 둘 다를 포함할 수 있거나, 독점적으로 비-천연 발생 아미노산으로만 구성될 수 있다.

[0099] 폴리펩타이드 변이체

[0100] 본 발명에 따라서, 어떠한 아미노산 기반 분자(천연 또는 비천연)라도 "폴리펩타이드"로 명명될 수 있고, 상기 용어는 "펩타이드", "펩티도미메틱" 및 "단백질"을 포괄한다. 폴리펩타이드는 또한 단백질의 범주이며 전통적으로 약 4개 내지 약 50개 아미노산의 크기의 범위인 것으로 간주된다. 2개의 아미노산 잔기를 갖는 디펩타이드는 트리펩타이드(3개의 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드)와 마찬가지로 폴리펩타이드의 범주이다. 약 50개 아미노산보다 큰 폴리펩타이드는 일반적으로 "단백질"로 명명된다. 폴리펩타이드 서열은 선형 또는 사이클릭일 수 있다. 예를 들면, 사이클릭 폴리펩타이드는 제조할 수 있거나 서열 내의 2개의 시스테인 잔기 간의 디설파이드 결합의 형성으로부터 초래될 수 있다. 폴리펩타이드는 카복시 말단, 아미노 말단을 통해 또는 예를 들면 시스테인의 황 또는 아미노산 잔기 또는 다른 연결의 임의의 측쇄, 또는 말레이미드 연결, 아미드 연결, 에스테르 연결, 에테르 연결, 티올 에테르 연결, 히드라존 연결 또는 아세트아미드 연결을 포함하나 이들로 제한되지 않는 다른 연결과 같은 임의의 다른 편리한 부착점을 통해 환화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 사이클릭 폴리펩타이드는 한 분자가 폴리펩타이드 2개 이상의 영역을 연결시키는 브릿징 모이어티로서 작용할 때 형성된다.

[0101] "아미노산 서열 변이체"란 용어는 출발, 기준 또는 고유 서열과 비교하여 아미노산 서열에서 일부 차이를 갖는 폴리펩타이드를 의미한다. 아미노산 서열 변이체는 아미노산 서열 내의 특정 위치에서 치환, 결실 및/또는 삽입을 지닐 수 있다. 통상적으로, 변이체는 고유 또는 출발 서열에 대해 적어도 약 70% 상동성을 지닐 것이고, 바람직하게는 고유 또는 출발 서열에 대해 적어도 약 80%, 보다 바람직하게는 적어도 약 90% 상동일 것이다.

[0102] "상동성"은 아미노산 서열에 적용될 때, 최대 퍼센트(%) 상동성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요하다면 갭(gap)을 도입한 후의, 제2 서열의 아미노산 서열 내의 잔기와 동일한 후보 아미노산 서열 내의 잔기의 백분율로서 정의된다. 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 당업계에 널리 공지되어 있다. 상동성은 동일성의 계산에 의해 좌우되지만, 계산에 도입되는 갭과 페널티 때문에 값은 다를 수 있는 것으로 이해된다.

[0103] "상동체"는 아미노산 서열에 적용될 때, 제2 종의 제2 서열에 대해 상당한 동일성을 갖는 다른 종들의 상응하는 서열을 의미한다.

[0104] "유사체"는 모체 또는 출발 폴리펩타이드의 하나 이상의 특성들을 여전히 유지시키는 하나 이상의 아미노산 변경, 예를 들면, 아미노산 잔기의 치환, 첨가 또는 결실에 의해 상이한 아미노산 서열 변이체를 포함한다.

[0105] 본 발명은 변이체와 유도체를 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 몇가지 유형의 조성물을 고려한다. 이들은 치환성, 삽입성, 결실 및 공유 변이체 및 유도체를 포함한다. "유도체"라는 용어는 "변이체"라는 용어와 동의어로 사용되고, 기준 분자 또는 출발 분자에 상대적으로 임의의 방식으로 변형 및/또는 변화된 분자를 의미한다.

[0106] 이와 같이, 치환, 삽입 및/또는 첨가, 결실 및 공유 변형을 함유하는 폴리펩타이드가 본 발명의 범주 내에 포함된다. 예를 들면, 하나 이상의 라이신과 같은 서열 태그 또는 아미노산이 본 발명의 폴리펩타이드 서열에 (예를 들면, N-말단 또는 C-말단 단부에) 부가될 수 있다. 서열 태그는 펩타이드 정제 또는 국소화를 위해 사용될 수 있다. 라이신은 펩타이드 가용성을 증가시키기 위해 또는 바이오틴화 또는 페길화(PEGylation)와 같으나 이들로 제한되지 않는 부위 특이적 변형이 가능하도록 하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩타이드는 데스티오바이오틴화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 데스티오바이오틴화된 폴리펩타이드는 라이신

잔기의 ϵ -아미노 그룹에 접합된 데스티오바이오틴(Dtb) 모이어티를 포함할 수 있다. 이러한 라이신 잔기는 일부 경우에 C-말단 잔기일 수 있다. 대안으로, 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 카복시 및 아미노 말단 영역에 위치한 아미노산 잔기는 임의로 결실되어, 절두된(truncated) 서열을 제공할 수 있다. 특정 아미노산 (예를 들면, C-말단 또는 N-말단 잔기)은 대안적으로 서열의 용도, 예를 들면 가용성이거나 고체 지지체에 연결된 보다 큰 서열의 부분으로서의 서열의 발현으로서의 용도에 따라 결실될 수 있다.

[0107] "치환성 변이체"는 폴리펩타이드를 언급할 때 고유 또는 출발 서열 내에 적어도 하나의 아미노산 잔기가 제거되고 동일한 위치에 대신에 다른 아미노산이 삽입된 폴리펩타이드이다. 치환은 분자 내에 단 하나의 아미노산이 치환되는 단일 치환일 수 있거나, 또는 동일한 분자 내에 2개 이상의 아미노산이 치환된 다중 치환일 수 있다.

[0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, "보존적 아미노산 치환"이란 용어는 서열 내에 통상적으로 존재하는 아미노산을 유사한 크기, 전하, 또는 극성의 다른 아미노산으로 치환하는 것을 의미한다. 보존적 치환의 예는 이소류신, 발린 및 류신과 같은 비극성(소수성) 잔기를 다른 비극성 잔기 대신에 치환하는 것을 포함한다. 마찬가지로, 보존적 치환의 예는 아르기닌과 라이신, 글루타민과 아스파라긴 및 글리신과 세린 간의 치환과 같이 하나의 극성(친수성) 잔기를 다른 극성 잔기 대신에 치환하는 것을 포함한다. 추가로, 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘과 같은 염기성 잔기를 다른 염기성 잔기 대신에 치환하는 것, 또는 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 하나의 산성 잔기를 다른 산성 잔기 대신에 치환하는 것이 보존적 치환의 추가적 예들이다. 비보존적 치환의 예는 이소류신, 발린, 류신, 알라닌, 메티오닌과 같은 비극성(소수성) 아미노산 잔기를 시스테인, 글루타민, 글루탐산 또는 라이신과 같은 극성(소수성) 잔기 대신에 치환하고/하거나 극성 잔기를 비극성 잔기 대신에 치환하는 것을 포함한다.

[0109] "등배전자체(Isosteres)"는 동일한 배열의 동일한 개수의 총 전자 또는 원자가전자를 가짐으로써 생물학적 특성들의 약간의 유사성을 나타내고 상이한 원자들, 필수적은 아니나 동일한 개수의 원자들로 구성된 2개 이상의 분자들 중 하나이다. 두 부류, 즉 전통적 및 비전통적 등배전자체가 있다. 전통적 등배전자체는 동일한 개수의 원자 및/또는 동일한 개수의 원자가 전자를 갖는 반면에, 비전통적 등배전자체는 생체내에서 유사한 생물학적 효과를 야기하지만 동일한 개수의 원자 및/또는 원자가 전자를 갖지 않는 분자이다.

[0110] 본 발명에 따라서, "펩타이드 결합 등배전자체"는 펩타이드 결합과 유사한 특성을 갖는 등배전자체로서 정의된다. 펩타이드 결합 등배전자체는 적어도 하나의 펩타이드 결합 대체를 포함하는 선형 유형의 것일 수 있거나 사이클릭일 수 있고, 아민 및 카복실산 작용기를 포함한다. 이러한 대체는 분자의 물리화학적, 구조적 또는 기능적 특성들을 개선시키는 임의의 모이어티에 의한 것일 수 있다. 펩타이드 결합의 대체는 폴리펩타이드의 대사 안정성을 증가시킬 수 있고, 유연성을 감소 또는 증가시킬 수 있다. 본원에 기재된 펩타이드 결합 등배전자체는 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 헥사-, 셉타-, 옥타-, 노나- 또는 데카-펩타이드 결합 등배전자체일 수 있고, 이는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 펩타이드 결합이 대체될 수 있음을 의미한다. 아미드(펩타이드) 결합에 대한 선형 디펩타이드 결합 등배전자체의 비제한적 예는 티오아미드, 설포아미드, 설포네이트, 포스포아미드, 포스포네이트, 포스포티오에이트, 포스포네이트, 알칸, 1 또는 2 하이드록시에틸렌, 디하이드록시에틸렌, C-C 단일 결합(알칸), C-C 이중 결합(알켄), C-C 3중 결합(알킨), C-O 결합(메틸렌옥시), O-N 또는 N-O 결합(메틸렌이미노), 트리아졸, 하이드라지드, 우레아, 케톤, 우레탄 결합, (디)할로알켄, 메틸렌머캅토, 메틸렌아미노, 트리플루오로에틸아미노, 하이드라지드, 아미드옥시 및 당업계의 숙련가들에게 공지된 다른 것들을 포함한다.

[0111] 펩타이드 결합 등배전자체는 또한 아민 및 카복실산 작용기가 구비된 사이클릭 분자일 수도 있다. 다양한 환 크기를 갖는 사이클릭 펩타이드 결합 등배전자체의 비제한적 예는 카바사이클, 아자사이클 및 옥사사이클을 포함한다. 아자사이클은 바이사이클릭 구조 등배전자체를 형성하는 알칼로이드 코어에 기초할 수 있다. 아자사이클릭 등배전자체의 예는 구리 촉매된 아지드-알킨 환화첨가에 의해 형성된 트리아졸 환에 기초한 등배전자체를 포함한다. 본원에 기재된 사이클릭 펩타이드 결합 등배전자체는 바이-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 헥사, 셉타-, 옥타-, 노나- 또는 데카-펩타이드 사이클릭 등배전자체일 수 있다.

[0112] "삽입성 변이체"는 폴리펩타이드를 언급할 때 고유 또는 출발 서열의 특정 위치에서 한 아미노산에 바로 인접하여 삽입된 하나 이상의 아미노산을 갖는 폴리펩타이드이다. 한 아미노산에 "바로 인접한"은 이 아미노산의 알파-카복시 또는 알파-아미노 작용기에 연결되었다는 것을 의미한다.

[0113] 폴리펩타이드를 언급할 때 "결실성 변이체"는 고유 또는 출발 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산이 제거된 폴리펩타이드이다. 통상적으로, 결실성 변이체는 분자의 특정 영역 내에 하나 이상의 아미노산이 결실될 것이다.

- [0114] 폴리펩타이드를 언급할 때 "절두된(truncated) 변이체"는 고유 또는 출발 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산이 폴리펩타이드의 한 말단으로부터 제거된 것이다.
- [0115] 본 발명에 따라서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 접합체 그룹의 첨가에 의해 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 추가 분자와 함께 투여될 수 있다.
- [0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, "접합체"는 다른 분자에 부착된 임의의 분자 또는 모이어티를 의미한다. 본 발명에서, 접합체는 폴리펩타이드(아미노산)에 기반할 수 있거나 기반하지 않을 수 있다. 접합체는 지질, 소형 분자, RNA, DNA, 폴리펩타이드, 중합체 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 기능적으로, 접합체는 표적화 분자로서 작용할 수 있거나 세포, 기관 또는 조직으로 전달될 페이로드(payload)로서 작용할 수 있다. 접합체는 전형적으로 표적화된 아미노산 잔기 또는 폴리펩타이드의 말단을 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 도입되는 공유 변형이다. 이러한 변형들은 당업계의 통상적인 기술 범위 내에 속하며, 과도한 실험 없이 수행된다.
- [0117] 접합 과정은 폐길화, 지질화, 알부민화, 바이오틴화, 테스티오마비오틴화, 기타 폴리펩타이드 테일의 부가, 또는 항체 Fc 도메인, 온전한 항체의 CDR 영역 또는 임의의 개수의 수단들에 의해 제조된 항체 도메인으로의 이식을 수반할 수 있다. 접합체는 콜레스테롤 올레에이트 모이어티, 콜레스테릴 라우레이트 모이어티, α -토코페롤 모이어티, 피톨 모이어티, 올레에이트 모이어티 또는 불포화 콜레스테롤-에스테르 모이어티 또는 아세트아닐리드, 아닐리드, 아미노퀴놀린, 벤즈히드릴 화합물, 벤조디아제핀, 벤조푸란, 카나비노이드, 사이클릭 폴리펩타이드, 디벤즈아제핀, 디기탈리스 글리코시드, 맥각 알칼로이드, 플라보노이드, 이미다졸, 퀴놀린, 마크롤라이드, 나프탈렌, 아편제(모르핀 또는 기타 정신활성 약물과 같은 이들로 제한되지 않음), 옥사진, 옥사졸, 페닐알킬아민, 피페리딘, 폴리사이클릭 방향족 탄화수소, 피롤리딘, 피롤리논, 스틸벤, 설포닐우레아, 설펜, 트리아졸, 트로판 및 빈카 알칼로이드를 포함하는 앵커(anchor)를 포함할 수 있다.
- [0118] 본원에서 사용되는 바와 같이, 폴리펩타이드를 언급할 때 "공유 유도체"는 고유 또는 출발 폴리펩타이드를 유기 단백질성 또는 비단백질성 유도체화제를 사용하여 변형시키는 것 및/또는 번역후 변형을 포함한다. 공유 변형은 전통적으로 폴리펩타이드의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 또는 선택된 제조합 숙주 세포 내에서 작용하는 해독후 변형 기작을 활용함으로써 도입된다. 이렇게 생성된 공유 유도체는 생물학적 활성, 면역검정법, 또는 제조합 단백질의 면역친화성 정제를 위한 항-단백질 항체의 제조를 위해 중요한 잔기들을 동정할 목적의 프로그램에서 유용하다. 이러한 변형들은 당업계의 통상적인 기술 범위 내에 속하며, 과도한 실험 없이 수행된다.
- [0119] 특정 해독후 변형들은 발현된 폴리펩타이드에 대해 제조합 숙주 세포가 작용한 결과이다. 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기는 흔히 상응하는 글루타미닐 및 아스파르틸 잔기로 해독후 탈아미드화된다. 대안으로, 이들 잔기는 온화한 산성 조건 하에 탈아미드화된다. 이들 잔기들의 어떠한 형태이든지 본 발명에 따라서 생성된 폴리펩타이드 내에 존재할 수 있다.
- [0120] 다른 해독후 변형은 프롤린과 라이신의 수산화, 티로시닐, 세틸 또는 트레오닐 잔기의 하이드록실 그룹의 인산화, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노 그룹의 메틸화를 포함한다[참조: Creighton, T. E., *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86].
- [0121] 공유 변형은 특이적으로 본 발명의 폴리펩타이드에 대한 비-단백질성 중합체의 결합을 포함한다. 비-단백질성 중합체는 친수성 합성 중합체, 즉 천연에서 발견되지 않는 중합체를 포함할 수 있다. 그러나, 천연에 존재하고 제조합 또는 시험관내 방법에 의해 생성되는 중합체는 천연으로부터 단리된 중합체와 마찬가지로 유용하다. 친수성 폴리비닐 중합체, 예를 들면, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐피롤리돈은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 폴리펩타이드는 미국 특허 제4,640,835호; 제4,496,689호; 제4,301,144호; 제4,670,417호; 제4,791,192호 또는 제4,179,337에 제시된 방법으로 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌과 같은 다양한 비-단백질성 중합체에 연결될 수 있다.
- [0122] 폴리펩타이드를 언급할 때 "특정부"는 한 분자의 뚜렷이 구별되는 아미노산 서열-기반 성분으로서 정의된다. 본 발명의 폴리펩타이드의 특징부는 표면 발현, 국소적 입체구조 형태, 폴드(fold), 루프, 반-루프, 도메인, 반-도메인, 부위, 말단 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0123] 본원에서 사용되는 바와 같이 폴리펩타이드를 언급할 때 "폴드"라는 용어는 에너지 최소화시에 생성된 아미노산 서열의 입체구조를 의미한다. 폴드는 폴딩 과정의 2차 또는 3차 수준에서 일어날 수 있다. 2차 수준 폴드의 예는 베타 시트 및 알파 헬릭스를 포함한다. 3차 폴드의 예는 물리화학적으로 별개의 영역의 응집 또는 분리

인해 형성된 도메인 및 영역들을 포함한다. 이러한 방식으로 형성된 영역은 소수성 및 친수성 포켓 등을 포함한다.

- [0124] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단백질 입체구조와 관련하여 "턴(turn)"이라는 용어는 폴리펩타이드의 골격의 방향을 변경하고 1개, 2개, 3개 이상의 아미노산 잔기를 수반할 수 있는 구부러짐(bend)을 의미한다.
- [0125] 본원에서 사용되는 바와 같이 폴리펩타이드를 언급할 때 "루프"라는 용어는 폴리펩타이드의 골격의 방향을 역전시키는 작용을 할 수 있는 폴리펩타이드의 구조적 특징부를 의미한다. 루프가 한 폴리펩타이드 내에서 발견되어 골격의 방향을 변경시키기만 하는 경우, 이는 4개 이상의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 올리바(Oliva) 등은 적어도 5가지 부류의 단백질 루프를 동정한 바 있다[참조: Oliva, B. et al., J. Mol Biol. 1997 Mar 7;266 (4): 814-830; 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 루프는 개방되거나 폐쇄될 수 있다. 폐쇄된 루프 또는 "사이클릭" 루프는 2개의 아미노산이 브릿징 모이어티에 의해 연결될 때 형성될 수 있다. 사이클릭 루프는 브릿지된 아미노산들 사이에 존재하는 폴리펩타이드를 따라서 아미노산을 포함한다. 사이클릭 루프는 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0126] 본원에서 사용되는 바와 같이 폴리펩타이드를 언급할 때 "반-루프"라는 용어는 이것이 유래되는 루프로써 아미노산 잔기 개수의 적어도 절반을 갖는 동정된 루프의 일부분을 의미한다. 루프가 항상 짝수개의 아미노산 잔기를 함유하는 것은 아님이 이해된다. 따라서, 루프가 홀수개의 아미노산을 함유하거나 포함하는 것으로 동정될 경우, 홀수 루프의 반-루프는 당해 루프의 정수 부분 또는 그 다음으로 가까운 정수 부분을 포함할 것이다(루프의 아미노산 수/2+/-0.5 아미노산). 예를 들면, 7개 아미노산 루프로써 동정된 루프는 3개의 아미노산 또는 4개의 아미노산의 반-루프를 생성할 수 있다($7/2=3.5+/-0.5$, 따라서 3 또는 4가 됨).
- [0127] 본원에서 사용되는 바와 같이 단백질을 언급할 때 "영역"이란 용어는 구역 또는 일반 영역을 의미한다. 일부 실시형태에서, 단백질을 언급할 때 영역은 단백질에 걸쳐있는 아미노산의 선형 서열을 포함할 수 있거나, 2차 또는 3차 구조 및/또는 하나 이상의 특징부 또는 단백질 도메인을 포함할 수 있다.
- [0128] 본원에서 사용되는 바와 같이, "도메인"이란 용어는 단백질을 언급할 때 하나 이상의 동정가능한 구조적(2차 또는 3차 구조와 같은) 또는 기능적 특징 또는 특성(예를 들면, 결합능, 단백질-단백질 상호작용을 위한 부위로서의 기능)을 갖는 폴리펩타이드의 모티프를 의미한다.
- [0129] 본원에서 사용되는 바와 같이, "반-도메인"이란 용어는 단백질을 언급할 때, 이것이 유래되는 도메인으로써 아미노산 잔기 개수의 적어도 절반을 갖는 동정된 도메인의 일부분을 의미한다. 도메인이 항상 짝수개의 아미노산 잔기를 함유하는 것은 아님이 이해된다. 따라서, 도메인이 홀수개의 아미노산을 함유하거나 포함하는 것으로 동정될 경우, 홀수 도메인의 반-도메인은 당해 도메인의 정수 부분 또는 그 다음으로 가까운 정수 부분을 포함할 것이다(도메인의 아미노산 수/2+/-0.5 아미노산). 예를 들면, 7개 아미노산 도메인으로써 동정된 도메인은 3개 아미노산 또는 4개 아미노산의 반-도메인을 생성할 수 있다($7/2=3.5+/-0.5$, 따라서 3 또는 4가 됨). 또한, 서브도메인(sub-domain)은 도메인 또는 반-도메인 내에서 동정될 수 있으며, 이러한 서브도메인들은 당해 서브도메인이 유래한 도메인 또는 반-도메인 내에서 동정되는 모든 구조적 또는 기능적 특성들보다는 적은 특성을 보유한다는 것이 이해된다. 또한, 본원에서 임의의 도메인 유형을 포함하는 아미노산은 폴리펩타이드의 골격을 따라 연속적일 필요는 없는 것으로 이해된다(즉, 비인접 아미노산은 구조적으로 폴딩되어 도메인, 반-도메인 또는 서브도메인을 생성할 수 있다).
- [0130] 본원에서 사용되는 바와 같이, 폴리펩타이드를 언급할 때, "부위"라는 용어는 아미노산 기반 실시형태에 관한 것일 경우 "아미노산 잔기" 및 "아미노산 측쇄"와 동의어로 사용된다. 부위는 본 발명의 폴리펩타이드 기반 분자 내에서 변형되거나, 조작되거나, 변경되거나, 유도체화되거나 또는 다양화될 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 내의 위치를 나타낸다.
- [0131] 본원에서 사용되는 바와 같이, "말단들" 또는 "말단"이라는 용어는 폴리펩타이드를 언급할 때, 폴리펩타이드의 맨 끝을 의미한다. 이러한 맨 끝은 폴리펩타이드의 처음 부위 또는 마지막 부위에만 한정되지 않고 말단 영역에 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드 기반 분자는 N-말단과 C-말단 둘 다를 함유하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 일부 경우에 이황화 결합 또는 비-공유적 힘에 의해 함께 결합된 다수의 폴리펩타이드 쇄로 구성된다(다량체, 올리고머). 이러한 종류의 단백질은 다수의 N- 및 C-말단을 가질 것이다. 대안으로, 폴리펩타이드의 말단은 상황에 따라 유기 접합체와 같은 비-폴리펩타이드 기반 모이어티로 시작되거나 종료되도록 변형될 수 있다.
- [0132] 하나의 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 말단 영역을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이,

"말단 영역"은 시스테인을 포함할 수 있는 아미노산의 말단 영역이다. 말단 영역은 N- 및/또는 C-말단 영역일 수 있다. 일부 실시형태에서, 말단 영역은 브릿징 모이어티를 사용하여 모체 폴리펩타이드에 연결시킬 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "모체 폴리펩타이드"는 말단 영역을 포함하지 않는 폴리펩타이드의 부분을 의미한다. 말단 영역은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 잔기만큼 모체 폴리펩타이드로부터 분리될 수 있다. 첨가되는 잔기는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산, 임의의 천연 또는 비천연 아미노산의 N-메틸화된 형태, 임의의 천연 또는 비천연 아미노산의 D-입체이성체, 노르발린, 3급-부틸글리신, 페닐글리신, 아자트립토판, 7-아자트립토판, 4-플루오로페닐알라닌, 페니실라민, 사르코신, 호모시스테인, 1-아미노사이클로 프로판카복실산, 1-아미노사이클로부탄카복실산, 1-아미노사이클로펜탄카복실산, 1-아미노사이클로헥산카복실산, 4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산, 아미노이소부티르산, (S)-2-아미노-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판산, 사이클로펜틸글리신, 사이클로헥실글리신, 사이클로프로필글리신, η - ω -메틸-아르기닌, 4-클로로페닐알라닌, 3-클로로타이로신, 3-플루오로타이로신, 5-플루오로트립토판, 5-클로로트립토판, 시트룰린, 4-클로로-호모페닐알라닌, 호모페닐알라닌, 4-아미노메틸-페닐알라닌, 3-아미노메틸-페닐알라닌, 옥틸글리신, 노르류신, 트라넥삼산, 2-아미노 펜탄산, 2-아미노 헥산산, 2-아미노 헵탄산, 2-아미노 옥탄산, 2-아미노 노난산, 2-아미노 데칸산, 2-아미노 운테칸산, 2-아미노 도데칸산, 아미노발레르산 및 2-(2-아미노에톡시)아세트산, 피페콜산, 2-카복시 아제티딘, 헥사플루오로류신, 3-플루오로발린, 2-아미노-4,4-디플루오로-3-메틸부탄산, 3-플루오로-이소류신, 4-플루오로이소류신, 5-플루오로이소류신, 4-메틸-페닐글리신, 4-에틸-페닐글리신, 4-이소프로필-페닐글리신, (S)-2-아미노-5-(3-메틸구아니디노) 펜탄산, (S)-2-아미노-3-(4-(아미노메틸)페닐)프로판산, (S)-2-아미노-3-(3-(아미노메틸)페닐)프로판산, (S)-2-아미노-4-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)부탄산, (S)-류시놀, (S)-발리놀, (S)-3급-류시놀, (R)-3-메틸부탄-2-아민, (S)-2-메틸-1-페닐프로판-1-아민 및 (S)-N,2-디메틸-1-(피리딘-2-일)프로판-1-아민, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-2-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-5-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)프로판산 및 (S)-2-아미노-3-(1H-인다졸-3-일)프로판산으로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.

[0133] 본 발명의 폴리펩타이드의 최적화에 유용한 추가의 비천연 아미노산은 하나 이상의 탄소 결합된 수소 원자가 불소로 대체되어 있는 플루오르화 아미노산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 포함되는 불소 원자의 수는 1부터 모든 수소원자를 포함하는 범위일 수 있다. 이러한 아미노산의 예는 3-플루오로프롤린, 3,3-디플루오로프롤린, 4-플루오로프롤린, 4,4-디플루오로프롤린, 3,4-디플루오로프롤린, 3,3,4,4-테트라플루오로프롤린, 4-플루오르트립토판, 6-플루오르트립토판, 7-플루오르트립토판 및 이들의 입체이성체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0134] 본 발명의 폴리펩타이드의 최적화에서 유용한 추가 비천연 아미노산은 α -탄소에서 치환되는 것들을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 이들은 α -탄소상의 2개의 치환체가 동일한 아미노산, 예를 들면 α -아미노 이소부티르산 및 2-아미노-2-에틸 부탄산 뿐만 아니라 치환체가 상이한 것들, 예를 들면, α -메틸페닐글리신 및 α -메틸프롤린을 포함한다. 추가로, α -탄소상에서의 치환체는 함께 환, 예를 들면 1-아미노사이클로펜탄카복실산, 1-아미노사이클로부탄카복실산, 1-아미노사이클로헥산카복실산, 3-아미노테트라하이드로피란-3-카복실산, 3-아미노테트라하이드로피란-3-카복실산, 4-아미노테트라하이드로피란-4-카복실산, 3-아미노피롤리딘-3-카복실산, 3-아미노피페리딘-3-카복실산, 4-아미노피페리딘-4-카복실산 및 이들의 입체이성체를 형성할 수 있다.

[0135] 본 발명의 폴리펩타이드의 최적화에서 유용한 추가의 비천연 아미노산은 인돌 환 시스템이 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 다른 9원 또는 10원 바이사이클릭 환 시스템으로 대체되어 있는 트립토판의 유사체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 각각의 환 시스템은 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화될 수 있다. 환 시스템은 임의의 치환가능한 원자에서 0, 1, 2, 3 또는 4개 치환체에 의해 치환될 수 있다. 각 치환체는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, 옥소, COOR, CONRR', OR, NRR'로부터 선택된다. 각 R 및 R'은 독립적으로 H, C1-C20 알킬, C1-C20 알킬-O-C1-20 알킬로부터 선택된다.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드의 최적화에서 유용한 트립토판의 유사체(본원에서 "트립토판 유사체"로서도 언급됨)는 5-플루오르트립토판[(5-F)W], 5-메틸-O-트립토판[(5-MeO)W], 1-메틸트립토판[(1-Me-W) 또는 (1-Me)W], D-트립토판(D-Trp), 7-아자트립토판(4-아자트립토판, 7-아자트립토판 및 5-아자트립토판을 포함하나 이들로 제한되지 않음) 5-클로로트립토판, 4-플루오르트립토판, 6-플루오르트립토판, 7-플루오르트립토판 및 이들의 입체이성체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 반대로 나타내는 경우를 제외하고는, 본원에서 사용되는 바와 같은 "아자트립토판"이란 용어 및 이의 약어 "azaTrp"는 7-아자트립토판을 의미한다.

[0137] 하나의 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 잔기 및/또는 시스테인을 말단 영역에 부가하는 것을 이용하는 N- 또는 C-말단에서의 말단 변형을 포함할 수 있다. 첨가

되는 잔기는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산, 임의의 천연 또는 비천연 아미노산의 N-메틸화된 형태, 임의의 아미노산의 D-입체이성체, 노르발린, 3급-부틸글리신, 페닐글리신, 아자트립토판, 7-아자트립토판, 4-플루오로 페닐알라닌, 페니실라민, 사르코신, 호모시스테인, 1-아미노사이클로프로판카복실산, 1-아미노사이클로부탄카복실산, 1-아미노사이클로헥탄카복실산, 1-아미노사이클로헥산카복실산, 4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산, 아미노이소부티르산, (S)-2-아미노-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판산, 사이클로헥틸글리신, 사이클로헥실글리신, 사이클로프로필글리신, η - ω -메틸-아르기닌, 4-클로로페닐알라닌, 3-클로로타이로신, 3-플루오로타이로신, 5-플루오로트립토판, 5-클로로트립토판, 시트룰린, 4-클로로-호모페닐알라닌, 호모페닐알라닌, 4-아미노메틸-페닐알라닌, 3-아미노메틸-페닐알라닌, 옥틸글리신, 노르류신, 트라넥삼산, 2-아미노 펜탄산, 2-아미노 헥산산, 2-아미노 헵탄산, 2-아미노 옥탄산, 2-아미노 노난산, 2-아미노 데칸산, 2-아미노 운데칸산, 2-아미노 도데칸산, 아미노발레르산 및 2-(2-아미노에톡시)아세트산, 피페콜산, 2-카복시 아제티딘, 헥사플루오로류신, 3-플루오로발린, 2-아미노-4,4-디플루오로-3-메틸부탄산, 3-플루오로-이소류신, 4-플루오로-이소류신, 5-플루오로-이소류신, 4-메틸-페닐글리신, 4-에틸-페닐글리신, 4-이소프로필-페닐글리신, (S)-2-아미노-5-(3-메틸구아니디노)펜탄산, (S)-2-아미노-3-(4-(아미노메틸)페닐)프로판산, (S)-2-아미노-3-(3-(아미노메틸)페닐)프로판산, (S)-2-아미노-4-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)부탄산, (S)-류시놀, (S)-발리놀, (S)-3급-류시놀, (R)-3-메틸부탄-2-아민, (S)-2-메틸-1-페닐프로판-1-아민 및 (S)-N,2-디메틸-1-(피리딘-2-일)프로판-1-아민, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-2-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(옥사졸-5-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로판산, (S)-2-아미노-3-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)프로판산 및 (S)-2-아미노-3-(1H-인다졸-3-일)프로판산으로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.

[0138] 본 발명의 폴리펩타이드는 문헌[참조: Dennis, M.S. et al., Albumin binding as a general strategy for improving the pharmacokinetics of proteins. J Biol Chem. 2002 Sep 20; 277(38):35035-43; Nguyen, A. et al., The pharmacokinetics of an albumin-binding Fab (AB Fab) can be modulated as a function of affinity for albumin. Protein Eng Des Sel. 2006 Jul;19(7):291-7 and Langerheim, J.F. et al., Improving the pharmacokinetics/pharmacodynamics of prolactin, GH, and their antagonists by fusion to a synthetic albumin-binding polypeptide. J Endocrinol. 2009 Dec;203(3):375-87]에 기재된 것들을 포함하나 이들로 제한되지 않는, 혈장 단백질 결합을 증가 또는 감소시키는 폴리펩타이드에 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 폴리펩타이드는 혈청 알부민에 결합한다(본원에서 "알부민-결합 폴리펩타이드"로서도 언급됨). 일부 실시형태에서, 알부민-결합 폴리펩타이드는 이의 폴리펩타이드 서열에 존재하는 시스테인 잔기들 간의 디설파이드 결합 형성에 의해 환화된다. 일부 실시형태에서, 알부민-결합 폴리펩타이드는 이의 N 또는 C-말단에 의해 접합된다. 일부 실시형태에서, 알부민-결합 폴리펩타이드로의 접합은 본 발명의 폴리펩타이드가 대상체에서 온전한 상태로 유지되는 시간의 양을 조정한다. 바람직한 실시형태에서, 알부민-결합 폴리펩타이드로의 접합은 본 발명의 폴리펩타이드가 대상체의 혈중에서 유지되는 시간의 양을 증가시킨다. 본 발명의 폴리펩타이드는 문헌[참조: Milletti, F., Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. Drug Discov Today. 2012 Aug;17(15-16):850-60]에 개시된 것들을 포함하나 이들로 제한되지 않는 세포 투과 특성을 갖는 폴리펩타이드(본원에서 "세포 투과성 폴리펩타이드"로서도 언급됨)에 접합될 수 있다. 추가의 세포 투과성 폴리펩타이드는 당업계의 숙련가들에게 공지되어 있다. 본 발명의 폴리펩타이드는, 예를 들면, 미국 공보 제 US20110172126호 또는 제 US20030040472호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 폴리펩타이드 접합체에 접합될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드는 예를 들면 미국 특허 제6,268,343호 또는 미국 공보 제US2013/0053311호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 친유성 치환체와 같은 혈장 단백질 결합을 증가시키는 친유성 분자에 접합될 수 있다.

[0139] 일단 특징부들 중 어느 것이라도 폴리펩타이드의 목적 성분으로서 동정되었거나 규정되었다면, 이동, 교환, 역전, 결실, 무작위화 또는 복제를 통해서 이러한 특징부들에 대한 임의의 몇가지 조작 및/또는 변형이 수행될 수 있다. 더욱이, 특징부들의 조작은 본 발명의 분자에 대한 변형과 동일한 결과를 유발할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면, 도메인의 결실을 수반하는 조작은 전체길이 분자보다 적은 길이의 분자를 암호화하는 핵산의 변형이 변경시키는 것과 동일하게 분자 길이의 변경을 초래할 것이다.

[0140] 변형 및 조작은 부위 특이적 돌연변이유발과 같으나 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 방법들에 의해 달성될 수 있다. 이후, 생성된 변형된 분자들은 본원에 기재된 것들 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 스크리닝 검정과 같은 시험관내 또는 생체내 검정을 사용하여 활성에 대해 시험할 수 있다.

[0141] 본 발명에 따라서, 폴리펩타이드는 수차례 라운드의 실험을 거쳐 발견된 컨센서스 서열(consensus sequence)을

포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "컨센서스" 서열은 하나 이상의 부위에 다양성을 허용하는 서열의 전체적 집단을 나타내는 단일 서열이다.

[0142] 당업계에서 공지된 "동일성"이라는 용어는 서열들을 비교하여 결정되는, 2개 이상의 폴리펩타이드의 서열들 간의 관계를 의미한다. 당업계에서, 동일성은 또한 2개 이상의 아미노산 잔기의 스트링들 간의 정합부의 개수에 의해 결정되는 바와 같은, 폴리펩타이드들 간의 서열 관련성 정도를 의미한다. 동일성은 특정 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램(즉, "알고리즘")에 의해 다루어지는 갭 정렬(gap alignment)(만약 있다면)을 갖는 2개 이상의 서열 중 보다 작은 것 간의 동일한 정합부의 퍼센트를 측정한다. 관련 폴리펩타이드들의 동일성은 공지된 방법들로 용이하게 계산될 수 있다. 이러한 방법은 다른 문헌들[참조: Lesk, A. M., ed., Computational Molecular Biology, Oxford University Press, New York, 1988; Smith, D. W., ed., Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Academic Press, New York, 1993; Griffin, A. M. et al., ed., Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Humana Press, New Jersey, 1994; von Heinje, G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; Gribskov, M. et al., ed., Sequence Analysis Primer, M. Stockton Press, New York, 1991; and Carillo et al., Applied Math, SIAM J, 1988, 48, 1073]에 이미 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0143] 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 변이체는 기준 폴리펩타이드와 동일하거나 유사한 활성을 가질 수 있다. 대안으로, 변이체는 기준 폴리펩타이드에 비해 변경된 (예를 들면, 증가 또는 감소된) 활성을 지닐 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 특정한 폴리펩타이드의 변이체는, 본원에 기재되어 있고 당업계의 숙련가들에게 공지된 서열 정렬 프로그램 및 매개변수에 의해 결정되는 바와 같이, 특정한 기준 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 그러나 100% 미만의 서열 동일성을 가질 것이다. 이러한 정렬용 도구는 BLAST 스위트(Altschul, S.F. et al., Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs, Nucleic Acids Res. 1997, 25:3389-3402)의 도구들을 포함한다. 다른 도구는 본원, 구체적으로는 "동일성"의 정의 부분에 기술되어 있다.

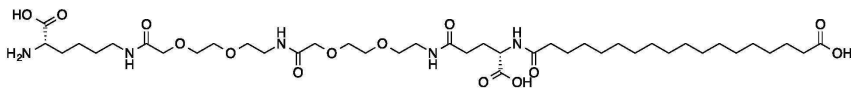
[0144] BLAST 알고리즘의 디폴트 매개변수는, 예를 들면 예상 역치값 10, 워드 크기 28, 정합/부정합 스코어 1, -2, 선형 갭 비용(Gap costs Linear)을 포함한다. 임의의 필터 뿐만 아니라, 종 특이적 반복부, 예를 들면 호모 사피엔스(*Homo sapiens*) 선별물도 적용될 수 있다.

[0145] 폴리펩타이드에서 사용되는 약어

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같이, 약어들은 다음 의미를 갖는다: "Ac" 및 "NH₂"는 각각 아세틸 및 아미드화된 말단을 나타낸다; "Nv1"는 노르발린을 나타낸다; "Phg"는 페닐글리신을 나타낸다; "Tbg"는 3급-부틸글리신을 나타낸다; "Chg"는 사이클로헥실글리신을 나타낸다; "(N-Me)X"는 N-메틸-X[예: (N-Me)A 또는 (N-Me)Ala는 알라닌의 N-메틸화된 형태 또는 N-메틸-알라닌을 나타낸다]로서 기재된 변수 "X" 대신에 1문자 또는 3문자 아미노산 코드로 나타낸 아미노산의 N-메틸화된 형태를 나타낸다; "azaTrp"는 아자트립토판을 나타낸다; "(4-F)Phe"는 4-플루오로페닐알라닌을 나타낸다; "Tyr(OMe)"는 O-메틸 타이로신을 나타내고, "Aib"는 아미노 이소부티르산을 나타낸다; "(호모)F" 또는 "(호모)Phe"는 호모페닐알라닌을 나타낸다; "(2-OMe)Phg"는 2-O-메틸페닐글리신을 나타낸다; "(5-F)W"는 5-플루오로트립토판을 나타낸다; "D-X"는 소정의 아미노산 "X"의 D-입체이성체를 의미한다[예를 들면, (D-Chg)는 D-사이클로헥실글리신을 나타낸다]; "(5-MeO)W"는 5-메틸-O-트립토판을 의미한다; "호모C"는 호모시스테인을 의미한다; "(1-Me-W)" 또는 "(1-Me)W"는 1-메틸트립토판을 의미한다; "Nle"는 노르류신을 의미한다; "Tiq"는 테트라하이드로이소퀴놀린 잔기를 의미한다; "Asp(T)"는 (S)-2-아미노-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판산을 의미한다; "(3-Cl-Phe)"는 3-클로로페닐알라닌을 의미한다; "[N-Me-4-F)Phe]" 또는 "(N-Me-4-F)Phe"는 N-메틸-4-플루오로페닐알라닌을 의미한다; "(m-Cl-호모)Phe"는 메타-클로로 호모페닐알라닌을 의미한다; "(des-아미노)C"는 3-티오프로피온산을 의미한다; "(알파-메틸)D"는 알파-메틸 L-아스파르트산을 의미한다; "2NaI"은 2-나프틸알라닌을 의미한다; "(3-아미노메틸)Phe"는 3-아미노메틸-L-페닐알라닌을 의미한다; "C1e"은 사이클로류신을 의미한다; "Ac-피판"은 4-아미노-테트라하이드로-피판-4-카복실산을 의미한다; "(Lys-C16)"은 N-ε-팔미토일 라이신을 의미한다; "(Lys-C12)"은 N-ε-라우릴 라이신을 의미한다; "(Lys-C10)"은 N-ε-카프릴 라이신을 의미한다; "(Lys-C8)"은 N-ε-카프릴산 라이신을 의미한다; "[xXy1yl(y,z)]"은 2개의 티올 함유 아미노산들 간의 크실릴 브릿징 모이어티를 의미하고, 여기서 x는 브릿징 모이어티를 생성하기 위한 (각각) 메타-, 파라- 또는 오르토-디브로모크실렌의 사용을 나타내는 m, p 또는 o일 수 있고, 숫자 식별자 y 및 z는 환화에 참여하는 아미노산의 폴리펩타이드 내의 아미노산 위치를 나타낸다; "[사이클로(y,z)]"은 두 아미노산 잔기들 간

의 결합의 형성을 의미하고, 여기서 숫자 식별자 y 및 z는 결합에 참여하는 잔기의 위치를 나타낸다; "[사이클로-올레핀(y,z)]"은 올레핀 복분해에 의한 두 아미노산 잔기들 간의 결합의 형성을 의미하고, 여기서 숫자 식별자, y 및 z는 결합에 참여하는 잔기의 위치를 나타낸다; "[사이클로-티오알킬(y,z)]"은 두 아미노산 잔기들 간의 티오에테르 결합의 형성을 의미하고, 여기서, 숫자 식별자, y 및 z는 결합에 참여하는 잔기의 위치를 나타낸다; "[사이클로-트리아졸릴(y,z)]"은 두 아미노산 잔기들 간의 트리아졸 환의 형성을 의미하고, 여기서, 숫자 식별자, y 및 z는 결합에 참여하는 잔기의 위치를 나타낸다. "B20"은 N-ε-(PEG2-γ-글루탐산-N-α-옥타데칸디산(octadecanedioic acid))라이신[(1S,28S)-1-아미노-7,16,25,30-테트라옥소-9,12,18,21-테트라옥사-6,15,24,29-테트라아자헥사테트라옥탄-1,28,46-트리카복실산으로서도 공지되어 있음]을 의미한다.

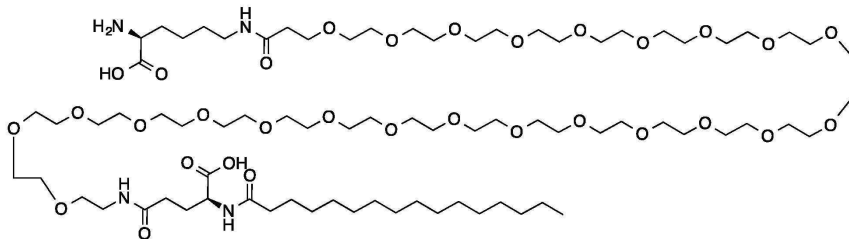
[0147] B20



[0148]

"B28"은 N-ε-(PEG24-γ-글루탐산-N-α-헥사데카노일)라이신을 의미한다.

[0150] B28



[0151]

"K14"는 N-ε-1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸-L-라이신을 의미한다. 모든 다른 기호는 표준 1문자 아미노산 코드를 의미한다.

[0153] 항체

[0154] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체"는 가장 넓은 의미로 언급되며, 구체적으로는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체(예: 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 이특이적 항체), 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 디아바디(diabody)와 같은 항체 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 실시형태를 포괄한다. 본 발명의 항체는 또한 사람 항체 또는 사람화 항체를 포함할 수 있다. 항체는 주로 아미노산 기반 분자이나, 하나 이상의 변형(당 모이어티, 형광 모이어티, 화학적 태그 등의 부가를 포함하나 이들로 제한되지 않음)을 포함할 수도 있다.

[0155] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 단편"은 온전한 항체의 임의의 부분을 의미한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 온전한 항체로부터의 항원 결합 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체를 파파인으로 분해시키면, 각각 단일 항원-결합 부위를 갖는, "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편이 생성된다. 또한, 그 명칭이 결정화되는 능력을 반영하는 "Fc" 단편이 생성된다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위를 갖고 여전히 항원을 가교결합시킬 수 있는 F(ab')₂ 단편을 생성한다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 이들 단편 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 본원의 목적상, "항체"는 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 뿐만 아니라 Fc 영역을 포함할 수 있다.

[0156] 본원에서 사용되는 바와 같이, "고유 항체"는 통상적으로 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. 각각의 경쇄는 1개의 공유 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 연결되지만, 디설파이드 연결의 수는 상이한 면역글로불린 이소형의 중쇄마다 다르다. 또한, 각각의 중쇄 및 경쇄는 일정하게 이격된쇄내 디설파이드 브릿지를 갖는다. 각각의 중쇄는 한 말단에 가변 도메인(V_H)을 갖고, 이어서 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 한 말단에 가변 도메인(V_L)을 갖고 이의 다른 말단에 불변 도메인을 갖는다; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 함께 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중

쇄의 가변 도메인과 함께 정렬된다.

- [0157] 본원에서 사용되는 바와 같이, "가변 도메인"은 항체들 간에 서열이 광범위하게 상이한 특이적 항체 도메인을 의미하며 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에서 사용된다.
- [0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, "Fv"란 용어는 완전한 항원-인식 및 항원-결합 부위를 포함하는 항체 단편을 의미한다. 이들 영역은 치밀한 비-공유 연합 상태의, 1개의 중쇄 가변 도메인과 1개의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다.
- [0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, "경쇄"란 용어는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 명백하게 구분되는 2가지 유형 중의 하나로 할당되는 임의의 척추동물 종으로부터의 항체의 성분을 의미한다.
- [0160] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체는 상이한 부류로 할당될 수 있다. 5종의 주요 부류의 온전한 항체: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇가지는 하위부류(이소형), 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 추가로 나뉘어질 수 있다.
- [0161] 본원에서 사용되는 바와 같이, "단일쇄 Fv" 또는 "scFv"란 용어는 V_H 및 V_L 항체 도메인이 단일 폴리펩티드 쇄로 함께 연결되어 있는 V_H 및 V_L 항체 도메인의 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, Fv 폴리펩타이드 링커는 scFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있도록 한다.
- [0162] 본원에서 사용되는 바와 같이, "디아바디"란 용어는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 소형 항체 단편을 의미한다. 디아바디는 동일한 폴리펩타이드 쇄 내에서 경쇄 가변 도메인 V_L 에 연결된 중쇄 가변 도메인 V_H 를 포함한다. 동일한 쇄상의 두 도메인들 간의 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 다른 쇄의 상보적 도메인과 쌍을 형성하여 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 강요된다. 디아바디는 예를 들면 EP 404,097; WO 93/11161; 및 홀링거(Hollinger) 등[참조: Hollinger, P. et al., "Diabodies": Small bivalent and bispecific antibody fragments. PNAS. 1993. 90:6444-8]에 보다 충분히 설명되어 있으며, 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0163] 본원에서 사용되는 바와 같이, "모노클로날 항체"란 용어는 실질적으로 동종의 세포(또는 클론)의 집단으로부터 수득된 항체를 의미하며, 즉 모노클로날 항체의 생성 동안 발생할 수 있는 가능한 변이체(이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재함)를 제외하고는 집단을 구성하는 개별적 항체는 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다.
- [0164] 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종의 항체 집단으로부터 수득되는 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에서 모노클로날 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정한 종으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 한편, 쇄(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체(면역글로불린) 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편을 포함한다.
- [0165] 본원에서 사용되는 바와 같이, "사람화 항체"란 용어는 하나 이상의 비-사람(예: 무린) 항체 원천으로부터의 최소 부분과 하나 이상의 사람 면역글로불린 원천으로부터 유래되는 나머지를 포함하는 키메라 항체를 말한다. 대부분, 사람화 항체는 수용자의 항체로부터의 초가변 부위의 잔기가, 목적하는 특이성, 친화성 및/또는 능력을 갖는 마우스, 래트, 토끼 또는 비사람 영장류와 같은 비-사람 종의 항체(공여자 항체)로부터의 초가변 부위의 잔기로 대체되어 있는 사람 면역글로불린(수용자 항체)이다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, "초가변 영역"이란 용어는 항원 결합을 책임지는 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 항원 결합 도메인 내의 영역을 말한다. 초가변 영역 내에 존재하는 아미노산은 상보성 결정 부위(CDR)의 구조를 결정한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "CDR"이란 용어는 표적 항원 또는 에피토프에 상보적인 구조를 포함하는 항체의 영역을 말한다.
- [0167] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 항체 미메틱(antibody mimetic)일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 미메틱"이란 용어는 항체의 기능 또는 효과를 모방하고 이들의 분자 표적에 높은 친화성으로 특이적으로 결합하는 임의의 분자를 말한다. 일부 실시형태에서, 항체 미메틱은 단백질 스캐폴드로서

피브로넥틴 유형 III 도메인(Fn3)을 혼입하도록 디자인된 모노바디일 수 있다(미국 특허 제6,673,901호; 미국 특허 제6,348,584호; 이들의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다). 일부 실시형태에서, 항체 미메틱은 어피바디(affibody) 분자, 어필린(affilin), 애피틴(affitin), 안티칼린(anticalin), 아비머(avimer), 센티린(Centyrin), DARPINS™, 피노머(Fynomer), 아드넥틴(Adnectin) 및 쿠니쯔(Kunitz) 도메인 펩타이드를 포함하나 이들로 제한되지 않는, 당업계에 공지된 임의의 것들을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 항체 미메틱은 하나 이상의 비-펩타이드 영역을 포함할 수 있다.

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 변이체"란 용어는 고유 항체와 비교하여 아미노산 서열, 조성 또는 구조에서의 약간의 차이를 포함하는, 구조 및/또는 기능에서 항체와 유사한 생체분자를 의미한다.

[0169] 항체의 제조는, 모노클로날이든지 또는 폴리클로날이든지, 당업계에 공지되어 있다. 항체의 생산을 위한 기술은 당업계에 익히 공지되어 있고, 예를 들면 문헌[참조: Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 and Harlow and Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999]에 기재되어 있다.

[0170] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 폴리펩타이드 서열은 하나 이상의 항체의 생산에서 사용될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 폴리펩타이드 서열은 항체 가변 도메인 내로 혼입될 수 있다. 이러한 가변 도메인은 항체, 항체 미메틱 또는 항체 변이체로 혼입될 수 있다.

[0171] 소형 분자

[0172] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 소형 분자일 수 있다. 이러한 화합물은 약 100 내지 약 2000 달톤(예: 약 100달톤부터 약 200달톤까지, 약 300달톤까지, 약 400달톤까지, 약 500달톤까지, 약 600달톤까지, 약 700달톤까지, 약 800달톤까지, 약 900달톤까지, 약 1000달톤까지, 약 1100달톤까지, 약 1200달톤까지, 약 1300달톤까지, 약 1400달톤까지, 약 1500달톤까지, 약 1600달톤까지, 약 1700달톤까지, 약 1800달톤까지, 약 1900달톤까지 또는 약 2000달톤까지)의 크기를 포함할 수 있다. 소형 분자는 비-펩타이드성일 수 있거나, 아미드 결합, 사이클릭 구조 및 아미노산-유사 치환체를 포함하는, 폴리펩타이드와 사이클릭 폴리펩타이드의 약간의 또는 많은 특징들을 공유할 수 있다.

[0173] 압타머

[0174] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 압타머를 포함할 수 있다[참조: Keefe, A.D., Pai, S. and Ellington, A. (2010). Nat. Rev. Drug Discovery 9:537-550]. 본원에서 사용되는 바와 같이, "압타머"란 용어는 특정한 표적 분자에 결합할 수 있는 올리고핵산 또는 폴리펩타이드 분자를 의미한다. 일부 압타머는 이러한 표적 분자에 높은 친화성과 특이성으로 결합할 수 있는 3차원 입체구조를 채택할 수 있다.

[0175] 동소원소 변이체

[0176] 본 발명의 폴리펩타이드는 동위원소인 하나 이상의 원자를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "동위원소"란 용어는 하나 이상의 추가 중성자를 갖는 화학 원소를 의미한다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 중수소화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "중수소화된"이란 용어는 하나 이상의 수소 원자가 중수소 동위원소로 대체된 물질을 의미한다. 중수소 동위원소는 수소의 동위원소이다. 수소의 핵은 하나의 양성자를 함유하지만, 중수소 핵은 양성자와 중성자 둘 다를 함유한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 안정성과 같은 물리적 특성을 변화시키기 위해 또는 이들이 진단 및 실험 적용에서 사용될 수 있도록 하기 위해 중수소화될 수 있다.

[0177] 제형 및 전달

[0178] "약제학적 조성물"이란 용어는 적어도 하나의 활성 성분(예를 들면, 폴리펩타이드와 같은)을 이러한 활성 성분이 치료학적으로 효과적이 되도록 하는 형태와 양으로 포함하는 조성물을 의미한다.

[0179] 본 발명의 폴리펩타이드는 제어된 십이지장 방출 제형, 지속 방출형 제형, 삼투압-제어 방출 전달 시스템, 마이크로에멀전, 미세구체, 리포솜, 나노입자, 팻치, 펄프, 약물 데포우(drug depot) 등을 포함한다. 구체적으로, 본 발명에는 산제, 연질겔, 젤캡(gelcap), 캡슐제, 환제 및 정제와 같은 고체 경구 용량 형태(dosage form)가 포함된다.

[0180] 본 발명의 약제학적 조성물은 치료학적으로 효과적인 결과를 야기하는 어떠한 경로에 의해서라도 투여될 수 있다. 이러한 경로는 장관, 위장관, 경막외, 경구, 경막주위, 대내내(대뇌 내로), 기관내(폐로의 전달을 위한 기

도 내로), 뇌실내(뇌실로 투여), 피부위(epicutaneous)(피부에 적용), 피내(피부 자체로 투여), 피하(피부 아래 투여), 비강 투여(코를 통해 투여), 정맥내(정맥으로 투여), 동맥내(동맥으로 투여), 근육내(근육으로 투여), 심장내(심장으로 투여), 골내 주입(골수로 투여), 경막내(척수로 투여), 복강내,(복막으로 주입 또는 주사), 방광내 주입, 유리체내(안구의 전방으로 투여), 음경해면체내 주사(음경의 기저로 투여), 질내 투여, 자궁내, 양막외(extra-amniotic) 투여, 경피(전신 분포를 위한 온전한 피부를 통한 확산), 경점막(점막을 통한 확산), 흡입(코 흡입), 구강(buccal), 설하, 입술아래, 관장, 점안(결막에 투여) 또는 점이를 포함하고 이들로 제한되지 않는다.

[0181] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 멸균 수용액으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 지질 또는 비지질 제형으로 제형화된다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 양이온성 또는 비-양이온성 지질 제형으로 제형화된다. 어느 한 실시형태에서, 멸균 수용액은 추가의 활성 또는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 본원에서 부형제로서도 언급되는 불활성 성분은 생리학적으로 양립가능한 염, 당, 증량제(bulking agent), 표면활성제 또는 완충제를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0182] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 하나 이상의 담체 제제와 함께 제형화되거나 전달될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "담체"란 용어는 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물의 효과를 전달하거나 개선시키는 것을 돕는 물질을 의미한다. 담체 제제는 단백질(예: 사람 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지단백질(LDL) 또는 글로불린); 탄수화물(예: 덱스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린 또는 히알루론산); 또는 지질과 같은 천연 발생 물질일 수 있다. 담체 분자는 또한 합성 중합체, 예를 들면, 합성 폴리아미노산과 같은 재조합 또는 합성 분자일 수 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리-L-라이신(PLL), 폴리-L-아스파르트산 및 폴리-L-글루탐산 뿐만 아니라 이들 아미노산의 D-입체 이성체를 포함하는 중합체를 포함한다. 다른 담체는 폴리(L-락티드-co-글리콜라이드) 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(2-에틸아크릴산) 및 N-이소프로필아크릴아미드 중합체를 포함한다. 다른 유용한 담체 분자는 통상적 방법으로 동정될 수 있다.

[0183] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 배합되어 약제학적 조성물을 형성할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용되는"이란 용어는 타당한 의학적인 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제점 또는 합병증이 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용되기에 적합하고 합당한 이익/위험 비에 잘 맞는 이러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 용량 형태를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 부형제"란 어구는 환자에서 실질적으로 비독성이고 비염증성인 특성들을 갖는, 본원에 기재된 본 발명의 화합물 이외의 임의의 성분(예를 들면, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 의미한다. 부형제는, 예를 들면, 부착방지제, 향산화제, 결합제, 코팅제, 압착 보조제, 봉해제, 염료(착색제), 완화제, 유화제, 충전제(회석제), 필름 형성제 또는 코팅, 향미제, 향료, 활주제(유동 증진제), 윤활제, 보존제, 프린팅 잉크, 흡착제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제 및 수화용 물을 포함할 수 있다. 예시적 부형제는 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘(이염기성), 칼슘 스테아레이트, 크로스카멜로스, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스템인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 마그네슘 스테아레이트, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 사전젤라틴화된 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 나트륨 시트레이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 슈크로스, 탈크, 이산화티탄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 크실리톨을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 활성 폴리펩타이드 성분과 함께 에탄올, 옥수수유-모노-디-트리글리세라이드, 수소화 피마자유, DL-토코페롤, 프로필렌 글리콜, 젤라틴, 글리세롤, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함한다.

[0184] 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 활성 폴리펩타이드 성분과 함께 4-(2-하이드록시-4-메톡시벤즈아미도)부탄산(또는 미국 특허 제7,744,910B2호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 기재된 임의의 전달제)와 같은 전달제, 약제학적으로 허용되는 완충제, 봉해제, 세제, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함한다.

[0185] 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 활성 폴리펩타이드 성분과 함께 에탄올, 대두 포스포티딜콜린, 미국 특허원 제2008/0146490A1호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 기재된 바와 같이 과량의 식염수로 주사되는 글리세롤 디올레이트를 포함한다.

- [0186] 하나 이상의 폴리펩타이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 것은 수많은 상이한 방식으로 달성될 수 있다. 생체내 전달은 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 직접적으로 달성될 수 있다. 대안으로, 전달은 폴리펩타이드의 발현을 암호화하고 지시하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 간접적으로 달성될 수 있다.
- [0187] 국소 투여는 장 투과성 및 전신 노출을 회피한다. 예를 들면, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 점적체로서 또는 직접 주사에 의해 안구의 후방 구역에서 사용될 수 있다. 이들은 장에서 표적 효소에 적용될 수 있다. 이들은 피부과적 적용(예를 들면, 크립, 연고, 경피 패치)에서 국소적으로 사용될 수 있다.
- [0188] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 하나 이상의 융합생성제(fusogenic agent)를 포함하거나 이를 이용하여 제형화할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "융합생성제"란 용어는 예를 들면 pH 변화와 같은 환경의 변화에 반응성인 제제를 의미한다. 엔도솜의 pH와 접하게 되면, 융합생성제는 물리적 변화, 예를 들면, 엔도솜 막을 파괴하거나 이의 투과성을 증가시키는 삼투압 특성의 변화를 유발할 수 있다. 바람직하게는, 융합생성제는 생리학적 수준보다 낮은 pH에서 전하를 변화시키고, 예를 들면, 양성자화된다. 예를 들면, 융합생성제는 pH 4.5 내지 6.5에서 양성자화될 수 있다. 융합생성제는, 조성물이 예를 들면 엔도사이토시스를 통해 세포에 의해 흡수된 후, 폴리펩타이드를 세포의 세포질로 방출시키는 작용을 하여, 세포내 폴리펩타이드의 세포 농도를 증가시킬 수 있다.
- [0189] 일부 실시형태에서, 융합생성제는 특정된 pH 범위에 노출될 때 예를 들면 전하의 변화, 예를 들면, 양성자화될 수 있는 모이어티, 예를 들면, 아미노 그룹을 가질 수 있다. 융합생성제의 전하의 변화는 소포, 예를 들면, 세포내 소포, 예를 들면, 엔도솜의 변화, 예를 들면, 삼투압 변화를 촉발시킬 수 있다. 예를 들면, 융합생성제는 엔도솜의 pH 환경에 노출시 엔도솜 막의 다공성을 증가시키기에(바람직하게는 파열까지) 상당히 충분한 용해도 또는 삼투성 변화를 유발할 것이다.
- [0190] 융합생성제는 중합체, 바람직하게는 폴리아미노 섀, 예를 들면, 폴리에틸렌 이민(PEI)일 수 있다. PEI는 선형, 분지형, 합성 또는 천연일 수 있다. PEI는 예를 들면 알킬 치환된 PEI 또는 지질 치환된 PEI일 수 있다.
- [0191] 다른 실시형태에서, 융합생성제는 폴리히스티딘, 폴리이미다졸, 폴리피리딘, 폴리프로필렌이민, 펠리틴 또는 폴리이세탈 물질, 예를 들면, 양이온성 폴리아세탈일 수 있다. 일부 실시형태에서, 융합생성제는 알과 나선 구조를 가질 수 있다. 융합생성제는 막 파괴제, 예를 들면, 펠리틴일 수 있다. 다른 적합한 융합생성제는 당업계 숙련가들에 의해 시험되고 동정될 수 있다.
- [0192] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 하나 이상의 응축제를 포함할 수 있거나 이를 이용하여 제형화할 수 있다. 본원에 기재된 조성물의 응축제는 폴리펩타이드와 상호작용할 수 있고(예를 들면, 이를 유인하거나, 이를 유지시키거나 이에 결합할 수 있고), (a) 폴리펩타이드의 크기 또는 전하를 응축, 예를 들면, 감소시키고/시키거나 (b) 폴리펩타이드를 보호, 예를 들면 분해로부터 보호하는 작용을 할 수 있다. 응축제는 모이어티, 예를 들면, 이온성 상호작용에 의해 폴리펩타이드와 상호작용할 수 있는 하전된 모이어티를 포함할 수 있다. 응축제는 바람직하게는 하전된 중합체, 예를 들면, 다가양이온성 섀일 수 있다. 응축제는 폴리라이신(PLL), 스퍼민, 스퍼미딘, 폴리아민, 슈도펩타이드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4급 염 또는 알과 나선 펩타이드일 수 있다.
- [0193] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 바이사이클릭 폴리펩타이드일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "바이사이클릭 폴리펩타이드"란 용어는 2개의 루프를 갖는 폴리펩타이드를 의미한다. 비제한적 예로서, C5의 바이사이클릭 폴리펩타이드 저해제는 조합 라이브러리에서 생성될 수 있다. 바이사이클릭 폴리펩타이드는 루프당 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상의 아미노산을 가질 수 있다.
- [0194] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 프로드럭으로서 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "프로드럭"이란 용어는 투여 후 일정 시점에서 활성이 되는 불활성 형태로 제공되는 약물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드가 프로드럭의 형태로 제공되는 경우, 폴리펩타이드 저해 활성에 매우 중요한 아미노산은 가역적 화학 결합, 예를 들면, 에스테르 결합으로 인해 표적과 상호작용할 수 없다. 투여시, 이러한 프로드럭은, 예를 들면, 위, 혈액 및/또는 소정의 표적 조직의 세포에서의 효소적 또는 산 가수분해를 통해 이의 가역적 화학 결합이 절단될 수 있다.
- [0195] C5 저해제

[0196] 일부 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 보체 성분 C5의 수준에서 보체 활성화를 저해하며 본원에서 "C5 저해제"로서 언급된다. 일부 C5 저해제는 C5가 절단 생성물 C5a 및 C5b로 절단되는 것을 방지함으로써 작용하고, 이러한 저해제는 "C5 절단 저해제"로서 언급된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 시스템에서 C5 절단을 저해하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "시스템"은 함께 작용하는 관련 부분의 그룹을 의미한다. 이러한 시스템은 본원에서 "C5 시스템"으로서 언급되는 C5를 포함하는 시스템을 포함한다. C5 시스템은 용액, 매트릭스, 세포, 조직, 기관 및 체액(혈액을 포함하나 이들로 제한되지 않음)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, C5 시스템은 세포 시스템일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "세포 시스템"이란 용어는 하나 이상의 세포 또는 세포의 하나 이상의 성분 또는 생성물을 포함하는 시스템을 의미한다. 일부 경우에, C5 시스템은 생체내 시스템, 시험관내 시스템 및 생체의 시스템을 포함할 수 있다. 생체내 C5 시스템은 대상체를 포함하거나 대상체 내에 포함될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"란 용어는 본 발명에 따르는 화합물이 예를 들면 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적으로 투여될 수 있는 임의의 유기체를 의미한다. 전형적 대상체는 동물(예: 마우스, 래트, 토끼, 비-사람 영장류 및 사람과 같은 포유동물)을 포함한다.

[0197] 일부 경우에, 본 발명의 C5 저해제는 하기 표 1에 기재된 임의의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

표 1

본 발명의 화합물

화합물 번호	서열	서열번호
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-아자 Trp-E-Y-P-Tbg-Y-NH2	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-P-NH2	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-아자 Trp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-아자 Trp-E-Y-P-Phg-P-NH2	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH2	7
R3007	[m 크실릴(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-아자 Trp-E-Y-NH2	8
R3008	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	9
R3020	[m 크실릴(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH2	10
R3021	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	11
R3079	Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	12
R3055	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	13
R3120	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-(N-Me)N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	14
R3057	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	15
R3056	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	16
R3054	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	17
R3029	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-NH2	18
R3048	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	19
R3072	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-NH2	20
R3024	Ac-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	21
R3114	Ac-Nvl-Nvl-(N-Me)Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	22
R3050	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	23
R3025	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	24
R3061	Ac-Nvl-S-Y-E-A-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	25
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	26
R3077	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(PEG2000)NH2	27
R3030	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-NH2	28
R3062	Ac-Nvl-S-Y-E-N-A-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	29
R3066	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-A-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	30
R3011	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-	31

[0198]

	P-NH ₂	
R3070	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-A-Chg-Nvl-NH ₂	32
R3071	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-A-Nvl-NH ₂	33
R3033	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-A-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	34
R3038	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	35
R3012	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	36
R3060	Ac-Nvl-S-Y-A-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	37
R3039	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-A-NH ₂	38
R3037	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)A-H-C-Nvl-NH ₂	39
R3076	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(BODIPY-TMR-X) NH ₂	40
R3074	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Tyr(OMe)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	41
R3013	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH ₂	42
R3065	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH ₂	43
R3073	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Phe(4-F)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	44
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	45
R3091	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	46
R3078	PEG2000-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	47
R3100	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	48
R3121	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(N-Me)Phg-Nvl-NH ₂	49
R3043	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH ₂	50
R3102	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH ₂	51
R3026	Ac-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	52
R3031	[m 크실릴(2,10)]Ac-A-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	53
R3019	[m 크실릴(2,14)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-C-NH ₂	54
R3014	[m 크실릴(1,9)]Ac-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH ₂	55
R3104	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	56
R3059	Ac-Nvl-S-A-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	57
R3115	Ac-Nvl-Nvl-Y-(N-Me)E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	58
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	59
R3126	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-C-P-Phg-Tbg-NH ₂	60
R3049	[o 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	61

[0199]

R3069	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-A-P-Chg-Nvl-NH2	62
R3015	[m 크실릴(1,9)]Ac-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	63
R3068	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-A-Y-P-Chg-Nvl-NH2	64
R3105	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH2	65
R3106	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH2	66
R3111	[m 크실릴(4,10)]Ac-Nvl-T-Phg-C-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	67
R3112	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nle-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	68
R3113	[m 크실릴(3,11)]Ac-Y-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	69
R3134	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-(3-Cl-Phe)-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	70
R3018	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-C-P-Phg-Nvl-NH2	71
R3027	Ac-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	72
R3028	Ac-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	73
R3032	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-A-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	74
R3058	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Chg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	75
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	76
R3117	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-(N-Me)Y-P-Chg-Nvl-NH2	77
R3022	Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	78
R3016	[m 크실릴(1,9)]Ac-C-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	79
R3089	[m 크실릴(2,10)]Ac-Chg-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	80
R3083	[m 크실릴(2,10)]Ac-V-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	81
R3087	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-(2-OMe)Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	82
R3103	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	83
R3135	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-(D-Ala)-C-Nvl-NH2	84
R3034	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	85
R3035	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-A-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	86
R3036	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-A-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	87
R3044	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH2	88
R3080	[m 크실릴(2,9)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-C-Nvl-NH2	89

[0200]

R3085	[m 크실릴(2,10)]헵타노일-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	90
R3086	[m 크실릴(5,13)]Ac-Nvl-S-Y-E-C-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-C-Nvl-NH2	91
R3092	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	92
R3095	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-(호모)F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	93
R3096	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-Aib-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	94
R3122	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Tiq-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	95
R3075	[m 크실릴(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-G-C-NH2	96
R3107	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH2	97
R3108	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH2	98
R3127	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-C-P-Phg-Tbg-NH2	99
R3133	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-(D-Ala)-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	100
R3009	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-아자 Trp-E-C-Nvl-P-Nvl-NH2	101
R3010	[m 크실릴(2,13)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-아자 Trp-E-Nvl-Nvl-P-C-NH2	102
R3017	[m 크실릴(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	103
R3023	Ac-Y-P-Y-C-Phg-아자 Trp-Tbg-E-Nvl-N-Y-Nvl-E-NH2	104
R3040	[사이클로(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl	105
R3042	[사이클로(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	106
R3045	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH2	107
R3046	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH2	108
R3047	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH2	109
R3051	[m 크실릴(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)G-C-NH2	110
R3052	[m 크실릴(2,9)]Nvl-C-Y-Tbg-Phg-N-(N-Me)G-L-C-Phg-(N-Me)A-NH2	111
R3053	[m 크실릴-바이 사이클로]Nvl-C-C-N-Tbg-Phg-C-Tbg-(N-Me)S-C-Tbg-NH2	112
R3063	Ac-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-NH2	113
R3064	Ac-Y-아자 Trp-E-Y-P-NH2	114
R3081	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-(N-Me)E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	115
R3082	[m 크실릴(1,9)]헵타노일-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	116

[0201]

R3084	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-S-A-C-Nvl-NH2	117
R3088	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	118
R3090	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-F-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	119
R3093	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-(D-Chg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	120
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	121
R3097	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-D-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	122
R3098	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-Q-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	123
R3099	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-N-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	124
R3101	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-G-C-Nvl-NH2	125
R3109	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me-W)-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	126
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	128
R3123	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-(D-Glu)-Y-P-Phg-Nvl-NH2	129
R3124	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH2	130
R3125	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH2	131
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	132
R3129	[m 크실릴(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	133
R3130	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-(N-Me)Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	134
R3131	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	135
R3132	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	136
R3136	[m 크실릴(2,10)]헵타노일-Nvl-C-(D-Phg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	137
R3137	[m 크실릴(1,9)]헵타노일-C-(D-Phg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	138
R3138	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	139
R3139	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	140
R3140	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-Y-P-NH2	141
R3141	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-P-NH2	142
R3142	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-아자 Trp-E-Y-P-NH2	143
R3143	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-NH2	144
R3144	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	145
R3145	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	146
R3146	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	147

[0202]

R3147	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-프로파길-Gly-NH2	148
R3148	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	149
R3149	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	150
R3150	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	151
R3151	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	152
R3152	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	153
R3153	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	154
R3154	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	155
R3155	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	156
R3156	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	157
R3157	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	158
R3158	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	159
R3159	[m 크실릴(1,6)](des-아미노)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	160
R3160	[m 크실릴(1,6)](des-아미노)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	161
R3161	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-K-NH2	162
R3162	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-K-NH2	163
R3163	[사이클로(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	164
R3164	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)-NH2	165
R3165	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C10)-NH2	166
R3166	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C8)-NH2	167
R3167	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(알파-메틸)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	168
R3168	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Asp(T)-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	169
R3169	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	170
R3170	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-K	171

[0203]

R3171	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)	172
R3172	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	173
R3173	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	174
R3174	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-Asp(T)-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	175
R3175	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-B20	176
R3176	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	177
R3177	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-W-P-Chg-Nvl	178
R3178	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-(호모)Phe-P-Chg-Nvl	179
R3179	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-(m-Cl-호모)Phe-P-Chg-Nvl	180
R3180	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-2Nal-P-Chg-Nvl	181
R3181	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-(3-아미노메틸)Phe-E-Y-P-Chg-Nvl	182
R3182	[사이클로-트리아졸릴(1,6)]Ac-X02-V-E-R-F-X31-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	183
R3183	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	184
R3184	[사이클로-티오알킬(1,5)]V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	185
R3185	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Cle-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	186
R3186	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(Ac-Pyran)-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	187
R3187	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-(3-아미노메틸)Phe-P-Chg-Nvl	188
R3188	[사이클로-올레핀(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	189
R3189	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C16)	190
R3190	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-B20	191
R3191	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-K	192
R3192	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-K-NH2	193
R3193	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-	194

[0204]

	Chg-B28	
R3194	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)-NH2	195
R3195	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	196
R3196	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K	197
R3197	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K14	198
R3198	[사이클로(1,6)](des 아미노)C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	199
R3199	[사이클로(1,6)](des 아미노)C-(D-Ala)-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	200
R3200	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Aib-(Lys-C16)	201
R3201	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	211

[0205]

[0206]

C5 시스템에서, C5 및 기타 시스템 성분은 용액 중에 있을 수 있거나 검정 웰에서와 같이 고정될 수 있다. C5 시스템은 일부 경우에 막공격 복합체(MAC)를 형성하기 위해 필수적인 모든 성분들을 포함하는 보체의 기타 성분을 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 사람 대상체에서 C5 절단을 저해하는데 사용될 수 있다. 이러한 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 다양한 보체-관련 장애 및/또는 질환 뿐만 아니라 동반되는 염증성 병태를 치료하는데 있어서 용도를 찾을 수 있다. 특정 C5 저해제는 당업계에 공지되어 있고 미국 특허 제7,348,401호 및 제6,355,245호(이들 둘 다는 이의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다)에 교시되어 있다.

- [0207] C5 절단은 단백질분해 생성물 C5a 및 C5b를 생성한다. 절단되어 이러한 생성물들을 생성하는 C5의 절단 부위는 본원에서 C5a-C5b 절단 부위로서 언급된다. C5b는 막공격 복합체(MAC)의 형성에 기여하지만, C5a는 면역계 및 염증 반응을 자극한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 C5의 절단을 방지하고 따라서 화학주성 및 염증 세포(예를 들면, 대식세포, 비만세포, 호중구 및 혈소판)의 활성화, 내피 세포 증식 및 부종을 포함하나 이들로 제한되지 않는 염증 이벤트의 억제를 통해 염증의 치료에서 유용할 수 있다.
- [0208] C3, C4 및 C5를 포함하나 이들로 제한되지 않는 보체계의 많은 성분들은 다수의 활성 성분들로의 절단의 표적이 될때까지 이들의 고유 상태에서 기능적으로 불활성이다. C3 또는 C4의 절단은 내부 티오에스테르 도메인을 노출시키는 입체구조적 변화를 유발한다. 도메인 내에서, 시스테인과 글루타민 잔기 측쇄 간의 내부 티오에스테르 연결은 세포 표면 및/또는 생물학적 분자에 결합하는 C3 및 C4의 능력을 부여하는 화학적으로 불안정한 결합이다. C3 및 C4의 절단은 또한 C5 컨버타제의 성분들 C3bC4bC2a 또는 (C3b)2Bb를 제공한다[참조: Law, S.K., et al. (1997). *Protein Science*. 6:263-274; van den Elsen, J.M.H., (2002). *J. Mol. Biol.*322:1103-1115; 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다].
- [0209] C5의 다수의 도메인 구조는 C3 및 C4와 유사하다. C5 컨버타제는 C5를 성분 C5a 및 C5b로 절단한다. C5의 절단은 C5를 C6에 결합시키는데 있어 역할을 하는 C5b 티오에스테르-유사 도메인을 노출시키는 입체구조적 변화를 유발하고 이어서 C7 및 C8과 상호작용하여 촉매적 MAC를 형성한다. C5의 도메인 구조는 보체의 프로세싱 및 하류 활성화에 매우 중요한 조절 특징부를 포함한다[참조: Fredslund, F. et al. (2008). *Nature*. 9:753-760; Hadders, M.A. et al. (2012). *Cell Reports*. 1:200-207].
- [0210] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 C5에 결합하여 C5의 C5a 및 C5b 절단 생성물로의 절단을 방지할 수 있다.
- [0211] 최근에, 트롬빈이 말단 보체 활성화 경로를 뒷받침하는, 이전에는 동정되지 않은 C5 생성물을 생성한다는 발견 [참조: Krisinger, et al., (2014). *Blood*. 120(8):1717-1725]에 기초하여 보체 활성화에 대한 새로운 패러다임이 제안되었다.
- [0212] 트롬빈은 유기체가 손상에 반응하여 출혈을 제한하고 혈관 무결성(integrity)을 회복하고 치유를 촉진할 수 있도록 하는 제2의 순환 기반 과정인 응혈 캐스케이드에서 작용을 한다. 혈관 손상 이후, 조직 인자는 순환에 노출되어 단백질분해 반응의 캐스케이드를 개시하고 이는 피브리노겐을 피브린 응괴로 전환시키는 중심 응혈 효소 트롬빈의 생성을 유도한다.
- [0213] 역사적으로, 보체 활성화 경로는 응혈 캐스케이드와 별도로 검토되었지만, 이들 두 시스템의 상호작용은 다시 새로이 고려할 가치가 있다. 응혈 및 보체는 공통의 병리생리학적 자극에 반응하여 중복된 시공간적 방식으로 대등하게 활성화되어 항상성을 유지시키고, 예를 들면 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 관상 심장 질환, 당뇨병, 허혈-재관류 손상, 외상, 발작성 야간 혈색소뇨증, 노인성(age-related) 황반변성 및 비정형 용혈 요독 증후군에 의해 입증되는 바와 같이, 선천적 면역 및 응혈 반응의 점검되지 않은 활성화가 있을 때 질환이 발생한다. 사실상, 보체 저해제의 도입은 일부 장애들과 연관된 염증 및 혈전성 교란을 동시에 치료하는 것으로 밝혀졌다.
- [0214] 상기 주지된 바와 같이, 보체계는 모두 중심 보체 성분 C3의 단백질분해적 활성화로 수렴하는 3가지 주요 경로를 통해서 활성화된다. 이후, C5 컨버타제의 형성은 아르기닌 751(R751)에서 C5 절단을 초래하여 화학주성 및 아나필락시스독성 C5a 단편을 방출시키고 C5b를 생성시킨다. C5b는 손상된 세포 및 병원체를 파괴시키는 책임을 지고 있는 C5 의존적 용해성 막공격 복합체(MAC; C5b-9로서도 공지됨)의 조립을 위한 개시 인자이다.
- [0215] 보체와 응혈 간의 몇몇 분자적 연관성이 동정되었다. 새로운 보체 활성화 경로로서 기재된 것 중에서 가장 중요한 것은, 트롬빈이 주로 R751에서 C5를 절단하여 C3의 부재하에서도 C5a를 방출함으로써 보체의 활성화를 직접적으로 촉진할 수 있는 것으로 밝혀졌다는 점이다[참조: Huber-Lang, et al., 2006. *Nature Med.* 12(6):682-687]. 그러나, 이러한 연구들은 트롬빈과 진짜 C5 컨버타제를 비교하지 않았고 오직 제한된 생화학적 분석만이 수행되었다; 따라서, 경로의 생리학적 관련성이 평가될 수 없었다.
- [0216] 정제된 혈장 기반 시스템을 사용하여, C5에 미치는 트롬빈과 C5 컨버타제의 효과를 아나필락시스독성 C5a의 방출 및 MAC의 성분인 C5b의 생성을 측정하여 평가하였다. 트롬빈이 R751에서는 C5를 불량하게 절단하여 최소의 C5a 및 C5b를 수득하지만 새로이 동정된, 고도로 보존된 R947 부위에서는 C5를 효과적으로 절단하여, 이전에 기재되지 않은 중간체 C5_f 및 C5b_f를 생성시킨다는 것이 발견되었다. 혈장의 조직 인자-유도성 응고는, R751이 아닌, 이러한 새로운 R947 부위에 상응하는 트롬빈-민감성 부위에서 C5의 단백질분해를 유도하였다. 트롬빈과 C5

컨버타제로 C5를 공동 처리하면 C5a 및 C5b_T가 생성되었고, 후자는 C5b-9보다 현저하게 더 용해 활성인 C5b_T-9 막공격 복합체를 형성한다. 따라서, 두 효소에 의한 협동적 단백질분해를 통해 생성되는, 이전에는 동정되지 않은 C5 생성물의 형성을 통해 보다 활성인 MAC의 형성을 개시하는데 있어 트롬빈이 C5 컨버타제와의 변치않는 결정적 파트너라는, 보체 활성화에 대한 새로운 패러다임이 제안되었다. 이러한 발견들은 많은 질환에서 발생하는 응혈 활성화의 맥락에서 선천적 면역의 조절에 대한 새로운 통찰력을 제공한다[참조: Krisinger, et al., (2014). Blood. 120(8):1717-1725].

- [0217] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 트롬빈-유도성 보체 활성화를 저해할 수 있다. 따라서, 이러한 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 트롬빈-유도성 보체 활성화로부터 초래된 용혈을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0218] 보체와 응혈 경로 간의 분자적 연관성의 발견을 고려하면, 보체는 응혈 및/또는 염증 캐스케이드의 추가의 성분들에 의해 활성화될 수 있는 것으로 사료된다. 예를 들면, 다소 상이한 기질 특이성을 갖는 기타 세린 프로테아제는 유사한 방식으로 작용할 수 있다. 후버-랭(Huber-Lang) 등(2006)은 트롬빈이 공유한 C3와 함께 인큐베이팅될 때 C5 뿐만 아니라 시험관내-생성된 C3a를 절단한다는 것을 보여주었다[참조: Huber-Lang, et al., 2006. Nature Med. 12(6):682-687; 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 유사하게, FXa, FXIa 및 플라스민과 같은 응혈 경로의 다른 성분들도 C5 및 C3 둘 다를 절단하는 것으로 밝혀졌다.
- [0219] 구체적으로, 트롬빈 활성화를 통해 관찰된 기작과 유사한 기작에서, 플라스민, FXa, FIXa 및 FXIa는 C5를 절단하여 C5a 및 C5b를 생성할 수 있다는 것이 관찰되었다[참조: Amara, et al., (2010). J. Immunol. 185:5628-5636; Amara, et al., (2008) "Interaction Between the Coagulation and Complement Sytem" in Current Topics in Complement II, J.D. Lambris (ed.), pp. 71-79]. 생성된 아나필락시스독소는 각각 호중구 및 HMC-1 세포의 용량-의존적 화학주성 반응에 의해 나타난 바와 같이 생물학적 활성인 것으로 밝혀졌다. 플라스민-유도성 절단 활성은 세린 프로테아제 저해제 아프로티닌 및 류펩틴에 의해 용량-의존적으로 차단될 수 있다. 이러한 조사결과들은 응혈계에 속하는 각종 세린 프로테아제가 확립된 경로와 독립적으로 보체 캐스케이드를 활성화시킬 수 있음을 제시한다. 게다가, (면역블롯팅 및 ELISA에 의해 검출되는 바와 같이) 둘 다 염증 반응에 결정적으로 관여하는 것으로 공지되어 있는 기능적 C5a 및 C3a가 생성된다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 플라스민, FXa, FIXa, FXIa 및 응혈 경로의 기타 프로테아제에 의한 C5 활성화를 저해할 수 있다.
- [0221] 염증 과정 동안 호중구 및 대식세포에 의해 분비되는 효소인 사람 백혈구 엘라스타제(HLE)는 오랫동안 C5로부터 화학주성 C5a-유사 단편을 또한 방출시키는 것으로 공지되었다. 그러나, HLE가 보체 컨버타제에 노출된 후 통상적으로 C5를 C5a 및 C5b로 절단하는 절단 부위에서 펩타이드 결합을 절단하지 않으므로, 이러한 C5a-유사 단편은 C5a와 동일하지 않다. 오히려, HLE에 의한 보체 C5 절단은 MAC 형성에 참여할 수 있는 기능적 활성 C5b-유사 분자를 생성하는 것으로 또한 밝혀졌다[참조: Vogt, (1999). Immunobiology. 201:470-477].
- [0222] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 HLE 및 염증 캐스케이드의 기타 프로테아제에 의한 C5 활성화를 저해할 수 있다.
- [0223] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은, C5 절단이 질환, 장애 및/또는 병태의 진행을 유도하는 질환, 장애 및/또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 이러한 질환, 장애 및/또는 병태는 면역 및 자가면역, 신경계, 심혈관, 폐 및 안구 질환, 장애 및/또는 병태를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 면역 및 자가면역 질환 및/또는 장애는 급성 과중성 뇌척수염(Acute Disseminated Encephalomyelitis; ADEM), 급성 괴사성 출혈성 백질뇌염, 애디슨병(Addison's disease), 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 기관 이식 후 급성 항체-매개 거부, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군(Antiphospholipid syndrome; APS), 자가면역 혈관부종, 자가면역 재생 불량성 빈혈, 자가면역 자율 신경 실조증, 자가면역 간염, 자가면역 고지혈증, 자가면역 면역결핍, 자가면역 내이 질환(Autoimmune inner eardisease; AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 혈소판 감소성 자반증(Autoimmune thrombocytopenic purpura; ATP), 자가면역 갑상선 질환, 자가면역 두드러기, 축삭 및 뉴런 신경병증, 세균성 패혈증 및 패혈성 쇼크, 발로병(Balo disease), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창, 심근병증, 캐슬만병(Castleman disease), 셀리악병(Celiac disease), 샤가스병(Chagas disease), 만성 피로 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염(Chronic recurrent multifocal osteomyelitis; CRMO), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 반흔성 유사천포창/양성 점막성 유사천포창, 크론병(Crohn's disease), 코간 증후군(Cogan's syndrome), 한랭 응집소병, 선천성 심차단, 콕사키성(Coxsackie) 심근염,

CREST 질환, 본태성 혼합 한랭 글로불린혈증, 탈수초 신경병증, 포진성 피부염, 피부근염, 데빅병(Devic's disease)(시신경 척수염), I형 당뇨병, 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군(Dressler's syndrome), 자궁내막증, 호산구성 식도염, 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 실험적 알레르기성 뇌척수염, 에반스 증후군(Evans syndrome), 섬유근육통, 섬유성 폐포염, 거대 세포 동맥염(측두 동맥염), 사구체신염, 굿파스튜어 증후군(Goodpasture's syndrome), 육아종 다발혈관염(Granulomatosis with Polyangiitis; GPA)(베게너 그레이브스병 참조), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 뇌척수염(Hashimoto's encephalitis), 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈(비정형 용혈 요독 증후군 및 혈장 치료요법-내성 비정형 용혈 요독 증후군을 포함), 헨노크-셴라인 자반증(Henoch-Schonlein purpura), 임신성 포진, 저감마글로불린혈증, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), IgA 신장병증, IgG4-관련 경화성 질환, 면역조절 지단백질, 봉입체 근염, 인슐린 의존성 당뇨병(I형), 간질성 방광염, 소아 관절염, 소아 당뇨병, 가와사키 증후군(Kawasaki syndrome), 램버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 거대혈관 혈관병증, 백혈구과괴 혈관염, 편평 태선, 경화성 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환(Linear IgA disease; LAD), 루푸스(SLE), 라임병, 메니에르병(Meniere's disease), 현미경적 다발성 혈관염, 혼합성 결합 조직 질환(Mixed connective tissue disease; MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무카-하베르만 병(Mucha-Habermann disease), 다발성 내분비 종양 증후군, 다발성 경화증, 다초점 운동 신경병증, 근염, 중증 근無力증, 발작수면, 시신경 척수염(데빅병), 호중구 감소증, 안반혼성 유사천포창, 시신경염, 골관절염, 재발성 류마티즘, PANDAS(연쇄상구균과 연관된 소아 자가면역 신경정신 장애(Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus)), 부종양성 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 패리 롬버그 증후군(Parry Romberg syndrome), 파르소니지-터너 증후군(Parsonnage-Turner syndrome), 평면 부염(주변포도막염), 천포창, 말초 신경병증, 정맥 주위성 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발성 동맥염, 제I형, 제II형 및 제III형 자가면역 다선 증후군, 다발성 내분비병증, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 심근경색 후 증후군, 심낭막 절개술 후 증후군, 프로게스테론 피부염, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 건선, 건선 관절염, 특발성 폐 섬유증, 괴저성 농피증, 순수 적혈구 무형성증, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 반응성 관절염, 반사 교감 신경 이영양증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 재발성 다발성 연골염, 하지 불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 공막염, 경피증, 쉬가-독소 생산 에스케리키아 콜라이 용혈 요독 증후군(Shiga-Toxin producing Escherichia Coli Hemolytic-Uremic Syndrome; STEC-HUS), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 소형 혈관 혈관병증, 정자 및 고환 자가면역, 강직 사람 증후군, 아급성 세균성 심내막염(Subacute bacterial endocarditis; SBE), 수작증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염, 타카야스 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판감소자반증(TTP), 톨로사-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome), 횡단성 척수염, 관상 자가면역 장애(Tubular autoimmune disorder), 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직 질환(Undifferentiated connective tissue disease; UCTD), 포도막염, 혈관염, 수포성 피부병, 백반증 및 베게너 육아종증(육아종 다발혈관염(GPA)로서도 공지됨)을 포함할 수 있으나 이들로 제한되지 않는다. 신경계 질환, 장애 및/또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이소체 치매 및 다발성 경화증을 포함할 수 있으나 이들로 제한되지 않는다. 심혈관 질환, 장애 및/또는 병태는 죽상동맥경화증, 심근경색, 뇌졸중, 혈관염, 외상 및 심혈관 중재술(심장 우회로 수술, 동맥 이식 및 혈관성형술을 포함하나 이들로 제한되지 않음)로 인해 발생하는 병태를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 폐 질환, 장애 및/또는 병태는 천식, 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 성인 호흡곤란 증후군을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 안구 관련 적용분야는 노인성 황반변성 및 알레르기성 및 거대유두 결막염, 베체트병, 맥락막 염증, 안구내 수술과 관련된 합병증, 각막 이식 거부, 각막 궤양, 사이토메갈로바이러스 망막염, 건성안 증후군, 안구내염, 플크병(Fuch's disease), 녹내장, 면역 복합체 혈관염, 염증성 결막염, 허혈성 망막 질환, 각막염, 황반부종, 안구 기생충 감염/이동, 망막색소변성증, 공막염, 스타르카르트병, 망막하 섬유증, 포도막염, 유리체망막 염증 및 보그트 고양이 하라다병을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0224] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 C5에 대한 항체의 결합을 방지하는 C5 유전자의 돌연변이로 인해 ECULIZUMAB[®] 치료요법과 같은 모노클로날 항체 요법에 대해 불량한 반응을 나타내는 PNH 환자의 치료에서 특히 유용할 수 있다[참조: Nishimura, J-I. (2012). 54th ASH Annual Meeting, Abstract 3197].

[0225] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 예를 들면, 감염이 있는 대상체에서 감염성 질환, 장애 및/또는 병태의 치료에서 유용할 수 있다. 일부 바람직한 실시형태에서, 대상체는 감염을 앓고 패혈증 또는 패혈성 증후군이 발생할 위험이 있다. 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 패혈증의 치료에서 특히 유용하다.

- [0226] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 또한 보체 저해가 요망되는 임상 절차의 결과를 개선시키기 위해 투여될 수 있다. 이러한 절차는 이식(grafting), 이식술(transplantation), 삽입(implantation), 카테터삽입(catheterization), 삽관(intubation) 등을 포함할 수 있으나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 이러한 절차에서 사용되는 장치, 재료 및/또는 생체재료를 코팅하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 튜브의 내표면은 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물로 코팅되어, 생체내 또는 생체외에서, 예를 들면, 체외순환 선팅(extracorporeal shunting), 예를 들면, 투석 및 심장 우회로술에서 이 튜브를 통과하는 체액 내의 보체 활성화를 방지한다.
- [0227] 사용 방법
- [0228] 치료 징후
- [0229] 본 발명은 특히 장애, 병태 또는 질환의 치료를 위한 폴리펩타이드(예: 펩티도미메틱 및 사이클릭 폴리펩타이드) 및 적어도 하나의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)을 앓는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. PNH를 앓는 대상체는 조혈 줄기세포상의 보체 조절 단백질 CD55 및 CD59의 기능적 버전을 합성할 수 없다. 이는 보체 매개성 용혈 및 각종 하류 합병증을 초래한다. 다른 보체 관련 장애 및 질환은 자가면역 질환 및 장애, 신경계 질환 및 장애, 혈액 질환 및 장애 및 감염성 질환 및 장애를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 실험상 증거는 많은 보체 관련 장애들이 보체 활성의 저해를 통해 완화된다는 것을 제시한다.
- [0230] 다분화능 조혈 줄기세포로부터 기원하는 포스파티딜이노시톨 글리칸 앵커 생합성 클래스 A(PIG-A) 유전자에서의 획득 돌연변이는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)로서 공지된 희귀 질환을 야기한다[참조: Pu, J.J. et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. Clin Transl Sci. 2011 Jun;4(3):219-24]. PNH는 골수 장애, 용혈 빈혈 및 혈전증을 특징으로 한다. PIG-A 유전자 생성물은 단백질을 원형질막에 테더링하는데 사용되는 당지질 앵커인 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI)의 생산을 위해 필수적이다. 2가지 보체-조절성 단백질인 CD55 및 CD59는 GPI의 부재하에서는 비기능적이 된다. 이는 이들 세포의 보체 매개성 파괴를 초래한다. 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물은 PNH의 치료에서 특히 유용하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료하다", "치료" 등은 병리학적 과정의 완화 또는 경감을 의미한다. 본 발명의 범주에서, 하기에서 언급되는 다른 병태들의 어느 것이라도 관련되는 한, "치료하다", "치료" 등의 용어들은 이러한 병태와 연관된 적어도 하나의 증상을 경감 또는 완화시키거나 이러한 병태의 진행 또는 예상되는 진행을 둔화 또는 역전시키는 것, 예를 들면, 악성종양 또는 암의 진행을 둔화시키거나 감염성 유기체의 청소율을 증가시켜 감염에 의해 유발되는 증상, 예를 들면, 간염바이러스 감염에 의해 유발되는 간염을 완화/감소시키거나, (감소된 수혈 필요성 또는 증가된 적혈구용적율 또는 헤모글로빈 수준으로 측정되는 바와 같은) 발작성 야간 혈색소뇨증으로 인해 초래되는 적혈구 파괴를 감소시키는 것을 의미한다.
- [0231] 질환 마커 또는 증상의 맥락에서 "저하" 또는 "감소"란, 이러한 수준의 통계학적으로 유의적인 감소를 의미한다. 감소는, 예를 들면, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 그 이상일 수 있고 바람직하게는 이러한 장애가 없는 개체에 대해 표준인 범위내에 있는 것으로서 인정되는 수준까지이다.
- [0232] 질환 마커 또는 증상의 맥락에서 "증가" 또는 "상승"이란, 이러한 수준의 통계학적으로 유의적인 상승을 의미한다. 증가는, 예를 들면, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 그 이상일 수 있고 바람직하게는 이러한 장애가 없는 개체에 대해 표준인 범위내에 있는 것으로서 인정되는 수준까지이다.
- [0233] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료학적 유효량" 및 "예방학적 유효량"은 병리학적 과정 또는 하나 이상의 병리 과정의 하나의 명시적 증상의 치료, 예방 또는 관리에서 치료 이점을 제공하는 양을 의미한다. 치료학적으로 효과적인 구체적 양은 통상의 진료의가 용이하게 결정할 수 있고, 예를 들면, 병리 과정의 유형, 환자의 병력 및 연령, 병리 과정의 병기 및 병리 과정을 저해하는 다른 제제의 투여와 같은 당업계에 공지된 인자에 따라 달라질 수 있다.
- [0234] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에 사용된 "약제학적 조성물"은 약리학적 유효량의 폴리펩타이드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "약리학적 유효량", "치료학적 유효량" 또는 간단하게 "유효량"은 의도된 약리학적, 치료학적 또는 예방학적 결과를 산출하는데 효과적인 폴리펩타이드의 양을 의미한다. 예를 들면, 질환 또는 장애와 연관된 측정가능한 매개변수의 적어도 10% 변경(증가 또는 감소)이 있을 때 소정의 임상 치료가 효과적인 것으로 간주되는 경우, 해당 질환 또는 장애의 치료를 위한 약물의 치료학적 유효량은 해당 매개변수의 적어도 10% 변경을 일으키는데 필요한 양이다. 예를 들면, 폴리펩타이드의 치

료학적 유효량은 표적의 이의 천연 결합 파트너에 대한 결합을 적어도 10% 변경시키는 것일 수 있다.

[0235] "약제학적으로 허용되는 담체"란 용어는 치료제의 투여를 위한 담체를 의미한다. 이러한 담체는 염수, 완충 염수, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 조합을 포함하나 이들로 제한되지는 않는다. 상기 용어는 구체적으로는 세포배양 배지를 배제한다. 경구 투여되는 약물의 경우에, 약제학적으로 허용되는 담체는 불활성 희석제, 봉해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하나 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 불활성 희석제는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘 및 락토스를 포함하며, 옥수수 전분 및 알긴산이 적합한 봉해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있으며, 윤활제는 존재하는 경우에는 일반적으로 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 것이다. 바람직한 경우에, 정제를 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 코팅하여 위장관에서의 흡수를 지연시킬 수 있다. 약물 제형에 포함되는 제제는 이하 추가로 기재한다.

[0236] 질환의 치료 또는 개선의 효능은 예를 들면, 질환 진행, 질환 회복, 증상 중증도, 삶의 질, 치료 효과 지속에 필요한 의학의 용량, 질환 마커의 수준 또는 치료중이거나 예방의 표적이 되는 소정의 질환에 적절한 임의의 다른 측정가능한 매개변수를 측정함으로써 평가될 수 있다. 이러한 매개변수들 중 어느 하나 또는 매개변수들의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업계의 숙련가들의 능력 내에 있다. 폴리펩타이드 또는 이의 약제학적 조성물의 투여와 관련하여, 질환 또는 장애에 "대하여 효과적인"은 임상적으로 적절한 방식으로 투여하게 되면 증상의 개선, 치유, 질환 로드 감소, 종양과 또는 세포 개수의 감소, 생명의 연장, 삶의 질의 개선, 수혈 필요성의 감소 또는 특정한 질환 또는 장애 유형의 치료에 익숙한 의사에 의해 일반적으로 긍정적이라고 인정되는 다른 효과와 같은, 환자의 적어도 일부분에 대해 유리한 효과가 초래된다는 것을 나타낸다.

[0237] 치료 또는 예방 효과는 질환 상태의 하나 이상의 매개변수들에 있어서 통계학적으로 유의적인 개선이 있는 경우이거나, 달리 예상되는 증상을 악화시키거나 발병시키지 않는 것에 의해 명백해진다. 일례로서, 질환의 측정가능한 매개변수의 적어도 10% 및 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상의 바람직한 변화는 효과적인 치료의 지표가 될 수 있다. 소정의 폴리펩타이드 약물 또는 이 약물의 제형에 대한 효능은 당업계에 공지된 바와 같은 소정의 질환에 대한 실험 동물 모델을 이용하여 판단할 수도 있다. 실험 동물 모델을 이용하는 경우, 치료의 효능은 마커 또는 증상의 통계학적으로 유의적인 조절이 관찰되는 경우에 입증된다.

[0238] 폴리펩타이드 및 추가 치료제는 동일한 조성물로서 함께, 예를 들면, 비경구로 투여될 수 있거나, 추가의 치료제는 개별적 조성물의 부분으로서 또는 본원에 기재된 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0239] **염증 징후**

[0240] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 염증과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태가 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 염증은 보체계의 단백질분해성 캐스케이드 동안에 상향조절될 수 있다. 염증이 유리한 효과를 가질 수 있다해도, 과도한 염증은 다양한 병리상태를 초래할 수 있다[참조: Markiewski et al. 2007. Am J Pathol. 17: 715-27]. 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성화와 연관된 염증을 감소시키거나 제거하는데 사용될 수 있다.

[0241] **비감염성 염증(sterile inflammation)**

[0242] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 비감염성 염증의 발생을 치료, 예방 또는 지연시키는데 사용될 수 있다. 비감염성 염증은 감염 이외의 자극에 반응하여 일어나는 염증이다. 비감염성 염증은 물리적, 화학적 또는 대사적 유해자극에 의해 유발되는 계통 스트레스, 저산소 스트레스, 영양소 스트레스 또는 세포질세망 스트레스에 대한 공통의 반응일 수 있다. 비감염성 염증은 허혈-유도성 손상, 류마티스 관절염, 급성 폐 손상, 약물 유도성 간 손상, 염증성 장 질환 및/또는 기타 질환, 장애 또는 병태와 같으나 이들로 제한되지 않는 많은 질환들의 발병기전에 기여할 수 있다. 비감염성 염증의 기작 및 비감염성 염증의 증상들의 치료, 예방 및/또는 지연을 위한 방법 및 조성물은 문헌[참조: Rubartelli et al., Frontiers in Immunology, 2013, 4:398-99, Rock et al., Annu Rev Immunol. 2010, 28:321-342] 또는 미국 특허 제8,101,586호에 교시된 임의의 것들을 포함할 수 있으며, 상기 문헌들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0243] **전신 염증 반응(SIRS) 및 패혈증**

[0244] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 전신 염증 반응 증후군(SIRS)을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. SIRS는 전신에서 발생하는 염증이다. SIRS가 감염에 의해 유발되는 경우, 이는 패혈증으로서 언급된다. SIRS는 외상, 손상, 화상, 허혈, 출혈 및/또는 기타 병태와 같은 비감염성 이벤트에 의해 유발될 수

도 있다. 패혈증 및 SIRS 동안, 보체 활성화는 대상체에서 다발성 장기 부전(multi organ failure; MOF)을 유발할 수 있는 보체 활성화 생성물의 과도한 생성을 유도한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 SIRS, 패혈증 및/또는 MOF의 예방 및 치료를 위해 보체 활성화를 제어하고/하거나 이의 균형을 맞추는데 사용될 수 있다. SIRS 및 패혈증을 치료하기 위해 보체 저해제를 적용하는 방법은 문헌[참조: Rittirsch et al., Clin Dev Immunol, 2012, 962927], 미국 공보 제US2013/0053302호 또는 미국 특허 제8,329,169호에 교시된 것들을 포함할 수 있으며, 상기 문헌들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0245] 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)

[0246] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)의 발생을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. ARDS는 폐의 만연한 염증이며 외상, 감염(예: 패혈증), 중증 폐렴 및/또는 유해 물질의 흡입에 의해 유발될 수 있다. ARDS는 전형적으로 생명에 위협적인 심각한 합병증이다. 연구들은 호중구가 손상된 폐포 및 폐의 간질 조직 내의 다형핵 세포의 축적에 영향을 줌으로서 ARDS의 발생에 기여할 수 있음을 제시한다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 폐포 호중구에서의 조직 인자 생산을 감소 및/또는 방지하기 위해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 추가로 일부 경우에 국제 공보 제W02009/014633호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 방법에 따라서 ARDS의 치료, 예방 및/또는 지연을 위해 사용될 수 있다.

[0247] 치주염

[0248] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 치주염 및/또는 연관된 병태의 발생을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 치주염은 치아를 지지하고 둘러싸고 있는 치주 조직의 파괴를 초래하는 만연한 만성 염증이다. 해당 병태는 또한 치조골 손실(치아를 지지하는 뼈)을 수반한다. 치주염은 구강 위생 부족으로 인해 발생할 수 있으며 치태로서도 공지된 잇몸선의 세균 축적으로 이어진다. 당뇨병 또는 영양실조와 같은 특정 건강 상태 및/또는 흡연과 같은 습관은 치주염 위험을 증가시킬 수 있다. 치주염은 뇌졸중, 심근 경색, 죽상동맥경화증, 당뇨병, 골다공증, 조기 진통 뿐만 아니라 기타 건강 문제의 위험을 증가시킬 수 있다. 연구들은 치주염과 국소 보체 활성화 간의 상관관계를 입증한다. 치주 세균은 보체 캐스케이드의 특정 성분을 저해하거나 활성화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 치주염 및 관련된 질환 및 병태를 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 보체 활성화 저해제 및 치료 방법은 하지센갈리스(Hajishengallis)에 의해 문헌[참조: Biochem Pharmacol. 2010, 15; 80(12): 1]에 및 램 램브리스(Lambris)에 의해 미국 공보 제US2013/0344082호에 교시된 임의의 방법을 포함할 수 있으며, 상기 문헌들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0249] 상처 및 손상

[0250] 본 발명의 화합물 및 조성물은 상이한 유형의 상처 및/또는 손상을 치료하고/하거나 이의 치유를 촉진하는데 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "손상"이란 용어는 전형적으로 물리적 외상을 의미하지만, 국소 감염 또는 질환 진행을 포함할 수 있다. 손상은 신체 부분 및/또는 기관에 영향을 주는 외부 이벤트에 의해 유발되는 피해, 손해 또는 파괴를 특징으로 할 수 있다. 상처는 절단, 구타, 화상 및/또는 피부 찢어짐 또는 손상을 남기는 피부에 대한 기타 충격과 연관된다. 상처 및 손상은 흔히 급성이지만, 적절히 치유되지 않는다면 만성 합병증 및/또는 염증으로 이어질 수 있다.

[0251] 상처 및 화상

[0252] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 상처를 치료하고/하거나 이의 치유를 촉진하는데 사용될 수 있다. 건강한 피부는 병원체 및 기타 환경 작용인자에 대항하는 방수의 보호 장벽을 제공한다. 피부는 또한 체온 및 체액 증발을 조절한다. 피부가 상처를 입게 될 경우, 이러한 기능들은 붕괴되고 피부 치유를 어렵게 만든다. 부상은 조직을 복구하고 재생시키는 면역계와 연관된 일련의 생리학적 과정들을 개시한다. 보체 활성화는 이러한 과정들 중 하나이다. 보체 활성화 연구는 반 데 구트(van de Goot) 등에 의해 문헌[참조: J Burn Care Res 2009, 30:274-280 and Cazander et al. Clin Dev Immunol, 2012, 2012:534291, 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 교시된 바와 같이 상처 치유에 관여하는 몇몇 보체 성분들을 동정하였다. 일부 경우에, 보체 활성화는 과도하여 세포 사멸 및 증진된 염증(이는 손상된 상처 치유 및 만성 상처를 유도함)을 유발할 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 이러한 보체 활성화를 감소시키거나 제거하여 상처 치유를 촉진시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물을 이용한 치료는 국제 공보 제W02012/174055호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 개시된 상처를 치료하기 위한 임의의 방법에 따라서 수행될 수 있다.

- [0253] 두부 외상
- [0254] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 두부 외상을 치료하고/하거나 이의 치유를 촉진하는데 사용될 수 있다. 두부 외상은 두피, 두개골 또는 뇌의 손상을 포함한다. 두부 외상의 예는 뇌진탕, 좌상, 두개골 골절, 외상성 뇌 손상 및/또는 기타 손상을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 두부 외상은 경미하거나 중증일 수 있다. 일부 경우에, 두부 외상은 장기간 물리적 및/또는 정신적 합병증 또는 사망을 초래할 수 있다. 연구들은 두부 외상이 부적절한 두개내 보체 캐스케이드 활성화를 유도할 수 있고 이는 뇌 부종의 발생 및/또는 신경 사멸에 의한 2차 뇌 손상에 기여하는 국소 염증 반응으로 이어질 수 있음을 나타낸다[참조: Stahel et al. in Brain Research Reviews, 1998, 27: 243-56, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 본 발명의 화합물 및 조성물은 두부 외상을 치료하고/하거나 관련 2차 합병증을 감소시키거나 예방하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 두부 외상에서의 보체 캐스케이드 활성화를 제어하는 방법은 홀러스(Holers) 등에 의해 미국 특허 제8,911,733호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 방법들을 포함할 수 있다.
- [0255] 압제 손상
- [0256] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 압제 손상을 치료하고/하거나 이의 치유를 촉진하는데 사용될 수 있다. 압제 손상은 신체에 가해지는 힘 또는 압력에 의해 유발되어 출혈, 타박상, 골절, 신경 손상, 상처 및/또는 신체에 대한 기타 손상을 유발하는 손상이다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 압제 손상에 따른 보체 활성화를 감소시킴으로써 압제 손상 후 (예를 들면, 신경 재생의 촉진, 골절 치유의 촉진, 염증 및/또는 기타 관련 합병증의 예방 또는 치료에 의해) 치유를 촉진시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 미국 특허 제8,703,136호; 국제 공보 제W02012/162215호; 제W02012/174055호; 또는 미국 공보 제US2006/0270590호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 방법에 따라서 치유를 촉진시키는데 사용될 수 있다.
- [0257] 자가면역 질환
- [0258] 본 발명의 화합물 및 조성물은 자가면역 질환 및/또는 장애가 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 면역계는 각각 비특이적 중간 방어 기작 및 보다 복잡한 항원-특이적 면역계로서 언급되는, 선천적 면역계 및 후천적 면역계로 나눌 수 있다. 보체계는 병원체를 인식하여 제거하는 선천적 면역계의 부분이다. 추가로, 보체 단백질은 후천적 면역을 조절하여 선천적 반응과 후천적 반응을 연결시킬 수 있다. 자가면역 질환 및 장애는 면역계가 자기 조직 및 물질을 표적화하도록 하는 면역 이상(異常)이다. 자가면역 질환은 신체의 특정 조직 또는 기관과 관련될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 자가면역 질환의 치료 및/또는 예방에 있어 보체를 조절하는데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Ballanti et al. Immunol Res (2013) 56:477-491, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 제시된 방법들에 따라서 사용될 수 있다.
- [0259] 항인지질 증후군(APS) 및 파괴적 항인지질 증후군(catastrophic anti-phospholipid syndrome; CAPS)
- [0260] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성화 제어에 의해 항인지질 증후군(APS)을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. APS는 혈액이 응고되도록 하는 항-인지질 항체에 의해 유발되는 자가면역 병태이다. APS는 기관에서 재발성 정맥 또는 동맥 혈전증을 초래할 수 있고 태반 순환에서 합병증을 초래하여 유산, 사산, 자간전증, 조산과 같은 임신-관련 합병증 및/또는 기타 합병증을 유발할 수 있다. 파괴적 항인지질 증후군(CAPS)은 일부 기관에서 동시에 정맥 폐색을 초래하는 유사한 병태의 극단적인 급성 버전이다. 연구들은 보체 활성화가 임신-관련 합병증, 혈전성(응고) 합병증 및 혈관 합병증을 포함하는 APS 관련 합병증에 기여할 수 있다는 것을 제시한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성화를 감소시키거나 제거함으로써 APS 관련 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Salmon et al., Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl II):ii46-ii50 및 Mackworth-Young, Clin Exp Immunol 2004, 136:393-401, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 교시된 방법들에 따라서 APS 및/또는 APS-관련 합병증을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0261] 한랭 응집병
- [0262] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 한랭 응집소-매개성 용혈로서도 언급되는 한랭 응집병(CAD)을 치료하는데 사용될 수 있다. CAD는 낮은 범위 체온에서 적혈구와 상호작용하는 고 농도의 IgM 항체로 인해 발생하는 자가면역 질환이다[참조: Engelhardt et al. Blood, 2002, 100(5):1922-23]. CAD는 빈혈, 피로, 호흡

곤란, 혈색소뇨증 및/또는 말단청색증과 같은 병태로 이어질 수 있다. CAD는 강건한(robust) 보체 활성화와 관련되며, 연구들은 CAD가 보체 저해제 치료요법으로 치료될 수 있음을 제시한 바 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 조성물을 이용하여 CAD를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Roth et al., Blood, 2009, 113:3885-86] 또는 국제 공보 제W02012/139081호에서 교시된 방법들에 따라서 CAD를 치료하는데 사용될 수 있으며, 상기 문헌들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0263] 혈관 징후

[0264] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물을 혈관(동맥, 정맥 및 모세혈관)에서 발생하는 혈관 징후를 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 징후는 혈액순환, 혈압, 혈류, 기관 기능 및/또는 기타 신체 기능에 영향을 미칠 수 있다.

[0265] 혈전성 미세혈관병증(TMA)

[0266] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 혈전성 미세혈관병증(TMA) 및 연관된 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. 미세혈관병증은 신체의 소형 혈관(모세혈관)에서 발생하여 모세혈관 벽이 두껍고 약하며 잘 출혈하게 만들고 혈액 순환을 둔화시킨다. TMA는 혈관 혈전, 내피세포 손상, 저혈소판증 및 용혈의 발생을 유도하는 경향이 있다. 뇌, 신장, 근육, 위장관계, 피부 및 폐와 같은 기관에서 발생할 수 있다. TMA는 조혈 모세포 이식(HSCT), 신장 장애, 당뇨병 및/또는 기타 질환을 포함하나 이들로 제한되지 않는 의학적 수술 및/또는 병태로부터 야기될 수 있다. TMA는 문헌[참조: Meri et al., European Journal of Internal Medicine, 2013, 24: 496-502; 이의 내용은 이의 전문이 본 명세서 참조로서 포함된다]에 기재된 바와 같이 내재적 보체계기능장애에 의해 유발될 수 있다. 일반적으로, TMA는 특정 보체 성분의 수준 증가로부터 야기되어 혈전증으로 이어질 수 있다. 일부 경우에, 이는 보체 단백질 또는 관련 효소의 돌연변이에 의해 유발될 수 있다. 이로 인해 생성된 보체 기능장애는 내피 세포 및 혈소판의 보체 표적화를 초래하여 증가된 혈전증을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, TMA는 본 발명의 화합물 및 조성물을 이용하여 예방 및/또는 치료될 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물을 이용하는 TMA의 치료 방법은 미국 공보 제US2012/0225056호 또는 제US2013/0246083호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 기재된 방법에 따라서 수행될 수 있다.

[0267] 파종성 혈관내 응고(DIC)

[0268] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성화를 제어함으로써 파종성 혈관내 응고(DIC)를 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. DIC는 혈중 응고 캐스케이드가 광범위하게 활성화되어 특히 모세혈관 내에서 혈병(blood clot)의 형성을 초래하는 병리학적 상태이다. DIC는 조직의 혈류 폐쇄를 유도할 수 있고 결국 기관에 손상을 입힐 수 있다. 추가로, DIC는 정상적 응혈 과정에 영향을 미치고 이는 심각한 출혈로 이어질 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성을 조절함으로써 DIC를 치료 또는 예방하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용될 수 있다. 일부 경우에 본 발명의 화합물 및 조성물은 미국 특허 제8,652,477호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 DIC 치료 방법에 따라서 사용될 수 있다.

[0269] 혈관염

[0270] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 혈관염을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 혈관염은 조직을 공격하고 혈관의 팽창을 유발하는 백혈구를 특징으로 하는, 정맥과 동맥을 포함하는 혈관의 염증과 관련된 장애이다. 혈관염은 록키산 반점열(Rocky Mountain spotted fever)과 같은 감염 또는 자가면역과 연관될 수 있다. 자가면역 연관된 혈관염의 예는 항-호중구 세포질 자가항체(ANCA) 혈관염이다. ANCA 혈관염은 신체의 자기 세포 및 조직을 공격하는 이상 항체에 의해 유발된다. ANCA는 특정 백혈구 및 호중구의 세포질을 공격하여 이들이 신체의 특정 기관 및 조직 내의 혈관 벽을 공격하도록 한다. ANCA 혈관염은 피부, 폐, 안구 및/또는 신장에서 발생할 수 있다. 연구들은 ANCA 질환이 대체 보체 경로를 활성화시키고 염증 증폭 루프를 생성시키는 특정 보체 성분들을 생성시켜 혈관 손상을 초래한다는 것을 제시한다[참조: Jennette et al. 2013, Semin Nephrol. 33(6): 557-64, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성화를 저해함으로써 ANCA 혈관염을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[0271] 신경계 징후

[0272] 본 발명의 화합물 및 조성물은 신경변성 질환 및 관련 장애를 포함하나 이들로 제한되지 않는 신경계 징후를 예

방 및/또는 치료하고/하거나 이의 증상들을 경감시키는데 사용될 수 있다. 신경변성은 일반적으로 뉴런의 사멸을 포함하여, 뉴런의 구조 또는 기능의 상실과 관련된다. 이들 장애는 본 발명의 화합물 및 조성물을 이용하여 신경 세포에 대한 보체의 효과를 저해함으로써 치료될 수 있다. 신경변성 관련 장애는 근위축측삭경화증(ALS), 다발성 경화증(MS), 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0273] 근위축측삭경화증(ALS)

[0274] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 ALS를 예방 및/또는 치료하고/하거나 이의 증상들을 경감시키는데 사용될 수 있다. ALS는 척수 뉴런, 뇌간 및 운동피질의 변성을 특징으로 하는 치명적인 운동뉴런 질환이다. ALS는 결국 호흡 부전으로 이어지는 근육 강도의 상실을 유발한다. 보체 기능장애는 ALS에 기여할 수 있고, 따라서 ALS는 보체 활성을 표적으로 하는 본 발명의 화합물 및 조성물을 이용하는 치료요법에 의해 예방 또는 치료될 수 있고/있거나 증상들은 이러한 치료요법에 의해 감소될 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 신경 재생을 촉진하는데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 미국 공보 제US2014/0234275호 또는 제US2010/0143344호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 방법들에 따라서 보체 저해제로서 사용될 수 있다.

[0275] 알츠하이머병

[0276] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성을 제어함으로써 알츠하이머병을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 알츠하이머병은 방향감장애, 기억력 상실, 감정 기복, 행동 문제 및 결국 신체 기능의 상실을 포함할 수 있는 증상들을 갖는 만성 신경변성 질환이다. 알츠하이머병은 보체 단백질과 같은 염증-관련 단백질과 연관되는 아밀로이드의 세포외 침착에 의해 유발되는 것으로 사료된다[참조: Sjoberg et al. 2009. Trends in Immunology. 30(2): 83-90, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 미국 공보 제US2014/0234275호(이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 알츠하이머병 치료 방법에 따라서 보체 저해제로서 사용될 수 있다.

[0277] 신장-관련 징후

[0278] 본 발명의 화합물 및 조성물은 일부 경우에 보체 활성을 저해함으로써 신장과 관련된 특정 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 신장은 혈류로부터 대사성 노폐물을 제거하는 역할을 하는 기관이다. 신장은 혈압, 비뇨기계 및 항상성 기능을 조절하고 따라서 다양한 신체 기능에 필수적이다. 신장은 독특한 구조적 특징부 및 혈액에의 노출로 인해 (다른 기관에 비해서) 염증에 의해 보다 심각하게 영향을 받을 수 있다. 신장은 또한 감염, 신장 질환 및 신장 이식시 활성화될 수 있는 이의 자체 보체 단백질을 생산한다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Quigg, J Immunol 2003; 171:3319-24, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 의해 교시된 방법에 따라서 신장의 특정 질환, 병태 및/또는 장애의 치료에서 보체 저해제로서 사용될 수 있다.

[0279] 루프스 신염

[0280] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성을 저해함으로써 루프스 신염을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 루프스 신염은 전신 홍반성 루프스(SLE)라 불리는 자가면역 질환에 의해 유발되는 신장 염증이다. 루프스 신염의 증상들은 고혈압; 거품뇨; 다리, 발, 손 또는 얼굴의 부종; 관절통; 근육통; 발열; 및 발진을 포함한다. 루프스 신염은 본 발명의 화합물 및 조성물을 포함하는 보체 활성을 제어하는 저해제에 의해 치료될 수 있다. 보체 저해에 의해 루프스 신염을 예방 및/또는 치료하기 위한 방법 및 조성물은 미국 공보 제US2013/0345257호 또는 미국 특허 제8,377,437호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 것들을 포함할 수 있다.

[0281] 막사구체신염(MGN)

[0282] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 특정 보체 성분의 활성을 저해함으로써 막사구체신염(MGN) 장애를 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. MGN은 염증 및 구조적 변화를 초래할 수 있는 신장의 장애이다. MGN은 신장 모세혈관(사구체)에서 가용성 항원에 결합하는 항체에 의해 유발된다. MGN은 체액의 여과와 같은 신장 기능에 영향을 줄 수 있으며 신부전증으로 이어질 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 미국 공보 제US2010/0015139호 또는 국제 공보 제W02000/021559호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 보체 저해에 의해 MGN을 예방 및/또는 치료하는 방법에 따라서 사용될 수 있다.

[0283] 혈액투석 합병증

[0284] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 활성화를 저해함으로써 혈액투석과 연관된 합병증을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 혈액투석은 신부전이 있는 대상체에서 신장 기능을 유지하기 위해 사용되는 의학적 절차이다. 혈액투석시, 혈액으로부터 크레아티닌, 요소 및 유리된 물과 같은 노폐물의 제거가 외부에서 수행된다. 혈액투석 치료의 공통 합병증은 혈액과 투석막 간의 접촉에 의해 발생하는 만성 염증이다. 다른 공통 합병증은 혈액 순환을 방해하는 혈병의 형성을 의미하는 혈전증이다. 연구들은 이러한 합병증들이 보체 활성화와 관련됨을 제시하였다. 혈액투석은 염증 반응 및 병리상태를 제어하고/하거나 신부전으로 인해 혈액투석을 받는 대상체에서 혈전증을 예방 또는 치료하기 위한 수단을 제공하기 위해 보체 저해제 치료요법과 병용될 수 있다. 혈액투석 합병증을 치료하기 위해 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하는 방법은 문헌[참조: DeAngelis et al., Immunobiology, 2012, 217(11): 1097-1105] 또는 문헌[참조: Kourtzelis et al., Blood, 2010, 116(4):631-639]에 교시된 임의의 방법에 따라서 수행될 수 있고, 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0285] 안구 질환

[0286] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 특정 안구 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 건강한 눈에서, 보체계는 낮은 수준으로 활성화되고, 병원체로부터 보호하는 막-결합형 및 가용성 안구내 단백질에 의해 연속적으로 조절된다. 따라서, 보체의 활성화는 안구와 관련된 몇몇 합병증에서 중요한 역할을 하며, 보체 활성화의 제어는 이러한 질환들을 치료하는데 사용될 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Jha et al., Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-3908] 또는 미국 특허 제 8,753,625호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 방법에 따르는 안구 질환의 치료에서 보체 저해제로서 사용될 수 있다..

[0287] 노인성 황반변성(AMD)

[0288] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 안구 보체 활성화를 저해함으로써 노인성 황반변성(AMD)을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. AMD는 흐린 중심 시력, 중심시력내 맹점 및/또는 궁극적인 중심 시력의 상실을 유발하는 만성 안구 질환이다. 중심 시력은 판독하고, 차량을 운전하고/하거나 얼굴을 인식하는 능력에 영향을 준다. AMD는 일반적으로 2가지 유형, 비삼출성(건성) 및 삼출성(습성)으로 나뉜다. 건성 AMD는 망막의 중심에 있는 조직인 황반의 악화를 의미한다. 습성 AMD는 혈액 및 체액의 누출을 조래하는 망막하 혈관의 기능장애를 의미한다. 몇몇 사람 및 동물 연구는 AMD와 관련된 보체 단백질을 동정하였으며, 신규 치료 전략들은 문헌[참조: Jha et al., Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-8]에서 논의된 바와 같이 보체 활성화 경로의 제어를 포함하였다. AMD의 예방 및/또는 치료를 위한 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용을 포함하는 본 발명의 방법은 미국 공보 제US2011/0269807호 또는 제US2008/0269318호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 교시된 임의의 방법을 포함할 수 있다.

[0289] 각막 질환

[0290] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 안구 보체 활성화를 저해함으로써 각막 질환을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 보체계는 병원성 입자 및/또는 염증성 항원으로 부터 각막을 보호하는데 있어서 중요한 역할을 한다. 각막은 홍채, 동공 및 전방을 둘러싸서 보호하는 안구의 가장 바깥쪽 앞 부분이며 따라서 외부 인자에 노출되어 있다. 각막 질환은 원추각막, 각막염, 안구 헤르페스 및/또는 기타 질환을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 각막 합병증은 통증, 흐린 시력, 인열, 발진, 광 민감성 및/또는 각막 반흔을 유발할 수 있다. 보체계는 각막 보호를 위해 매우 중요하지만, 보체 활성화는 특정한 보체 화합물이 심하게 발현될 때에는 감염이 제거된 후에 각막 조직에 손상을 유발할 수 있다. 각막 질환의 치료에서 보체 활성을 조절하기 위한 본 발명의 방법은 문헌[참조: Jha et al., Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-8, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 의해 교시된 임의의 방법을 포함할 수 있다.

[0291] 자가면역 포도막염

[0292] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 안구의 포도막 층의 염증인 포도막염을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 포도막은 안구의 맥락막, 홍채 및 섬모체를 포함하는 안구의 색소침착된 영역이다. 포도막염은 발적, 흐린 시력, 통증, 유착을 유발하고 결국에는 실명을 유발할 수 있다. 연구들은 보체 활성화 생성물이 자가면역 포도막염 환자의 안구에 존재하고 보체가 질환 발병에서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주었다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Jha et al. in Mol Immunol. 2007. 44(16): 3901-8, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에서 확인된 임의의 방법에 따라서 포도막염을 치

료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0293] 당뇨 망막병증

[0294] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 당뇨병 환자에서 망막 혈압의 변화에 의해 유발되는 질환인 당뇨 망막병증을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 망막병증은 혈관 팽창 및 체액 누출 및/또는 비정상적 혈관 성장을 유발할 수 있다. 당뇨 망막병증은 시력에 영향을 주며 결국에는 실명을 초래할 수 있다. 연구들은 보체의 활성화가 당뇨 망막병증의 발병에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사하였다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Jha et al. Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-8, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 기재된 당뇨 망막병증 치료의 방법에 따라서 사용될 수 있다.

[0295] 자간전증 및 HELLP-증후군

[0296] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 보체 저해제 치료요법에 의해 자간전증 및/또는 HELLP(1) 용혈, 2) 상승된 간 효소 및 3) 낮은 혈소판 계수의 증후군 특징부를 나타내는 약어) 증후군을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 자간전증은 혈압 상승, 부종, 호흡곤란, 신장 기능장애, 간 기능 손상 및/또는 낮은 혈소판 계수를 포함하는 증상들을 갖는 임산부의 장애이다. 자간전증은 전형적으로 높은 노단백질 수준 및 높은 혈압으로 진단된다. HELLP 증후군은 용혈, 상승된 간 효소 및 낮은 혈소판 조건의 조합이다. 용혈은 적혈구로부터 헤모글로빈 방출을 초래하는 적혈구의 파열을 수반하는 질환이다. 상승된 간 효소는 임신-유발성 간 상태를 나타낼 수 있다. 낮은 혈소판 수준은 감소된 응혈 능력으로 이어져 과도한 출혈 위험을 유발할 수 있다. HELLP는 자간전증 및 간 장애와 연관된다. HELLP 증후군은 전형적으로 임신 후기 또는 출산 후에 일어난다. HELLP 증후군은 전형적으로 이에 포함된 3가지 상태의 존재를 나타내는 혈액 검사에 의해 진단된다. 전형적으로, HELLP는 분만을 유도함으로써 치료된다.

[0297] 연구들은 보체 활성화가 HELLP 증후군 및 자간전증 동안에 일어나고 특정 보체 성분이 HELLP 및 자간전증 동안에 증가된 수준으로 존재한다는 것을 시사한다. 보체 저해제는 이러한 병태들을 예방 및/또는 치료하기 위한 치료제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 문헌[참조: Heager et al., Obstetrics & Gynecology, 1992, 79(1):19-26] 또는 국제 특허공보 제W0201/078622호(이들 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다)에 의해 교시된 HELLP 및 자간전증의 예방 및/또는 치료 방법에 따라서 사용될 수 있다.

[0298] 용량 및 투여

[0299] 사람 대상체의 치료법으로서 사용하기 위해, 폴리펩타이드는 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 치료될 대상체, 투여 방식 및 바람직한 치료 유형(예: 예방, 예방법 또는 치료요법)에 따라서, 폴리펩타이드 이러한 매개변수들과 일치하는 방식으로 제형화된다. 이러한 기술의 개요는 문헌[참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 이들 각각은 본원에 참조로서 포함된다]에서 찾아볼 수 있다.

[0300] 본 발명의 조성물은 예를 들면, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.5mg 내지 약 200mg, 약 1mg 내지 약 300mg, 약 5mg 내지 약 500mg, 약 10mg 내지 약 750mg, 약 50mg 내지 약 1000 mg 또는 적어도 1000mg의 1일 양일 수 있는 치료학적 유효량으로 제공된다. 하나의 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 예를 들면, 단위 용량 형태의 캡슐제를 포함할 수 있다.

[0301] 단위 용량 형태

[0302] 본 발명의 폴리펩타이드는 조성물의 총 중량의 0.1 내지 95중량%의 총 양으로 존재할 수 있다. 조성물은 경구 투여에 적합한 용량 형태로 제공될 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은, 예를 들면, 경질 캡슐제(예: 경질 젤라틴 캡슐 또는 경질 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 캡슐제), 연질 젤라틴 캡슐제, 정제, 캐플렛, 장용 피복된 정제, 저작정 정제, 장용 피복된 경질 젤라틴 캡슐제, 장용 피복된 연질 젤라틴 캡슐제, 미니캡슐제, 로젠지제, 필름제, 스트립, 젤캡, 드라제(dragees), 용액제, 에멀전, 현탁제, 시럽제 또는 스프레이의 형태일 수 있다.

[0303] 대상체에게 0.01mg/kg, 1.0mg/kg 또는 15mg/kg와 같은 치료량의 폴리펩타이드가 투여될 수 있다. 사람 대상체에게 투여하기 위해, 본 발명의 폴리펩타이드의 용량은 전형적으로 0.01 내지 15mg/kg, 보다 바람직하게는 3 내지 5mg/kg이다. 그러나, 용량 수준은 병태의 성질; 약물 효능; 환자의 상태; 의사의 판단; 및 투여 빈도 및 방식에 크게 의존할 수 있다.

[0304] 다른 실시형태에서, 폴리펩타이드는, 예를 들면, 매 4시간, 매 6시간, 매 12시간, 매 18시간, 매 24시간, 매 36

시간, 매 72시간, 매 84시간, 매 96시간, 매 5일, 매 7일, 매 10일, 매 14일, 매 3주 또는 그 이상의 빈도로 투여된다. 조성물이 1일 1회 투여될 수 있거나, 폴리펩타이드가 하루 종일 적절한 간격으로 2회, 3회 또는 그 이상의 분할 용량으로서 또는 제어 방출형 제형을 통해서 전달될 수 있다. 이러한 경우, 각 분할 용량에 함유된 폴리펩타이드는 총 1일 용량을 달성하기 위해 상응하게 더 작아야 한다. 용량 단위는 또한 수일에 걸쳐서 전달하기 위해, 예를 들면, 수일 기간에 걸쳐서 폴리펩타이드의 서방출을 제공하는 통상의 서방출 제형을 사용하여 구성될 수 있다.

[0305] 서방출 제형은 당업계에 익히 공지되어 있고, 본 발명의 폴리펩타이드 조성물과 함께 사용될 수 있는 바와 같이 특정 부위로 체제를 전달하기 위해 특히 유용하다. 단일 용량의 효과는 후속적 용량이 3일, 4일 또는 5일 이하의 간격 또는 1주, 2주, 3주 또는 4주 이하의 간격으로 투여되도록 오랫동안 지속될 수 있다.

[0306] 폴리펩타이드는 5분, 10분, 15분, 20분 또는 25분 기간과 같은 시간 기간에 걸쳐서 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는, 예를 들면, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 이상 동안 격주(즉, 매 2주마다) 투여와 같이 정기적으로 반복될 수 있다. 초기 치료 용법 후, 치료제는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들면, 3개월 동안 격주로 투여한 후, 투여를 6개월 또는 1년 이상 동안 1개월마다 1회씩 반복할 수 있다. 폴리펩타이드 또는 조성물의 투여는 예를 들면, 세포, 조직, 혈액, 뇨 또는 환자의 기타 구획 내에서 결합 또는 임의의 생리학적으로 유해한 과정을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80 % 또는 적어도 90% 이상까지 감소, 저하, 증가 또는 변경시킬 수 있다.

[0307] 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물의 전체 용량을 투여하기 전에, 환자에게 전체 용량의 5%와 같은 보다 작은 용량이 투여될 수 있고 알레르기 반응 또는 주입 반응과 같은 유해작용에 대해 또는 상승된 지질 수준 또는 혈압에 대해 모니터링될 수 있다. 다른 예로서, 환자는 상승된 사이토킨(예: TNF-알파, IL-1, IL-6 또는 IL-10) 수준과 같은 원치않는 면역자극 효과에 대해 모니터링될 수 있다.

[0308] 유전적 소인은 일부 질환 또는 장애의 발병에서 역할을 한다. 따라서, 폴리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 조성물이 필요한 환자는 가족력을 고려하거나 예를 들면 하나 이상의 유전자 마커 또는 변이체를 스크리닝하여 동정할 수 있다. 의사, 간호사와 같은 의료인 또는 가족 구성원은 본 발명의 치료학적 조성물을 처방하거나 투여하기 전에 가족력을 고려할 수 있다.

[0309] 키트

[0310] 본원에 기재된 조성물들 중 어느 것이라도 키트에 포함될 수 있다. 비제한적 예로서, 폴리펩타이드는 질환 치료용 키트에 포함될 수 있다. 키트는 멸균 건조 폴리펩타이드 분말의 바이알, 상기 건조된 분말을 용해시키기 위한 멸균 용액 및 폴리펩타이드를 투여하기 위한 주입 세트용 주사기를 포함할 수 있다.

[0311] 폴리펩타이드가 건조된 분말로서 제공될 경우, 10 μ g 내지 1000mg의 폴리펩타이드 또는 적어도 또는 최대 이러한 양들이 본 발명의 키트에 제공되는 것으로 고려된다.

[0312] 용기 수단은 일반적으로 폴리펩타이드 제형이 배치되는, 바람직하게는 적절하게 할당되는, 적어도 하나의 바이알, 시험관, 플라스크, 병, 주사기 및/또는 기타 용기 수단을 포함할 것이다. 키트는 또한 멸균의 약제학적으로 허용되는 완충액 및/또는 기타 희석제를 함유하기 위한 제2의 용기 수단을 포함할 수 있다.

[0313] 키트는 키트 성분의 이용 뿐만 아니라 키트에 포함되지 않은 기타 시약의 이용에 관한 지침서를 포함할 수 있다. 지침서는 실시될 수 있는 변형을 포함할 수 있다.

[0314] 본 발명의 다양한 실시형태들이 특별히 제시되고 설명되었으나, 당업계의 숙련가들은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 및 범주에서 벗어남이 없이 형태 및 세부사항의 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0315] 등가물 및 범위

[0316] 당업계의 숙련가들은 단지 통상적인 실험을 사용하여, 본원에 기재된 본 발명에 따른 구체적인 실시형태들에 대한 많은 등가물을 인지할 수 있거나 추정할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명으로 제한되는 것으로 의도된 것이 아니라, 오히려 첨부된 청구범위에 기술된 바와 같다.

[0317] 청구범위에서, 관사("a", "an" 또는 "the")는, 반대로 나타내거나 달리 본문으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 하나의 그룹의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명들은, 그 그룹 구성원들 중의 하나, 하나 이상, 또는 모두가, 달리 나타내지 않는 한 또는 내용으로부

터 명백하지 않는 한, 소정의 생성물 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 또는 달리 이와 관련되는 경우 충족되는 것으로 고려된다. 본 발명은, 그룹의 정확히 하나의 구성원이 소정의 생성물 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 또는 달리 이와 관련하는 실시형태들을 포함한다. 본 발명은, 그룹 구성원들 중 하나 이상 또는 모두가 소정의 생성물 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 또는 달리 이와 관련되는 실시형태들을 포함한다.

[0318] 또한, "포함하는"이란 용어는 열린 의미이며 추가의 요소들 또는 단계들의 포괄을 허용하는 것으로 의도되었음을 유의해야 한다. 따라서, 본원에서 "포함하는"이란 용어가 사용될 경우, "로 이루어진" 및 "또는 포함하는"이란 용어들은 또한 포괄되고 개시된다.

[0319] 범위가 부여되는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 나타내거나 달리는 당업계의 숙련가들의 이해 및 정황으로부터 명백한 경우를 제외하고, 범위로 표현된 값들은, 내용이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 본 발명의 상이한 실시형태에서 기술된 범위 내에서 어떠한 구체적인 값 또는 하위범위 내지 그 범위의 하한치의 단위의 10분의 1까지 추정할 수 있다.

[0320] 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 어떠한 특정 실시형태라도 청구범위의 어느 하나 이상으로부터 명확하게 배제될 수 있음이 이해되어야 한다. 이러한 실시형태는 당업계의 숙련가들에게 공지된 것으로 간주되므로, 이들은, 배제가 본 명세서에 명확하게 제시되지 않은 경우에도, 배제될 수 있다. 본 발명의 조성물의 어느 특정한 실시형태(예를 들면, 임의의 핵산 또는 이에 의해 암호화된 단백질; 임의의 생산 방법; 임의의 사용 방법 등)는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 어떠한 이유에서도, 선행 기술의 존재와의 관련 여부와 상관없이 배제될 수 있다.

[0321] 모든 인용된 자료들, 예를 들면, 본원에 인용된 참조문헌, 공보, 데이터베이스, 데이터베이스 실체, 및 기술은, 심지어 인용문헌에서 명확하게 언급되지 않는 경우에도, 참조로 본 출원에 포함된다. 인용된 자료와 본 출원의 서술들이 상충되는 경우에, 본 출원의 서술이 지배할 것이다.

[0322] 단락 및 표 제목들은 제한하기 위함이 아니다.

[0323] 실시예

[0324] 실시예 1. 바이오틴화된 C5의 제조

[0325] 1:4의 C5 대 바이오틴의 유효 최종 물비를 대규모 바이오틴화를 위해 사용하였다. EZ-Link Sulfo-NHS-LC 바이오틴(Thermo Scientific, 매사추세츠 빌러리카)의 10mM 용액을 제조업자의 지침에 따라 제조하였다. 1mg의 1mg/ml C5(Complement Tech, 텍사스주 타일러)에 2.1 μ l의 10mM 바이오틴 용액을 부가하고 병상에서 2시간 동안 인큐베이팅하였다. 100 μ l의 1M Tris HCl(pH 7.5)을 첨가한 후 반응물을 4℃에서 30분 동안 쿼칭(quenching)시켰다. 반응물을 냉 PBST(포스페이트 완충된 염수(PBS) + 0.1% Tween 80)에 대해 밤새 투석시켰다. 바이오틴화된-C5을 분취하여 -80℃에서 저장하였다. 바이오틴화된 C5를 환원 및 비환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 특징 규명하고 적혈구 용혈 검정에 의해 활성화에 대해 특징규명하였다. 바이오틴화된 C5를 또한 스트렙타비딘 비이드(Invitrogen, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)상에서 회수율에 대해 점검하였다. 제조업자에 의해 권장된 조건을 사용하여 포획을 수행하였다. 100nM 용액으로부터 4 μ g의 바이오틴화된-C5를 포획하기 위해, 40 μ l의 비이드 슬러리를 사용하고 4℃에서 1시간 동안 인큐베이팅하였다. 공지된 양의 C5를 NuPage 4 내지 12% Bis-Tris 겔(Invitrogen, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)상에 작동시켜 포획된 바이오틴화된 C5의 농도를 계산하였다.

[0326] 실시예 2. 바이오틴화된 C5의 QC를 위한 사람 용혈 검정

[0327] 용혈 검정을 C5-고갈된 혈청 및 바이오틴화된 C5 및 비-바이오틴화된 C5로 수행하여, 바이오틴화 전과 후의 C5의 용해 활성을 비교하였다. 5 $\times$ 10⁸ 개 세포/ml에서 용액 중의 항체-감작된 양 적혈구(Complement Technology, 텍사스주 타일러)를 2,090 $\times$ g에서 3분 동안 원심분리하고 GVB++ 완충액(Complement Technology, 텍사스주 타일러)에 재현탁시켰다. C5-고갈된 사람 혈청(Complement Technology, 텍사스주 타일러)을 37℃에서 즉시 해동시키고, GVB++에서 희석시킬 때까지 병상에 위치시켰다. 비-바이오틴화된 C5 단백질(Complement Technology, 텍사스주 타일러) 및 바이오틴화된 C5 단백질(사내에서 바이오틴화)을 37℃에서 즉시 해동시키고 GVB++에 희석시킬 때까지 습윤한 얼음 슬러리에 위치시켰다. 100 μ l의 세포(2.5 $\times$ 10⁷ 개 세포/ml의 최종 농도)를 조직 배양물-처리된 투명한 96웰 마이크로티터 플레이트(USA Scientific, 플로리다주 오클라) 내에서 C5-고갈된 사람 혈청 및 50 μ l 바이오틴화된 C5 또는 비-바이오틴화된 C5(10 μ g/ml, 3 μ g/ml 또는 1 μ g/ml의 최종 농도)와 혼합하였다. 상기 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이팅하였다. 이어서, 인큐베이션 후, 100 μ l의 상청액을 새로운 마이크로티터 플레이트로 옮기기 전에, 상기 플레이트를 2,090 $\times$ g에서 2분 동안 원심분리하였다. 흡광도를 412nm에

서 판독하고 비-바이오틴화된 C5과 바이오틴화된 C5의 용해 활성 퍼센트를 비교하였다.

[0328] 실시예 3. C5에 결합하는 폴리펩타이드의 선별

[0329] C5 저해제를 수차례 라운드의 mRNA 디스플레이 및 선별을 통해 동정하였다. mRNA 디스플레이를, 본원에 기재된 바와 같이 변형시키면서 일반적으로 기재된 바와 같이 수행하였다[참조: Roberts, R.W., and Szostak, J.W. (1997). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 12297-12302; WO2009067191; 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다]. RNA 풀은, 고정된 N-말단 메티오닌 및 시스테인 코돈에 이어서 16개 코돈 포스포르아미디트 혼합물의 3개 위치 다음에 시스테인 코돈을 또한 함유하는 제2 코돈 혼합물의 8개 위치를 갖도록 합성된 DNA로부터 시험관내 전사시켜 생성시켰다. 생성된 mRNA 라이브러리는 고정된 개시 메티오닌에 이어서 시스테인 잔기 다음에 시스테인이 결합된 3개 위치에 이어서 시스테인이 12.5%의 빈도로 발생하는 8개 위치를 갖는다. 선별을 수행하기 위해, 첫번째 라운드의 증대는, 푸로마이신을 함유하는 3' 말단 UV 가교결합된 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 RNA 풀이 표 2에 기재된 정제된 번역 성분들을 이용하여 시험관내 번역되는 첫번째 단계를 포함한다. 아미노산 변이에 기초한 2종의 독특한 라이브러리를 생성시키기 위해 번역을 2가지 개별적 조건하에 수행하였다. 첫번째 조건은 오직 20종의 천연 아미노산만을 사용한 반면에, 두번째 조건은 천연 아미노산(0.1mM의 히스티딘, 트레오닌, 프롤린, 라이신, 아스파라긴, 타이로신, 글루탐산 및 시스테인), 비천연 아미노산(2mM 3급-부틸-글리신(Tbg), 0.8mM 7-아자트립토판(본 실시예에서 "azaTrp"로 축약됨) 및 1 mM 노르발린(Nv1), 아자류신 및 페닐-글리신(Phg)) 및 N-메틸 아미노산(N-메틸화된 세린[(N-Me)S], 알라닌[(N-Me)A], 글리신[(N-Me)G] 및 4-플루오로-N-메틸페닐알라닌[(N-Me-4-F)Phe]의 450 μ M 혼합물을 사용하였다. ³⁵S-표지된 시스테인 잔기를 두 조건 모두에 포함시켜, 라운드마다 폴리펩타이드 증대가 모니터링될 수 있도록 하였다.

표 2

시험관내 번역 성분

성분	농도
크레아틴 포스페이트	20 mM
MeTHF, pH 7.6	15 μ g/ml
HEPES-KOH, pH 7.6	51 mM
KCl	101 mM
스퍼미딘	2 mM
DTT	1 mM
크레아틴 키나제	4 mM
Myo 키나제	3 mM
뉴클레오타이드 디포스페이트 키나제	1 mM
피로포스페이트	1 mM
ATP+GTP'	각각 2 mM
EF-Tu	50 μ M
리보솜	1 μ M
MTF	0.56 μ M
IF1	0.96 μ M
IF2	0.40 μ M
IF3	0.44 μ M
EF-G	0.64 μ M
EF-Ts	1.58 μ M
RF1	0.24 μ M
RF3	0.17 μ M
RRF	0.46 μ M
Mg	17.46 M

[0330] tRNA 신테타제를 이용하여 tRNA들을 이들의 각 아미노산으로 효소적으로 충전시켰다. 4종의 N-메틸 tRNA는 미리 충전시킨 반면에, 모든 다른 tRNA는 시험관내 번역 반응 동안 효소적으로 충전시켰다. tRNA 신테타제를 이의 농도와 관계없이 용적에 기초하여 부가하였다. 0.1 μ l의 각 tRNA 신테타제(25 μ l 번역 반응당 0.4 μ l로 첨가된 메티오닌 tRNA 신테타제를 제외)를 25 μ l 번역 반응에 있어 번역 동안 원위치 충전(in-situ charging)을 위해 첨가하였다. 가교결합된 mRNA를 0.75 μ M의 최종 농도에서 첨가하였다. 번역 반응물을 37°C에서 1간 동안 유지시켰다. 번역 후, 고 염을 번역 혼합물에 첨가하고 37°C에서 1.5시간 동안 인큐베이팅하여 번역된 폴리펩타이드들의 이들의 각 mRNA로의 융합을 수행하였다. 천연 폴리펩타이드의 선별을 위한 라이브러리를 5 내지 11번 위치에 고정된 시스테인 코돈을 갖는 8종의 개별적 라이브러리로부터 제조하였다. 이들 라이브러리 내의 무작위적 위치를 모든 가능한 20종의 아미노산을 이용하여 NNS(N은 A, G, C 또는 T이고; S는 G 또는 C이다)의 반복 코돈 단위와 조합적으로 만들었다[참조: Devlin, J.J., et. al., (1990). Science 249, 404-406]. 이들 라이브러

리의 천연 폴리펩타이드로의 번역은 전술한 재구성된 시스템이 아니라 토끼 망상적혈구 시험관내 번역 키트를 사용하여 수행하였다.

[0332] mRNA-디스플레이된 폴리펩타이드의 회수를 올리고 dT 및 Ni-NTA 친화성 둘 다를 사용하여 수행하여, 폴리A mRNA와 His 태그된 폴리펩타이드 둘 다를 함유하는 융합 분자를 분리하였다. 이어서, 올리고 dT 비이드-결합된 폴리펩타이드를 다른 저자들[참조: J. Am. Chem. Soc. 127:1 1727 (2005)]에 의해 설명된 바와 같이 디브로모크실렌으로 환화시켰다.

[0333] 이어서, 폴리펩타이드의 직접적 선별을 표적 친화성에 의해 수행하였다. mRNA-디스플레이된 폴리펩타이드를 PBST 중의 바이오틴화된 C5의 100nM 용액 중에서 4℃에서 1시간 동안 바이오틴화된 C5에 결합되도록 하였다. 친화성 선별된 폴리펩타이드에 상응하는 RNA를 역전사시키고 PCR 증폭시켜 이중가닥 DNA 풀을 생성시켰다. DNA 풀을 시험관내 전사시켜 mRNA를 생성시켰고, 생성된 mRNA를 이전과 같이 이의 3' 말단에서 푸로마이신-함유 올리고뉴클레오타이드와 가교결합시켰다. mRNA-푸로마이신 융합체를 시험관내 번역시켜 제2 라운드의 라이브러리를 생성시켰고, 이는 현재 보체 성분 C5에 결합하는 폴리펩타이드가 증대되어 있다. 선별 사이클을 6라운드 동안 반복하였다. 제6 라운드 후에, 선별된 폴리펩타이드를 나타내는 DNA 풀을 클로닝하고 서열분석하고, 후보 C5 저해제의 아미노산 서열을 DNA 서열에 기초하여 결정하였다. 동정된 폴리펩타이드 서열은 표 3에 기재되어 있다.

[0334] 하기 표들 뿐만 아니라 서열목록에서 사용되는 바와 같이, "Ac" 및 "NH₂"는 각각 아세틸 및 아미드화된 말단을 나타낸다; "NvI"는 노르발린을 나타낸다; "Phg"는 페닐글리신을 나타낸다; "Sar"은 사르코신을 나타낸다; "Tbg"는 3급-부틸글리신을 나타낸다; "Trt"는 트리틸 또는 트리페닐메틸을 나타낸다; "Chg"는 사이클로헥실글리신을 나타낸다; "(N-Me)X"는 N-메틸-X[예: (N-Me)A 또는 (N-Me)Ala는 알라닌의 N-메틸화된 형태 또는 N-메틸-알라닌을 나타낸다]로서 기재된 변수 "X" 대신에 1문자 또는 3문자 아미노산 약어로 나타낸 아미노산의 N-메틸화된 형태를 나타낸다; "azaTrp"가 표시될 때 7-아자트립토판이 포함된다; "(4-F)Phe"는 4-플루오로페닐알라닌을 나타낸다; "Tyr(OMe)"는 O-메틸 타이로신을 나타내고, "Aib"는 아미노 이소부티르산을 나타낸다; "(호모)F" 또는 "(호모)Phe"는 호모페닐알라닌을 나타낸다; "(2-OMe)Phg"는 2-O-메틸페닐글리신을 나타낸다; "프로파길Gly"는 프로파길-글리신을 의미한다; "(5-F)W" 또는 "(5-F)Trp"는 5-플루오로트립토판을 의미한다; "D-X"는 소정의 아미노산 "X"의 D-입체이성체를 의미하고, 여기서 아미노산은 1문자 또는 3문자 코드를 사용하여 축약될 수 있다[예를 들면, (D-Chg)는 D-사이클로헥실글리신을 나타내고, (D-W)는 D-트립토판을 나타낸다]; "(5-MeO)W" 또는 "(5-MeO)Trp"는 5-메틸-O-트립토판을 의미한다; "호모C"는 호모시스테인을 의미한다; "(1-Me-W)" 또는 "(1-Me)W" 또는 "(1-Me-Trp)" 또는 "(1-Me)Trp"는 1-메틸트립토판을 의미한다; "Nle"는 노르류신을 의미한다; "Tiq"가 표시될 때 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산이 포함된다; "Asp(T)"는 (S)-2-아미노-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판산을 의미한다; "(3-Cl-Phe)"는 3-클로로페닐알라닌을 의미한다; "[N-Me-4-F)Phe]" 또는 "(N-Me-4-F)Phe"는 N-메틸-4-플루오로페닐알라닌을 의미한다; "Boc"는 3급-부틸옥시카보닐 보호 그룹이다; "[xXylyl(y,z)]"은 2개의 시스테인 간의 크실릴 브릿징 모이어티를 의미하고, 여기서 x는 브릿징 모이어티를 생성하기 위한 (각각) 메타-, 파라- 또는 오르토-디브로모크실렌의 사용을 나타내는 m, p 또는 o일 수 있고, 숫자 식별자 y 및 z는 환화에 참여하는 시스테인의 폴리펩타이드 내 아미노산 위치를 나타낸다; "[사이클로(y,z)]"는 2개의 잔기들 간의 결합의 형성을 의미하고, 여기서 숫자 식별자 y 및 z는 결합에 참여하는 잔기의 위치를 나타낸다; "[m크실릴-바이사이클로]"는 폴리펩타이드가 2개의 사이클릭 루프를 포함하고 브릿징 모이어티가 메타-디브로모크실렌과의 반응에 의해 생성됨을 나타낸다. 모든 다른 기호들은 표준 1문자 아미노산 코드를 의미한다. 추가로, PEG2000 또는 BODIPY-TMR-X 서열 태그를 포함하는 폴리펩타이드가 표시된다.

표 3

폴리펩타이드 서열

화합물 번호	서열	서열 번호
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-아자 Trp-E-Y-P-Tbg-Y-NH ₂	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH ₂	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-P-NH ₂	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH ₂	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-아자 Trp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-아자 Trp-E-Y-P-Phg-P-NH ₂	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH ₂	7
R3007	[m 크실릴(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-아자 Trp-E-Y-NH ₂	8
R3008	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH ₂	9
R3020	[m 크실릴(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH ₂	10
R3021	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH ₂	11

[0335]

[0336]

실시예 4. 폴리펩타이드 합성

[0337]

폴리펩타이드는 표준 고체상 Fmoc/tBu 방법을 사용하여 합성한다. 마이크로와 모세관이 없는 다른 자동화 합성기도 사용될 수 있지만, 합성은 전형적으로 표준 프로토콜과 Rink 아마이드 수지를 사용하여 Liberty 자동화 마이크로와 펩타이드 합성기(CEM, 노스캐롤라이나주 매튜스)상에서 수행한다. 모든 아미노산은 달리 주지되지 않는 한 상업적 공급원으로부터 입수된다. 사용되는 커플링 시약은 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1 일)-1,1,3,3,-테트라메틸암모늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU)이고, 염기는 디이소프로필에틸아민(DIEA)이다. 폴리펩타이드를 3시간 동안 95% TFA, 2.5% TIS 및 2.5% 물을 이용하여 수지로부터 절단하고 에테르로 침전시켜 단리시킨다. 조 폴리펩타이드를 30분에 걸쳐서 20% 내지 50%의 아세트니트릴/물 0.1% TFA 구배와 C18 컬럼을 사용하여 역상 분취용 HPLC상에서 정제한다. 순수한 폴리펩타이드를 함유하는 분획을 모으고 동결건조시키고, 모든 폴리펩타이드를 LC-MS에 의해 분석한다.

[0338]

실시예 5. 디설파이드 환화된 폴리펩타이드의 형성

[0339]

디설파이드 환화된 폴리펩타이드를 제조하기 위해, 선형 폴리펩타이드를 물과 DMSO의 혼합물에 용해시키고, 생성된 용액을 12시간 동안 대기 하에 격렬하게 진탕한다.

[0340]

실시예 6. 디브로모크실렌 폴리펩타이드 환화

[0341]

100mL 플라스크를 아세트니트릴(12mL) 및 물(24 mL)로 충전시키고 약 5분 동안 아르곤을 사용하여 탈기시킨다. 선형 폴리펩타이드(0.01 mmole) 및 200mM 중탄산암모늄(6mL)을 부가하고 이어서 0.012mmol 또는 1,3-비스(브로모메틸) 벤젠, 1,2-비스(브로모메틸)벤젠, 1,4-비스(브로모메틸)벤젠, 2,6-비스(브로모메틸)피리딘 또는 (E)-1,4-디브로모부트-2-엔을 부가한다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 약 2시간 동안 진탕하고 LC-MS에 의해 모니터링한다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 냉동시키고 동결건조시킨다. 동결건조된 조 생성물을 HPLC 정제하고 이어서 순수한 폴리펩타이드를 함유하는 분획을 동결건조시켜, 환화된 최종 생성물을 백색 분말로서 수득한다.

[0342]

실시예 7. 락탐 폴리펩타이드 환화

[0343]

락탐 모이어티를 이용하는 폴리펩타이드의 환화를 고체상에서 수행하였다. 폴리펩타이드를 먼저 표준 Fmoc 화학에 의해 고체 지지체 왕(Wang) 수지상에서 합성하였다. Fmoc-ASP(allyl)-OH 및 Fmoc-LYS(alloc)-OH를 락탐 브릿지 형성을 위해 2개의 전구체 단량체로서 표시된 위치에서 폴리펩타이드에 혼입시켰다. 전체 연장 후에, 수지를 건조 디클로로메탄(3x)로 세척하고 10분 동안 건조 질소 가스로 퍼지시켰다. allyl 및 alloc 보호 그룹을 제거하기 위해, 수지를 5배 물 과량의 페닐실란으로 처리하고 10분 동안 질소로 퍼지시켰다. 촉매량의 테트라키스 Pd(0)를 건조 디클로로메탄에 용해시키고 수지의 현탁액에 첨가하였다. 1시간 후, 수지를 디클로로메탄(3x), 디메틸포름아미드(3x), 나트륨 디에틸디티오카바메이트 3수화물(3x), 디메틸포름아미드(3x) 및 디클로

로메탄(3x)으로 순차적으로 세척하였다. 탈보호된 폴리펩타이드 함유 수지를 PyAOP((3-하이드록시-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디네이토-0)트리-1-피콜리딘-인 헥사플루오로포스페이트) 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하여 락탐 환화를 디메틸포름아미드(DMF)에서 달성하고 밤새 반응되도록 하였다. 수지를 DMF로 세정하고 45℃에서 추가로 60분 동안 신선한 PyAOP 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 수지를 디메틸포름아미드로 5회 세정 및 세척하였다. 폴리펩타이드를 실시예 4에 기재된 바와 같이 절단하고 정제하였다.

실시예 8. 트리아졸 폴리펩타이드 환화

아지드 및 알킨 모이어터를 함유하는 폴리펩타이드의 환화를 고체상에서 수행하였다. 폴리펩타이드 함유 수지(0.05 mmol)를 디클로로메탄으로 처리하고 10분 동안 팽창되도록 하였다. 이어서, 용매를 DMF(3 내지 5mL)로 교환하고, 10분 후, Cu-TBTA 리간드의 용액을 첨가하였다(125 μ L의 20mM 용액). 현탁액을 아르곤 가스로 퍼지시킨 다음, 아스코르브산(5 μ mole)을 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 진탕시키고, 과량의 시약을 제거하고, 수지를 DMF 중의 EDTA의 용액으로 세척하여 과량의 구리를 제거하였다. 폴리펩타이드를 실시예 4에 기재된 바와 같이 절단하고 정제하였다.

실시예 9. 본 발명의 폴리펩타이드

본 발명의 폴리펩타이드를 합성하였다. 본 발명의 폴리펩타이드는 표 4에 기재된 화합물들을 포함한다.

표 4

본 발명의 화합물

화합물 번호	서열	서열번호
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-아자 Trp-E-Y-P-Tbg-Y-NH ₂	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH ₂	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-P-NH ₂	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH ₂	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-아자 Trp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-아자 Trp-E-Y-P-Phg-P-NH ₂	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH ₂	7
R3007	[m 크실릴(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-아자 Trp-E-Y-NH ₂	8
R3008	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH ₂	9
R3020	[m 크실릴(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH ₂	10
R3021	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH ₂	11
R3079	Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	12
R3055	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	13
R3120	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-(N-Me)N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	14
R3057	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	15
R3056	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	16
R3054	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	17
R3029	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-NH ₂	18
R3048	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH ₂	19
R3072	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-NH ₂	20
R3024	Ac-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	21
R3114	Ac-Nvl-Nvl-(N-Me)Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	22
R3050	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	23
R3025	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	24
R3061	Ac-Nvl-S-Y-E-A-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	25
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	26
R3077	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(PEG2000)NH ₂	27
R3030	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-NH ₂	28
R3062	Ac-Nvl-S-Y-E-N-A-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	29
R3066	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-A-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	30
R3011	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-NH ₂	31

R3070	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-A-Chg-Nvl-NH2	32
R3071	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-A-Nvl-NH2	33
R3033	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-A-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	34
R3038	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	35
R3012	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	36
R3060	Ac-Nvl-S-Y-A-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	37
R3039	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-A-NH2	38
R3037	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)A-H-C-Nvl-NH2	39
R3076	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(BODIPY-TMR-X) NH2	40
R3074	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Tyr(OMe)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	41
R3013	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	42
R3065	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH2	43
R3073	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Phe(4-F)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	44
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	45
R3091	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	46
R3078	PEG2000-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	47
R3100	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	48
R3121	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(N-Me)Phg-Nvl-NH2	49
R3043	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH2	50
R3102	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH2	51
R3026	Ac-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	52
R3031	[m 크실릴(2,10)]Ac-A-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	53
R3019	[m 크실릴(2,14)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-C-NH2	54
R3014	[m 크실릴(1,9)]Ac-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	55
R3104	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	56
R3059	Ac-Nvl-S-A-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	57
R3115	Ac-Nvl-Nvl-Y-(N-Me)E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	58
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	59
R3126	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-C-P-Phg-Tbg-NH2	60
R3049	[o 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	61
R3069	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-A-P-Chg-Nvl-NH2	62

[0349]

R3015	[m 크실릴(1,9)]Ac-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	63
R3068	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-A-Y-P-Chg-Nvl-NH2	64
R3105	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH2	65
R3106	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH2	66
R3111	[m 크실릴(4,10)]Ac-Nvl-T-Phg-C-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	67
R3112	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nle-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	68
R3113	[m 크실릴(3,11)]Ac-Y-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	69
R3134	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-(3-Cl-Phe)-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	70
R3018	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-C-P-Phg-Nvl-NH2	71
R3027	Ac-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	72
R3028	Ac-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	73
R3032	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-A-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	74
R3058	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Chg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	75
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	76
R3117	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-(N-Me)Y-P-Chg-Nvl-NH2	77
R3022	Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH2	78
R3016	[m 크실릴(1,9)]Ac-C-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH2	79
R3089	[m 크실릴(2,10)]Ac-Chg-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	80
R3083	[m 크실릴(2,10)]Ac-V-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	81
R3087	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-(2-OMe)Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	82
R3103	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	83
R3135	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-(D-Ala)-C-Nvl-NH2	84
R3034	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	85
R3035	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-A-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	86
R3036	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-A-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	87
R3044	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH2	88
R3080	[m 크실릴(2,9)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-C-Nvl-NH2	89
R3085	[m 크실릴(2,10)]헵타노일-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-	90

[0350]

	C-Nvl-NH ₂	
R3086	[m 크실릴(5,13)]Ac-Nvl-S-Y-E-C-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-C-Nvl-NH ₂	91
R3092	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	92
R3095	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-(호모)F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	93
R3096	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-Aib-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	94
R3122	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Tiq-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	95
R3075	[m 크실릴(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-G-C-NH ₂	96
R3107	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH ₂	97
R3108	[p 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-호모 C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-호모 C-Nvl-NH ₂	98
R3127	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-아자 Trp-E-C-P-Phg-Tbg-NH ₂	99
R3133	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-(D-Ala)-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	100
R3009	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-아자 Trp-E-C-Nvl-P-Nvl-NH ₂	101
R3010	[m 크실릴(2,13)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-아자 Trp-E-Nvl-Nvl-P-C-NH ₂	102
R3017	[m 크실릴(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	103
R3023	Ac-Y-P-Y-C-Phg-아자 Trp-Tbg-E-Nvl-N-Y-Nvl-E-NH ₂	104
R3040	[사이클로(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl	105
R3042	[사이클로(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	106
R3045	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH ₂	107
R3046	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH ₂	108
R3047	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH ₂	109
R3051	[m 크실릴(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)G-C-NH ₂	110
R3052	[m 크실릴(2,9)]Nvl-C-Y-Tbg-Phg-N-(N-Me)G-L-C-Phg-(N-Me)A-NH ₂	111
R3053	[m 크실릴-바이사이클로]Nvl-C-C-N-Tbg-Phg-C-Tbg-(N-Me)S-C-Tbg-NH ₂	112
R3063	Ac-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-NH ₂	113
R3064	Ac-Y-아자 Trp-E-Y-P-NH ₂	114
R3081	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-(N-Me)E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	115
R3082	[m 크실릴(1,9)]헵타노일-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	116
R3084	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-S-A-C-Nvl-NH ₂	117

[0351]

R3088	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	118
R3090	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-F-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	119
R3093	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-(D-Chg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	120
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	121
R3097	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-D-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	122
R3098	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-Q-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	123
R3099	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-N-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	124
R3101	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-G-C-Nvl-NH2	125
R3109	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me-W)-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	126
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	128
R3123	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-(D-Glu)-Y-P-Phg-Nvl-NH2	129
R3124	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH2	130
R3125	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH2	131
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	132
R3129	[m 크실릴(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH2	133
R3130	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-(N-Me)Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	134
R3131	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	135
R3132	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH2	136
R3136	[m 크실릴(2,10)]헵타노일-Nvl-C-(D-Phg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	137
R3137	[m 크실릴(1,9)]헵타노일-C-(D-Phg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH2	138
R3138	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	139
R3139	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH2	140
R3140	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-Y-P-NH2	141
R3141	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-P-NH2	142
R3142	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-아자 Trp-E-Y-P-NH2	143
R3143	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-NH2	144
R3144	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	145
R3145	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	146
R3146	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH2	147
R3147	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-프로파길-Gly-NH2	148

[0352]

R3148	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	149
R3149	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	150
R3150	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	151
R3151	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	152
R3152	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	153
R3153	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	154
R3154	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	155
R3155	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	156
R3156	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	157
R3157	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	158
R3158	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	159
R3159	[m 크실릴(1,6)](des-아미노)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	160
R3160	[m 크실릴(1,6)](des-아미노)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH2	161
R3161	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-K-NH2	162
R3162	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-(D-Phg)-K-NH2	163
R3163	[사이클로(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH2	164
R3164	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)-NH2	165
R3165	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C10)-NH2	166
R3166	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C8)-NH2	167
R3167	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(알파-메틸)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	168
R3168	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Asp(T)-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	169
R3169	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	170
R3170	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-K	171
R3171	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)	172

[0353]

R3172	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH2	173
R3173	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	174
R3174	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-Asp(T)-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	175
R3175	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-B20	176
R3176	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	177
R3177	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-W-P-Chg-Nvl	178
R3178	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-(호모)Phe-P-Chg-Nvl	179
R3179	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-(m-Cl-호모)Phe-P-Chg-Nvl	180
R3180	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-2Nal-P-Chg-Nvl	181
R3181	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-(3-아미노메틸)Phe-E-Y-P-Chg-Nvl	182
R3182	[사이클로-트리아졸릴(1,6)]Ac-X02-V-E-R-F-X31-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	183
R3183	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	184
R3184	[사이클로-티오알킬(1,5)]V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	185
R3185	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Cle-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	186
R3186	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(Ac-피란)-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	187
R3187	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-(3-아미노메틸)Phe-P-Chg-Nvl	188
R3188	[사이클로-올레핀(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	189
R3189	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-(Lys-C16)	190
R3190	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-B20	191
R3191	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-K	192
R3192	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-K-NH2	193
R3193	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-B28	194
R3194	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-	195

[0354]

	Chg-(Lys-C16)-NH2	
R3195	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	196
R3196	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K	197
R3197	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K14	198
R3198	[사이클로(1,6)](des 아미노)C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	199
R3199	[사이클로(1,6)](des 아미노)C-(D-Ala)-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	200
R3200	[사이클로(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Aib-(Lys-C16)	201

[0355]

[0356]

폴리펩타이드 R3183(서열번호 184) 및 R3193(서열번호 194)은 Nvl-NH₂가 Lys로 대체되었다는 점을 제외하고는 R3176의 아미노산 서열(서열번호 177)에 따라서 합성하였다. Lys 잔기의 측쇄 아민 그룹을 상이한 친유성 모이티프로 변형시켜 지질화된 폴리펩타이드를 생성시켰다.

[0357]

실시예 10. C5 저해제의 최적화 및 시험

[0358]

실시예 3에 따라서 선별된, 표 3에 기재된 폴리펩타이드들을 보체 매개성 세포 용해를 저해하는 이들의 능력에 대해 시험하였다. 추가로, 각종 최적화된 폴리펩타이드들을 실시예 4 내지 8의 방법에 따라서 합성하고 마찬가지로 시험하였다(표 4 참조). 최적화된 폴리펩타이드 서열은 화합물 R3002(서열번호 3), R3008(서열번호 9) 및 R3021(서열번호 11)을 각종 절두, 결실, 첨가 및/또는 치환을 가함으로써 또는 상기 세 화합물들 중 어느 하나로부터 선택된 영역들의 조합을 포함하는 하이브리드 폴리펩타이드의 형성을 통해 수득된 것들을 포함한다.

[0359] 사람 용혈 검정(완전 사람 혈청을 이용하는 RBC 용해 검정)

[0360] 표 3에 기재된 폴리펩타이드들 뿐만 아니라 이들의 최적화된 유도체들(표 4 참조)은 적혈구 용혈 검정을 사용하여 저해제 활성에 대해 평가하였다. 항체-감작된 양 적혈구(Complement Technology, 텍사스주 타일러)를 완전 사람 혈청(Complement Technology, 텍사스주 타일러) 및 폴리펩타이드와 함께 2.5×10^7 개 세포/웰로 플레이팅하여 적혈구의 용해에 대한 폴리펩타이드의 저해 효과를 측정하였다. 세포를 $2,090 \times g$ 에서 3분 동안 원심분리하고 신선한 GVB++ 완충액(Complement Technology, 텍사스주 타일러)에 재현탁시켰다. 사람 혈청을 $37^\circ C$ 에서 즉시 해동시킨 다음, GVB++에 희석시킬 때까지 빙상에서 저장하였다. 10개의 6배 연속 폴리펩타이드 희석액(10mM 스톡, DMSO)을 DMSO에서 제조한 다음, 완충액에 첨가하였다. $50 \mu l$ 의 각 폴리펩타이드 희석액을 96웰 조직 배양물-처리된 투명한 마이크로티터 플레이트(USA Scientific, 플로리다주 오칼라)의 각각의 웰 내에서 혈청 및 $100 \mu l$ 의 세포와 합하고 피펫팅하여 재현탁시켰다. 샘플을 $37^\circ C$ 에서 1시간 동안 인큐베이팅하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 $2,090 \times g$ 에서 2분 동안 원심분리하였다. $100 \mu l$ 의 상청액을 새로운 플레이트로 옮기고, 흡광도를 412nm에서 관독하였다. 데이터를 로그-로짓(log-logit) 식과 피팅(fit)시켜 용량-반응 곡선 및 IC_{50} 을 산출하였다. 본원에서 사용되는 바와 같이, " IC_{50} "이란 용어는 최대 저해 농도의 절반, 소정의 반응 또는 과정을 절반까지 감소시키는데 필요한 저해제의 양을 나타내기 위해 사용되는 값을 의미한다. 시험된 화합물은 표 5에 기재되어 있다.

표 5

분석된 화합물

화합물 번호	평균 IC_{50} (nM)	서열번호
R3000	>10,000	1
R3001	67.2	2
R3002	11.9	3
R3003	13.9	4
R3004	53.5	5
R3005	66.7	6
R3006	267	7
R3007	314	8
R3008	97	9
R3009	>100,000	101
R3010	>100,000	102
R3011	112	31
R3012	148.5	36
R3013	344	42
R3014	1420	55
R3015	>3,960	63
R3016	>13,000	79
R3017	>100,000	103
R3018	>5,730	71
R3019	1320	54
R3020	24.6	10
R3021	27.5	11
R3022	>10,200	78
R3023	>100,000	104
R3024	32.5	21
R3025	47.5	24
R3026	1020	52
R3027	>10,000	72
R3028	>10,000	73
R3029	18.5	18
R3030	83.6	28
R3031	1090	53
R3032	>10,000	74
R3033	131	34
R3034	>50,000	85
R3035	>50,000	86
R3036	>50,000	87
R3037	276	39
R3038	140	35
R3039	240	38

[0361]

R3040	>100,000	105
R3041	71.3	26
R3042	>100,000	106
R3043	934	50
R3044	>50,000	88
R3045	>100,000	107
R3046	>100,000	108
R3047	>100,000	109
R3048	19.3	19
R3049	>3,100	61
R3050	42.9	23
R3051	>100,000	110
R3052	>100,000	111
R3053	>100,000	112
R3054	14.1	17
R3055	10.4	13
R3056	13.8	16
R3057	12.4	15
R3058	>10,000	75
R3059	2160	57
R3060	161	37
R3061	53.9	25
R3062	89.9	29
R3063	>100,000	113
R3064	>100,000	114
R3065	394	43
R3066	104	30
R3067	>10,000	76
R3068	>4,500	64
R3069	>3,670	62
R3070	123	32
R3071	128	33
R3072	26.9	20
R3073	403	44
R3074	308	41
R3075	>75,000	96
R3076	297	40
R3077	81.7	27
R3078	568	47
R3079	7.3	12
R3080	>50,000	89
R3081	>100,000	115
R3083	>25,000	81
R3084	>100,000	117
R3086	>50,000	91
R3087	>25,000	82
R3088	>100,000	118
R3089	>15,000	80

[0362]

R3090	>100,000	119
R3091	483	46
R3092	>50,000	92
R3093	>100,000	120
R3094	>100,000	121
R3095	>50,000	93
R3096	>50,000	94
R3097	>100,000	122
R3098	>100,000	123
R3099	>100,000	124
R3100	626	48
R3101	>100,000	125
R3102	978	51
R3103	>25,000	83
R3104	>2,000	56
R3105	>5,000	65
R3106	>5,000	66
R3107	>75,000	97
R3108	>75,000	98
R3109	>100,000	126
R3110	2940	59
R3111	>5,000	67
R3112	>5,000	68
R3113	>5,000	69
R3114	36.6	22
R3115	2780	58
R3116	441	45
R3117	>10,000	77
R3118	>100,000	127
R3119	>100,000	128
R3120	12.2	14
R3121	804	49
R3122	>50,000	95
R3123	>100,000	129
R3124	>100,000	130
R3125	>100,000	131
R3126	>3000	60
R3127	>75,000	99
R3128	>100,000	132
R3129	>100,000	133
R3130	>100,000	134
R3131	>100,000	135
R3132	>100,000	136
R3133	>75,000	100
R3134	>5,000	70
R3135	>25,000	84
R3136	>50,000	137
R3137	>100,000	138

[0363]

R3138	87.2	139
R3139	97.2	140
R3140	17.9	141
R3141	24.5	142
R3142	44.6	143
R3143	18.6	144
R3144	6.7	145
R3145	39	146
R3146	107	147
R3147	138	148
R3148	8.5	149
R3149	13.6	150
R3150	32	151
R3151	165	152
R3152	11	153
R3153	175	154
R3154	592	155
R3155	1530	156
R3156	>10,000	157
R3157	84.5	158
R3158	327	159
R3159	7.6	160
R3160	37.1	161
R3161	7	162
R3162	16.5	163
R3163	17	164
R3164	36	165
R3165	18.5	166
R3166	17.5	167
R3167	11	168
R3168	7.5	169
R3169	5	170
R3170	4.5	171
R3172	12	173

[0364]

[0365] **실시예 11. C5 고갈된 혈청을 사용하는 대안적 사람 용혈 검정**

[0366]

표 6에 기재된 폴리펩타이드들을 완전 사람 혈청이 아니라 사람 C5 고갈된 혈청 및 정제된 사람 C5를 사용하여 적혈구 용혈 검정에서 기능적 활성에 대해 시험하였다. 활성을 평가하기 위해, 항체-감작된 양 적혈구 (Complement Technology, 텍사스주 타일러)를 1.5% 사람 C5 고갈된 혈청(Complement Technology, 텍사스주 타일러) 및 0.5nM 정제된 사람 C5(Complement Technology, 텍사스주 타일러)과 함께 2.5×10^7 개 세포/웰로 플레이팅하였다. 항체-감작된 양 적혈구를 $2,090 \times g$ 에서 3분 동안 원심분리한 다음, 신선한 GVB ++ (Complement Technology, 텍사스주 타일러)에 재현탁시켰다. 사람 C5 고갈된 혈청 및 정제된 사람 C5를 37℃에서 즉시 해동시킨 다음, 각각 얼음 또는 습윤한 얼음상에서 저장하였다. 10개의 6배 희석액을 획득하기 위해 폴리펩타이드 스톡(10mM, DMSO)을 DMSO에 연속적으로 희석시킨 다음, 여기에 GVB++를 첨가하였다. 50 μ l의 각 폴리펩타이드 희석액을 96웰 조직 배양물-처리된 투명한 마이크로티터 플레이트(USA Scientific, Ocala, FL)의 각각의 웰 내에서 25 μ l C5 고갈된 혈청, 25 μ l 정제된 사람 C5 및 100 μ l 세포와 혼합하고 피펫팅하여 재현탁시켰다. 샘플을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이팅하였다. 인큐베이팅이 완료된 후, 플레이트를 $2,090 \times g$ 에서 2분 동안 원심분리하였다. 100 μ l의 상청액을 새로운 플레이트로 옮기고, 흡광도를 412nm에서 판독하였다. 데이터를 로그-로짓 식과 피팅(fit)시켜 용량-반응 곡선 및 IC₅₀을 산출하였다.

표 6

분석된 화합물

화합물 번호	평균 IC ₅₀ (nM)	서열번호
R3171	5.67	172
R3173	2.5	174
R3174	2.3	175
R3176	1.1	177
R3177	12	178
R3179	83	180
R3180	29	181
R3181	1496	182
R3182	13	183
R3183	13.25	184
R3184	4	185
R3185	12.5	189
R3186	18	187
R3189	81.5	190
R3190	35.33	191
R3191	2.5	192
R3192	1.5	193
R3193	24	194
R3194	15.5	195
R3195	62.5	196
R3196	3	197
R3197	4	198
R3198	142	199
R3199	112	200
R3200	88.5	201

[0367]

[0368]

실시예 12. C5 저해를 평가하기 위한 효소 면역검정

[0369]

C5 저해 활성을 효소 면역검정(EIA)에 의해 평가하였다. C5a 및 막공격 복합체(MAC) 생산의 저해를 MicroVue EIA 키트(Quidel Corporation, San Diego, CA)에 의해 측정하였다.

[0370]

C5a EIA

[0371]

R3002(서열번호 3) 및 R3008(서열번호 9)의 사람 RBC 용혈 검정으로부터의 상청액을 1:50으로 희석시키고 C5a EIA에 의해 검정하였다(도 1). 두 폴리펩타이드는 모두 C5a의 형성을 저해하였다. R3002(서열번호 3)는 IC₅₀이 5.4nM이었고, R3008(서열번호 9)은 IC₅₀이 54.5nM이었다.

[0372]

막공격 복합체(MAC) EIA

[0373]

MAC EIA를 사람 RBC 용혈 검정으로부터의 R3008(서열번호 9)의 희석된 상청액(1:5)에서 수행하였다(도 2). 상기 폴리펩타이드는 33nM의 IC₅₀으로 MAC의 형성을 저해하는 것으로 나타났다.

[0374]

실시예 13. 형광 편광에 의한 펩티도미메틱 결합의 특징규명

[0375]

형광 편광(FP)은 균질한 용액 중에서 결합 이벤트가 측정될 수 있도록 한다[참조: Banks, P. et al., Impact of a red-shifted dye label for high throughput fluorescence polarization assays of G protein-coupled receptors. J Biomol Screen. 2000 Oct;5(5):329-34 and Parker, G.J. et al., Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays. J Biomol Screen. 2000 Apr;5(2):77-88]. FP의 주요 개념은 형광단이 빛을 편광시키는 정도가 이의 분자 회전과 반비례 관계에 있고[참조: Lea, W.A. et al., Fluorescence polarization assays in small molecule screening. Expert Opin Drug Discov. 2011 Jan;6(1):17-32] 훨씬 더 큰 표적 단백질에 결합된 형광단은 비결합된 형광단보다 천천히 회전하여 정량될 수 있는 편광의 증가를 초래한다는 것이다. FP는 고처리율 캠페인에서 리간드-표적 결합을 측정하는 방법으로서[참조: Parker, G.J. et al., Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays. J Biomol Screen. 2000 Apr;5(2):77-88], 평형 해리 상수(K_D)

측정을 위해[참조: Prystay, L. et al., Determination of equilibrium dissociation constants in fluorescence polarization. J Biomol Screen. 2001 Jun;6(3):141-50] 점점 더 많이 사용되어 왔고 경쟁적 결합 검정을 통해 발견을 선도한다[참조: Tian, W. et al., Development of novel fluorescence polarization-based assay for studying the β -catenin/Tcf4 interaction. J Biomol Screen. 2012 Apr;17(4):530-4].

[0376] 재료 및 방법

[0377] FP를 C5 단백질의 경쟁적 폴리펩타이드 저해제를 스크리닝하기 위해 사용하였다. 모체 폴리펩타이드인 R3072(서열번호 20)를 BODIPY-TMR-X, SE(Life Technologies, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)와 함께 DMF(Sigma, 미주리주 세인트 루이스) 중에서 4시간 동안 인큐베이팅하여 프로브 R3076(서열번호 40)를 생성시켰다. 단백질의 C-말단 라이신에 부착된 BODIPY-TMR 및 후속적인 표지된 프로브를 HPLC에 의해 정제하였다.

[0378] 25nM R3076(서열번호 40)의 용액을 증가되는 농도의 C5 단백질과 인큐베이팅하여 사람 C5 단백질(Complement Technology, 텍사스주 타일러)에의 R3076(서열번호 40)의 결합에 대한 평행 해리 상수(K_D)를 측정하였다. 결합이 평행에 도달할 때까지 편광을 시간에 걸쳐서 측정하였다. K_D 를 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism)(K_D 를 측정하기 위한 곡선 핏으로서 "Saturating Binding Curves, One Site-Specific Binding With Hill Slope"를 사용)을 사용하여 측정하였다. 평행은 10분 후에 도달하였고, K_D , 경사면(hill slope) 및 최대 결합에 대한 값들은 60분에 걸쳐서 안정하게 유지되었다. 10분부터 60분까지의 K_D 값들의 평균을 구하여 8.07nM(0.53 표준 편차)의 최종 K_D 값을 측정하였다. 이러한 정보에 기초하여, 각각 R3076(서열번호 40) 및 C5 단백질에 대한 25nM 및 50nM 농도를 경쟁 검정에서 사용하기 위해 선택하였다. 상기 농도들은 95% 프로브가 C5 단백질에 결합하는데 필요한 단백질의 대략적 수준을 나타냈다. R3023(서열번호 104)은 R3002(서열번호 3)의 스캐램블드(scrambled) 폴리펩타이드 변이체이며 음성 대조군으로서 모든 검정에 포함시켰다.

[0379] 사람 C5 단백질을 TBS(EMD Millipore, 매사추세츠 빌러리카) + 0.005% Triton-X(Sigma, 미주리주 세인트 루이스)로 구성된 검정 완충액에 200nM까지 희석시켰다. 10 μ l의 검정 완충액을 검은색 비결합 384웰 검정 플레이트(Greiner, 노스캐롤라이나 먼로)의 모든 웰에 첨가하고 10 μ l의 희석된 C5 단백질 스톡을 실험군 및 지정된 대조군 웰에 첨가하였다.

[0380] 프로브 R3076(서열번호 40)을 DMSO(Life Technologies, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)에 1 대 10으로 희석시키고, 30 μ l의 상기 스톡을 3ml의 검정 완충액에 희석시켜 100nM 스톡을 수득하였다. 이어서, 10 μ l의 상기 작업 스톡(working stock)을 검정 플레이트 내의 각 웰에 첨가하였다. 검정 플레이트를 20분 동안 빛으로부터 보호하면서 실온에서 인큐베이팅하여 결합이 평행에 도달하도록 하였다.

[0381] 후속적으로, 표 7에 기재된 시험물들을 DMSO에 이어서 10개의 2배 희석액을 포함하는 검정 완충액에 희석시킨 다음, 검정 플레이트에 3중으로 즉시 첨가하였다. 이어서, 검정 플레이트를 25℃에서 60분 동안 Paradigm(Molecular Devices, 캘리포니아주 서니베일) 플레이트 리더에서 인큐베이팅하였다.

[0382] 60분 동안 인큐베이팅한 후, 플레이트를 Paradigm FP 프로토콜(Molecular Devices, 캘리포니아주 서니베일)을 사용하여 판독하고, 미처리 편광 값을 그래프패드 프리즘으로 불러왔다. K_i (One Site K_i Curve 핏팅 모델을 사용함, 프로브 농도 = 25nM, K_D = 8.07nM, 기준선은 0% 결합 대조군의 평균으로 한정됨) 및 IC_{50} (log 저해제 대 반응, 4개의 매개변수 곡선 핏)을 그래프패드에서 측정하였다.

[0383] 결과

[0384] 모든 시험물은 사람 C5 단백질에의 결합에 대해 표지된 프로브와 경쟁할 수 있다(도 3, 표 7). R3003(서열번호 4)은 시험된 가장 효능적인 폴리펩타이드이며, 이의 K_i 값은 9.54nM이었다. R3023(서열번호 104) 결합은 시험된 가장 높은 농도에서 검출되었다.

표 7

경쟁적 형광 편광 데이터

화합물 번호	서열 번호	K _i , nM, 실험 1	K _i , nM, 실험 2	IC ₅₀ nM, 실험 1	IC ₅₀ nM, 실험 2	평균 nM K _i	표준 편차 K _i	평균 nM IC ₅₀	표준 편차 IC ₅₀
R3003	4	10.39	8.69	72.65	64.06	9.54	1.20	68.36	6.07
R3011	31	73.17	86.91	294.8	261.3	80.04	9.72	278.1	23.69
R3014	55	1405	1585	6064	7579	1495	127.3	6822	1071
R3023	104	>1000	>1000	>1000	>1000	--	--	>1000	--
R3043	50	866.1	882.1	4332	4122	874.1	11.31	4227	148.5
R3050	23	71.08	57.6	266.9	292.7	64.34	9.53	279.8	18.24

[0385]

[0386]

표 7에 제시된 데이터는 전술한 바와 같이 그래프패드 프리즘에 의해 수행된 곡선 피팅 분석으로부터 획득되었다. 3중 값의 평균을 구하여 각 실험에 제시된 데이터 포인트를 산출하였다. 시험된 폴리펩타이드 중에서, R3003(서열번호 4)이 mRNA 디스플레이 선별에 의해 최초로 동정되었다. C5에 대한 R3003(서열번호 4)의 친화성을 낮은 K_i 뿐만 아니라 IC₅₀ 값을 나타내는 FP 분석의 결과에 의해 검증하였다. 저해제 R3011(서열번호 31) 및 R3050(서열번호 23)은 또한 C5에 대해 비교적 강력한 친화성을 나타냈다. 대조군 폴리펩타이드인 R3023(서열번호 104)은 C5에 대해 친화성을 나타내지 않은 한편, 저해제 R3014(서열번호 55) 및 R3043(서열번호 50)은 약한 친화성을 나타냈다.

[0387]

실시예 14. 혈장 중에서 화합물 안정성의 분석

[0388]

화합물을 다음 조건 하에 사람 혈장에서의 안정성에 대해 검증하였다. 사람 혈장은 Bioreclamation(뉴욕주 웨스트베리 소재)로부터 입수하였으며 나트륨 헤파린 중에 모아놓았다. 혈장을 pH 7.4로 조정하였다. 10mM 농도의 DMSO 스톱을 시험 화합물을 위해 제조하였다. DMSO 용액의 분취액을 37℃로 미리 가온시킨 1mL의 혈장에 10 μM의 최종 시험 화합물 농도로 주입하였다. 바이알을 실험 동안에 벤치탑 THERMOMIXER®(Eppendorf, 뉴욕주 하퍼지)에서 보관하였다. 분취액(100 μL)을 각 시점에서 취하고 내부 표준의 혼합물(각각 500ng/mL의 메토프롤롤, 프로프라놀롤 및 와파린)을 함유하는 300 μL의 아세토니트릴 용액으로 미리 충전된 96웰 플레이트에 첨가하였다. 샘플을 실험 종료까지 4℃에서 저장하였다. 최종 시점이 샘플링된 후, 플레이트를 혼합한 다음, 3,000rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 취하여 LC-HRAMS에 의해 분석하였다. 액체 크로마토그래피 설정은 표 8에 기재되어 있고 질량 분광분석법 설정은 표 9에 기재되어 있다.

표 8

액체 크로마토그래피 설정

컬럼:	Luna C18 (Luna, 캘리포니아주 토런스) 50 mm x 2.0 mm, 3 μm			
M.P. 완충액:	수성 저장소 (A): 수중 아세트산 0.1%			
	유기 저장소 (B): MeOH 중 0.1% 아세트산:MeCN=1:1			
구배 프로그램:	시간 (분)	유속 (mL/분)	% A	% B
	0.0	0.3	100	0
	5	0.3	0	100
	7.5	0.3	0	100
	7.6	0.45	100	0
	10.5	0.3	100	0
총 수행 시간:	10.5 분			
오토샘플러:	Agilent 1100 Bin (Agilent, 캘리포니아주 산타 클라라)			
주입 루프 용적:	20 μL			
주입 용적:	10 μL			
오토샘플러 세척 1:	메탄올 / 물 1:1; 0.2% 포름산을 이용			
오토샘플러 세척 2:	메탄올 / 2-프로판올:1/1; 0.2% 포름산을 이용			

[0389]

표 9

질량 분광분석법 설정

기기:	LTQ 오비트랩 XL(Thermo Scientific, 미주리주 세인트 루이스)
양의 모드: 인터페이스:	전자분무, 양(+)의 모드 (+5000V) 고분해능 질량 분광분석법
모드:	모세관 온도: 275°C
이온 공급원 설정:	모세관 전압: 47 차단 가스: 45 보조 가스: 15 스위프 가스: 10
오비트랩(Orbitrap) 설정:	스캔 범위 200-2000, 분해능 =30000 (최대치의 절반에서의 전체 폭) MS/MS 데이터 의존 획득을 위한 설정 격리 폭: 2 표준화된 충돌 에너지: 35

[0390]

[0391] 시험 화합물 R3050(서열번호 23)의 농도를 이전에 측정된 보정 곡선(표 10)과 비교하여 측정하였다.

표 10

안정성 프로파일

해당 시간(시간)에서 유지되는 퍼센트(%)					
0 시간	2 시간	4 시간	12 시간	24 시간	반감기(분)
100	108.9	100.4	88	98.1	>1440

[0392]

[0393] 이러한 조건들 하에, R3050(서열번호 23)은 매우 안정한 것으로 나타났다.

[0394] 실시예 15. 트립토판 유사체를 포함하는 폴리펩타이드 변이체

[0395] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 7-아자트립토판을 포함한다. C5 억제에서의 이러한 잔기의 중요성을 측정하기 위해, 아미노산 치환 분석을 수행하였으며, 여기서 7-아자트립토판을 천연 트립토판 뿐만 아니라 5-플루오로트립토판 [(5-F)W], 1-메틸-트립토판 [(1-Me)W], D-트립토판 및 5-메틸-O-트립토판[(5-MeO)W]을 포함하는 다양한 기타 트립토판 유사체로 대체시켰다. 비-트립토판 치환을 갖는 유사한 폴리펩타이드도 마찬가지로 분석하였다.

[0396] R3002(서열번호 3) 및 R3008(서열번호 9)의 폴리펩타이드 변이체를 합성하고 실시예 10에 기재된 바와 같이 적혈구 용해를 저해하는 이들의 능력에 대해 시험하였다(표 11 및 12 참조). 시험된 변이체 중에서, 7-아자트립토판 잔기의 치환을 갖는 모두는 평균 IC₅₀ 값(최대 저해 농도의 절반의 측정치, 소정의 반응 또는 과정을 절반까지 감소시키는데 필요한 저해제의 양을 나타내기 위해 사용되는 값)을 증가시킨 것으로 나타난 바와 같이 적혈구 용해를 저해하는 능력이 감소를 나타냈다.

표 11

사람 용혈 검정으로 분석된 R3002(서열번호: 3)의 7-아자트립토판 변이체 폴리펩타이드

화합물 번호	서열	평균 IC ₅₀ (nM)	서열번호
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	11.9	3
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	71.3	26
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	>100,000	121
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	2,940	59
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	>100,000	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	>100,000	128
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH ₂	>100,000	132
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	>10,000	76
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	441	45
R3017	[m 크실릴(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH ₂	>100,000	103
R3129	[m 크실릴(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH ₂	>100,000	133

[0397]

표 12

사람 용혈 검정으로 분석된 R3008(서열번호: 9)의 7-아자트립토판 변이체 폴리펩타이드

화합물 번호	서열	평균 IC ₅₀ (nM)	서열번호
R3008	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH ₂	97	9
R3088	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	>100,000	118
R3091	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	483	46
R3092	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	>50,000	92
R3109	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	>100,000	126
R3131	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	>100,000	135
R3034	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	>50,000	85
R3132	[m 크실릴(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH ₂	>100,000	136

[0398]

[0399] 실시예 16. 사람 용혈 검정에 의해 분석된 폴리펩타이드 절두 및 아미노산 결실의 효과

[0400] R3021(서열번호 11)의 C-말단 절두된 폴리펩타이드 변이체를 합성하고 실시예 10에 기재된 바와 같이 C5-의존적 적혈구 세포 용해를 저해하는 능력에 대해 사람 용혈 검정에 의해 검정하였다. 시험된 각 폴리펩타이드의 평균 IC₅₀ 값(최대 저해 농도의 절반의 측정치, 소정의 반응 또는 과정을 절반까지 감소시키는데 필요한 저해제의 양을 나타내기 위해 사용되는 값)은 표 13에 기재되어 있다. 절두된 폴리펩타이드는 (IC₅₀ 값의 증가로 나타난 바와 같이) 적혈구 용해를 저해하는 능력의 감소를 나타냈으며, 이때 트립토판이 결여된 이들 변이체는 IC₅₀ 값이 가장 컸다.

[0401] 추가로, 내부 아미노산 결실을 갖는 R3021(서열번호 11)의 폴리펩타이드 변이체들을 합성하고 실시예 10에 기재된 방법에 따라서 C5-의존적 적혈구 용해를 저해하는 이들의 능력에 대해 검정하였다(표 14 참조). 추가로, 이들 변이체에서 N-말단 메티오닌은 아세틸 그룹으로 대체되었다. 시험된 각 폴리펩타이드의 평균 IC₅₀ 값은 표 14에 기재되어 있다. 흥미롭게도, 단독의 N-말단 메티오닌만을 아세틸 그룹으로 대체시키는 것[R3048 (서열번호 19)]은 적혈구 용해를 저해하는 폴리펩타이드의 능력을 증가시켰다. 내부 잔기 D[R3124(서열번호 130)], 또는 R3021(서열번호 11)]로부터의 잔기 8, 9 및 10에 상응하는 내부 잔기 DVY[R3125 (서열번호 131)]의 제거는 적

혈구 용해를 저해하는 폴리펩타이드의 능력을 감소시켰다.

표 13

사람 용혈 검정으로 분석된 R3021(서열번호: 11)의 C-말단 절두된 폴리펩타이드 변이체

화합물 번호	서열	평균 IC ₅₀ (nM)	서열번호
R3021	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH ₂	27.5	11
R3043	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH ₂	934	50
R3044	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH ₂	>50,000	88
R3045	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH ₂	>100,000	107
R3046	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH ₂	>100,000	108
R3047	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH ₂	>100,000	109

[0402]

표 14

사람 용혈 검정으로 분석된 내부 아미노산 결실을 갖는 R3021(서열번호: 11)의 폴리펩타이드 변이체

화합물 번호	서열	평균 IC ₅₀ (nM)	서열번호
R3021	[m 크실릴(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH ₂	27.5	11
R3048	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH ₂	19.3	19
R3124	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH ₂	>100,000	130
R3125	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH ₂	>100,000	131

[0403]

[0404]

실시예 17. 알부민-결합 폴리펩타이드의 혼입

[0405]

폴리펩타이드를 혈장 단백질 결합을 조절하는 하나 이상의 폴리펩타이드에 접합시킨다. "알부민-결합 폴리펩타이드"로서 언급되는 이러한 폴리펩타이드들은 표 15에 기재되어 있다.

표 15

알부민-결합 폴리펩타이드

알부민-결합 폴리펩타이드 서열	서열번호
Ac-R-L-I-E-D-I-C-L-I-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-NH ₂	202
Q-R-L-M-E-D-I-C-L-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-F-NH ₂	203
Ac-Q-R-L-I-E-D-I-C-L-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-F-NH ₂	204

[0406]

[0407]

알부민-결합 폴리펩타이드는 시스테인 잔기에서 디설파이드 결합 형성에 의해 환화시킨다. 일부 실시형태에서, 알부민-결합 폴리펩타이드를 이의 N-말단 또는 C-말단에 의해 접합시켜 다소 상이한 구조(예를 들면, 아세틸 그룹이 없음)를 갖도록 한다.

[0408]

실시예 18. 세포 투과성 폴리펩타이드의 혼입

[0409]

폴리펩타이드를 세포 투과 특성을 갖는 폴리펩타이드에 접합시킨다. 이들 폴리펩타이드는 표 16에 기재되어 있으며 문헌[참조: Milletti, F., Cell-penetrating polypeptide: classes, origin, and current landscape. Drug Discov Today. 2012 Aug;17(15-16):850-60]에 설명되어 있다.

표 16

세포 투과성 폴리펩타이드

세포 투과성 폴리펩타이드	서열번호
R-K-K-R-R-E-S-R-K-K-R-R-E-S	205
R-K-K-R-R-Q-R-R-R	206
R-Q-I-K-I-W-F-Q-N-R-R-M-K-W-K-K	207
A-A-V-L-L-P-V-L-L-A-A-P	208
V-P-T-L-K	209
P-L-I-L-L-R-L-L-R-G-Q-F	210

[0410]

[0411]

실시예 19. 아미노산 입체이성체를 포함하는 폴리펩타이드 혼합물의 분석

[0412]

폴리펩타이드 R3136(서열번호 137) 및 R3137(서열번호 138)은 각 서열 내의 Phg가 D-Phg로 대체되었다는 점을 제외하고 각각 R3085(서열번호 90) 및 R3082(서열번호 116)의 아미노산 서열에 따라서 합성하였다(표 17). R3136(서열번호 137)과 R3085(서열번호 90) 또는 R3137(서열번호 138)과 R3082(서열번호 116)를 포함하는 조성물들을 실시예 10에 기재된 사람 용혈 검정에 따라서 적혈구 용해를 저해하는 이들의 능력에 대해 분석하였다. R3136(서열번호 137) 및 R3085(서열번호 90)를 포함하는 조성물은 평균 IC₅₀(nM)이 50,000을 초과한 한편, R3137(서열번호 138) 및 R3082(서열번호 116)를 포함하는 조성물은 평균 IC₅₀(nM)이 100,000을 초과하였다.

표 17

아미노산 입체이성체 폴리펩타이드 혼합물에서 사용된 화합물들

화합물 번호	서열	서열번호
R3136	[m 크실릴(2,10)]헵타노일-Nvl-C-(D-Phg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	137
R3137	[m 크실릴(1,9)]헵타노일-C-(D-Phg)-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	138
R3085	[m 크실릴(2,10)]헵타노일-Nvl-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	90
R3082	[m 크실릴(1,9)]헵타노일-C-Phg-T-아자 Trp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH ₂	116

[0413]

[0414]

실시예 20. 비사람 영양류에서의 약동학적 연구

[0415]

약동학적 연구를 표 18에 기재된 화합물들을 사용하여 비-사람 영양류에서 수행하였다. 표에서, "Cmpd"은 화합물을 의미하고 "Avg"는 평균을 의미한다.

표 18

생체내 연구에서 시험된 화합물

화합물 번호	서열	평균 IC ₅₀	서열번호
R3152	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH ₂	16.4	153
R3201	[m 크실릴(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-아자 Trp-E-Y-P-Chg-Nvl	7.7	211

[0416]

[0417]

폴리펩타이드 R3152(서열번호 153)의 혈장 농도를 시노물구스 원숭이에서 단일 정맥내(IV) 투약 후에 측정하였다. 3마리의 수컷 동물들에게 3 mg/kg 폴리펩타이드를 투여하고, 폴리펩타이드의 혈장 농도를 Sirocco 단백질 침전 플레이트(Waters Corporation, 매사추세츠주 밀포드)상에서의 아세토니트릴 침전 및 추출 후에 LC/MS-MS를 사용하여 측정하였다. 약동학적(PK) 매개변수를 투약 직후부터 투약 후 48시간까지 측정된 R3152(서열번호 153)의 조합된 혈장 농도의 시간 경과(도 4 참조)로부터 계산하였다. 혈장 약물 수준은 초기 분포 단계(<1시간) 동안 급격하게 하락하였고, 이어서 정체상태(plateau)를 유지하였으며 최대 48시간 동안 검출가능

하였다. R3152(서열번호 153)은 평균 최종 반감기가 10.9 ± 0.8 시간이었다. 평균 청소율(clearance rate)은 전형적 원숭이의 간 혈류(2.6 L/hr/kg)의 대략 5%인 $0.129 \pm 0.0122 \text{ L/hr/kg}$ 이었다. 평균 분포 용적은 전형적 원숭이의 총 체수분량(0.7 L/kg)의 대략 2배인 1.49 ± 0.152 이었다. 평균 AUC_{∞} 는 $23319 \pm 2120 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL}$ 이었다.

[0418] R3152(서열번호 153)는 높은 친화성으로 영양류 C5 단백질에 결합하고, C5a 및 C5b 생성물의 생성 및 다량체 막 공격 복합체(MAC)의 생성을 방지함으로써 보체 경로를 차단한다. 상기 PK 연구로부터의 혈장 샘플 중에서의 보체-매개성 MAC 형성의 저해를 확립된 생체의 검정(실시에 10에 기재된 사람 용혈 검정을 참조)을 사용하여 검사하였으며, 상기 검정에서는 혈장을 1:100으로 희석하고 활성화된 양 적혈구(Complement Technology, 텍사스주 타일러)와 함께 인큐베이팅하였다. 각 시점에서, 용혈 활성을 활성 혈청 보체의 지표로서 측정하였다(도 4 참조). $>200 \text{ ng/mL}$ R3152(서열번호 153)를 함유하는 혈장에서, 보체-매개성 용혈의 명백한 저해가 있었으며, 이는 MAC 형성의 차단을 나타낸다. 정상적 시노물구스 혈장에 첨가된 외인성 R3152(서열번호 153)는 IC_{50} 이 2 내지 20 ng/mL 이었다. R3152(서열번호 153)의 혈장 수준이 100 ng/mL 미만으로 하락함에 따라 용혈 활성은 투약 후 48 시간째에 정상 수준으로 돌아갔다.

[0419] **실시예 21. 래트에서의 약동학적 연구**

[0420] R3152(서열번호 153)는 각각 2 및 30 mg/kg 에서 정맥내(IV) 또는 피하(SC) 용량으로서 수컷 래트에게 전달하였다(도 5). IV 투약 후, R3152(서열번호 153)를 전술한 바와 같이 Sirocco 단백질 침전 플레이트(Waters Corporation, 매사추세츠주 밀포드)상에서의 아세토니트릴 침전 및 추출 후에 LC/MS-MS를 사용하여 모니터링하였다. 약동학적(PK) 매개변수를 R3152(서열번호 153) 및 이와 동일한 효능의, C-말단 탈아미드화된 대사산물 R3201(서열번호 211)의 조합된 혈장 농도의 시간 경과(도 5 참조)로부터 계산하였다.

[0421] R3152(서열번호 153)/R3201(서열번호 211)은 빠른 분포단계에 이어서 느린 제거를 나타냈으며, 이때 $t_{1/2}$ 은 5.3 시간이었다. 유사한 제거율(elimination rate)은 AUC에 기초하여 용량의 대략 65% 생체이용율로서 30 mg/kg 의 SC 투약 후에 관찰되었다. SC 투약에서 관찰된 4시간의 T_{max} 및 연장된 약물 노출은 확장된 범위의 혈장 중 치료학적 농도를 가능하게 하였다. R3152(서열번호 153) 및 R3201(서열번호 211)은 래트 C5에 결합하지 않기 때문에, 매우 적은 저해 활성이 생체의 용혈 검정에서 관찰되었다.

[0422] 지질화된 및 비-지질화된 화합물 R3183(서열번호 184) 및 R3176(서열번호 177)을 정맥내 또는 피하 투여 후에 각각 수컷 슈프라그-다울리 래트에서의 약동학적 특성에 대해 평가하였다. 도 6은 본 결과를 도시한다. 도 6의 좌측 패널은 단일 2 mg/kg 용량이 정맥내 주사된 수컷 슈프라그-다울리 래트($n=3$)를 나타낸다. 혈액 샘플을 표시된 시점에서 모으고 혈장으로 가공하고 LC-MS에 의해 표시된 화합물에 대해 분석하였다. 검은색 원: R3176(서열번호 177)(비지질화된 화합물); 흰색 원: R3183(서열번호 184)(C16 지질화된 화합물). 도 6의 우측 패널은 단일 15 mg/kg 용량이 피하 주사된 수컷 슈프라그-다울리 래트($n=3$)를 나타낸다. 혈액 샘플을 표시된 시점에서 모으고 혈장으로 가공하고 LC-MS에 의해 표시된 화합물에 대해 분석하였다. 검은색 원: R3176(서열번호 177)(비지질화된 화합물); 흰색 원: R3183(서열번호 184)(C16 지질화된 화합물). 지질화는, 곡선하 면적(AUC)의 측정에 의해 평가하였을 때, 노출을 정맥내 경로에 의해서는 2.1배 증가시켰고 피하 경로에 의해서는 2.7배 증가시켰다.

[0423] **실시예 22. 트롬빈-유도성 보체 경로에서 용혈의 저해**

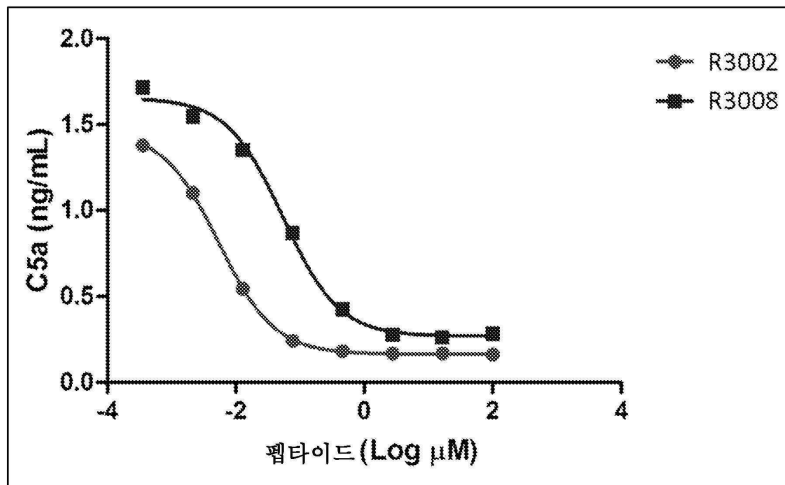
[0424] 트롬빈은 C5를 C5_T로 절단함으로써 보체 활성을 유도할 수 있으며, C5_T는 이후에 C5a 및 C5b_T로 절단될 것이다. C5b_T는 C5b와 마찬가지로 C6 및 보체 경로의 나머지 말단 성분인 C7, C8 및 C9와 연합하여 막공격 복합체(MAC)의 형성을 유도함으로써 적혈구의 용해를 유발할 것이다[참조: Krisinger, et al., (2014). Blood. 120(8):1717-1725]. 따라서, R3183 및 ECULIZUMAB[®]와 유사한 항-C5 모노클로날 항체를 트롬빈-유도성 보체 경로를 통해서 용혈을 저해하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0425] 저해제 활성을 평가하기 위해, C5(Complement Technology, 텍사스주 타일러)를 첨가하여 400 nM 의 농도를 달성하였고, 샘플을, R3183 또는 ECULIZUMAB[®]와 유사한 항-C5 모노클로날 항체의 존재하에 또는 저해제의 부재하에 37°C 에서 30분 동안 600 nM 의 최종 농도에서의 C6(Complement Technology, 텍사스주 타일러) 및 50 nM 의 농도에서의 트롬빈(Enzyme Research Laboratories, 인디애나주 사우스 벤드)과 함께 인큐베이팅하였다. 히루딘(Cell Sciences, 매사추세츠주 칸톤)을 완충액 GVB+EDTA(Complement Technology, 텍사스주 타일러) 중에 150 nM 까지

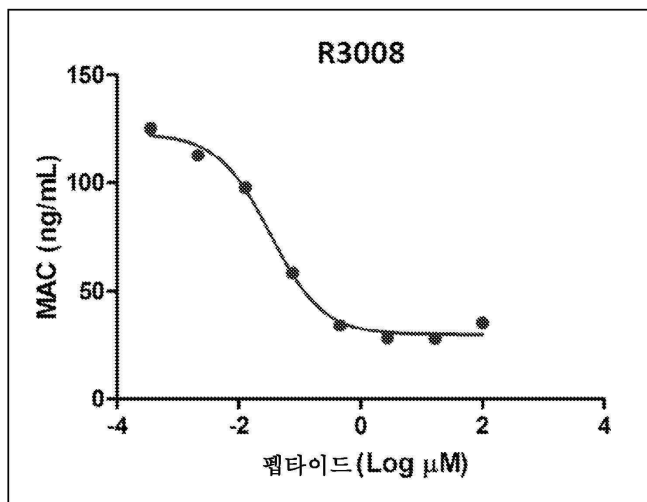
첨가하여 반응을 종결시키고 실온에서 5분 동안 인큐베이팅하였다. 이렇게 희석된 샘플들을 96웰 마이크로티터 플레이트(USA Scientific, 플로리다주 오칼라) 내에서 항체-감작된 양 적혈구(Complement Technology, 텍사스주 타일러)와 혼합하고 37℃에서 5분 동안 인큐베이팅하였다. 이어서, C7(Complement Technology, 텍사스주 타일러)을 상기 웰에 첨가하여 15nM의 농도를 달성하고, 플레이트를 15분 동안 37℃로 복귀시켰다. 이어서, C8(10nM; Complement Technology, 텍사스주 타일러)과 C9(25nM; Complement Technology, 텍사스주 타일러)의 복합체를 검정 혼합물에 첨가하고, 샘플을 37℃에서 30분 동안 인큐베이팅하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 1000×g에서 원심분리하고, 100 μ L의 상청액을 새로운 마이크로티터 플레이트로 옮기고, 흡광도를 412nm에서 판독하였다. 수득된 데이터는 도 7에 도시되어 있다. R3183은 6ng/mL보다 높은 농도에서 트롬빈-유도성 보체 경로에 의한 용혈을 저해하는 것으로 밝혀진 반면에, 항-C5 모노클로날 항체는 그렇지 않았다.

도면

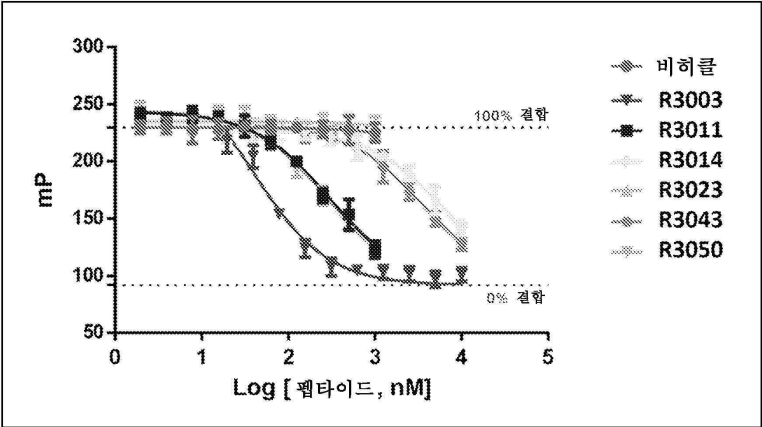
도면1



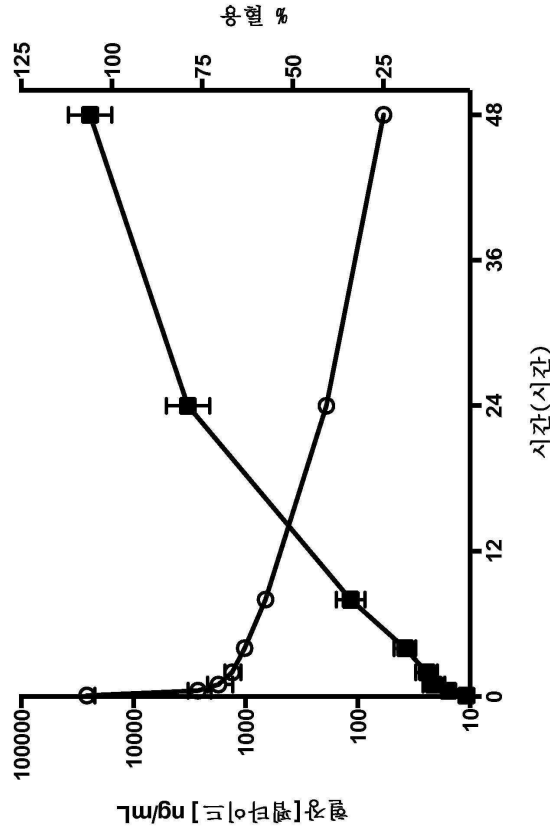
도면2



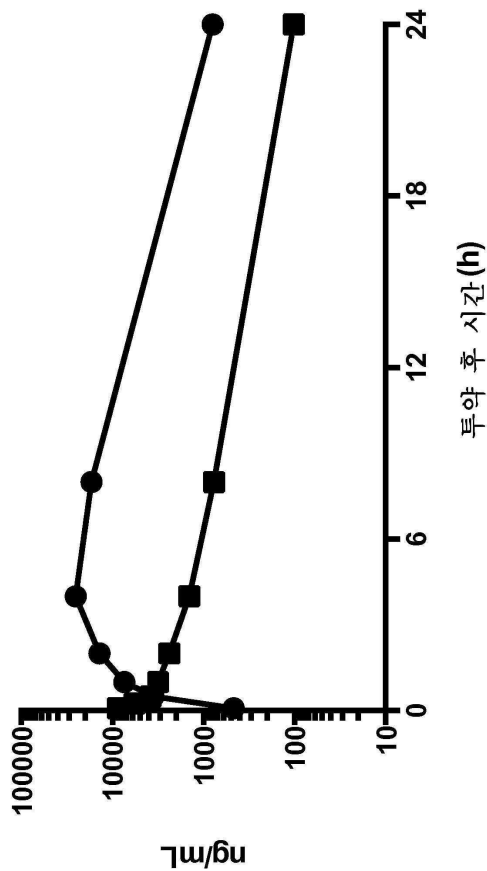
도면3



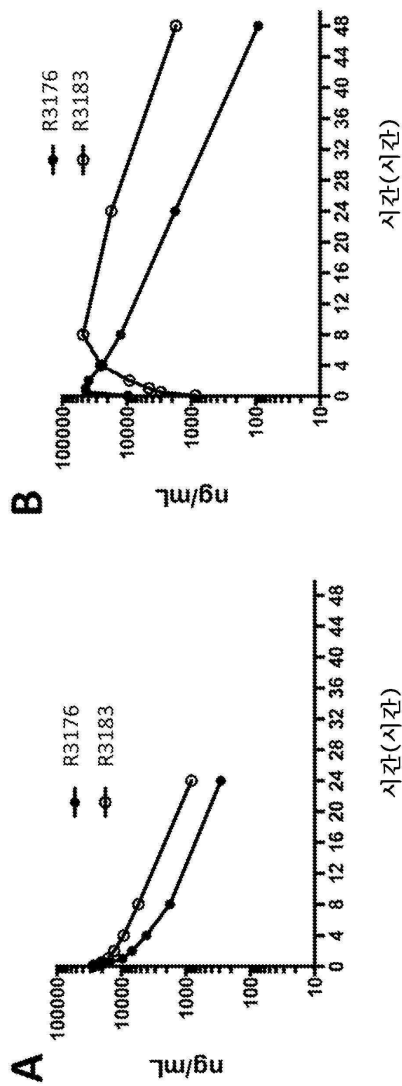
도면4



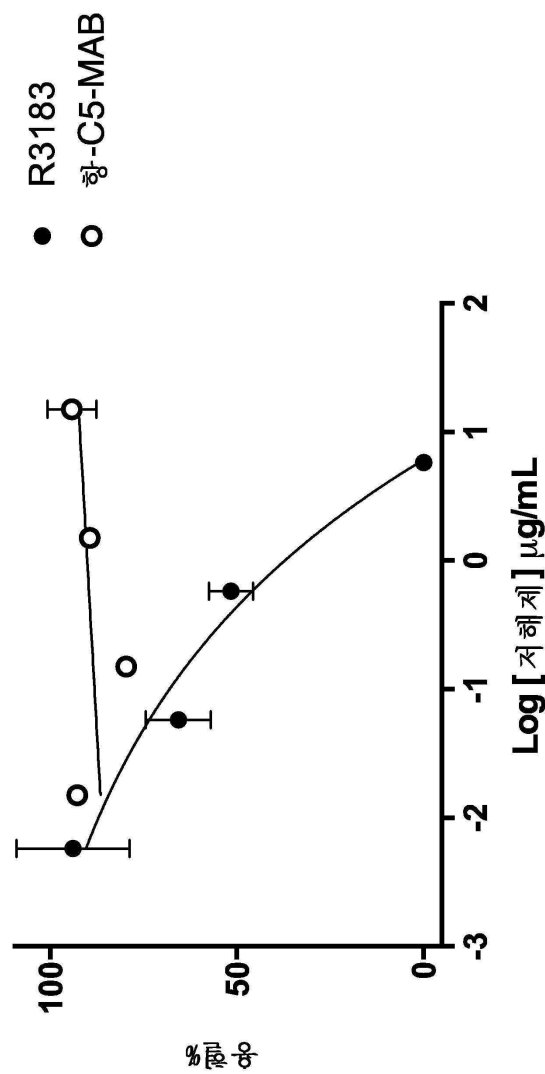
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> RA PHARMACEUTICALS, INC.

<120> MODULATION OF COMPLEMENT ACTIVITY

<130> 2011.1005PCT

<150> 62/108,772

<151> 2015-01-28

<150> 62/077,460

<151> 2014-11-10

<150> 62/011,368

<151> 2014-06-12

<160> 212

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 1

Val Cys Tyr Lys Asn Tyr His Trp Glu Tyr Pro Gly Tyr

1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> (N-Me)Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> (N-Me)Ser

<220><223> C-term NH2

<400> 2

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Gly Val Ser

1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 3
 Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Phg
 <220><223> C-term NH2
 <400> 4
 Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Pro
 1 5 10
 <210> 5

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Tbg
 <220><223> C-term NH2
 <400> 5

Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Tyr Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> (N-Me)Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><223> C-term NH2

<400> 6

Val Cys Tyr Trp Gly Gly Val Trp Glu Tyr Pro Gly Pro

1

5

10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> (N-Me)Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> (N-Me)Ser

<220><223> C-term NH2

<400> 7

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Gly Val Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(7)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES

 <222> (11)..(11)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><223> C-term NH2
 <400> 8
 Val Cys Lys Glu Gly Tyr Cys Ser Gly Lys Trp Glu Tyr
 1 5 10
 <210> 9
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)

 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 9

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(7)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 10

Met Cys Ser Glu Arg Tyr Cys Glu Val Arg Trp Glu Tyr

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(7)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 11

Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe

1 5 10

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 12

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 13

Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> (N-Me)Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222

> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 14

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(7)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 15
 Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 16
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)

 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 16
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220

><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nv1

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nv1

<220><223> C-term NH2

<400> 17

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 18

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><223> C-term NH2

<400> 18

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly

1 5 10

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 19

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe

1 5 10

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221>

MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 20

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys

1 5 10

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 21
 Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 22
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Nvl
 <
 220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> (N-Me)Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 22

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 23

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 24

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 25
 Val Ser Tyr Glu Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10

 <210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2

<400> 26

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term (PEG2000)NH2

<400> 27

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys

1 5 10

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><223> C-term NH2

<400> 28

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro

1 5 10

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 29

Val Ser Tyr Glu Asn Ala Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 30

Val Ser Tyr Glu Asn Gly Ala Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210>

31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220>

><223> C-term NH2

<400> 31

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro

1 5 10

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 32
 Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Ala Gly Val
 1 5 10
 <210> 33
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220

><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nv1

<220><223> C-term NH2

<400> 33

Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Ala Val

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nv1

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222>

(3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nv1

<220><223> C-term NH2

<400> 34

Val Cys Gly Ala Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 35

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 36

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 36

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 37

Val Ser Tyr Ala Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser

 <220><223> C-term NH2
 <400> 38
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Ala
 1 5 10
 <210> 39
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223>
 > 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 39
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ala His Cys Val
 1 5 10
 <210> 40
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg

 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term (BODIPY-TMR-X)NH2
 <400> 40
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys

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

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 41

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

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

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nv1

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><223> C-term NH2

<400> 42

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys

1 5 10

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 43

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Pro His Cys Val

1 5 10

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220>
 ><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> (4-F)Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 44
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser His Cys Val
 1 5 10
 <210> 45
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES

 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Trp
 <220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 45
 Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 46
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES

 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 46
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term PEG2000

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 47

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 48
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 49
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> (N-Me)Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 49

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(7)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 50

Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu

1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

```

        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nvl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Phg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 7-azatryptophan
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Nvl
<220><223> C-term NH2
<400> 51
Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Pro His Cys Val
1           5           10

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Tbg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 7-azatryptophan

```

<220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 52
 Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 11

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 53

Ala Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(14)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221>

> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 54

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Cys

1 5 10

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222>

> (4)..(4)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 55

Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val

1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 56

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 57

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 57

Val Ser Ala Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 58

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> (N-Me)Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 58

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> (1-Me)Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 59

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 60

Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Cys Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

```

        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nvl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<
222> (3)..(3)
<223> Phg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 7-azatryptophan
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> (N-Me)Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Nvl
<220><223> C-term NH2
<400> 61
Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
1           5           10
<210> 62
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

```

<223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 62
 Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Ala Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 63
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(9)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><223> C-term NH2

<400> 63

Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys

1 5

<210> 64

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 64

Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Ala Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 65

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1

5

10

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220

><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 66

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 67

Val Thr Gly Cys Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 68
 Leu Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
 1 5 10
 <210> 69
 <211> 12
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(11)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 69

Tyr Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (3-Cl-Phe)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 70

Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 71

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Cys Pro Gly Val

1 5 10

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 72

Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 73

Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nv1

<220><223> C-term NH2

<400> 74

Val Cys Ala Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nv1

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 75

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 76

Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210>

77

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> (N-Me)Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 77

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10

<210> 78
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 78
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val
 1 5 10
 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(9)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><223> C-term NH2

<400> 79

Cys Gly Tyr Trp Glu Tyr Ser His Cys

1 5

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Chg

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 80
 Gly Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
 1 5 10
 <210> 81
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 81
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
 1 5 10

<210> 82
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> (2-OMe)Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 82
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
 1 5 10

<210> 83
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> HomoCys

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 83

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)

 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 84
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
 1 5 10
 <210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac

```

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nvl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Phg
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> (N-Me)Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Nvl
<220><223> C-term NH2
<400> 85
Val Cys Gly Thr Ala Glu Tyr Ser His Cys Val
1           5           10
<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nvl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)

```

<223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 86
 Val Cys Gly Thr Trp Ala Tyr Ser His Cys Val
 1 5 10

 <210> 87
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl

 <220><223> C-term NH2
 <400> 87
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Ala Ser His Cys Val
 1 5 10
 <210> 88
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(7)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><223> C-term NH2
 <400> 88
 Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp
 1 5 10
 <210> 89
 <211> 10
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature

<222> (2)..(9)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 89
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Cys Val

1 5 10
 <210> 90
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term heptanoyl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg

<220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser

 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 90
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
 1 5 10
 <210> 91
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(13)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 91
 Val Ser Tyr Glu Cys Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Cys Val
 1 5 10
 <210> 92
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 92
 Val Cys Gly Thr Phe Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 93

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (Homo)Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 93

Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221>

> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 94

Val Cys Gly Xaa Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

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

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Tiq

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 95

Val Cys Xaa Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

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

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 4-F-(N-Me)Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 4-F-(N-Me)Phe

<220><223> C-term NH2

<400> 96

Val Cys Tyr Ser Gly Phe Ser His Phe Gly Cys

1 5 10

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> HomoCys
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> HomoCys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 97
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
 1 5 10
 <210> 98
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> HomoCys

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 98

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 99

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Tbg
 <220><223> C-term NH2
 <400> 99
 Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Cys Pro Gly Gly

 1 5 10
 <210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 100

Val Cys Gly Ala Trp Glu Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 101

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> (N-Me)Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 101

Val Cys Tyr Glu Gly Gly Tyr Trp Glu Cys Val Pro Val

1 5 10

<210> 102

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(13)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> (N-Me)Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 102

Val Cys Tyr Glu Gly Gly Tyr Trp Glu Val Val Pro Cys

1

5

10

<210> 103

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 103

Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Cys Glu Tyr Pro Gly Val

1

5

10

<210> 104

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 104

Tyr Pro Tyr Cys Gly Trp Gly Glu Val Asn Tyr Val Glu

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

<210> 105

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<400> 105

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val

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

<210> 106

<211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2

<400> 106
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
 1 5 10

<210> 107
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

```

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Bridging moiety between residues
<220><223> C-term NH2
<400> 107
Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr
1           5           10
<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Bridging moiety between residues
<220><223> C-term NH2
<400> 108
Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val

1           5
<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Bridging moiety between residues
<220><223> C-term NH2
<400> 109
Met Cys Val Glu Arg Phe Cys
1           5
<210> 110

```

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 4-F-(N-Me)Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 4-F-(N-Me)Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> (N-Me)Gly

<220><223> C-term NH2

<400> 110

Val Cys Tyr Ser Gly Phe Ser His Phe Gly Cys

<210> 111
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(9)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Gly
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> (N-Me)Ala
 <220><223> C-term NH2
 <400> 111
 Val Cys Tyr Gly Gly Asn Gly Leu Cys Gly Ala
 1 5 10
 <210> 112
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(11)

<223> Bicyclic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nv1

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Tbg

<220><221

> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 112

Val Cys Cys Asn Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly

1 5 10

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (1)..(1)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><223> C-term NH2
 <400> 113
 Gly Tyr Trp Glu Tyr
 1 5
 <210> 114
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><223> C-term NH2
 <400> 114
 Tyr Trp Glu Tyr Pro
 1 5
 <210> 115
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Glu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 115
 Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 116
 <211
 > 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term heptanoyl
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(9)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 116

Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223>

C-term NH2

<400> 117

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> (5-F)Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 118

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 119

Val Cys Phe Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

```

<220>
><221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Chg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 7-azatryptophan
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> (N-Me)Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Nvl
<220><223> C-term NH2
<400> 120
Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
1           5           10
<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Tbg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> (5-MeO)Trp
<220><221> MOD_RES

```

<222> (10)..(10)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 121
 Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10
 <210> 122
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 7-azatryptophan
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl

```

<220><223> C-term NH2

<400> 122
Val Cys Gly Thr Trp Asp Tyr Ser Ala Cys Val
1           5           10

<210> 123

<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Nvl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Phg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 7-azatryptophan
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> (N-Me)Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Nvl
<220><223>
> C-term NH2
<400> 123
Val Cys Gly Thr Trp Gln Tyr Ser Ala Cys Val
1           5           10

```

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 124

Val Cys Gly Thr Trp Asn Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 125

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Gly Cys Val

1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 1-Me-Trp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 126
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
 1 5 10
 <210> 127
 <211> 11
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 <220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 127

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D-Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 128

Tyr Glu Asn Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220

><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 129

Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 130

Cys Val Glu Arg Phe Cys Val Tyr Trp Glu Phe

1 5 10

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 131

Cys Val Glu Arg Phe Cys Trp Glu Phe

1 5

<210> 132

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nv1

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 132

Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Cys Glu Tyr Pro Gly Gly

1

5

10

<210> 133

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Tbg

<220><223>

> C-term NH2

<400> 133

Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Cys Glu Tyr Pro Gly Gly

1

5

10

<210> 134

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Nvl

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 7-azatryptophan

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 134

Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Asp(T)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 135

Val Cys Gly Thr Trp Xaa Tyr Ser His Cys Val

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nvl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Trp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> (N-Me)Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 136
 Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
 1 5 10
 <210> 137
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term heptanoyl
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nvl
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(10)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 137

Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term heptanoyl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nv1

<

220><223> C-term NH2

<400> 138

Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val

1 5 10

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 139

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe

1 5 10

<210> 140

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 140

Cys Gly Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe

1 5 10

<210> 141

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 141

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Tyr Pro

1 5 10

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><223> C-term NH2

<400> 142

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe Pro

1 5 10

<210> 143

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><223> C-term NH2

<400> 143

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Tyr Pro

1 5 10

<210> 144

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><223> C-term NH2

<400> 144

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro

1 5 10

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220>

><223> C-term NH2

<400> 145

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><

221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> D-Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 146

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 147

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221>

```

> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Tbg
<220><223> C-term NH2
<400> 147
Cys Gly Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe
1           5           10
<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(6)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Propargyl-Gly
<220><223> C-term NH2
<400>
> 148
Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe Gly
1           5           10
<210> 149
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(6)
<223> Bridging moiety between residues

```

<220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl

 <220><223> C-term NH2
 <400> 149
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 150
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> D-Phg
 <220>
 ><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2

<400> 150
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 151
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 151
 Cys Val Ala Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 152
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Tbg
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> azaTrp
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> D-Phg
<220><221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Nvl
<220><223> C-term NH2
<400> 152
Cys Val Ala Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
1           5           10           15
<210> 153
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

```

        peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(6)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)

```

<223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 153
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 154
 <211> 15

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 154

Cys Val Glu Ala Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 155

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> D-Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 155

Cys Val Glu Ala Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 156

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220>

><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 156

Cys Val Glu Arg Ala Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

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

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221

> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> D-Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 157

Cys Val Glu Arg Ala Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 158
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 159
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> D-Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <220><223> C-term NH2
 <400> 159

Cys Val Glu Arg Phe Cys Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (des-amino)Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 160

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 161

<211> 15

<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(6)
<223> Bridging moiety between residues
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (des-amino)Cys
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Tbg
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223>
> azaTrp
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> D-Phg
<220><221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Nv1
<220><223> C-term NH2
<400> 161
Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
1           5           10           15
<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide
<220><223> N-term Ac
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(6)

```

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><223> C-term NH2

<400> 162

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 163

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> D-Phg

<220><223> C-term NH2

<400> 163

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 164

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C12

<220><223> C-term NH2

<400> 165

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 166

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C10

<220><223> C-term NH2

<400> 166

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C8

<220><223> C-term NH2

<400> 167

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (alpha-methyl)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223>

Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 168
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp(T)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 169
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<220><223> C-term NH2

<400> 170

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Phg
 <400> 171
 Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 172
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Phg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)

<223> Lys-C12

<400> 172

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 173

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223>

> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nv1

<220><223> C-term NH2

<400> 173

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222

> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 174

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

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

<210> 175

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222

> (7)..(7)

<223> Asp(T)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 175

Lys Val Glu Arg Phe Asp Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<

220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> N-epsilon-(PEG2-gamma-glutamic acid-N-alpha-octadecanedioic acid) lysine

<400> 176

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 177

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 178

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 178

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Trp Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222>

(12)..(12)

<223> (homo)Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 179

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val

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

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> (m-Cl-homo)Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 180

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> 2NaI
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> NvI
 <400> 181
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Ala Pro Gly Val
 1 5 10 15

<210> 182
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> (3-aminomethyl)Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg

<220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <400> 182
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Phe Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 183
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Cyclo-triazolyl linkage between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (S)-2-amino-5-azidopentanoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> (S)-2-aminopent-4-ynoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223>
 > Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 183

Xaa Val Glu Arg Phe Xaa Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223>

Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<400> 184

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 185

<211> 14

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5)

<223> Cyclo-thioalkyl linkage between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nvl

<400> 185

Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10

<210> 186

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Cle

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 186

Cys Val Glu Arg Phe Cys Leu Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ac-Pyran

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <400
 > 187
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 188
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Bridging moiety between residues
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)

 <223> (3-aminomethyl)Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg

<220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl
 <400> 188
 Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val
 1 5 10 15
 <210> 189
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Cyclo-olefinyl linkage between residues

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (S)-2-aminohept-6-enoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> (S)-2-aminopent-4-enoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Nvl

<400> 189
 Xaa Val Glu Arg Phe Xaa Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
 1 5 10 15

<210> 190

<211>

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Phg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<400> 190

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> N-epsilon-(PEG2-gamma-glutamic acid-N-alpha-octadecanedioic acid) lysine

<400> 191

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 192

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<400> 192

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 193

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><223> C-term NH2
 <400> 193
 Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 <210> 194
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <
 220><223> N-term Ac
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> Cyclic
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tbg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> azaTrp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Chg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> N-epsilon-(PEG24-gamma-glutamic acid-N-alpha-hexadecanoyl)lysine
 <400> 194

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<220><223> C-term NH2

<

400> 195

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 196

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<400> 196

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

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

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<400> 197

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> N-epsilon-1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)-

3-methylbutyl-L-lysine

<400> 198

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (desamino)Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<400> 199

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1 5 10 15

<210> 200

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (desamino)Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<400> 200

Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys

1

5

10

15

<210> 201

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> (N-Me)Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys-C16

<400> 201

Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Xaa Lys

1 5 10 15

<210> 202

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><223> C-term NH2

<400> 202

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Ile Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

1 5 10 15

Glu Asp Asp

<210> 203

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> C-term NH2

<400> 203

Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

1 5 10 15

Glu Asp Asp Phe

20

<210> 204

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

><223> N-term Ac

<220><223> C-term NH2

<400> 204

Gln Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

1 5 10 15

Glu Asp Asp Phe

20

<210> 205

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser
1 5 10 15

<210>

206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5

<210> 207

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

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

<210> 208

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

Ala Ala Val Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

Val Pro Thr Leu Lys

1 5

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 210

Pro Leu Ile Leu Leu Arg Leu Leu Arg Gly Gln Phe

1 5 10

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Bridging moiety between residues

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tbg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> azaTrp

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Chg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Nvl

<400> 211

Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 212

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term may be H, an acetyl group, an acyl group containing

a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon

chain from 1 to 20 carbon atoms, a heptanoyl group, an amide,

a carbamate, urea, PEG or hydroxyalkyl starch

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met, Nvl or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> (S)-2-amino-5-azidopentanoic acid, (S)-2-aminohept-6-enoic acid,

4-aminobutyric acid, 5-aminopentanoic acid, 5-aminohexanoic acid,

ornithine, Lys, homolysine, Glu, Asp, 3-thiopropionic acid, Cys

or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ala, D-Ala, tertbutyl-Gly, Lys, Ser, Cys, Val or not present

<220

><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Nvl, Val, Glu or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ala, Cys, Arg, Ser, Glu, Phg, Nvl or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Tyr, Arg, Cys, Phe, N-methyl-tyrosine, Ala or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Glu, N-methyl-glutamic acid, Chg, Lys, Tyr, Pro,

N-methyl-serine, tertbutyl-glycine, Val, norleucine, Nvl,

7-azatryptophan, Asn, Asp, (S)-2-aminopent-4-ynoic acid,

(S)-2-aminopent-4-enoic acid, Cys, Ala or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Asn, N-methyl-Asn, N-methyl-Gly, N-methyl-Ser, homo-Cys, Thr,

Tyr, Phg, Tbg, alpha-methyl L-Asp, (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-

5-yl)propanoic acid, N-methyl-Asp, Cle, 4-amino-tetrahydro-

pyran-4-carboxylic acid, Arg, Glu, Asp, Cys, Ala or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Tbg, Phg, D-Phg, Chg, D-Chg, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-

1-carboxylic acid, Tyr, Tbg, Asn, Cys, N-methyl-4-fluoro-

phenylalanine, 2-O-methyl-Phg, Phe, Val, Ala or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, N-methyl-tyrosine, Thr, Glu, Nvl, Lys, Ala, D-Ala, His,

Cys, Phg, N-methyl-serine, N-methyl-glycine, amino isobutyric

acid or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 3-aminomethyl-L-phenylalanine, 7-azatryptophan, N-methyl-tryptophan, 1-methyl-tryptophan, 5-fluorotryptophan, Phe, D-Trp, 5-methyl-O-tryptophan, Ala, His, Leu, Tbg, Cys or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu, D-Glu, N-methyl-glutamic acid, Asn, Asp, Gln, Tbg,

Cys, N-methyl-4-fluorophenylalanine, N-methyl-serine, (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-yl)propanoic acid or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Trp, homo-Phe, meta-chloro homo-Phe, 2-naphthylalanine, 3-aminomethyl-L-Phe, Tyr, N-methyl-Tyr, Cys, Phe, Ala, Glu, Gly, N-methyl-Gly, Phg, 4-fluoro-Phe, O-methyl-Tyr, Homo-Phe, 3-chloro-Phe, Nvl or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Propargyl-glycine, Pro, Ala, N-methyl-glycine, Ser, N-methyl-serine, N-methyl-alanine, Nvl, Cys, Tbg

or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Amino isobutyric acid, Tbg, Cys, Pro, Asn, phenylglycine, D-phenylglycine, N-methyl-Phg, Nvl, His, Ala, D-Ala, Chg or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Norvaline, Lys, N-epsilon-caprylic lysine, N-epsilon-capryl lysine, N-epsilon-lauryl lysine, N-epsilon-palmitoyl lysine, Pro, Cys, Tyr, Gly, propargyl-glycine, homoCys, N-methyl-serine, tert-butylglycine or not present

<220

><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Nvl, Cys, Lys, Ala or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Pro, Glu, Nvl or not present

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Nvl and may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> N-epsilon-(PEG2-gamma-glutamic acid-N-alpha-octadecanedioic acid) lysine, N-epsilon-(PEG24-gamma-glutamic acid-N-alpha-hexadecanoyl)lysine, N-epsilon-1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)-3-methylbutyl-L-lysine or not present

<220><223> C-term may be NH₂ or N(CH₃)₂ modified

<220>

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

<400> 212

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Val Lys

20