



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105963676 B

(45)授权公告日 2020.02.18

(21)申请号 201610404504.9

A61K 38/12(2006.01)

(22)申请日 2010.12.03

A61K 45/06(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/192(2006.01)

申请公布号 CN 105963676 A

A61K 31/519(2006.01)

(43)申请公布日 2016.09.28

A61P 3/06(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 9/10(2006.01)

12/630,654 2009.12.03 US

A61P 1/16(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 3/04(2006.01)

201080061640.3 2010.12.03

A61P 9/00(2006.01)

(73)专利权人 药物协和股份有限公司

(56)对比文件

地址 美国纽约

WO 2008106429 A2,2008.09.04,

(72)发明人 K·沙鲁布海

WO 2008151257 A2,2008.12.11,

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

CN 1551760 A,2004.12.01,

利商标事务所 11038

CN 1795007 A,2006.06.28,

代理人 罗菊华

WO 2008137318 A1,2008.11.13,

WO 2005016244 A2,2005.02.24,

审查员 邓雪霞

(51)Int.Cl.

权利要求书1页 说明书82页

A61K 38/10(2006.01)

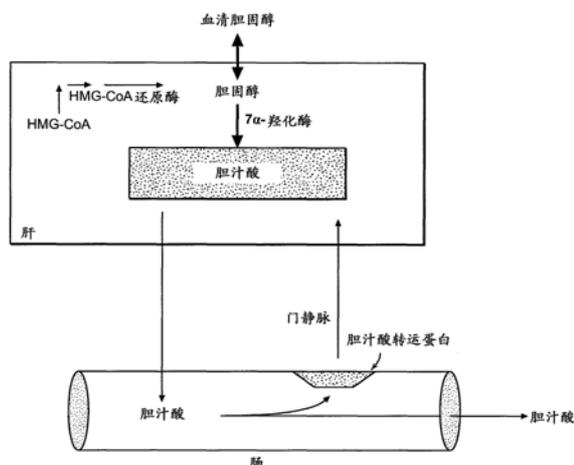
序列表77页 附图6页

(54)发明名称

用于治疗高胆固醇血症、动脉粥样硬化、冠心病、胆结石、肥胖症和其它心血管疾病的鸟苷酸环化酶的激动剂

(57)摘要

本发明还提供了方法,所述方法通过单独施用至少一种鸟苷酸环化酶受体的激动剂或将其与通常用于治疗障碍的化合物或与cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂组合施用用来预防、控制和治疗脂质代谢障碍、胆的障碍、心血管疾病、肥胖症或内分泌障碍。



1. 序列如SEQ ID NO:9所示的鸟苷酸环化酶受体激动剂肽在制备药盒中的用途,所述药盒用于抑制胆汁酸吸收,其中所述肽是[4:12,7:15]双环肽。

2. 权利要求1的用途,其中所述药盒还包括cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂。

3. 权利要求2的用途,其中所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂肽同时或相继施用。

4. 权利要求1的用途,其中所述药盒还包括贝特。

5. 权利要求4的用途,其中所述贝特与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂肽同时或相继施用。

6. 权利要求4的用途,其中所述贝特以低于用于治疗肥胖症的标准剂量施用。

7. 权利要求1的用途,其中所述药盒还包括调脂药剂。

8. 权利要求7的用途,其中所述调脂药剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂肽同时或相继施用。

9. 权利要求7的用途,其中所述调脂药剂以低于用于治疗肥胖症的标准剂量施用。

10. 权利要求1的用途,其中所述药盒还包括HMG-CoA还原酶抑制剂。

11. 权利要求10的用途,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂肽同时或相继施用。

12. 权利要求10的用途,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂以低于用于治疗肥胖症的标准剂量施用。

13. 权利要求1的用途,其中所述药盒还包括抗-糖尿病剂。

14. 权利要求13的用途,其中所述抗-糖尿病剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂肽同时或相继施用。

15. 权利要求1的用途,其中所述药盒还包括抗-肥胖剂。

16. 权利要求15的用途,其中所述抗-肥胖剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂肽同时或相继施用。

17. 权利要求2的用途,其中所述药盒还包括贝特。

18. 权利要求17的用途,其中所述贝特与所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂同时或相继施用。

19. 权利要求2的用途,其中所述药盒还包括调脂药剂。

20. 权利要求19的用途,其中所述调脂药剂与所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂同时或相继施用。

21. 权利要求2的用途,其中所述药盒还包括HMG-CoA还原酶抑制剂。

22. 权利要求21的用途,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂与所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂同时或相继施用。

23. 权利要求2的用途,其中所述药盒还包括抗-糖尿病剂。

24. 权利要求23的用途,其中所述抗-糖尿病剂与所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂同时或相继施用。

25. 权利要求2的用途,其中所述药盒还包括抗-肥胖剂。

26. 权利要求25的用途,其中所述抗-肥胖剂与所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂同时或相继施用。

用于治疗高胆固醇血症、动脉粥样硬化、冠心病、胆结石、肥胖症和其它心血管疾病的鸟苷酸环化酶的激动剂

[0001] 本申请是申请日为2010年12月3日、申请号为201080061640.3、发明名称为“用于治疗高胆固醇血症、动脉粥样硬化、冠心病、胆结石、肥胖症和其它心血管疾病的鸟苷酸环化酶的激动剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请是2008年6月4日提交的U.S.S.N.12/133,344(其要求2007年6月4日提交的U.S.S.N.60/933,194的权益)的部分延续;并且本申请是2009年6月4日提交的U.S.S.N.12/478,505(其要求2008年6月4日提交的U.S.S.N.61/058,888的权益)的部分延续;并且本申请是2009年6月4日提交的U.S.S.N.12/478,511(其要求2008年6月4日提交的U.S.S.N.61/058,892的权益)的部分延续;并且本申请是2009年7月16日提交的U.S.S.N.12/504,288(其要求2008年7月16日提交的U.S.S.N.61/081,289的权益)的部分延续,将所述申请的内容通过引用整体并入本文。

发明领域

[0004] 本发明涉及鸟苷酸环化酶C(GC-C)激动剂用于减少脂肪、甘油三酯、胆汁酸和胆固醇的吸收的治疗性用途。所述激动剂可单独使用或与人体中的胆固醇生物合成的抑制剂组合使用,以预防或治疗心脏病发作(heart stroke)、动脉粥样硬化、冠心病(CHD)、胆结石(gallstone)、高血压、肥胖症和其它心血管疾病。此外,还可将GC-C激动剂与从肠吸收胆固醇和胆汁酸的抑制剂组合使用。

[0005] 发明背景

[0006] 尿鸟苷素(Uroguanylin)、鸟苷蛋白和细菌ST肽是结构上相关的肽,其结合鸟苷酸环化酶受体并且刺激环鸟苷酸(cGMP)的细胞内产生(1,6)。这导致囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)(氯化物从内衬肠道的肠细胞流出的顶侧膜通道)的激活(1-6)。CFTR的激活和随后氯化物经上皮分泌的增强导致刺激钠和水分泌进入肠腔(3)。因此,通过用作CFTR活性的旁分泌调节剂,cGMP受体激动剂调节流体和电解质在GI道中的运输(1-6;美国专利5,489,670)。因此,CFTR的cGMP介导的激活和下游信号转导在肠生理学的正常功能发挥中起着重要作用。因此,该过程的任何异常可潜在地导致胃肠障碍例如肠易激综合征、炎性肠病、过度酸性和癌症(25,26)。

[0007] 上皮更新过程牵涉腔内GI细胞的增殖、迁移、分化、衰老和最终丧失(7,8)。可基于上皮细胞的增殖指数将GI粘膜分成3个不同区域。这些区域之一,增殖区,由负责提供新细胞的持续来源的未分化干细胞组成。干细胞向上迁移至它们被挤向的内腔。当它们迁移时,细胞丧失它们的分裂能力并且开始分化以进行GI粘膜的特化功能(9)。GI粘膜的更新非常快,完整周转在24-48小时的时期内发生(9)。在该过程中,突变的和不想要的细胞被新细胞补充。因此,GI粘膜的动态平衡通过增殖和细胞凋亡速率之间的平衡的持续维持来调节(8)。

[0008] 肠上皮的细胞增殖和细胞凋亡的速率可在许多不同的环境中(例如响应生理学刺

激例如衰老、炎性信号、激素、肽、生长因子、化学药品和膳食习惯)增加或减小。此外,增加的增殖速率通常与周转时间的减少和增殖区域的扩大相关(10)。已观察到,增殖指数在溃疡性结肠炎和其它GI障碍的病理案例中高得多(11)。因此,肠增生是胃肠炎症和致癌发生的主要促进者。

[0009] 除了尿鸟苷素和鸟苷蛋白作为肠液和离子分泌的调节剂的作用外,此类肽还可通过维持内衬GI粘膜的细胞的增殖与细胞凋亡之间的平衡参与GI粘膜的持续更新。因此,该更新过程的任何中断(因尿鸟苷素和/或鸟苷蛋白的减少的产生而引起)可导致GI炎症和癌症(25,26)。这与W0 01/25266中先前公布的数据一致,所述数据暗示着,具有尿鸟苷素的活性结构域的肽可用作结肠中息肉发展的抑制剂,并且可构成结肠癌的治疗。然而,最近的数据还表明,尿鸟苷素也结合目前未知的受体,所述受体与GC-C受体不同(3,4)。不存在该鸟苷酸环化酶受体的敲除小鼠显示对肠中的ST肽的抗性,但尿鸟苷素和ST肽在体内在肾中的作用未被干扰(3)。这些结果得到下述事实的进一步支持:由鸟苷蛋白诱导的膜的去极化被染料木黄酮(酪氨酸激酶抑制剂)阻断,然而由尿鸟苷素诱导的超极化不受影响(12,13)。因此,不清楚尿鸟苷素及其类似物的抗结肠癌和抗炎活性是否通过结合这些受体之一或两者来介导。

[0010] 肠易激综合征(IBS)和慢性特发性便秘是可引起极度肠不适和痛苦但与IBD疾病例如溃疡性结肠炎和克罗恩病不同的病理病况,IBS不引起肠组织的严重炎症或改变,并且认为其不增加患结肠直肠癌的风险。过去,炎性肠病(IBD)、乳糜泻和肠易激综合征(IBS)被认为是完全独立的病症。现在,根据IBS中的炎症(虽然低度)以及IBS与乳糜泻之间重叠的症状的描述,该论点已遭到质疑。急性细菌性胃肠炎是迄今鉴定的随后发生感染后肠易激综合征(PI-IBS)的最强风险因子。临床风险因子包括延长的急性疾病和呕吐的不存在。遗传上确定的对炎性刺激的易感性也可以是患肠易激综合征的风险因子。潜在的病理生理学显示增加的肠通透性和低度炎症以及改变的运动性和内脏敏感性(visceral sensitivity)(27)。因此,IBS现在被当作低度IBD。

[0011] 血清素(5-羟色胺[5-HT])是肠功能的关键调节剂,已知其在IBS的病理生理学中起着主要作用。已显示5-HT的活性受cGMP调节(28)。最近的研究已显示,利用选择性血清素重摄取抑制剂和(serotonergic agent)(阿洛司琼、替加色罗)治疗的IBS患者的可测量的改善(29,30)。已发现,体内大部分血清素内容物存在于肠中而非中枢神经系统中。该事实提出了问题:调节肠中的血清素作用是否可影响IBS或其它功能性肠症状。最近,已有人提出,粘膜炎症在IBS的病理生理学中起假定的作用(31)。因此,我们相信GC-C激动剂也可用于治疗IBS。

[0012] 糖尿病(DM)是一组特征在于高血糖症的代谢疾病(因胰岛素分泌、胰岛素作用或两者的缺陷而引起)。糖尿病的慢性高血糖与各种器官特别是眼、肾、神经、以及和血管的长期损伤、功能障碍和衰竭相关。2型DM的公知风险因子为家族史、肥胖症、年龄、种族、前驱糖尿病[空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)和/或葡萄糖耐受受损(IGT)]、妊娠DM和多囊卵巢综合征。少数先前的研究已评估了胰岛素抗性与血清素之间的可能关系(32)。对糖尿病大鼠的研究已显示,大肠和小肠中存在血清素受体的功能障碍(33)。此外,已报导了胰岛素抗性与炎症之间的关联性(34)。根据这些数据,我们假定,IBS可能与葡萄糖耐受的水平和相关,从而导致2型DM。因此,GC-C激动剂还可用于预防和控制2型DM。

[0013] 此外,存在许多支持慢性炎症在2型DM的发病机制中的作用的研究(35-37)。在这些研究中,值得注意的是,慢性炎症可能伴随C反应蛋白和炎症细胞因子的升高的水平。数据还表明这样的关联性:前驱糖尿病在IBS患者中很普遍,这暗示着慢性炎症过程可能负责至DM的进展。最近已报导,与对照组相比较,前驱糖尿病病况更普遍地存在于IBS组中(35)。还发现,与对照组相比较,HDL和LDL的水平在IBS组中更高(35)。因为前驱糖尿病是2型DM的前兆,因此IBS患者可被认为是2型DM的高风险组。因此,IBS的治疗还可预防和控制前驱糖尿病病况至2型DM的进展。

[0014] 高胆固醇血症已被公认为冠心病(CHD)的主要风险因子。在临床试验中,已证明,降低血清LDL胆固醇减少了CHD的发病率并且逆转了动脉粥样硬化病变。两大类临床上有用的降胆固醇制剂为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(例如,他汀类药物)和胆汁酸螯合剂(bile acid sequestrant)。两者都通过增加肝胆固醇需要来诱导肝LDL受体。因为血清胆固醇水平的主要决定因素是肝LDL受体活性(38),因此这类试剂可共有导致血清胆固醇降低的共同机制。

[0015] 在胆汁酸螯合剂例如考来烯胺和考来替泊的情况下,作用机制似乎归因于肠肝循环、肝与肠之间的胆汁酸的运输的抑制。胆汁酸在肝中从胆固醇合成并且被分泌至胆汁流中以促进脂质的消化和吸收,随后几乎从肠定量(约95%)重吸收。剩余的约5%的胆汁酸进入结肠并被排泄掉。回肠Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白(IBAT)维持胆汁酸从肠的重吸收,因此,预期其抑制剂展示与胆汁酸螯合剂相似的药理学效应。胆汁酸是促进胆固醇、代谢的副产品和异生物质(xenobiotics)的胆汁排泄(biliary excretion)以及脂肪和脂溶性营养物的肠吸收的去垢剂分子。当摄取食物时,胆囊被刺激收缩,从而导致胆汁分泌进入小肠(十二指肠)的腔,在所述腔中其用作去垢剂以形成脂溶性营养物、膳食胆固醇和脂质的微团(micelle)。微团在主要由膳食甘油三酯和胆固醇组成的脂肪的消化和吸收中起着重要作用。

[0016] 消化系统主要负责体内胆固醇平衡的维持。胆盐通过胆固醇的酶促修饰产生并且被分泌至肠中。胆盐从肠的再吸收是非常高效的并且95-98%的胆盐被循环回肝中。因此,只有2-5%的胆盐逃脱循环并且于粪便中排泄掉。该量的胆盐的丢失在肝中通过胆固醇的酶促转化迅速得到补充。因此,从肠抑制胆盐已被用作减少血清胆固醇的方法。此外,胆固醇吸收抑制剂还减少膳食胆固醇的吸收。已知的胆固醇吸收抑制剂是植物甾醇和甾烷醇(stanol)。此外,回肠Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白(IBAT)的抑制剂也用于减少血浆胆固醇。血浆胆固醇水平可通过抑制胆固醇合成以及通过抑制膳食胆固醇的回肠吸收和胆盐的重吸收来降低。因此肠肝循环对血浆胆固醇和体脂具有重大影响。

[0017] 延长的小肠通过,如在慢性便秘、IBS-c和胆囊排空受损的患者中一样,应当阻碍肠肝循环,这可能与血浆胆固醇、甘油三酯和脂质的升高的水平相关。此外,减慢的通过肠道远端(回肠、盲肠和结肠)还可导致胆汁酸至脱氧胆酸盐的增加的转化,这本身可减慢小肠通过。从结肠吸收脱氧胆酸仅通过被动扩散发生。当将放射性胆酸在剖腹术时注射入结肠中时,其大部分被吸收并且大多以脱氧胆酸盐的形式在前24小时中重新分泌在胆汁中,但其从结肠的吸收持续数天(39)。此外,脱氧胆酸盐以更高水平在结肠中长时间存在还可引起炎症疾病和癌症。

[0018] 鉴于疾病的流行与高胆固醇血症、肥胖症和炎性病况相关,因此胆固醇的回肠吸

收的抑制和胆盐从肠的重吸收的减少在改善肥胖症、心血管疾病、2型糖尿病、胆结石和肝病的治疗选择中是高度有用的。

[0019] 发明概述

[0020] 本发明基于鸟苷酸环化酶受体的激动剂 (SEQ ID NO:1-249) 的开发。所述激动剂是尿鸟苷素、鸟苷蛋白、淋巴鸟苷素 (lymphoguanylin) 和ST肽的类似物并且具有优良的性质,例如对在N末端和C末端上被存在于模拟人肠液和人胃液中的羧肽酶和/或其它蛋白水解酶降解的高度抗性。本发明部分涉及GC-C激动剂用于抑制胆汁酸从肠吸收的用途。因此,可将GC-C激动剂单独使用或与他汀类(即,立普妥、舒降之和Crestor)组合使用以降低人的胆固醇。

[0021] 还可将本发明的肽用于治疗响应升高的cGMP细胞内水平的任何病况。cGMP的细胞内水平可通过增强cGMP的细胞内产生和/或通过抑制其被cGMP-特异性磷酸二酯酶降解来升高。其中可被治疗或预防的具体病部为脂质代谢障碍、胆的障碍、胃肠障碍、炎性障碍、肺障碍、癌症、心脏障碍包括心血管障碍、眼障碍、口腔障碍、血液障碍、肝障碍、皮肤障碍、前列腺障碍、内分泌障碍、增加的胃肠蠕动和肥胖症。脂质代谢障碍包括但不限于,血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、家族性高胆固醇血症、黄瘤、组合高脂血症、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症、丹吉尔病、无 β 脂蛋白血症 (abetalipoproteinemia)、勃起功能障碍、脂肪肝病和肝炎。胆的障碍包括,胆囊障碍例如胆结石、胆囊癌、胆管炎或原发性硬化性胆管炎;或胆管障碍例如胆囊炎、胆管癌或片形吸虫病。胃肠障碍包括例如,肠易激综合征 (IBS)、非溃疡性消化不良、慢性假性肠梗阻、功能性消化不良、结肠假性梗阻、十二指肠胃反流、胃食管返流病 (GERD)、炎性肠梗阻(例如,术后肠梗阻 (post-operative ileus))、胃肌轻瘫、胃灼热 (GI道中的高酸性)、便秘(例如,与药物例如阿片样物质、骨关节炎药物、骨质疏松药物的使用相关的便秘;术后便秘、与神经性障碍相关的便秘。炎性障碍包括,组织和器官炎症例如肾炎症(例如,肾炎)、胃肠系统炎症(例如,克罗恩病和溃疡性结肠炎);坏死性小肠结肠炎 (NEC);胰腺炎症 (pancreatic inflammation) (例如,胰),肺部炎症(例如,支气管炎或哮喘)或皮肤炎症(例如,银屑病、湿疹)。肺障碍包括例如,慢性阻塞性肺病 (COPD) 和纤维化。癌症包括组织和器官癌发生包括转移例如胃肠癌,(例如,胃癌、食管癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌);肺癌;甲状腺癌;皮肤癌(例如,黑色素瘤);口腔癌;尿道癌(例如膀胱癌或肾癌);血癌(例如骨髓瘤或白血病)或前列腺癌。心脏障碍包括例如,充血性心力衰竭,气管心脏高血压 (trachea cardia hypertension)、高胆固醇或高甘油三酯。心血管障碍包括例如,动脉瘤,心绞痛 (angina)、动脉粥样硬化、脑血管意外 (中风)、脑血管病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞 (心脏病发作) 或外周血管疾病。肝障碍包括例如,肝硬化和纤维化。此外,GC-C激动剂还可用于促进肝移植患者的肝再生。眼障碍包括例如,升高的眼内压、青光眼、干眼视网膜变性、泪腺的障碍和眼炎。皮肤障碍包括例如,干燥病。口腔障碍包括例如,干口 (dry mouth) (口腔干燥症)、干燥综合征、齿龈疾病(例如,牙周病)或唾液腺管阻塞或机能障碍 (malfunction)。前列腺障碍包括例如,良性前列腺增生 (BPH)。内分泌障碍包括例如,糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症和囊性纤维化。

[0022] 肽可以以单位剂量形式、与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂一起存在于药物组合物中。术语“单位剂量形式”是指,单次药物递送实体例如片剂、胶囊剂、

溶液或吸入制剂。存在的肽的量应当足以具有积极治疗效果(当给患者施用) (通常,100 μ g至3g)。“积极治疗效果”将取决于待治疗的具体病况并且包括易于被本领域技术人员识别的病况的任何显著改善。例如,其可包括炎症的减轻、息肉或肿瘤的皱缩、转移病灶的减少等。

[0023] 在另一个方面,本发明提供了给所述患者施用,与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂同时或相继地,有效剂量的cGMP-特异性磷酸二酯酶(cGMP-PDE)的抑制剂、贝特、调脂药剂(lipid altering agent)、HMG-CoA还原酶抑制剂、抗糖尿病剂、抗-肥胖症剂。cGMP-PDE抑制剂包括例如舒林酸砒、扎普司特和莫他匹酮、伐地那非和西地那非。此外,可以将GC-C激动剂肽与环核苷酸转运蛋白的抑制剂组合使用。

[0024] 根据下列详细描述和权利要求,本发明的其它特征和有利方面将变得显然并且包括在所述详细描述和权利要求中。

[0025] 附图概述

[0026] 图1显示胆汁酸的肠肝循环。

[0027] 图2显示CaCo-2细胞中SP-304对环GMP合成的刺激。

[0028] 图3显示预温育时间对CaCo-2细胞的³H-牛磺胆酸盐吸收的影响。

[0029] 图4显示CaCo-2单层对³H-牛磺胆酸盐的吸收的动力学。

[0030] 图5显示CaCo-2单层对³H-牛磺胆酸盐的吸收的条形图结果。

[0031] 图6显示CaCo-2细胞的³H-牛磺胆酸盐吸收。

[0032] 发明详述

[0033] 本发明基于鸟苷酸环化酶-C(GC-C)的激动剂的开发。激动剂是尿鸟苷素、鸟苷蛋白、淋巴鸟苷素和ST肽的类似物并且具有优良性质,例如对在N末端和C末端上被羧肽酶和/或其它蛋白水解酶(例如存在于模拟人肠液(SIF)和模拟人胃液(SGF)中的那些)的降解的高度抗性。

[0034] GC-C在各种细胞上表达,包括在胃肠上皮细胞上和肠外组织包括肾、肺、胰腺、脑下垂体、肾上腺、发育中的肝、心脏和雄性及雌性生殖组织上表达(在Vaandrager 2002 Mol Cell Biochem 230:73-83中综述)。GC-C是肠和肾中流体和电解质平衡的关键调节剂。在肠中,当被刺激时,GC-C引起肠上皮cGMP的增加。cGMP的该增加引起水和钠吸收的减少以及氯和钾离子分泌的增加,从而导致肠液和电解质运输的改变以及增加的肠蠕动性。

[0035] 本发明部分涉及GC-C激动剂用于抑制从肠吸收胆汁酸的用途。因此,可将GC-C激动剂单独使用或与他汀类(立普妥、舒降之和Crestor)组合使用以降低人的胆固醇。

[0036] 根据本发明的鸟苷酸环化酶-C激动剂包括由式I-XX所示的氨基酸序列以及下面表I、II、III、IV、V、VI和VII中概述的氨基酸序列。根据本发明的鸟苷酸环化酶-C激动剂在本文中统称为“GCRA肽”。

[0037]

表 I. GCRA 肽 (SP-304 和衍生物)

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO
SP-304	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	1
SP-326	C3:C11, C6:C14	Asp ¹ -Glu ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴ -Leu ¹⁵	2
SP-327	C2:C10, C5:C13	Asp ¹ -Glu ² -Cys ³ -Glu ⁴ -Leu ⁵ -Cys ⁶ -Val ⁷ -Asn ⁸ -Val ⁹ -Ala ¹⁰ -Cys ¹¹ -Thr ¹² -Gly ¹³ -Cys ¹⁴	3
SP-328	C2:C10, C5:C13	Glu ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Leu ¹⁴	4
SP-329	C2:C10, C5:C13	Glu ¹ -Cys ² -Glu ³ -Leu ⁴ -Cys ⁵ -Val ⁶ -Asn ⁷ -Val ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	5
SP-330	C1:C9, C4:C12	Cys ¹ -Glu ² -Leu ³ -Cys ⁴ -Val ⁵ -Asn ⁶ -Val ⁷ -Ala ⁸ -Cys ⁹ -Thr ¹⁰ -Gly ¹¹ -Cys ¹² -Leu ¹³	6
SP-331	C1:C9, C4:C12	Cys ¹ -Glu ² -Leu ³ -Cys ⁴ -Val ⁵ -Asn ⁶ -Val ⁷ -Ala ⁸ -Cys ⁹ -Thr ¹⁰ -Gly ¹¹ -Cys ¹²	7
SP-332	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	8
SP-333	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	9
SP-334	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	10
SP-335	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	11
SP-336	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	12
SP-337	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -dLeu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	13
SP-338	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	14
SP-342	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	15
SP-343	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	16

[0038]

SP-344	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	17
SP-347	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	18
SP-348	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	19
SP-350	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	20
SP-352	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	21
SP-358	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	22
SP-359	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	23
SP-360	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	24
SP-361	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	25
SP-362	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	26
SP-368	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dNal ¹⁶	27
SP-369	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -AIB ⁸ -Asn ⁹ -AIB ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	28
SP-370	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Asp[Lactam] ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Gly ¹⁵ -dLeu ¹⁶	29
SP-371	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	30
SP-372	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	31
N1	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	32
N2	C4:C12, C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	33
N3	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ PEG3	34

[0039]

N4	C4:C12,C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	35
N5	C4:C12,C7:C15	PEG3-dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶	36
N6	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu ¹⁶ -PEG3	37
N7	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	38
N8	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3	39
N9	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	40
N10	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶ -PEG3	41
N11	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3	42
N12	C4:C12,C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	43
N13	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -PEG3	44
式 I	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	45
式 II	C4:C12,C7:C15	Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	46
式 III	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Glu ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Maa ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2}	47
式 IV	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2}	48
式 V	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	49
式 VI	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -X ³⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	50
式 VII	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	51

[0040]

式 VII	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	52
式 VIII	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	53
式 IX	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	54

[0041]

表 II. 利那洛肽及衍生物

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO:
SP-339 (利那洛肽)	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	55
SP-340	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	56
SP-349	C1:C6, C2:C10, C5:13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -PEG3	57
SP-353	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	58
SP-354	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	59
SP-355	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -dTyr ¹⁴	60
SP-357	C1:C6, C2:C10, C5:13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	61
SP-374	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	62
SP-375	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	63
SP-376	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	64
SP-377	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	65
SP-378	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	66

[0042]

SP-379	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	67
SP-380	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	68
SP-381	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	69
SP-382	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	70
SP-383	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	71
SP384	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -PEG3	72
N14	C1:C6, C2:C10, C5:13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -PEG3	73
N15	C1:C6, C2:C10, C5:13	PEG3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	74
N16	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -PEG3	75
N17	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	76
N18	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	77
N19	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	78
N20	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	79

[0043]

N21	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	80
N22	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	81
N23	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	82
N24	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3- Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	83
N25	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	84
N26	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	85
N27	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	86
N28	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -	87
N29	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu3-Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	88
N30	1:6, 2:10, 5:13	Pen ¹ -Pen ² -Glu3-Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³ -Tyr ¹⁴	89

[0044]

N31	1:6, 2:10, 5:13	Pen ¹ -Pen ² -Glu3-Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³	90
式 X	C9:C14, C10:C18, C13:21	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Tyr ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²²	91
式 XI	C9:C14, C10:C18, C13:21	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Phe ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Phe ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²²	92
式 XII	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	93
式 XIII	3:8, 4:12, C:15	Asn ¹ -Phe ² -Pen ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Pen ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	94
式 XIV	3:8, 4:12, 7:15	Asn ¹ -Phe ² -Maa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Maa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	95
式 XV	1:6, 2:10, 5:13	Maa ¹ -Maa ² -Glu3-Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ -Tyr ¹⁴	96
式 XVI	1:6, 2:10, 5:13	Maa ¹ -Maa ² -Glu3-Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ -	97
式 XVII	1:6, 2:10, 5:13	Xaa _{n3} -Maa ¹ -Maa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Xaa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Maa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Xaa ¹² -Maa ¹³ -Xaa _{n2}	98

[0045]

表 III. GCRA 肽

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO:
SP-363	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-AMIDE ¹⁶	99
SP-364	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	100
SP-365	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer-AMIDE ¹⁶	101
SP-366	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	102
SP-367	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr-AMIDE ¹⁶	103
SP-373	C4:C12, C7:C15	Pyglu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-AMIDE ¹⁶	104
SP-304 di PEG	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	105
SP-304 N-PEG	C4:C12, C7:C15	PEG3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	106
SP-304 C-PEG	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -PEG3	107

[0046]

表 IV. SP-304 类似物, 尿鸟苷素和尿鸟苷素类似物

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO
式 XVIII	C4:C12, C7:C15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	108
尿鸟苷素	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	109
N32	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	110
N33	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	111
N34	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	112
N35	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	113
N36	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	114
N37	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	115
N38	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	116
N39	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	117
N40	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	118
N41	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	119

[0047]

N42	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	120
N43	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	121
N44	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	122
N45	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	123
N46	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	124
N47	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	125
N48	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	126
N49	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	127
N50	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	128
N51	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	129
N52	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	130
N53	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	131
N54	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	132
N55	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	133
N56	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	134

[0048]

N57	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	135
N58	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	136
N59	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	137
N60	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	138
N61	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	139
N62	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	140
N63	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	141
N65	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	142
N66	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	143
N67	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	144
N68	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	145
N69	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	146
N70	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	147
N71	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	148
N72	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	149

[0049]

N73	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	150
N74	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	151
N75	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	152
N76	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	153
N77	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	154
N78	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	155
N79	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	156
N80	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	157
N81	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	158
N82	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	159
N83	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	160
N84	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	161
N85	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	162
N86	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	163
N87	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	164

[0050]

N88	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	165
N89	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	166
N90	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	167
N91	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	168
N92	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	169
N93	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	170
N94	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	171
N95	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	172
N96	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	173

[0051]

表 V. 鸟苷蛋白和类似物

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO
式 XIX	4:12, 7:15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵	174
鸟苷蛋白	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Phe ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	175
N97	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	176
N98	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	177
N99	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	178
N100	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	179
N101	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	180
N102	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	181
N103	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	182
N104	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	183
N105	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	184
N106	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	185
N107	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	186
N108	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	187
N109	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	188

[0052]

N110	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	189
N111	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	190
N112	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	191
N113	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	192
N114	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	193
N115	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	194
N116	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	195
N117	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	196
N118	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	197
N119	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	198
N120	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	199
N121	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	200
N122	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	201
N123	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	202
N124	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	203
N125	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	204
N126	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	205
N127	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	206
N128	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	207

[0053]

表 VI. 淋巴鸟苷素和类似物

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO
式 XX	4:12,7:15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Xaa _n ¹⁵	208
淋巴鸟苷素	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	209
N129	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	210
N130	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	211
N131	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	212
N132	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	213
N133	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	214
N134	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	215
N135	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	216
N136	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	217
N137	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	218
N138	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	219
N139	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	220
N140	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	221

[0054]

N141	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	222
N142	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	223
N143	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	224
N144	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	225
N145	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	226
N146	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	227
N147	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	228
N148	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	229
N149	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	230
N150	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	231
N151	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	232
N152	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	233
N153	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	234
N154	C4:C12,	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	235

[0055]

	C7:C15		
N155	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	236
N156	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	237
N157	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	238
N158	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	239
N159	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	240
N160	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	241

[0056]

表 VII. ST 肽和类似物

名称	二硫键的位置	结构	SEQ ID NO
ST 肽	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Ser ² -Ser ³ -Asn ⁴ -Ser ⁵ -Ser ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Glu ¹¹ -Lys ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Asn ¹⁵ -Pro ¹⁶ -Ala ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Thr ¹⁹ -Gly ²⁰ -Cys ²¹ -Tyr ²²	242
N161	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	243
N162	C3:C8, C4:C12, C7:15	PEG3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	244
N163	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	245
N164	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	246
N165	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	247
N166	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	248
N167	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	249

[0057] 本文中描述的GCRA肽结合鸟苷酸环化酶C (GC-C) 并且刺激环鸟苷酸 (cGMP) 的细胞内产生。任选地, GCRA肽诱导细胞凋亡。在一些方面, GCRA肽以比天然存在的GC-C激动剂(例如, 尿鸟苷素、鸟苷蛋白、淋巴鸟苷素和ST肽) 和/或SP-304更高的水平刺激细胞内cGMP产

生。

[0058] 例如,与天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304相比较,本发明的GCRA肽刺激5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%或更多的细胞内cGMP。术语诱导的和刺激的在整个说明书中可互换使用。本文中描述的GCRA肽比天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304更稳定。更稳定意指,肽在模拟胃肠液和/或模拟肠液中与天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304相比较更少和/或更慢地降解。例如,本发明的GCRA肽与天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304相比较,降解2%、3%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、75%、90%或更少。

[0059] 本文中描述的GCRA肽在多种障碍和病况的治疗中具有治疗价值,所述障碍或病况包括例如脂质代谢障碍、胆的障碍、胃肠障碍、炎性障碍、肺障碍、癌症、心脏障碍包括心血管障碍、眼障碍、口腔障碍、血液障碍、肝障碍、皮肤障碍、前列腺障碍、内分泌障碍、增加的胃肠蠕动和肥胖症。脂质代谢障碍包括但不限于血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、家族性高胆固醇血症、黄瘤、组合高脂血症、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症、丹吉尔病、无β脂蛋白血症、勃起功能障碍、脂肪肝病和肝炎。胆的障碍包括胆囊障碍例如胆结石、胆囊癌胆管炎或原发性硬化性胆管炎;或胆管障碍例如胆囊炎、胆管癌或片形吸虫病。胃肠障碍包括例如肠易激综合征(IBS)、非溃疡性消化不良、慢性假性肠梗阻、功能性消化不良、结肠假性梗阻、十二指肠胃反流、胃食管返流病(GERD)、炎性肠梗阻(例如,术后肠梗阻)、胃肌轻瘫、胃灼热(GI道中的高酸性)、便秘(例如,与药物例如阿片类药物、骨关节炎药物、骨质疏松药物的使用相关的便秘;术后便秘、与神经性障碍相关的便秘)。炎性障碍包括组织和器官炎症例如肾炎症(例如,肾炎)、胃肠系统炎症(例如,克罗恩病和溃疡性结肠炎);坏死性小肠结肠炎(NEC);胰腺炎症(例如,胰),肺部炎症(例如,支气管炎或哮喘)或皮肤炎症(例如,银屑病、湿疹)。肺障碍包括例如慢性阻塞性肺病(COPD)和纤维化。癌症包括组织和器官癌发生包括转移,例如胃肠癌,(例如,胃癌、食管癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌;肺癌;甲状腺癌;皮肤癌(例如,黑色素瘤);口腔癌;尿道癌(例如膀胱癌或肾癌);血癌(例如骨髓瘤或白血病)或前列腺癌。心脏障碍包括例如充血性心力衰竭,气管心脏高血压、高胆固醇或高甘油三酯。心血管障碍包括例如动脉瘤,心绞痛、动脉粥样硬化、脑血管意外(中风)、脑血管病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞(心脏病发作)或外周血管疾病。肝障碍包括例如肝硬化和纤维化。此外,GC-C激动剂还可用于促进肝移植患者的肝再生。眼障碍包括例如升高的眼内压、青光眼、干眼视网膜变性、泪腺的障碍和眼炎。皮肤障碍包括例如干燥病。口腔障碍包括例如干口(口腔干燥症)、干燥综合征、齿龈疾病(例如,牙周病)或唾液腺管阻塞或机能障碍。前列腺障碍包括例如良性前列腺增生(BPH)。内分泌障碍包括例如糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症和囊性纤维化。

[0060] 如本文中所使用的,术语“鸟苷酸环化酶受体(GCR)”是指本文中描述的本发明的激动剂肽或天然激动剂所结合的任何细胞类型上的鸟苷酸环化酶C受体的种类。如本文中所使用的,仅在内衬GI粘膜的上皮细胞上发现“肠鸟苷酸环化酶受体”。预期尿鸟苷素、鸟苷蛋白和ST肽结合此类受体并且可诱导细胞凋亡。不排除对于每一种激动剂肽可存在不同的受体的可能性。因此,所述术语是指上皮细胞上的鸟苷酸环化酶受体的种类。

[0061] 如本文中所使用的,术语“GCR激动剂”意指结合肠鸟苷酸环化酶受体并且刺激流体和电解质运输的肽和/或其它化合物。该术语还涵盖结合GCR并且刺激流体和水分泌的片

段和前肽。

[0062] 如本文中所使用的,术语“大体上等同”意指具有与结合结构域的氨基酸序列等同的氨基酸序列的肽,其中某些残基可被缺失或被其它氨基酸替代,而不削弱肽结合肠鸟苷酸环化酶受体并且刺激流体和电解质运输的能力。

[0063] 载体(例如,磷酸缓冲盐溶液或PBS)和其它组分至本发明的组合物的添加完全在本领域技术人员的水平之内。除了化合物外,此类组合物可包含药学上可接受的载体和已知促进施用和/或增强吸收的其它成分。根据本发明,还可使用其它制剂例如微球体、纳米颗粒、脂质体和基于免疫学的系统。其它实例包括利用聚合物(例如,20%w/v聚乙二醇)或纤维素的制剂或肠制剂。

[0064] 本发明基于几个概念。第一概念是,存在调节细胞增殖与细胞凋亡之间的平衡的cGMP依赖性机制,并且cGMP水平的降低(归因于尿鸟苷素/鸟苷蛋白的缺乏和/或归因于cGMP-特异性磷酸二酯酶的激活),是致瘤性转化中的早期和至关重要的步骤。第二概念是,花生四烯酸从膜磷脂的释放(这导致细胞质磷脂酶A2(cPLA2)、环加氧酶-2(COX-2)和可能地5-脂氧合酶(5-L0)在炎症过程中被激活)被cGMP-依赖性机制下调,从而导致前列腺素和白三烯的降低的水平,以及因此增加cGMP的细胞内水平可产生抗炎应答。此外,cGMP-依赖性机制据认为参与促炎过程的控制。因此,升高cGMP的细胞内水平可用作治疗和控制脂质代谢障碍、胆的障碍、胃肠障碍、炎症障碍、肺障碍、癌症、心脏障碍包括心血管障碍、眼障碍、口腔障碍、血液障碍、肝障碍、皮肤障碍、前列腺障碍、内分泌障碍、增加的胃肠蠕动和肥胖症的手段。脂质代谢障碍包括但不限于血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、家族性高胆固醇血症、黄瘤、组合高脂血症、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症、丹吉尔病、无β脂蛋白血症、勃起功能障碍、脂肪肝病和肝炎。胆的障碍包括胆囊障碍例如胆结石、胆囊癌胆管炎或原发性硬化性胆管炎;或胆管障碍例如胆囊炎、胆管癌或片形吸虫病。胃肠障碍包括例如肠易激综合征(IBS)、非溃疡性消化不良、慢性假性肠梗阻、功能性消化不良、结肠假性梗阻、十二指肠胃反流、胃食管返流病(GERD)、炎性肠梗阻(例如,术后肠梗阻)、胃肌轻瘫、胃灼热(GI道中的高酸性)、便秘(例如,与药物例如阿片样物质、骨关节炎药物、骨质疏松药物的使用相关的便秘;术后便秘、与神经性障碍相关的便秘。炎症障碍包括组织和器官炎症例如肾炎症(例如,肾炎)、胃肠系统炎症(例如,克罗恩病和溃疡性结肠炎);坏死性小肠结肠炎(NEC);胰腺炎症(例如,胰腺炎),肺部炎症(例如,支气管炎或哮喘)或皮肤炎症(例如,银屑病、湿疹)。肺障碍包括例如慢性阻塞性肺病(COPD)和纤维化。癌症包括组织和器官癌发生包括转移,例如胃肠癌,(例如,胃癌、食管癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌;肺癌;甲状腺癌;皮肤癌(例如,黑色素瘤);口腔癌;尿道癌(例如膀胱癌或肾癌);血癌(例如骨髓瘤或白血病)或前列腺癌。心脏障碍包括例如充血性心力衰竭,气管心脏高血压、高胆固醇或高甘油三酯。心血管障碍包括例如动脉瘤,心绞痛、动脉粥样硬化、脑血管意外(中风)、脑血管病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞(心脏病发作)或外周血管疾病。肝障碍包括例如肝硬化和纤维化。此外,GC-C激动剂还可用于促进肝移植患者的肝再生。眼障碍包括例如升高的眼内压、青光眼、干眼视网膜变性、泪腺的障碍和眼炎。皮肤障碍包括例如干燥病。口腔障碍包括例如干口(口腔干燥症)、干燥综合征、齿龈疾病(例如,牙周病)或唾液腺管阻塞或机能障碍。前列腺障碍包括例如良性前列腺增生(BPH)。内分泌障碍包括例如糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减

退症和囊性纤维化。

[0065] 不希望受理论束缚,预期穿过质膜的离子运输经证明可以是细胞增殖与细胞凋亡之间的平衡的重要调节剂,所述平衡受到改变cGMP浓度的试剂的影响。已显示,尿鸟苷素刺激胃肠道中的K⁺流出、Ca⁺⁺流入和水运输(3)。此外,还已显示,心房钠尿肽(ANP)(也结合特定鸟苷酸环化酶受体的肽)通过cGMP机制诱导大鼠肾小球系膜细胞的细胞凋亡和诱导心肌细胞的细胞凋亡(21-24)。

[0066] 本发明的激动剂对鸟苷酸环化酶受体的结合刺激cGMP的产生。该配体-受体相互作用,通过激活cGMP-依赖性蛋白激酶和CFTR的级联,诱导靶细胞的细胞凋亡。因此,由式I-XX定义的新型肽以及表I-VII中所列的肽的施用消除或至少延迟下列的发作中是有用的:脂质代谢障碍、胆的障碍、胃肠障碍、炎性障碍、肺障碍、癌症、心脏障碍包括心血管障碍、眼障碍、口腔障碍、血液障碍、肝障碍、皮肤障碍、前列腺障碍、内分泌障碍、增加的胃肠蠕动和肥胖症。脂质代谢障碍包括但不限于血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、家族性高胆固醇血症、黄瘤、组合高脂血症、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症、丹吉尔病、无β脂蛋白血症、勃起功能障碍、脂肪肝病和肝炎。胆的障碍包括胆囊障碍例如胆结石、胆囊癌胆管炎或原发性硬化性胆管炎;或胆管障碍例如胆囊炎、胆管癌或片形吸虫病。胃肠障碍包括例如肠易激综合征(IBS)、非溃疡性消化不良、慢性假性肠梗塞、功能性消化不良、结肠假性梗阻、十二指肠胃反流、胃食管返流病(GERD)、炎性肠梗阻(例如,术后肠梗阻)、胃肌轻瘫、胃灼热(GI道中的高酸性)、便秘(例如,与药物例如阿片样物质、骨关节炎药物、骨质疏松药物的使用相关的便秘;术后便秘、与神经性障碍相关的便秘。炎性障碍包括组织和器官炎症例如肾炎症(例如,肾炎)、胃肠系统炎症(例如,克罗恩病和溃疡性结肠炎);坏死性小肠结肠炎(NEC);胰腺炎症(例如,胰腺炎),肺部炎症(例如,支气管炎或哮喘)或皮肤炎症(例如,银屑病、湿疹)。肺障碍包括例如慢性阻塞性肺病(COPD)和纤维化。癌症包括组织和器官癌发生包括转移,例如胃肠癌,(例如,胃癌、食管癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌;肺癌;甲状腺癌;皮肤癌(例如,黑色素瘤);口腔癌;尿道癌(例如膀胱癌或肾癌);血癌(例如骨髓瘤或白血病)或前列腺癌。心脏障碍包括例如充血性心力衰竭,气管心脏高血压、高胆固醇或高甘油三酯。心血管障碍包括例如动脉瘤,心绞痛、动脉粥样硬化、脑血管意外(中风)、脑血管病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞(心脏病发作)或外周血管疾病。肝障碍包括例如肝硬化和纤维化。此外,GC-C激动剂还可用于促进肝移植患者的肝再生。眼障碍包括例如升高的眼内压、青光眼、干眼视网膜变性、泪腺的障碍和眼炎。皮肤障碍包括例如干燥病。口腔障碍包括例如干口(口腔干燥症)、干燥综合征、齿龈疾病(例如,牙周病)或唾液腺管阻塞或机能障碍。前列腺障碍包括例如良性前列腺增生(BPH)。内分泌障碍包括例如糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症和囊性纤维化。

[0067] 尿鸟苷素是具有尿钠排泄活性的循环肽激素,并且已被发现以与另一个耐热肠毒素家族(ST肽)(由大肠杆菌(E.coli)的致病性菌株和激活鸟苷酸环化酶受体并且引起分泌性腹的其它肠细菌分泌)相似的方式刺激流体和电解质运输。与细菌ST肽不同,尿鸟苷素对鸟苷酸环化酶受体的结合依赖于肠的生理pH。因此,预期尿鸟苷素以pH依赖性的方式调节流体和电解质运输而不引起严重的腹泻。

[0068] GCRA肽

[0069] 在一个方面,本发明提供了GCRA肽。GCRA肽是尿鸟苷素,鸟苷蛋白、淋巴鸟苷素和ST肽的类似物。术语“肽”没有涉及具体长度。在一些实施方案中,GCRA肽在长度上少于25个氨基酸,例如在长度上少于或等于20、15、14、13、12、11、10或5个氨基酸。

[0070] GCRA肽可以是L-氨基酸、D-氨基酸或两者的组合的聚合物。例如在多种实施方案中,所述肽为D逆-反肽(retro-inverso peptides)。术语“逆-反异构体(Retro-Inverso Isomer)”是指其中序列的方向被反转并且每一个氨基酸残基的手性被倒转的线性肽的异构体。参见,例如,Jameson等人,Nature,368,744-746(1994);Brady等人,Nature,368,692-693(1994)。组合D-对映体与逆向合成(reverse synthesis)的净结果是每一个酰胺键中的羰基和氨基基团的位置被交换,并且每一个 α 碳上的侧链基团的位置得到保持。除非另外明确地指出,否则认为,可通过合成相应天然L-氨基酸序列的反向序列来将本发明的任何给定的L-氨基酸序列产生为D逆-反肽。例如,GCRA肽包括由式I-XX定义的序列和表I-VII中所列的序列。

[0071] 诱导cGMP产生是指,GCRA肽诱导细胞内cGMP的产生。通过本领域内已知的方法测量细胞内cGMP。例如,与天然存在的GC-C激动剂相比较,本发明的GCRA肽刺激5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%或更多的细胞内cGMP。天然地任选地,与SP-304相比较,本发明的GCRA肽刺激5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%或更多细胞内cGMP。在其它实施方案中,GCRA肽刺激细胞凋亡,例如程序化细胞死亡或激活囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)。在一些实施方案中,本文中描述的GCRA肽比天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304更稳定。关于更稳定,其意指肽在模拟胃液和/或模拟肠液中与天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304相比较更少和/或更慢地降解。例如,本发明的GCRA肽与天然存在的GC-C激动剂和/或SP-304相比较,降解2%、3%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、75%、90%或更少。

[0072] 如本文中所使用的,PEG3、3PEG意指聚乙二醇,例如包括氨基乙氧基-乙氧基-乙酸(AeeA)。

[0073] 如本文中所使用的,术语“AMIDE”意指用酰胺基团替代末端羧酸,即,用CONH₂替代末端COOH。

[0074] 如本文中所使用的,(例如,在式I-XX中),X_{aa}是任意天然的、非天然的氨基酸或氨基酸类似物;M_{aa}为半胱氨酸(Cys)、青霉胺(Pen)高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸。X_{aa_{n1}}意指长度为1、2或3个残基的任意天然的、非天然的氨基酸或氨基酸类似物的氨基酸序列;X_{aa_{n2}}意指长度为0或1个残基的任意天然的、非天然的氨基酸或氨基酸类似物的氨基酸序列;以及X_{aa_{n3}}意指长度为0、1、2、3、4、5或6个残基的任意天然的、非天然的氨基酸或氨基酸类似物的氨基酸序列。此外,X_{aa}所示的任意氨基酸可以是L-氨基酸、D-氨基酸、甲基化的氨基酸、氟化的氨基酸或其任何组合。优选地,N末端、C末端或两者上的氨基酸为D-氨基酸。任选地,由式I-XX所示的任何GCRA肽可在N末端、C末端或两者上包含一个或多个聚乙二醇残基。示例性聚乙二醇包括氨基乙氧基-乙氧基-乙酸及其聚合物。

[0075] 可用于本发明的方法和制剂的GCC激动剂肽的具体实例包括选自SEQ ID NOs:1-249的肽。

[0076] 在一些实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式I的氨基酸序列的肽,其中式I的至少一个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸和/或位置16上的氨基酸为丝氨酸。优选地,式I

的位置16上的氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。例如,式I的位置16上的氨基酸为d-亮氨酸或d-丝氨酸。任选地,式I的位置1-3上的一个或多个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸,或D-氨基酸或甲基化的氨基酸的组合。例如,式I的Asn¹、Asp²或Glu³(或其组合)为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选,式I的位置Xaa⁶上的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或酪氨酸。

[0077] 在可选择的实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式II的氨基酸序列的肽,其中式II的至少一个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,由式II的Xaa_{n2}表示的氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。在一些实施方案中,由式II的Xaa_{n2}表示的氨基酸为亮氨酸、d-亮氨酸、丝氨酸或d-丝氨酸。优选地,由式II的Xaa_{n1}表示的一个或多个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,式II的位点Xaa⁶上的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或酪氨酸。

[0078] 在一些实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式III的氨基酸序列的肽,其中式III的至少一个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸和/或Maa不是半胱氨酸。优选地,式III的Xaa_{n2}表示的氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。在一些实施方案中,由式III的Xaa_{n2}表示的氨基酸为亮氨酸、d-亮氨酸、丝氨酸或d-丝氨酸。优选地,由式III的Xaa_{n1}表示的一个或多个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,式III的位置Xaa⁶上的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或酪氨酸。

[0079] 在其它实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式IV的氨基酸序列的肽,其中式IV的至少一个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸和/或Maa不是半胱氨酸。优选地,式IV的Xaa_{n2}为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。在一些实施方案中,由式IV的Xaa_{n2}表示的氨基酸为亮氨酸、d-亮氨酸、丝氨酸或d-丝氨酸。优选地,由式IV的Xaa_{n1}表示的一个或多个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,由式IV的Xaa⁶表示的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或酪氨酸。

[0080] 在其它实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式V的氨基酸序列的肽,其中式V的至少一个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,式V的位置16上的氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。例如,式V的位置16(即,Xaa¹⁶)上的氨基酸为d-亮氨酸或d-丝氨酸。任选地,式V的位置1-3上的一个或多个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸或D-氨基酸或甲基化的氨基酸的组合。例如,式V的Asn¹、Asp²或Glu³(或其组合)为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,式V的Xaa⁶表示的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或酪氨酸。

[0081] 在其它实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式VI、VII、VIII或IX的氨基酸序列的肽。优选地,式VI、VII、VIII或IX的位置6上的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或酪氨酸。在一些方面,式VI、VII、VIII或IX的位置16上的氨基酸为亮氨酸或丝氨酸。优选地,式V的位置16上的氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。

[0082] 在其它实施方案中,GCC激动剂肽包括具有式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI或XVII的氨基酸序列的肽。任选地,式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI或XVII的一个或多个氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。优选地,根据式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI或XVII的肽的羧基端上的氨基酸为D-氨基酸或甲基化的氨基酸。例如,根据式X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI或XVII的肽的羧基端上的氨基酸为D-酪氨酸。

[0083] 优选地,由式XIV的Xaa⁶表示的氨基酸为酪氨酸、苯丙氨酸或丝氨酸。最优选由式XIV的Xaa⁶表示的氨基酸为苯丙氨酸或丝氨酸。优选地,由式XV、XVI或XVII的Xaa⁴表示的氨基酸为酪氨酸、苯丙氨酸或丝氨酸。最优选地,式V、XVI或XVII的氨基酸位置Xaa⁴为苯丙氨酸或丝氨酸。

[0084] 在一些实施方案中,GCRA肽包括包含式XVIII的氨基酸序列的肽。优选地,式XVIII的位置1上的氨基酸为谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺或赖氨酸。优选地,式XVIII的位置2和3上的氨基酸为谷氨酸或天冬氨酸。优选地,位置5上的氨基酸为谷氨酸。优选地,式XVIII的位置6上的氨基酸为异亮氨酸、缬氨酸、丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸。优选地,式XVIII的位置8上的氨基酸为缬氨酸或异亮氨酸。优选地,式XVIII的位置9上的氨基酸为天冬酰胺。优选地,式XVIII的位置10上的氨基酸为缬氨酸或甲硫氨酸。优选地,式XVIII的位置11上的氨基酸为丙氨酸。优选地,式XVIII的位置13上的氨基酸为苏氨酸。优选地,式XVIII的位置14上的氨基酸为甘氨酸。优选地,式XVIII的位置16上的氨基酸为亮氨酸、丝氨酸或苏氨酸。

[0085] 在可选择的实施方案中,GCRA肽包括包含式XIX的氨基酸序列的肽。优选地,式XIX的位置1上的氨基酸为丝氨酸或天冬酰胺。优选地,式XIX的位置2上的氨基酸为组氨酸或天冬氨酸。优选地,式XIX的位置3上的氨基酸为苏氨酸或谷氨酸。优选地,式XIX的位置5上的氨基酸为谷氨酸。优选地,式XIX的位置6上的氨基酸为异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸或酪氨酸。优选地,式XIX的位置8、10、11或13上的氨基酸为丙氨酸。优选地,式XIX的位置9上的氨基酸为天冬酰胺或苯丙氨酸。优选地,式XIX的位置14上的氨基酸为甘氨酸。

[0086] 在其它实施方案中,GCRA肽包括包含式XX的氨基酸序列的肽。优选地,式XX的位置1上的氨基酸为谷氨酰胺。优选地,式XX的位置2或3上的氨基酸为谷氨酸或天冬氨酸。优选地,式XX的位置5的氨基酸为谷氨酸。优选地,式XX的位置6上的氨基酸为苏氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。优选地,式XX的位置8上的氨基酸为异亮氨酸或缬氨酸。优选地,式XX的位置9上的氨基酸为天冬酰胺。优选地,式XX的位置10上的氨基酸为甲硫氨酸或缬氨酸。优选地,式XX的位置11上的氨基酸为丙氨酸。优选地,式XX的位置13上的氨基酸为苏氨酸。优选地,式XX的位置1上的氨基酸为甘氨酸。优选地,式XX的位置15上的氨基酸为酪氨酸。任选地,式XX的位置15上的氨基酸在长度上为2个氨基酸并且为半胱氨酸(Cys)、青霉素(Pen)高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸以及丝氨酸、亮氨酸或苏氨酸。

[0087] 在某些实施方案中,GCRA肽的一个或多个氨基酸可被非天然存在的氨基酸或天然或非天然存在的氨基酸类似物替代。在标准20个氨基酸(Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr和Val)以外存在许多氨基酸。一些氨基酸是天然存在的,而其它氨基酸不是。(参见,例如,Hunt,The Non-Protein Amino Acids:In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids,Barrett,Chapman and Hall,1985)。例如,芳香族氨基酸可被3,4-二羟基-L-苯丙氨酸、3-碘-L-酪氨酸、三碘甲状腺原氨酸、L-甲状腺素、苯基甘氨酸(Phg)或正-酪氨酸(norTyr)替代。Phg和norTyr以及其它氨基酸包括Phe和Tyr可被例如卤素、-CH₃、-OH、-CH₂NH₃、-C(O)H、-CH₂CH₃、-CN、-CH₂CH₂CH₃、-SH或其它基团取代。任何氨基酸可被该氨基酸的D-型置换。

[0088] 关于非天然存在的氨基酸或天然和非天然存在的氨基酸类似物,本文中描述的多肽和激动剂中的许多置换是可能的(单独的或组合的)。

[0089] 例如,谷氨酰胺残基可用 γ -羟基-Glu或 γ -羧基-Glu置换。酪氨酸残基可用 α 取代的氨基酸例如L- α -甲基苯丙氨酸或用类似物例如:3-氨基-Tyr;Tyr(CH₃);Tyr(P03(CH₃)₂);Tyr(S03H); β -环己基-Ala; β -(1-环戊烯基)-Ala; β -环戊基-Ala; β -环丙基-Ala; β -喹啉基-Ala; β -(2-噻唑基)-Ala; β -(三唑-1-基)-Ala; β -(2-吡啶基)-Ala; β -(3-吡啶基)-Ala;氨基-Phe;氟-Phe;环己基-Gly;tBu-Gly; β -(3-苯并噻吩基)-Ala; β -(2-噻吩基)-Ala;5-甲

基-Trp和A-甲基-Trp置换。脯氨酸残基可用高脯氨酸(L-脯氨酸);羟基-Pro;3,4-脱氢-Pro;4-氟-Pro或 α -甲基-Pro或N(α)-C(α)环化氨基酸类似物(具有结构:n=0,1,2,3)置换。丙氨酸残基可用 α -取代或N-甲基化的氨基酸例如 α -氨基异丁酸(aib)、L/D- α -乙基丙氨酸(L/D-异缬氨酸)、L/D-甲基缬氨酸或L/D- α -甲基亮氨酸或非天然氨基酸例如 β -氟-Ala置换。丙氨酸还可用:n=0,1,2,3置换。甘氨酸残基可用 α -氨基异丁酸(aib)或L/D- α -乙基丙氨酸(L/D-异缬氨酸)置换。

[0090] 非天然氨基酸的其它实例包括:酪氨酸的非天然类似物;谷氨酰胺的非天然类似物;苯丙氨酸的非天然类似物;丝氨酸的非天然类似物;苏氨酸的非天然类似物;烷基、芳基、酰基、叠氮基、氰基、卤素、胍、酰胍、羟基、烯基、炔基、醚、巯基、磺酰基、硒基、酯、硫代酸、硼酸盐(borate)、硼酸盐(boronate)、磷(phospho)、膦酰基、膦、杂环、烯酮、亚胺、醛、羟胺、酮或氨基取代的氨基酸或其任意组合;具有光激活交联剂的氨基酸;自旋标记的氨基酸;荧光氨基酸;具有新官能团的氨基酸;与另一种分子共价或非共价相互作用的氨基酸;结合金属的氨基酸;在非天然酰胺化的位置上被酰胺化的氨基酸、含金属的氨基酸;放射性氨基酸;photocaged和/或可光异构化(photoisomerizable)氨基酸;含生物素或生物素类似物的氨基酸;糖基化或碳水化合物修饰的氨基酸;含酮氨基酸;包含聚乙二醇或聚醚的氨基酸;重原子取代的氨基酸(例如,含氘、氚¹³C、¹⁵N或¹⁸O的氨基酸);化学可切割或光可切割的氨基酸;具有长侧链的氨基酸;包含毒性基团的氨基酸;糖取代的氨基酸,例如糖取代的丝氨酸等;包含碳-连接的糖的氨基酸;氧化还原活性氨基酸;含 α -羟基的酸;含氨基硫羧酸的氨基酸; α , α 二取代的氨基酸; β -氨基酸;除脯氨酸外的环状氨基酸;O-甲基-L-酪氨酸;L-3-(2-萘基)丙氨酸;3-甲基-苯丙氨酸;对-乙酰基-L-苯丙氨酸;O-4-烯丙基-L-酪氨酸;4-丙基-L-酪氨酸;三-O-乙酰基-GlcNAc β -丝氨酸;L-多巴;氟化苯丙氨酸;异丙基-L-苯丙氨酸;对-叠氮基-L-苯丙氨酸;对-酰基-L-苯丙氨酸;对-苯甲酰基-L-苯丙氨酸;L-磷酸丝氨酸;膦酰基丝氨酸;膦酰基酪氨酸;对-碘-苯丙氨酸;4-氟苯基甘氨酸;对-溴苯丙氨酸;对-氨基-L-苯丙氨酸;异丙基-L-苯丙氨酸;L-3-(2-萘基)丙氨酸;D-3-(2-萘基)丙氨酸(dNa1);含氨基-,异丙基-或O-烯丙基-的苯丙氨酸类似物;多巴,O-甲基-L-酪氨酸;糖基化氨基酸;对-(炔丙基氧)苯丙氨酸;二甲基-赖氨酸;羟基-脯氨酸;巯基丙氨酸;甲基-赖氨酸;3-硝基-酪氨酸;正亮氨酸;焦谷氨酸;Z(苄氧羰基); ϵ -乙酰基-赖氨酸; β -丙氨酸;氨基苯甲酰基衍生物;氨基丁酸(Abu);瓜氨酸;氨基己酸;氨基异丁酸(AIB);环己基丙氨酸;d-环己基丙氨酸;羟脯氨酸;硝基-精氨酸;硝基-苯丙氨酸;硝基-酪氨酸;正缬氨酸;八氢吡啶羧酸;鸟氨酸(Orn);青霉胺(PEN);四氢异喹啉;乙酰氨基甲基保护的氨基酸和PEG化的氨基酸。非天然氨基酸和氨基酸类似物的其它实例可见于U.S.20030108885、U.S.20030082575、US20060019347(第410-418段)和其中引用的参考文献中。本发明的多肽可包括其它修饰,包括US20060019347,第589段中描述的修饰。

[0091] 在一些实施方案中,氨基酸可被天然存在的非必需氨基酸例如牛磺酸替代。

[0092] 或者,GCRA肽是环肽。GCRA环肽可通过本领域已知的方法来制备。例如,大环化通常通过在肽N-和C-末端之间、在侧链与N-或C-末端之间[例如,利用K₃Fe(CN)₆,在pH 8.5下](Samson等人,Endocrinology,137:5182-5185(1996))或在两个氨基酸侧链例如半胱氨酸之间形成酰胺键来实现。参见例如,DeGrado,Adv Protein Chem,39:51-124(1988)。在多个方面,GCRA肽为[4,12;7,15]双环。

[0093] 在一些GCRA肽中,通常形成二硫键的一对或两对Cys残基的一个或两个成员可被高半胱氨酸、青霉素、3-巯基脯氨酸(Kolodziej等人1996Int J Pept Protein Res 48:274); β,β 二甲基半胱氨酸(Hunt等人1993Int JPept Protein Res 42:249)或二氨基丙酸(Smith等人1978J Med Chem 2 1:117)替代,以在正常二硫键的位置上形成可选择的内部交联。

[0094] 此外,一个或多个二硫键可被可选择的共价交联替代,例如酰胺连接(-CH₂CH(O)NHCH₂-或-CH₂NHCH(O)CH₂-)、酯连接、硫酯连接、内酰胺桥、氨甲酰连接、脲连接、硫脲连接、磷酸酯连接、烷基连接(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、烯基连接(-CH₂CH=CHCH₂-)、醚连接(-CH₂CH₂OCH₂-或-CH₂OCH₂CH₂-)、硫醚连接(-CH₂CH₂SCH₂-或-CH₂SCH₂CH₂-)、胺连接(-CH₂CH₂NHCH₂-或-CH₂NHCH₂CH₂-)或硫代酰胺连接(-CH₂CH(S)HNHCH₂-或-CH₂NHCH(S)CH₂-)。例如,Ledu等人(Proc Nat'l Acad.Sci.100:11263-78,2003)描述了用于制备内酰胺和酰胺交联的方法。包含内酰胺桥的示例性GCRA肽包括例如SP-370。

[0095] GCRA肽的一个或多个常规多肽键可被可选择的键替代。此类替代可增强多肽的稳定性。例如,用可选择的键替代残基氨基末端与芳香族残基(例如Tyr、Phe、Trp)之间的多肽键可减少被羧肽酶切割,并且可增加在消化道中的半衰期。可替代多肽键的键包括:逆-反键(retro-inverso bond)(C(O)-NH而非NH-C(O));还原的酰胺键(NH-CH₂);硫亚甲基键(S-CH₂或CH₂-S);氧亚甲基键(O-CH₂或CH₂-O);乙烯键(CH₂-CH₂);硫代酰胺键(C(S)-NH);反式-烯键(CH=CH);氟取代的反式-烯键(CF=CH);酮亚甲基键(C(O)-CHR或CHR-C(O),其中R为H或CH₃);和氟-酮亚甲基键(C(O)-CFR或CFR-C(O),其中R为H或F或CH₃)。

[0096] 可使用标准修饰对GCRA肽进行修饰。修饰可在氨基(N-)、羧基(C-)端、内部或任何上述位置的组合上进行。在本文描述的一个方面中,在肽上可存在超过一种类型的修饰。修饰包括但不限于:乙酰化、酰胺化、生物素化、苯乙烯醛基化、法尼基化、甲酰化、豆蔻酰化、棕榈酰化、磷酸化(Ser、Tyr或Thr)、硬脂酰化、琥珀酰化、磺酰化和环化(通过二硫桥或酰胺环化)和通过Cys3或Cys5的修饰。本文中描述的GCRA肽还可利用2,4-二硝基苯基(DNP)、DNP-赖氨酸来修饰,利用7-氨基-4-甲基-香豆素(AMC)、荧光素、NBD(7-硝基苯并-2-氧杂-1,3-二唑)、对硝基苯胺、罗丹明B、EDANS(5-((2-氨基乙基)氨基)萘-1-磺酸)、dabcyl、dabsyl、丹磺酰基、德克萨斯红、Fmoc和Tamra(四甲基罗丹明)来进行修饰。还可将本文中描述的GCRA肽缀合至例如聚乙二醇(PEG);烷基(例如,C₁-C₂₀直链或支链烷基);脂肪酸自由基;PEG、烷基和脂肪酸自由基的组合(参见,美国专利6,309,633;Soltero等人,2001Innovations in Pharmaceutical Technology 106-110);BSA和KLH(钥孔血蓝蛋白)。PEG和可用于修饰本发明的多肽的其它聚合物的添加描述于US2006019347部分IX中。

[0097] 本发明还包括生物学或功能上等同于本文中描述的肽的肽。术语“生物学上等同的”或“功能等同的”意指,本发明的组合物能够显示一些或全部的cGMP产生调节效应。

[0098] GCRA肽还可包括GCRA肽的衍生物,所述衍生物意欲包括其中某些氨基酸已被缺失或被置换的GCRA肽的杂合体和修饰形式以及修饰(例如其中一个或多个氨基酸已被改变成修饰的氨基酸或稀有氨基酸)和修饰例如糖基化,只要修饰形式保留GCRA肽的生物活性。关于保留生物活性,其意指cGMP和/或细胞凋亡被GCRA肽诱导,然而不必以与已鉴定的天然存在的GCRA肽的潜能水平相同的潜能水平起作用。

[0099] 优选的变体是在一个或多个预测的非必需氨基酸残基上具有保守氨基酸置换的

那些。”保守氨基酸置换”是其中氨基酸残基用具有相似侧链的氨基酸残基替代的置换。具有相似侧链的氨基酸残基的家族已在本领域进行了定义。这些家族包括具有下述的氨基酸：碱性侧链（例如，赖氨酸、精氨酸、组氨酸）、酸性侧链（例如，天冬氨酸、谷氨酸）、不带电荷的极性侧链（例如，甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸）、非极性侧链（例如，丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸）、 β -分支侧链（例如，苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸）和芳香族侧链（例如，酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸）。因此，用来自相同侧链家族的另一个氨基酸残基替代GCRA多肽中的预测的非必需氨基酸残基。或者，在另一个实施方案中，可以沿着GCRA编码序列的全部或部分随机引入突变（例如通过饱和诱变），然后可筛选所得的突变体以鉴定保留活性的突变体。

[0100] 还包括在大体上同源的含义内的是，可通过与针对GCRA肽的抗体的交叉反应性而被分离的任何GCRA肽。

[0101] GCRA肽的制备

[0102] GCRA肽可使用现代克隆技术来容易地制备，或可通过固态方法或通过定点诱变来合成。GCRA肽可包括多肽的显性负性形式。

[0103] 化学合成通常可使用标准溶液相或固相肽合成技术来进行，其中肽键通过一个氨基酸的氨基与另一个氨基酸的羧基的直接缩合（消除一个水分子）而产生。通过直接缩合进行的肽键合成（如上阐述的）需要抑制第一个氨基酸的氨基和第二个氨基酸的羧基的反应特征。掩蔽取代基（masking substituent）必须能够容易地去除，而不诱导不稳定的肽分子的断裂。

[0104] 在液相合成中，可使用多种偶联方法和保护基团（参见，Gross和Meienhofer, eds., "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", 第1-4卷 (Academic Press, 1979); Bodansky和Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis," 第2版 (Springer Verlag, 1994)）。此外，中间的纯化和线性按比例放大是可能的。本领域技术人员将理解，溶液合成需要考虑主链和侧链保护基团和活化方法。此外，细心的分段选择是在分段缩合过程中使外消旋最小化所必需的。溶解性也是个考虑因素。固相肽合成在有机合成过程中使用不溶性聚合物进行支持。聚合物支持的肽链允许使用简单的洗涤和过滤步骤而无需在中间步骤进行繁琐的纯化。固相肽合成通常可按照Merrifield等人, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85:2149的方法来进行，其包括使用被保护的氨基酸在树脂载体上装配线性肽链。固相肽合成通常利用Boc或Fmoc策略，其在本领域内是公知的。

[0105] 本领域技术人员将认识到，在固相合成中，脱保护和偶联反应必须要完成并且侧链封闭基团在整个合成中必须是稳定的。此外，当小规模制备肽时，固相合成通常是最合适的。

[0106] N末端的乙酰化可通过在从树脂切割之前将最终的肽与醋酸酐反应来实现。C-酰胺化使用Boc技术，使用适当的树脂例如甲基二苯甲基胺 (methylbenzhydrylamine) 树脂来实现。

[0107] 或者，GCRA肽利用现代克隆技术来产生。例如，在细菌（包括但不限于大肠杆菌）中或在用于多肽或蛋白质产生的其它现有系统（例如，枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、使用果蝇Sf9细胞的杆状病毒表达系统、酵母或丝状真菌表达系统、哺乳动物细胞表达系统）中产生GCRA肽，或可化学合成它们。如果将在细菌例如大肠杆菌中产生GCRA肽或变异

肽,那么编码多肽的核酸分子还可编码允许成熟多肽从细胞分泌的前导序列。因此,编码多肽的序列可包括例如天然存在的细菌ST多肽的前序列(pre sequence)和前体序列(pro sequence)。可从培养基纯化分泌的成熟多肽。

[0108] 可将编码本文中描述的GCRA肽的序列插入能够在细菌细胞中递送和维持核酸分子的载体。可将DNA分子插入自主复制载体(适当的载体包括例如pGEM3Z和pcDNA3,及其衍生物)。载体核酸可以是细菌或噬菌体DNA,例如 λ 噬菌体或M13及其衍生物。可构建包含本文中描述的核酸的载体,然后转化宿主细胞例如细菌。适当的细菌宿主包括但不限于,大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、假单胞菌属(Pseudomonas)、沙门氏菌属(Salmonella)。除了编码核酸分子外,基因构建体还包括允许表达的元件,例如启动子和调控序列。表达载体可包含控制转录起始的转录控制序列,例如启动子、增强子、操纵子和阻遏物序列。

[0109] 各种转录控制序列对于本领域技术人员来说是公知的。表达载体还可包括翻译调控序列(例如,非翻译5'序列、非翻译3'序列或内部核糖体进入位点)。载体可以能够自主复制或可整合入宿主DNA,以在多肽产生过程中确保稳定性。

[0110] 还可将包括本文中描述的GCRA肽的蛋白质编码序列融合至编码多肽亲和标签例如谷胱甘肽S-转移酶(GST)、麦芽糖E结合蛋白、蛋白A、FLAG标签、六组氨酸、myc标签或流感病毒HA标签的核酸,以帮助纯化。亲和标签或报告基因融合将目标多肽的读框与编码亲和标签的基因的读框连接,以便产生翻译融合物。融合基因的表达导致包含目标多肽和亲和标签的单个多肽的翻译。在一些使用亲和标签的情况下,在亲和标签与目标多肽的读框之间融合编码蛋白酶识别位点的DNA序列。

[0111] 适用于在除细菌外的蛋白质表达系统中产生本文中描述的GCRA肽和变体的未成熟和成熟形式的基因构建体和方法对于本领域技术人员来说是公知的,并且可用于在生物系统中产生多肽。

[0112] 本文中公开的肽可通过连接第二分子来进行修饰,所述第二分子赋予所述肽期望的性质例如增加的体内半衰期,例如聚乙二醇化。此类修饰也落在本文使用的术语“变体”的范围内。

[0113] 治疗方法

[0114] 本发明提供了治疗处于发生障碍的风险中(或对障碍易感)或患有相关的障碍(其由鸟苷酸环化酶受体激动剂介导)的受试者的预防性或治疗性方法。由鸟苷酸环化酶受体激动剂介导的障碍特别地包括高胆固醇血症、动脉粥样硬化、肥胖症、2型糖尿病和肝疾病。由鸟苷酸环化酶受体激动剂介导的障碍包括脂质代谢障碍、胆的障碍、胃肠障碍、炎症障碍、肺障碍、癌症、心脏障碍包括心血管障碍、眼障碍、口腔障碍、血液障碍、肝障碍、皮肤障碍、前列腺障碍、内分泌障碍、增加的胃肠蠕动和肥胖症。脂质代谢障碍包括但不限于血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、家族性高胆固醇血症、黄瘤、组合高脂血症、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症、丹吉尔病、无 β 脂蛋白血症、勃起功能障碍、脂肪肝病和肝炎。胆的障碍包括胆囊障碍例如胆结石、胆囊癌胆管炎或原发性硬化性胆管炎;或胆管障碍例如胆囊炎、胆管癌或片形吸虫病。胃肠障碍包括例如肠易激综合征(IBS)、非溃疡性消化不良、慢性假性肠梗阻、功能性消化不良、结肠假性梗阻、十二指肠胃反流、胃食管返流病(GERD)、炎性肠梗阻(例如,术后肠梗阻)、胃肌轻瘫、胃灼热(GI道中的高酸性)、便秘(例如,与药物例如阿片样物质、骨关节炎药物、骨质疏松药物的使用相关的

便秘；术后便秘、与神经性障碍相关的便秘。炎性障碍包括组织和器官炎症例如肾炎症（例如，肾炎）、胃肠系统炎症（例如，克罗恩病和溃疡性结肠炎）；坏死性小肠结肠炎（NEC）；胰腺炎症（例如，胰腺炎），肺部炎症（例如，支气管炎或哮喘）或皮肤炎症（例如，银屑病、湿疹）。肺障碍包括例如慢性阻塞性肺病（COPD）和纤维化。癌症包括组织和器官癌发生包括转移，例如胃肠癌，（例如，胃癌、食管癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌；肺癌；甲状腺癌；皮肤癌（例如，黑色素瘤）；口腔癌；尿道癌（例如膀胱癌或肾癌）；血癌（例如骨髓瘤或白血病）或前列腺癌。心脏障碍包括例如充血性心力衰竭，气管心脏高血压、高胆固醇或高甘油三酯。心血管障碍包括例如动脉瘤，心绞痛、动脉粥样硬化、脑血管意外（中风）、脑血管病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞（心脏病发作）或外周血管疾病。肝障碍包括例如肝硬化和纤维化。此外，GC-C激动剂还可用于促进肝移植患者的肝再生。眼障碍包括例如升高的眼内压、青光眼、干眼视网膜变性、泪腺的障碍和眼炎。皮肤障碍包括例如干燥病。口腔障碍包括例如干口（口腔干燥症）、干燥综合征、齿龈疾病（例如，牙周病）或唾液腺管阻塞或机能障碍。前列腺障碍包括例如良性前列腺增生（BPH）。内分泌障碍包括例如糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症和囊性纤维化。

[0115] 正常健康成年人以约1g/天的速率合成胆固醇并且消耗约0.3g/天。体内相对恒定的胆固醇水平（150-200mg/dL）通过其在肝中的从头合成、胃肠中的吸收和通过从血液除去胆固醇来维持。肝在整个身体的固醇平衡的维持中起中心作用，因为其不仅是接收大部分由小肠吸收的胆固醇的器官，而且其还是通过胆汁降解和分泌胆固醇的部位。

[0116] 已证实，胆固醇或胆汁酸的肠肝循环的膳食或药理学处理可潜在地引起肝合成胆固醇、将胆固醇转变成胆汁酸、将胆固醇整合入极低密度脂蛋白、酯化和贮存胆固醇或将未酯化的胆固醇直接分泌入胆汁的速率的显著改变。胆固醇的肝肠处理的此类改变可在临床上导致循环低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）浓度和胆汁胆固醇饱和程度的显著偏移。肠在调节胆固醇动态平衡中起着主要作用并且通过对来自肠的胆固醇的总体抑制可实现血浆胆固醇约36%的下降。在健康人和啮齿类动物中，超过90%的胆汁酸被小肠重吸收并且返回至肝中以被再分泌至胆汁中。该有效的胆汁酸再循环主要通过主动过程（该过程牵涉称为顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白（ASBT）或回肠-胆汁酸转运蛋白（IBAT）的48kDa完整刷状缘膜糖蛋白）在回肠中发生。

[0117] 胆固醇的吸收是多步骤过程，其中胆固醇首先在肠腔中被胆汁酸微团化，随后被肠细胞吸收。因此，胆汁酸在膳食胆固醇的吸收中起着重要作用。依折麦布（Zetia®）是胆汁酸转运蛋白的公知抑制剂并且已被广泛用作治疗高胆固醇血症患者的有效降胆固醇药。

[0118] 术语“治疗”是指减轻或缓和受试者的症状，阻止症状恶化或进展，和/或预防未患病的受试者患病。对于给定的受试者，症状的改善、其恶化、消退或进展可通过任何客观或主观的量度来确定。治疗功效可测量为发病率或死亡率的改善（例如，选择的群体的存活曲线的延长）。因此，有效治疗包括现有疾病的治疗、通过减缓或终止其进展的疾病控制、疾病发生的预防、症状的数目或严重度的下降或其组合。可在使用一个或多个统计上显著的标准中具有对照的研究中显示功效。

[0119] 通过暴露，例如将组织（例如，胃肠组织）或细胞与GCRA激动剂接触来产生细胞内cGMP。关于诱导，其意指与未曾与GCRA肽或变体接触的组织或细胞相比较，cGMP产量的增加。可将组织或细胞与GCRA肽或变体直接接触。或者，全身性施用GCRA肽或变体。以足以增

加细胞内cGMP浓度的量施用GCRA肽或变体。通过本领域已知的基于细胞的测定(25)测量cGMP产量。

[0120] 通过给受试者例如哺乳动物例如有此需要的人施用治疗有效剂量的GCRA肽来治疗、预防或缓解障碍。GCRA肽可以以单位剂量形式与一种或多种药学上可接受的赋形剂一起存在于药物组合物中。术语“单位剂量形式”是指单次药物递送实体,即片剂、胶囊、溶液或吸入制剂。提供的肽的量应当在给患者施用时足以具有积极治疗效果(通常地,10 μ g至3g)。“积极治疗效果”将取决于待治疗的具体病况并且可包括易于被本领域技术人员识别的病况的任何显著改善。

[0121] GCRA肽可单独施用或与其它试剂组合施用。例如,可将GCRA肽与下述组合施用:cGMP依赖性磷酸二酯酶的抑制剂例如舒林酸砒,扎普司特,莫他匹酮、伐地那非或西地那非;一种或多种其它化学治疗剂;或抗炎药例如甾体或非甾体抗炎药(NSAIDS)例如阿司匹林。

[0122] 联合治疗可通过施用两种或更多种试剂(例如本文中描述的GCRA肽和另一种化合物)来实现,配制所述试剂的每一种并将其单独施用或以单一制剂施用两种或更多种试剂。联合治疗还可包括其它组合。例如,可将两种试剂配制在一起,将其与包含第三试剂的单独制剂结合施用。虽然可在联合治疗中同时施用两种或更多种试剂,但它们不必一定如此。例如,第一试剂(或试剂的组合)的施用可先于第二试剂(或试剂的组合)的施用数分钟、数小时、数天或数周。因此,可在彼此相隔数分钟内,或彼此相隔1、2、3、6、9、12、15、18或24小时内或彼此相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内或彼此相隔2、3、4、5、6、7、8、9或10周内施用两种或更多种试剂。在一些情况下,甚至更长的间隔也是可能的。虽然在许多情况下,期望联合治疗中使用的两种或更多种试剂同时存在于患者体内,但不必一定如此。

[0123] 可将本文中描述的GCRA肽与磷酸二酯酶抑制剂例如舒林酸砒、扎普司特、西地那非、伐地那非或他达拉非组合以进一步增强靶组织或器官中的cGMP水平。

[0124] 联合治疗还可包括组合使用的一种或多种试剂的两次或更多次施用。例如,如果组合使用试剂X和试剂Y,那么可以以任何组合相继地施用它们一次或多次,例如以顺序X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等施用。

[0125] 联合治疗还可包括施用GC-C激动剂之一与硫唑嘌呤和/或其它免疫调节剂。免疫调节剂可包括小分子药物和生物制剂(biologics)例如Remicade、Humaira、Cimzia等。

[0126] 联合治疗还可包括通过不同途径或位置施用两种或更多种试剂。例如,(a)一种试剂通过口服施用而另一种试剂静脉内施用或(b)一种试剂通过口服施用而另一种局部施用。在每一种情况下,可同时或相继地施用试剂。本文中描述的一些联合治疗试剂的近似剂量见于WO 01/76632的第11-17页的表的“BNF Recommended Dose”栏(表中的数据归于March 2000 British National Formulary)并且还可见于其它标准处方集和其它药物处方目录中。对于一些药物,适应征的惯用处方剂量(customary prescribed dose)在不同国家之间稍有变化。

[0127] 可将GCRA肽(单独地或组合地)与任何药学上可接受的载体或介质组合。因此,可将它们与当给患者施用时不产生不利的、过敏的或其他不想要的反应的材料组合。使用的载体或介质可包括溶剂、分散剂、包衣、吸收促进剂、受控释放剂和一种或多种惰性赋形剂(其包括淀粉、多元醇、粒化剂、微晶纤维素(例如celphere, Celphere beads®)、稀释剂、润

滑剂、粘合剂、崩解剂等),等等。必要时,可利用标准含水或非含水技术包被公开的组合物的片剂剂量。

[0128] 配制本发明的药物组合物以与其期望的施用途径相容。施用途径的实例包括胃肠外例如静脉内、真皮内、皮下、口服(例如,吸入)、经皮肤(局部)、经粘膜和直肠施用。用于胃肠外、真皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可包括下列组分:无菌稀释剂例如注射用水、盐溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成的溶剂;抗菌剂例如苯醇或对羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂例如乙二胺四乙酸;缓冲剂例如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和用于调节张力的试剂例如氯化钠或葡萄糖。可用酸或碱例如盐酸或氢氧化钠调节pH。可将胃肠外制剂封装在由玻璃或塑料制造的安瓿、一次性注射器或多个剂量的小瓶中。

[0129] 适用于注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(其中水溶性的)或分散体或用于无菌注射液或分散体的临时制备的无菌粉剂。对于静脉内施用,适当的载体包括生理盐水、抑菌水(bacteriostatic water)、Cremophor EL™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸缓冲盐溶液(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的并且应当具有达到容易注射的程度的流动性。其在制造和贮存条件下必须是稳定的并且必须进行防腐处理以抗微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油,丙二醇和液体聚乙二醇等)及其适当的混合物的溶剂或分散介质。适当的流动性可以例如通过下列来维持:通过使用包衣例如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需颗粒大小以及通过使用表面活性剂。可利用各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟苯甲酸、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来实现微生物作用的预防。在许多情况下,优选地在组合物中包含等渗剂例如糖、多元醇例如甘露醇、山梨醇、氯化钠。可通过在组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来获得注射组合物的延长的吸收。

[0130] 通过将活性化合物(例如,GCRA激动剂)以需要的量与上文中例举的成分之一或组合(需要时)一起掺入适当的溶剂,然后过滤灭菌来制备无菌注射液。通常,通过将活性化合物掺入包含基本分散介质和来自上文例举的那些的所需其他成分的无菌媒介物来制备分散体。在用于制备无菌注射液的无菌粉剂的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分加任何额外的期望成分(来自其先前无菌过滤的溶液)的粉剂。

[0131] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体,例如甘露醇、低聚果糖、聚乙二醇和其它赋形剂。可将它们封装在明胶胶囊中或压制成片剂。为了口服治疗施用,可将赋形剂掺入活性化合物并且以片剂、糖锭或胶囊的形式使用。还可使用流体载体制备口服组合物以用作漱口药,其中经口施用流体载体中的化合物,在口中来回搅动(swish),然后吐出或吞咽。可将药物相容性粘合剂和/或佐剂材料包含为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、糖锭等可包含任何下列成分或相似性质的化合物:粘合剂例如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂例如淀粉或乳糖,崩解剂例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂例如二氧化硅胶体;甜味剂例如蔗糖或糖精;或调味剂例如薄荷油、水杨酸甲酯或橙香精(orange flavoring)。

[0132] 对于通过吸入的施用,将化合物以喷雾剂形式从包含适当的喷射剂(例如气体例如二氧化碳)的加压容器或分配器或喷雾器递送。

[0133] 全身性施用也可以是通过经粘膜或经皮肤的手段。对于经粘膜或经皮肤施用,在

制剂中使用对于待渗透的屏障是适当的穿透剂。此类穿透剂在本领域内通常是已知的,包括例如,对于经粘膜施用,去垢剂、胆盐和夫西地酸衍生物。可通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现经粘膜施用。对于经皮肤施用,将活性化合物配制成软膏、油膏、凝胶或乳膏,如在本领域公知的。

[0134] 还可以以栓剂(例如,利用常规栓剂基质例如可可脂和其它甘油酯)或滞留灌肠剂形式制备化合物以用于直肠递送。

[0135] 在一个实施方案中,利用载体制备活性化合物,所述载体可保护化合物免受从体内快速清除,例如受控释放制剂,包括埋植体和微胶囊化的递送系统。可使用生物可降解的生物相容性聚合物例如乙烯醋酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、多正酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员来说是显然的。材料还可从Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. 商购获得。还可将脂质体悬浮液(包括用抗病毒抗原的单克隆抗体靶向感染的细胞的脂质体)用作药学上可接受的载体。可按照本领域技术人员已知的方法例如美国专利No.4,522,811(通过引用并入文)中描述的方法制备此类制剂。

[0136] 特别有利地,以剂量单位形式配制口服或胃肠外组合物以便容易施用或剂量统一。本文中使用的剂量单位形式是指适合用作单元剂量用于待治疗的受试者的物理上分开的单位;每一个单位包含与需要的药物载体结合的、经计算产生期望的治疗效果的预定量的活性化合物。用于本发明的剂量单位形式的规格决定于和直接取决于活性化合物的独特特征和要达到的具体治疗效果。

[0137] 可将药物组合物与施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0138] 本发明的组合物还可任选地包括其它治疗成分、抗结块剂(anti-caking agent)、防腐剂、甜味剂、着色剂、香料、干燥剂、成形剂、染料、助流剂、抗粘着剂、抗静电剂、表面活性剂(湿润剂)、抗氧化剂、薄膜包衣等。任何这样的任选成分必须与本文中描述的化合物相容以确保制剂的稳定性。

[0139] 根据需要,组合物可包含其它添加剂,包括例如乳糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、棉籽糖、麦芽糖醇、松三糖、水苏糖、拉克替醇、palatinite、淀粉、木糖醇、甘露醇、肌醇等及其水合物,以及氨基酸例如丙氨酸、甘氨酸和甜菜碱,和多肽及蛋白质例如白蛋白。

[0140] 用作药学上可接受的载体和药学上可接受的惰性载体以及上述其它成分的赋形剂的实例包括但不限于,粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、抗微生物剂和包衣剂例如:粘合剂:玉米淀粉、马铃薯淀粉、其它淀粉、明胶、天然及合成胶例如阿拉伯胶、黄原胶、海藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、黄蓍胶粉、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚维酮、交聚维酮、共聚维酮等)、甲基纤维素、Methocel、预胶化淀粉(例如,STARCH 1500®和STARCH 1500 LM®,由Colorcon, Ltd. 销售)、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素(FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA)或其混合物;填充剂:滑石、碳酸钙(例如,粒剂或粉剂)、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钙(例如,粒剂或粉剂)、微晶纤维素、粉末化的纤维素、dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、果糖、蜂蜜、脱水乳糖、乳糖一水合物、乳糖和阿司帕坦、乳糖和纤维素、乳糖和微晶纤维素、麦芽糊精、麦芽糖、甘露醇、微晶纤维素&瓜尔胶、糖蜜、蔗糖或其混合物;崩解剂:琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维

素钠、交聚维酮、聚克立林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、胶(如胶凝糖)、低取代的羟丙基纤维素或其混合物;润滑剂:硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇(glycol)、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、植物油脂肪酸润滑剂、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、syloid硅胶(AEROSIL 200,W.R.Grace Co.,Baltimore,MD USA)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(Deaussa Co.,Piano,TX USA)、热解二氧化硅(CAB-0-SIL,Cabot Co.,Boston,MA USA)或其混合物;抗结块剂:硅酸钙、硅酸镁、二氧化硅、二氧化硅胶体、滑石或其混合物;抗微生物剂:苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、对羟苯甲酸丁酯、西吡氯铵、甲酚、三氯叔丁醇、脱氢醋酸、对羟苯甲酸乙酯、对羟苯甲酸甲酯、苯酚、苯乙醇、苯氧乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸钾、对羟苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、脱氢乙酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞、thymo或其混合物;和包衣剂:羧甲基纤维素钠、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、明胶、药用釉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(hypromellose)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡、结冷胶、麦芽糊精、甲基丙酸盐、微晶纤维素和角叉菜胶或其混合物。

[0141] 制剂还可包括其它赋形剂及其种类,包括但不限于L-组氨酸,Pluronic®,泊洛沙姆(例如Lutrol®和泊洛沙姆188),抗坏血酸、谷胱甘肽、渗透促进剂(例如脂质、胆酸钠、酰基肉毒碱、水杨酸、混合胆汁盐、脂肪酸微团、螯合剂、脂肪酸、表面活性剂、中链甘油)、蛋白酶抑制剂(例如大豆胰蛋白酶抑制剂、有机酸)、降pH剂和有效促进生物利用度的吸收促进剂(包括但不限于US6086918和US5912014中公开的那些)、乳膏和洗剂(如麦芽糊精和角叉菜胶);用于咀嚼片剂的材料(如葡萄糖、果糖、乳糖一水合物、乳糖和阿司帕坦、乳糖和纤维素、麦芽糊精、麦芽糖、甘露醇、微晶纤维素和瓜尔胶、山梨醇晶体);胃肠外试剂(如甘露醇和聚维酮);成形剂(如癸二酸二丁酯,用于包衣的成形剂,聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯);粉末润滑剂(如甘油二十二烷酸酯);软明胶胶囊(如山梨醇特殊溶液(special solution));用于包衣的球(如糖球);滚圆剂(spheronization agent)(如甘油二十二烷酸酯和微晶纤维素);悬浮/胶凝剂(如角叉菜胶、结冷胶、甘露醇、微晶纤维素、聚维酮、淀粉羟乙酸钠、黄原胶);甜味剂(如阿司帕坦、阿司帕坦和乳糖、葡萄糖、果糖、蜂蜜、麦芽糊精、麦芽糖、甘露醇、糖蜜、山梨醇晶体、山梨醇特殊溶液、蔗糖);湿法制粒剂(如碳酸钙、无水乳糖、乳糖一水合物、麦芽糊精、甘露醇、微晶纤维素、聚维酮、淀粉)、焦糖、羧甲基纤维素钠、樱桃奶油香料(cherry cream flavor)和樱桃香料、无水柠檬酸、柠檬酸、糖果剂的糖(confectioner's sugar)、D&C Red No.33、D&C Yellow#10Aluminum Lake、依地酸二钠、乙醇15%、FD&C Yellow No.6aluminum lake、FD&C Blue#1Aluminum Lake、FD&C Blue No.1、FD&C blue no.2 aluminum lake、FD&C Green No.3、FD&C Red No.40、FD&C Yellow No.6Aluminum Lake、FD&C Yellow No.6、FD&C Yellow No.10、棕榈酸硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、靛蓝胭脂红、卵磷脂、甘露醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、甘草酸单铵盐、天然和人造橙香精、药用釉、泊洛沙姆188、聚葡萄糖、聚山梨酯20、聚山梨酯80、聚维酮、预胶化玉米淀粉、预胶化淀粉、氧化铁红、糖精钠、羧甲基乙醚钠、氯化钠、柠檬酸钠、磷酸钠、草莓香料、合成氧化铁黑、合成氧化铁红、二氧化钛和白蜡。

[0142] 固体口服剂型可任选地用包衣系统(例如 **Opadry®** f x膜包衣系统,例如 **Opadry®** blue (0Y-LS-20921), **Opadry®** white (YS-2-7063), **Opadry®** white (YS-1-7040) 和黑墨水(S-1-8 106) 处理。

[0143] 可将其游离形式或作为盐存在的试剂与聚合物例如聚乳酸-乙醇酸(PLGA), 聚-(I)-乳酸-乙醇酸-酒石酸(P(I) LGT) (WO 01/12233), 聚乙醇酸(U.S. 3,773,919), 聚乳酸(U.S. 4,767,628), 聚(ϵ -己内酯)和聚(亚烷基氧化物)(U.S. 20030068384) 组合以产生持续释放制剂。此类制剂可用于埋植剂,取决于聚合物、聚合物的粒度和埋植剂的大小,所述埋植剂在数天、数周或数月的时期释放多肽或另一种试剂(参见,例如,U.S. 6,620,422)。可用于本发明的其它持续释放制剂和聚合物描述于EP 0467389 A2、WO 93/24150、U.S. 5,612,052、WO 97/40085、WO 03/075887、WO 01/01964A2、U.S. 5,922,356、WO 94/155587、WO 02/074247A2、WO 98/25642、U.S. 5,968,895、U.S. 6,180,608、U.S. 20030171296、U.S. 20020176841、U.S. 5,672,659、U.S. 5,893,985、U.S. 5,134,122、U.S. 5,192,741、U.S. 5,192,741、U.S. 4,668,506、U.S. 4,713,244、U.S. 5,445,832、U.S. 4,931,279、U.S. 5,980,945、WO 02/058672、WO 97/26015、WO 97/04744和US20020019446中。在此类持续释放制剂中,可将多肽的微粒(Delie和Blanco-Prieto 2005Molecule 10:65-80)与聚合物的微粒组合。可将一种或多种持续释放埋植剂置于大肠、小肠或两者中。U.S. 6,011,01和WO 94/06452描述了提供聚乙二醇(即PEG 300和PEG 400)或三醋汀的持续释放制剂。WO 03/053401描述了可增加生物利用度和提供试剂在GI道内的受控释放的制剂。其它受控释放制剂描述于WO 02/38129、EP 326151、U.S. 5,236,704、WO 02/30398、WO 98/13029; U.S. 20030064105、U.S. 20030138488A1、U.S. 20030216307A1、U.S. 6,667,060、WO 01/49249、WO 01/49311、WO 01/49249、WO 01/49311和U.S. 5,877,224中,材料可包括WO04041195中描述的那些(包括其中描述的密封和肠溶包衣)和实现在结肠中递送的pH-敏感性包衣,包括US4,910,021和WO9001329中描述的那些。US4910021描述了使用pH-敏感性材料涂覆胶囊。WO9001329描述了在含有酸的珠粒上使用pH-敏感性包衣,其中珠粒核心中的酸伸长pH-敏感性包衣的分解。美国专利No. 5,175,003公开了用于药物递送系统的、包含pH-敏感性肠溶材料和能够赋予肠溶材料通透性的形成膜的成形剂的双重机制聚合物混合物;充满药物的包含双重机制聚合物混合物的基质颗粒(matrix pellet)(有时覆盖药物中性核);包含用相同或不同组成的双重机制聚合物混合物包膜包被的基质颗粒的膜包被的小丸;和包含基质颗粒的药物剂型。基质颗粒通过在酸性pH中扩散以及通过在额定约5.0或更高的pH水平上崩解释放酸溶性药物。

[0144] 可将本文中描述的GCRA肽配制在WO04052339中描述的pH触发的靶向控制释放系统中。可按照任何下述文献中描述的方法配制本文中描述的试剂:WO03105812(挤出的能水合的聚合物);WO0243767(酶可切割的膜转位蛋白);WO03007913和WO03086297(粘膜粘附系统);WO02072075(包含降pH剂和吸收促进剂的双层层压制剂);WO04064769(酰胺化多肽);WO05063156(在熔化后具有假向性(pseudotropic)和/或触变性(thixotropic)性质的固体脂质悬浮液);WO03035029和WO03035041(易蚀的胃保留剂型);US5007790和US5972389(持续释放剂型);WO04112711(口腔延长释放组合物);WO05027878、WO02072033和WO02072034(具有天然或合成胶的延迟释放组合物);WO05030182(具有递增的释放速率的受控释放制

剂);W005048998(微胶囊化系统);美国专利5,952,314(生物聚合物);US5,108,758(玻璃状直链淀粉基质递送);US 5,840,860(基于改性淀粉的递送);JP10324642(包含壳聚糖和抗胃材料例如小麦醇溶蛋白或玉米醇溶蛋白的递送系统);US 5,866,619和US 6,368,629(含糖聚合物);US 6,531,152(描述了包含水溶性核(胶酸钙或其它不溶于水的聚合物)和爆裂的外壳(例如疏水聚合物-Eudragit)的药物递送系统);US 6,234,464;US 6,403,130(使用包含酪蛋白和高甲氧基果胶的聚合物的包衣);W00174175(Maillard反应产物);W005063206(增加可溶性的制剂);W004019872(转移融合蛋白)。

[0145] 可使用胃肠保留系统技术(GIRES;Merrion Pharmaceuticals)配制本文中描述的GCRA肽。GIRES包含在充气袋内的受控释放剂型,将所述充气袋置于药物胶囊中以用于口服施用。在胶囊溶解后,气体生成系统在胃中使袋膨胀,所述袋将在胃中停留16-24小时,在整个所述期间释放本文中描述的试剂。

[0146] 可将本文中描述的GCRA肽配制在渗透装置中,包括US4,503,030、US5,609,590和US5,358,502中公开的渗透装置。US4,503,030公开了用于将药物分配至胃肠道的某些pH区域的渗透装置。更具体地,该发明涉及包含由半透性pH敏感性组合物形成的壁(其围绕含有药物的区室)的装置,该装置具有通过壁连接装置的外部与区室的通道。装置以受控的速率将药物递送在胃肠道的具有低于3.5的pH的区域,然后装置在胃肠道的具有高于3.5的pH的区域自毁并且释放所有药物,从而提供了药物吸收的总可用度。美国专利No.5,609,590和5,358,502公开了用于将有益试剂分散至含水环境的渗透爆炸装置(osmotic bursting device)。所述装置包含至少部分被半透性膜包围的有益试剂和osmagent。有益试剂也可用作osmagent。半透性膜对于水是可透过的,但对于有益试剂和osmagent基本上是不可透过的。将触发工具连接至半透性膜(例如,连接两个胶囊半部分(halves))。触发工具被3至9的pH激活并且最终触发突然的有益试剂的递送。这些装置使得能够通过渗透爆炸将有益试剂核心以弹丸形式pH触发释放。

[0147] 用于联合治疗的示例性试剂

[0148] 镇痛剂

[0149] 可将本文中描述的GCRA肽与镇痛剂例如镇痛化合物或镇痛多肽一起用于联合治疗。可将此类多肽和化合物与本文中描述的GCRA肽一起施用(同时或相继地)。也可任选地将它们共价连接或附着至本文中描述的试剂以产生治疗性缀合物。其中有用的镇痛剂为:钙通道阻断剂、5HT受体拮抗剂(例如5HT₃、5HT₄和5HT₁受体拮抗剂),阿片样物质受体激动剂(洛哌丁胺、非多托秦和芬太尼)、NK₁受体拮抗剂、CCK受体激动剂(例如,氯谷胺),NK₁受体拮抗剂、NK₃受体拮抗剂、去甲肾上腺素-血清素重摄取抑制剂(NSRI)、辣椒素和大麻受体激动剂以及sialorphin。各个种类的镇痛剂描述于文献中。

[0150] 其中有用的镇痛多肽是sialorphin-相关多肽,包括包含氨基酸序列QHNPR(SEQ ID NO:250)的多肽,包括:VQHNPR(SEQ ID NO:251);VRQHNPR(SEQ ID NO:252);VRGQHNPR(SEQ ID NO:253);VRGPQHNPR(SEQ ID NO:254);VRGPRQHNPR(SEQ ID NO:255);VRGPRRQHNPR(SEQ ID NO:256)和RQHNPR(SEQ ID NO:257)。Sialorphin-相关多肽结合脑啡肽酶并且抑制脑啡肽酶介导的物质P和Met-正脑啡肽的分解。因此,其为脑啡肽酶的抑制剂的化合物或多肽是有用的镇痛剂,可将其与本文中描述的多肽一起用于协同治疗或例如通过共价键连接至本文中描述的多肽。Sialorphin和相关多肽描述于美国专利6,589,750;

U.S.20030078200A1;和WO 02/051435 A2中。

[0151] 可将阿片样物质受体拮抗剂和激动剂与本文中描述的GCRA肽一起用于协同治疗或例如通过共价键连接于本文中描述的试剂。例如,阿片样物质受体拮抗剂例如纳洛酮、纳曲酮、甲基nalozone、纳美芬、cypridime, β 富纳曲胺,纳洛胂,纳曲咧哌和nor-binaltorphimine据认为在IBS的治疗中是有用的。以延迟和持续释放制剂配制该类型的阿片样物质拮抗剂是有用的,以便拮抗剂的初始释放在小肠中部或小肠远端和/或升结肠处发生。此类拮抗剂描述于WO 01/32180 A2中。正脑啡肽五肽(HOE825;Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-高丝氨酸)为 μ 和 δ 阿片样物质受体的激动剂并且被认为对于增加肠蠕动是有用的(Eur.J.Pharm.219:445,1992),并且该多肽可与本文中描述的多肽结合使用。据认为结合 $\mu/\delta/\kappa$ 阿片样物质受体并且激活促胃动素的释放和调节胃泌素、血管活性肠多肽、胃泌素和胰高血糖素的释放的曲美布汀也是有用的。 κ 阿片样物质受体激动剂例如非多托秦、阿西马朵林和酮基环佐辛,以及W003/097051和W005/007626中描述的化合物可与本文中描述的多肽一起使用或连接至本文中描述的GCRA肽。此外,可使用 μ 阿片样物质受体激动剂例如吗啡、地芬诺酯、氟雷法胺(H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂;WO 01/019849 A1)和洛哌丁胺。

[0152] Tyr-Arg(京都啡肽)是通过刺激met-正脑啡肽的释放以引发镇痛作用的二肽(J.Biol.Chem 262:8165,1987)。可将京都啡肽与本文中描述的GCRA肽一起使用或连接至本文中描述的GCRA肽。

[0153] 可将嗜铬粒蛋白-来源的多肽(CgA 47-66;参见,例如,Ghia等人2004 Regulatory polypeptides 119:199)与本文中描述的GCRA肽一起使用或连接至本文中描述的GCRA肽。

[0154] CCK受体激动剂例如来自两栖动物和其它物种的雨蛙肽是可与本文中描述的GCRA肽一起使用或连接至所述GCRA肽的有用的镇痛剂。

[0155] 芋螺毒素多肽代表一大类作用于电压门控钙通道、NMDA受体或烟碱受体的镇痛多肽。可将此类多肽与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0156] 胸腺素的肽类似物(FR申请2830451)可具有镇痛活性并且可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0157] CCK(CCKa或CCKb)受体拮抗剂,包括氯谷胺和右氯谷胺(氯谷胺的R-同分异构体)(WO 88/05774)可具有镇痛活性并且可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0158] 其它有用的镇痛剂包括5-HT₄激动剂例如替加色罗(**Zelnorm®**),莫沙必利,甲氧氯普胺,扎考必利,西沙必利,伦扎必利,苯并咪唑酮衍生物例如BIMU 1和BIMU 8以及利沙必利。此类激动剂描述于:EP1321142 A1,W0 03/053432A1,EP 505322 A1,EP 505322 B1,US 5,510,353,EP 507672 A1,EP 507672 B1和US 5,273,983。

[0159] 钙通道阻断剂例如齐考诺肽和例如EP625162B1、US 5,364,842、US 5,587,454、US 5,824,645、US 5,859,186、US 5,994,305、US 6087,091、US 6,136,786、WO 93/13128 A1、EP 1336409 A1、EP 835126 A1、EP 835126 B1、US 5,795,864、US 5,891,849、US 6,054,429、WO 97/01351 A1中描述的相关化合物可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0160] NK-1、NK-2和NK-3受体的各种拮抗剂(关于综述,参见Giardina等人2003.Drugs 6:758)可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0161] NK1受体拮抗剂例如:阿瑞匹坦 (Merck&Co Inc)、沃氟匹坦 (vofopitant)、依洛匹坦 (Pfizer, Inc.)、R-673 (Hoffmann-La Roche Ltd)、SR-48968 (Sanofi Synthelabo)、CP-122,721 (Pfizer, Inc.)、GW679769 (Glaxo Smith Kline)、TAK-637 (Takeda/Abbot)、SR-14033和例如EP 873753 A1、US 20010006972 A1、US 20030109417 A1、WO 01/52844 A1中描述的相关化合物可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0162] NK-2受体拮抗剂例如奈帕度坦 (Menarini Ricerche SpA)、沙瑞度坦 (Sanofi-Synthelabo)、GW597599 (Glaxo Smith Kline)、SR-144190 (Sanofi-Synthelabo) 和UK-290795 (Pfizer Inc) 可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0163] NK3受体拮抗剂例如奥沙奈坦 (SR-142801; Sanofi-Synthelabo)、SSR-241586、他奈坦和例如WO 02/094187 A2、EP 876347 A1、WO 97/21680 A1、US 6,277,862、WO 98/11090、WO 95/28418、WO 97/19927和Boden等人 (J Med Chem. 39:1664-75, 1996) 中描述的相关化合物可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0164] 去甲肾上腺素-血清素重摄取抑制剂 (NSRI) 例如米那普仑和W003/077897 A1中描述的相关化合物可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0165] 辣椒素受体拮抗剂例如arvanil和WO 01/64212 A1中描述的相关化合物可与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽。

[0166] 可将镇痛多肽和化合物与本文中描述的多肽和激动剂一起施用 (同时或相继地)。还可将镇痛剂共价连接至本文中描述的多肽和激动剂以产生治疗缀合物。当镇痛剂为多肽且将其共价连接至本文中描述的试剂时,所得的多肽还可包括至少一个胰蛋白酶切割位点。当存在于多肽内时,镇痛多肽可存在于允许释放所述镇痛多肽的胰蛋白酶切割位点之后 (如果镇痛多肽在羧基端) 或之前 (如果镇痛多肽在氨基端)。

[0167] 除了sialorphan-相关多肽外,镇痛多肽包括:AspPhe、内吗啡肽-1、内吗啡肽-2、痛稳素、达拉根 (dalargin)、醋酸亮丙瑞林、齐考诺肽和物质P。

[0168] 治疗胃肠障碍的试剂

[0169] 治疗胃肠或其它障碍的其它治疗剂的实例包括,治疗便秘的试剂 (例如,氯通道激活剂例如双环脂肪酸、Lubiprostone (以前称为SPI-0211; Sucampo Pharmaceuticals, Inc.; Bethesda, MD)、轻泻剂 (例如容积性泻剂 (例如非淀粉多糖, Colonel片剂 (聚卡波非钙), Plantago **Ovata**®, Equalactin® (聚卡波非钙), 纤维 (例如 **FIBERCON**® (聚卡波非钙)、容积性泻药、刺激性泻剂 (例如二苯甲烷类 (例如比沙可啶), 蒽醌类 (例如波希鼠李皮 (cascara), 番泻叶 (senna)) 和表面活性剂轻泻药 (例如蓖麻油、多库酯钠)、软化剂/润滑剂 (例如矿物油、甘油和多库酯钠)、MiraLax (Braintree Laboratories, Braintree MA), 右氯谷胺 (Forest Laboratories, 也称为CR 2017 Rottapharm (Rotta Research Laboratorium SpA))、盐类泻剂、灌肠剂、栓剂和CR 3700 (Rottapharm (Rotta Research Laboratorium SpA)); 酸还原剂例如质子泵抑制剂 (例如, 奥美拉唑 (**Prilosec**®)、艾美拉唑 (**Nexium**®)、兰索拉唑 (**Prevacid**®)、泮托拉唑 (**Protonix**®) 和雷贝拉唑 (**Aciphex**®)) 和组胺H₂-受体拮抗剂 (也称为H₂受体阻断剂包括西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁); 促胃肠动力药包括伊托必利、奥曲肽、氯贝胆碱、甲氧氯普胺

(Reglan®)、多潘立酮(Motilium®)、红霉素(及其衍生物)或西沙必利(propulsid®);前动力蛋白多肽同源物、其变体和嵌合体,包括US 7,052,674中公开的那些,可将其与本文中描述的多肽一起使用或连接于本文中描述的多肽;促胃肠动力剂例如血管抑制素-来源的多肽、嗜铬粒蛋白A(4-16)(参见,例如,Ghia等人2004 Regulatory polypeptides 121:31)或促胃动素激动剂(例如,GM-611或米坦西诺延胡索酸盐)或痛敏肽/孤肽FQ受体调节剂(US20050169917);可结合和/或激活GC-C的其它肽,包括US20050287067中描述的那些;完全或部分5HT(例如5HT1、5HT2、5HT3、5HT4)受体激动剂或拮抗剂(包括5HT1A拮抗剂(例如AGI-001(AGI治疗剂)、5HT2B拮抗剂(例如PGN 1091和PGN1 164(Pharmagene Laboratories Limited),和5HT4受体激动剂(例如替加色罗(ZELNORM®)、普卢卡必利、莫沙必利、甲氧氯普胺、扎考必利、西沙必利、伦扎必利、苯并咪唑酮衍生物例如BIMU 1和BIMU 8以及利沙必利)。此类激动剂/调节剂描述于:EP1321142 A1、WO 03/053432A1、EP 505322 A1、EP 505322 B1、US 5,510,353、EP 507672 A1、EP 507672 B1、US 5,273,983和US 6,951,867);5HT3受体激动剂例如MKC-733;和5HT3受体拮抗剂例如DDP-225(MCI-225;Dynogen Pharmaceuticals, Inc.), 西拉司琼(Calmactin®)、阿洛司琼(Lotronex®)、盐酸昂丹司琼(Zofran®)、多拉司琼(ANZEMET®)、帕洛诺司琼(Aloxi®)、格拉司琼(Kytril®)、YM060(雷莫司琼;Astellas Pharma Inc.;可如EP01588707中所述以0.002至0.02mg的日剂量给予雷莫司琼)和ATI-7000(Aryx Therapeutics, Santa Clara CA);毒蕈碱受体激动剂;抗炎药;镇痉药包括但不限于抗胆碱能药(如双环维林(例如Colimex®、Formulex®、Lomine®、Protylol®、Visceral®、Spasmoban®、Bentyl®、Bentyllol®)、莨菪碱(例如IB-Stat®、Nulev®、Levsin®、Levbid®、Levsinex Timecaps®、Levsin/SL®、Anaspaz®、A-Spas S/L®、Cystospaz®、Cystospaz-M®、Donnamar®、Colidrops Liquid Pediatric®、Gastrosed®、Hyco Elixir®、Hyosol®、Hyospaz®、Hyosyne®、Losamine®、Medispaz®、Neosol®、Spacol®、Spasdel®、Symax®、Symax SL®)、Donnatal(例如Donnatal Extentabs®)、clidinium(例如Quarzan, 组合利眠宁=Librax)、乙胺太林(例如溴化乙胺太林)、甲哌佐酯(例如Cantil)、后马托品(例如重酒石酸二氢可待因酮(hycodan), 甲溴后马托品)、溴丙胺太林(例如Pro-溴本辛)、格隆溴铵(例如Robinul®, Robinul Forte®)、东莨菪碱(例如Transderm-Scop®, Transderm-V®)、丁溴东莨菪碱(例如Buscopan®)、哌仑西平(例如Gastrozepin®)、溴丙胺太林(例如Propanthel®)、双环维林(例如Merbentyl®)、格隆溴铵(例如Glycopyrrolate®)、氢溴酸东莨菪碱、甲溴东莨菪碱、甲胺太林和辛托品);薄荷素油;以及直接平滑肌松弛剂如西托溴铵、美贝维林(DUSPATAL®、DUSPATALIN®、COLOFAC

MR®、**COLOTAL®**、奥替溴铵(octilonium)、匹维溴铵(例如**Dicetel®**(匹维溴铵; Solvay S.A.))、**Spasfon®**(水合间苯三酚和三甲基间苯三酚)和曲美布汀(包括曲美布汀马来酸盐(**Modulon®**));抗抑郁剂,包括但不限于本文中列出的那些,以及三环抗抑郁剂如阿米替林(**Elavil®**)、地昔帕明(**Norpramin®**)、丙咪嗪(**Tofranil®**)、阿莫沙平(**Asendin®**)、去甲替林;选择性血清素重摄取抑制剂(SSRT)如帕罗西汀(**Paxil®**)、氟西汀(**Prozac®**)、舍曲林(**Zoloft®**)和西酞普兰(**Celexa®**);以及其它试剂如多塞平(**Sinequan®**)和曲唑酮(**Desyrel®**);中央作用镇痛剂例如阿片样物质受体激动剂、阿片样物质受体拮抗剂(例如,纳曲酮);用于治疗炎性肠病的试剂;用于治疗克罗恩病和/或溃疡性结肠炎的试剂(例如,alequel(Enzo Biochem, Inc.; Farmingsale, NY)、抗炎多肽RDP58(Genzyme, Inc.; Cambridge, MA)和TRAFICET-EN™(ChemoCentryx, Inc.; San Carlos, CA);治疗胃肠或内脏痛的试剂;升高cGMP水平的试剂(如US20040121994中所描述的)如肾上腺素受体拮抗剂、多巴胺受体激动剂和PDE(磷酸二酯酶)抑制剂,包括但不限于本文中公开的那些;将流体引至肠的通便药(例如,**VISICOL®**,磷酸二氢钠一水合物与脱水磷酸氢二钠的组合);促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体拮抗剂(包括NBI-34041(Neurocrine Biosciences, San Diego, CA)、CRH9-41、astressin、R121919(Janssen Pharmaceutica)、CP154,526、NBI-27914、Antalarmin、DMP696(Bristol-Myers Squibb)CP-316,311(Pfizer, Inc.)、SB723620(GSK)、GW876008(Neurocrine/Glaxo Smith Kline)、ONO-2333Ms(Ono Pharmaceuticals)、TS-041(Janssen)、AAG561(Novartis)以及US 5,063,245、US 5,861,398、US20040224964、US20040198726、US20040176400、US20040171607、US20040110815、US20040006066、和US20050209253中公开的那些);胰高血糖素样多肽(glp-1)及其类似物(包括exendin-4和GTP-010(Gastrotech Pharma A))和DPP-IV的抑制剂(DPP-IV介导glp-1的失活);托非索泮、对映体纯的R-托非索泮及其药学上可接受的盐(US20040229867);二苯硫氮卓类型的三环抗抑郁药,包括但不限于**Dextofisopam®**(Vela Pharmaceuticals)、噻奈普汀(**Stablon®**)以及US 6,683,072中公开的其它试剂;WO 02/067942中描述的(E)-4(1,3双(环己基甲基)-1,2,3,4,-四氢-2,6-diono-9H-嘌呤-8-基)肉桂酸聚乙二醇甲醚酯(nonaethylene glycol methyl ether ester)和相关化合物;用于治疗胃肠障碍的包含微生物的益生菌**PROBACTRIX®**(The BioBalance Corporation; New York, NY);止泻药包括但不限于洛哌丁胺(Imodium, Pepto Diarrhea)、地芬诺酯与阿托品(Lomotil, Lomocot)、考来烯胺(Questran, Cholybar)、阿托品(Co-Phenotrope, Diarsed, Diphenoxylate, Lofene, Logen, Lonox, Vi-Atro, 硫酸阿托品注射液)和**Xifaxan®**(利福昔明; Salix Pharmaceuticals Ltd), TZP-201(Tranzyme Pharma Inc.)、神经元乙酰胆碱受体(nAChR)阻断剂AGI-004(AGI therapeutics)和次水杨酸铋(Pepto-bismol);抗焦虑药物包括但不限于劳拉西泮(Ativan)、阿普唑仑(**Xanax®**)、氯氮卓/clidinium(**Librium®**, **Librax®**)、氯硝西泮(**Klonopin®**)、氯卓酸钾(**Tranxene®**)、地西泮(**Valium®**)、艾司唑仑(**ProSom®**)、氟西洋

(**Dalmane®**)、奥沙西洋(**Serax®**)、普拉西洋(**Centrax®**)、替马西洋(**Restoril®**)、三唑仑(**Halcion®**)、**Bedelix®**(蒙脱土beidellitic; Ipsen Ltd)、Solvay SLV332 (ArQuIe Inc)、YKP (SK Pharma)、阿西马朵林 (Tioga Pharmaceuticals/Merck)、AGI-003 (AGI Therapeutics);神经激肽拮抗剂,包括US20060040950中描述的那些;钾通道调节剂,包括US7,002,015中描述的那些;血清素调节剂AZD7371 (AstraZeneca PIc);M3毒蕈碱受体拮抗剂例如达非那新 (Enblex; Novartis AG和扎非那新 (Pfizer));草药和天然治疗,包括但不限于嗜酸菌制剂(acidophilus)、甘菊茶(chamomile tea)、月见草油、茴香种子、苦艾、聚合草以及如US6923992中的Bao-Ji-Wan的化合物(厚朴酚、和厚朴酚、欧前胡素和异欧前胡素);和包含赖氨酸和用于治疗肠易激综合症的抗压剂的组合物,如EPO 1550443中描述的。

[0170] 胰岛素和胰岛素调节剂

[0171] 本文中描述的GCRA肽可与胰岛素和相关化合物(包括灵长类动物、啮齿类动物或兔胰岛素,包括其生物活性变体,包括等位基因变体,更优选可以以重组形式获得的人胰岛素)一起用于联合治疗。人胰岛素的来源包括药学上可接受的和无菌的制剂,例如可从Eli Lilly (Indianapolis, Ind. 46285)获得的制剂,如Humulin™(人胰岛素rDNA源)。参见,THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 55. sup. th Ed. (2001) Medical Economics, Thomson Healthcare (公开了其它适当的人胰岛素)。

[0172] 本文中公开的GCRA肽可以与在注射后增强受试者的胰岛素效应或水平的试剂例如格列吡嗪和/或罗格列酮一起用于联合治疗。本文中公开的多肽和激动剂可与**SYMLIN®**(醋酸普兰林肽)和**Exenatide®**(合成的exendin-4; 39个氨基酸的多肽)一起用于组合治疗。

[0173] 用于治疗术后肠阻塞的试剂

[0174] 还可将本文中公开的GCRA肽与用于治疗术后肠阻塞和其它障碍的试剂(例如, Entereg™(爱维莫潘;以前称为adolor/ADL 8-2698)、考尼伐坦和US 6,645,959中描述的相关试剂)一起用于联合治疗。

[0175] 抗高血压药

[0176] 本文中描述的GCRA肽可与抗高血压药一起用于联合治疗,抗高血压药包括但不限于:(1)利尿剂,例如噻嗪类,包括氯噻酮、氯噻嗪、二氯苯磺胺、氢氟噻嗪、吲达帕胺、泊利噻嗪和氢氯噻嗪;髓祥利尿剂,例如布美他尼、依他尼酸、呋塞米和托拉塞米;保钾药,例如阿米洛利和氨苯蝶啶;碳酸酐酶抑制剂、渗透剂(例如甘油)和醛固酮拮抗剂,例如螺内酯、依普利酮等;(2)β-肾上腺素阻断剂例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吲洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、艾司洛尔、茚诺洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、特他洛尔、替利洛尔和噻吗洛尔等;(3)钙通道阻断剂例如氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、苜普地尔、cinaldipine、氯维地平、地尔硫卓、依福地平、非洛地平、戈洛帕米、伊拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平和维拉帕米等;(4)血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂例如贝那普利;卡托普利;西那普利;西拉普利;地拉普利;依那普利;enalopril;福辛普利;咪达普利;赖诺普利;

losinopril;莫昔普利;喹那普利;喹普利拉;雷米普利;培哌普利;perindopril;quanipril;螺普利;tenocapril;群多普利和佐芬普利等;(5)中性肽链内切酶抑制剂例如奥马曲拉、cadoxatril和依卡曲尔、fosidotril、山帕曲拉、AVE7688、ER4030等;(6)内皮缩血管肽拮抗剂例如替唑生坦、A308165和YM62899等;(7)血管扩张剂例如胍苯哒嗪、可乐定、米诺地尔和烟醇等;(8)血管紧张素II受体拮抗剂例如aprosartan、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、普拉沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦和EXP-3137、FI6828K和RNH6270等;(9) α/β 肾上腺素阻断剂例如尼普地洛、阿罗洛尔和氨磺洛尔等;(10) α_1 阻断剂例如特拉唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪、坦洛新、布那唑嗪、曲马唑嗪、多沙唑嗪、萘哌地尔、吡哌拉明、WHP 164和XEN010等;(11) α_2 激动剂例如洛非西定、噻美尼定、莫索尼定、利美尼定和guanobenz等;(12)醛固酮抑制剂;和(13)血管生成素-2-结合剂例如W003/030833中公开的那些。可与本文中描述的多肽和激动剂组合使用的具体抗高血压药包括但不限于:利尿剂,例如噻嗪类(例如,氯噻酮、环噻嗪(CAS RN 2259-96-3)、氯噻嗪(CAS RN 72956-09-3,其可如US280919)中所公开的进行制备)、二氯苯磺胺、氢氟噻嗪、吲达帕胺、泊利噻嗪、bendroflumethazide、methyclothazide、泊利噻嗪、trichlormethazide、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、喹乙宗、阿尔噻嗪(CAS RN 5588-16-9,其可如英国专利No.902,658中所公开的进行制备)、苄噻嗪(CAS RN 91-33-8,其可如US3108097中所公开的进行制备)、布噻嗪(其可如英国专利No.861,367中所公开的进行制备)和氢氯噻嗪)、髓祥利尿剂(例如布美他尼、依他尼酸、呋塞米和托拉塞米)、保钾药(例如阿米洛利和氨苯蝶啶(CAS Number 396-01-0))和醛固酮拮抗剂(例如螺内酯(CAS Number 52-01-7)、依普利酮等); β -肾上腺素阻断剂例如胺碘酮(可达龙、Pacerone)、盐酸丁萘酮心安(CAS RN 31969-05-8,Parke-Davis)、醋丁洛尔(\pm N-[3-乙酰基-4-[2-羟基-3-[(1-甲基乙基)氨基]丙氧基]苯基-丁酰胺或(\pm)-3'-乙酰基-4'-[2-羟基-3-(异丙基氨基)丙氧基]丁酰苯胺),盐酸醋丁洛尔(例如 **Sectral®**, Wyeth-Ayerst)、盐酸阿普洛尔(CAS RN 13707-88-5参见荷兰专利申请No.6,605,692)、阿替洛尔(例如 **Tenormin®**, AstraZeneca),盐酸卡替洛尔(例如 **Cartrol® Filmtab®**, Abbott)、盐酸塞利洛尔(CAS RN 57470-78-7,也参见US4034009)、盐酸塞他洛尔(CAS RN 77590-95-5,也参见US4059622)、盐酸拉贝洛尔(例如 **Normodyne®**, Schering)、盐酸艾司洛尔(例如 **Brevibloc®**, Baxter),盐酸左倍他洛尔(例如Betaxon™ Ophthalmic Suspension, Alcon)、盐酸左布诺洛尔(例如 **Betagan® Liquifilm®** 和 **CCAP®** Compliance Cap, Allergan)、纳多洛尔(例如纳多洛尔, Mylan)、普拉洛尔(CAS RN 6673-35-4,也参见US3408387)、盐酸普萘洛尔(CAS RN 318-98-9)、盐酸索他洛尔(例如Betapace AF™, Berlex)、噻吗洛尔(2-丙醇, 1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧]-, 半水化物, (S)-, CAS RN 91524-16-2), 马来酸噻吗洛尔(S)-I-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧]-2-丙醇(Z)-2-丁烯二酸(1:1)盐, CAS RN 26921-17-5)、比索洛尔(2-丙醇, 1-[4-[[2-(1-甲基乙氧基)乙氧基]-甲基]苯氧基]-3-[(1-甲基乙基)氨基]-, (\pm), CAS RN 66722-44-9), 延胡索酸比索洛尔(例如(\pm)-1-[4-[[2-(1-甲基乙氧基)乙氧基]甲基]苯氧基]-3-[(1-甲基乙基)氨基]-2-丙醇(E)-2-丁烯二酸(2:1)(盐), 例如, Zebeta™,

Lederle Consumer)、nebivolol (2H-1-苯并吡喃-2-甲醇, $\alpha\alpha'$ -[亚胺基二(亚甲基)]二[6-氟-3,4-二氢-, CAS RN 99200-09-6, 也参见美国专利No. 4,654,362)、盐酸环丙洛尔, 例如2-丙醇, 1-[4-[2-(环丙基甲氧基)乙氧基]苯氧基]-3-[1-甲基乙基]氨基-, 盐酸盐, A.A.S.RN 63686-79-3)、盐酸右旋心得安 (2-丙醇, 1-[1-甲基乙基]-氨基)-3-(1-萘氧基)-盐酸 (CAS RN 13071-11-9)、盐酸二醋洛尔 (乙酰胺, N-[3-乙酰基-4-[2-羟基-3-[(1-甲基乙基)氨基]丙氧基][苯基]-, 一盐酸CAS RN 69796-04-9)、盐酸地来洛尔 (苯甲酰胺, 2-羟基-5-[1-羟基-2-[1-甲基-3-苯基丙基]氨基]乙基)-, 一盐酸, CAS RN 75659-08-4)、盐酸己丙洛尔 (2-丙醇, 1-(2-环己基苯氧基)-3-[(1-甲基乙基)氨基]-, 盐酸盐CAS RN 59333-90-3)、硫酸氟司洛尔 (苯甲酸, 2-氟-3-[[2-[氨基羰基)氨基]-二甲基乙基]氨基]-2-羟基丙基酯, (+)-硫酸盐 (1:1) (盐), CAS RN 88844-73-9; 盐酸美他洛尔 (甲基磺酰胺, N-[4-[1-羟基-2-(甲基氨基)丙基]苯基]-, 一盐酸CAS RN 7701-65-7)、美托洛尔2-丙醇, 1-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-3-[1-甲基乙基]氨基-; CAS RN 37350-58-6)、酒石酸美托洛尔 (例如2-丙醇, 1-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-3-[(1-甲基乙基)氨基]-, 例如, **Lopressor®**, Novartis)、硫酸帕马洛尔 (氨基甲酸, [2-[4-[2-羟基-3-[(1-甲基乙基)氨基]丙氧基]苯基-乙基]-, 甲酯, (\pm) 硫酸盐 (盐) (2:1), CAS RN 59954-01-7)、硫酸喷布洛尔 (2-丙醇, 1-(2-环戊基苯氧基)-3-[1,1-二甲基乙基]氨基]1, (S)-, 硫酸盐 (2:1) (盐), CAS RN 38363-32-5)、普拉洛尔 (乙酰胺, N-[4-[2-羟基-3-[(1-甲基乙基)氨基]-丙氧基]苯基]-, CAS RN 6673-35-4); 盐酸甲硫心安 (丙醇, 1-[(1-甲基乙基)氨基]-3-[2-(甲基硫)-苯氧基]-, 盐酸, (\pm), CAS RN 39832-43-4)、妥拉洛尔 (苯甲酰胺, 4-[2-[[2-羟基-3-(2-甲基苯氧基)-丙基]氨基]乙氧基]-, CAS RN 38103-61-6)、波吡洛尔, 茚诺洛尔, 吡啶洛尔, 普萘洛尔, 特他洛尔和替利洛尔等; 钙通道阻断剂例如氨氯地平的苯磺酸盐 (例如3-乙基-5-甲基-2-(2-氨基乙氧基甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸苯磺酸盐, 例如 **Norvasc®**, Pfizer)、马来酸克仑硫卓 (1,5-苯并硫氮杂卓-4(5H)-酮, 3-(乙酰基氧)-8-氯-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧基苯基)-(2S-顺)-, (Z)-2-丁烯二酸酯 (1:1), 也参见US4567195)、伊拉地平 (3,5-吡啶二羧酸, 4-(4-苯并咪唑基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-, 甲基-1-甲基乙基酯, (\pm)-4-(4-苯并咪唑基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸盐, 也参见US4466972); 尼莫地平 (例如异丙基 (2-甲氧基乙基) 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶-二羧酸, 例如 **Nimotop®**, Bayer)、非洛地平 (例如乙基甲基4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸-, 例如 **Plendil®** Extended-Release, AstraZeneca LP)、尼伐地平 (3,5-吡啶二羧酸, 2-氰基-1,4-二氢-6-甲基-4-(3-硝基苯基)-, 3-甲基5-(1-甲基乙基)酯, 也参见US3799934)、硝苯地平 (例如3,5-吡啶二羧酸, 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-, 二甲基酯, 例如Procardia **XL®** Extended Release Tablets, Pfizer)、盐酸地尔硫卓 (例如1,5-苯并硫氮杂卓-4(5H)-酮, 3-(乙酰基氧)-5[2-(二甲基氨基)乙基]-2,-3-二氢-2(4-甲氧基苯基)-, 一盐酸盐, (+)-顺式, 例如 **Tiazac®**, Forest)、盐酸维拉帕米 (例如苯乙腈, (α)-[[3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]甲基氨基]丙基]-3,4-二甲氧基-(α)-(1-甲基乙基)盐酸, 例如, **Isoptin®** SR, Knoll Labs)、盐酸替鲁地平 (3,5-吡啶二羧酸, 2-[(二甲基氨基)甲基]4-[2-[(1E)-3-(1,1-二甲

基乙氧基)-3-氧-1-丙烯基]苯基]-1,4-二氢-6-甲基-,二乙基酯,一盐酸)CAS RN 108700-03-4)、贝磷地尔(麟酸,[2-(2-苯氧基乙基)-1,3-丙烷-二基]二-,四丁基酯CAS RN 103486-79-9)、福司地尔(麟酸,[4-(2-苯并噻唑基)苯基]甲基)-,二乙酯CAS RN 75889-62-2)、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、苜普地尔、cinaldipine、氯维地平、依福地平、戈洛帕米、拉西地平、来米地平、乐卡地平、马来酸莫那匹尔(1-哌嗪丁酰胺,N-(6,11-二氢二苯并(b,e)噻庚英-11-基)-4-(4-氟苯基)-,(+)-,(Z)-2-丁烯二酸酯(1:1)(±)-N-(6,11-二氢二苯并(b,e)噻庚英-11-基)-4-(p-氟苯基)-1-哌嗪丁酰胺马来酸盐(1:1)CAS RN 132046-06-1)、尼卡地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平等;T-通道钙拮抗剂例如米贝拉地尔;血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂例如贝那普利、盐酸贝那普利(例如3-[[1-(乙氧基羰基)-3-苯基-(1S)-丙基]氨基]-2,3,4,5-四氢-2-氧-1H-1-(3S)-苯并氮杂卓-1-乙酸一盐酸,例如,**Lotrel®**,Novartis)、卡托普利(例如1-[(2S)-3-巯基-2-甲基丙酰基]-L-脯氨酸,例如,卡托普利,Mylan,CAS RN 62571-86-2和US4046889中公开的其它试剂)、西那普利(和US4452790中公开的其它试剂)、阿拉普利(cetapril)(阿拉普利(alacepril),Eur.Therap.Res.39:671(1986);40:543(1986)中公开的Dainippon),J.Cardiovasc.Pharmacol.9:39(1987)中公开的西拉普利(Hoffman-LaRoche)、地拉普利(地拉普利盐酸(2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-氨基磺胺,3-二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基-6-氯-3,4-二氢-,1,1-二氧化物CAS RN 2259-96-3);公开于US4385051)、依那普利(US4374829中公开的其它试剂)、enalopril、enaloprilat、福辛普利((例如L-脯氨酸,4-环己基-1-[[2-甲基-1-(1-氧丙氧基)丙氧基](4-苯基丁基)亚膦酰]乙酰基]-,钠盐,例如,Monopril,Bristol-Myers Squibb和US4168267中公开的其它试剂)、福辛普利钠(L-脯氨酸,4-环己基-1-[[R)-[(1S)-2-甲基-1-(1-氧-丙氧基)丙氧基]、咪达普利、吡啶普利(Schering,J.Cardiovasc.Pharmacol.5:643,655(1983)中公开的)、赖诺普利(Merck)、losinopril、莫昔普利、盐酸莫昔普利(3-异噻啉羧酸,2-[(2S)-2-[[1S)-1-(乙氧基羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧丙基]-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-,一盐酸,(3S)-CAS RN 82586-52-5)、喹那普利,喹普利拉,EP 79022和Curr.Ther.Res.40:74(1986)中公开的雷米普利(Hoechst)、培哌普利特丁胺(例如2S,3aS,7aS-1-[(S)-N-[(S)-1-羧基丁基]丙氨酰]六氢[^]-二氢吡啶羧酸,1-乙酯,具有叔-丁基胺(1:1)的化合物,例如,**Aceon®**,Solvay)、培哌普利(Servier,Eur.J.clin.Pharmacol.31:519(1987)中公开的)、quanipril(US4344949中公开的)、螺普利(Schering,Acta.Pharmacol.Toxicol.59(Supp.5):173(1986)中公开的)、tenocapril、群多普利、佐芬普利(和US4316906中描述的其它试剂)、伦唑普利(芬替普利,Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.10:131(1983)中公开的)、匹伏普利、YS980、替普罗肽(缓激肽增强剂BPP9a CAS RN 35115-60-7)、BRL 36,378(Smith Kline Beecham,参见EP80822和EP60668)、MC-838(Chugai,参见CA.102:72588v和Jap.J.Pharmacol.40:373(1986),CGS 14824(Ciba-Geigy,3-([1-乙氧基羰基)-3-苯基-(1S)-丙基]氨基)-2,3,4,5-四氢-2-氧-1-(3S)-苯并氮杂卓-1-乙酸HCl,参见英国专利No.2103614),CGS 16,617(Ciba-Geigy,3(S)-[[1S)-5-氨基-1-羧基戊基]氨基]-2,3,4,5-四氢-2-氧-1H-1-苯并氮杂卓-1-乙酸,参见US4473575),Ru 44570(Hoechst,参见Arzneimittelforschung 34:1254(1985)),R 31-2201(Hoffman-LaRoche,参见FEBS Lett.165:201(1984))、CI925(Pharmacologist26:243,266(1984))、WY-44221(Wyeth,参见J.Med.Chem.26:394(1983)),和US2003006922(第28段

落,US4337201,US4432971(膦酰胺酯)中公开的那些;中性肽链内切酶抑制剂例如奥马曲拉(**Vanlev®**)、CGS 30440、cadoxatril和依卡曲尔、法西多曲(也称为aladotril或alatriopril)、山帕曲拉、mixanpril和格莫曲拉、AVE7688、ER4030和US5362727、US5366973、US5225401、US4722810、US5223516、US4749688、US5552397、US5504080、US5612359、US5525723、EP0599444、EP0481522、EP0599444、EP0595610、EP0534363、EP534396、EP534492、EP0629627中公开的那些;内皮缩血管肽拮抗剂例如替唑生坦,A308165和YM62899等;血管扩张剂例如胍苯吡嗪(阿普利素灵),可乐定(盐酸可乐定(1H-咪唑-2-胺,N-(2,6-二氯苯基)4,5-二氢-,一盐酸CAS RN 4205-91-8)、氯压定、米诺地尔(loniten)、烟醇(roniacol)、盐酸地尔硫卓(例如1,5-苯并硫氮杂卓-4(5H)-酮,3-(乙酰基氧)-5[2-(二甲基氨基)乙基]-2,-3-二氢-2(4-甲氧基苯基)-,一盐酸,(+)-顺,例如**Tiazac®**,Forest)、二硝酸异山梨酯(例如1,4:3,6-二酐-D-葡萄糖醇2,5-二硝酸盐例如**Isordil® Titradose®**,Wyeth-Ayerst)、单硝酸异山梨酯(例如1,4:3,6-二酐-D-葡萄糖醇-1,5-硝酸盐,有机硝酸盐,例如,**Ismo®**,Wyeth-Ayerst),硝酸甘油(例如2,3丙烷三醇三硝酸盐,例如,**Nitrostat®** Parke-Davis)、盐酸维拉帕米(例如苯乙腈,(±)- α [3-[[2-(3,4二甲氧基苯基)乙基]甲基氨基]丙基]-3,4-二甲氧基-(α)-(1-甲基乙基)盐酸,例如,Covera **HS®** Extended-Release,Searle)、卡波罗孟(其可如US3282938中所公开的制备)、clonitate(Annalen 1870 155)、氢普拉明(其可如DE2521113中所公开的制备)、利多氟嗪(其可如US3267104中所公开的制备);普尼拉明(其可如US3152173中所公开的制备)、丙帕硝酯(其可如法国专利1,103,113中所公开的制备)、盐酸米氟嗪(1-哌嗪乙酰胺,3-(氨基羰基)₄-[4,4-二(4-氟苯基)丁基]-N-(2,6-二氯苯基)-,二氢氯化物CAS RN 83898-67-3)、米克昔定(苯乙胺,3,4-二甲氧基-N-(1-甲基-2-吡咯烷亚基)-吡咯烷,2-[(3,4-二甲氧基苯乙基)亚胺基]-1-甲基-1-甲基-2-[(3,4-二甲氧基苯乙基)亚胺基]吡咯烷CAS RN 27737-38-8)、吗多明(1,2,3-噁二唑,5-[(乙氧基羰基)氨基]-3-(4-吗啉基)-,内盐CAS RN 25717-80-0)、单硝酸异山梨酯(D-葡萄糖醇,1,4:3,6-二酐-,5-硝酸盐CAS RN 16051-77-7)、丁四硝酯(1,2,3,4-丁烷四醇,四硝酸盐,(2R,3S)-rel-CAS RN 7297-25-8)、氯硝甘油(1,2-丙二醇,3-氯-,二硝酸盐(7CI,8CI,9CI)CAS RN 2612-33-1)、双噻达莫,2,2',2'',2'''-[4,8-二-1-哌啶基噻啶并[5,4-d]噻啶-2,6-二基)二氮川]四-CAS RN 58-32-2)、尼可地尔(CAS RN 65141-46-03-)、吡啶甲酰胺(N-[2-(硝氧)乙基]-尼索地平3,5-吡啶二羧酸,1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-,甲基2-甲基丙基酯CAS RN 63675-72-9)、硝苯地平3,5-吡啶二羧酸,1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-,二甲基酯CAS RN 21829-25-4)、马来酸哌克昔林(哌啶,2-(2,2-二环己基乙基)-,(2Z)-2-丁烯二酸酯(1:1)CAS RN 6724-53-4)、盐酸氧烯洛尔(2-丙醇,1-[(1-甲基乙基)氨基]-3-[2-(2-丙烯基氧)苯氧基]-,盐酸盐CAS RN 6452-73-9)、戊硝醇(1,3-丙二醇,2,2-二[(硝氧)甲基]-,一硝酸盐(酯)CAS RN 1607-17-6)、维拉帕米(苯乙腈, α -[3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-甲基氨基]丙基]-3,4-二甲氧基- α -(1-甲基乙基)-CAS RN 52-53-9)等;血管紧张素II受体拮抗剂例如,aprosartan、佐拉沙坦、奥美沙坦、普拉沙坦、FI6828K、RNH6270、坎地沙坦(1H-苯并咪唑-7-羧酸,2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-二苯基]4-基]甲基]-CAS RN

139481-59-7)、坎地沙坦环庚塞((+/-)-1-(环己基羰基氧)乙基-2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]-1H-苯并咪唑羧酸盐,CAS RN 145040-37-5,US5703110和US5196444)、依普罗沙坦(3-[1-4-羧基苯基甲基]-2-n-丁基-咪唑-5-基)-(2-噻吩基甲基)丙烯酸,US5185351和US5650650)、厄贝沙坦(2-n-丁基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]甲基]1,3-二氮杂螺[4,4]壬-1-烯-4-酮,US5270317和US5352788)、氯沙坦(2-N-丁基-4-氯-5-羟基甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]-甲基]咪唑,钾盐,US5138069,US5153197和US5128355)、他索沙坦(5,8-二氢-2,4-二甲基-8-[[2'-(1H-四唑-5-基)[1,r-二苯基]4-基]甲基]-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮,US5149699)、替米沙坦(4'-[(1,4-二甲基-2'-丙基-(2,6'-二-1H-苯并咪唑)-r-基)]-[1,1'-二苯基]-2-羧酸,CAS RN 144701-48-4,US5591762)、米法沙坦、阿比沙坦、缬沙坦(**Diovan®** (Novartis), (S)-N-戊酰-N-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]甲基]缬氨酸,US5399578)、EXP-3137(2-N-丁基-4-氯-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]-甲基]咪唑-5-羧酸,US5138069,US5153197和US5128355)、3-(2'-(四唑-5-基)-1,r-联苯-4-基)甲基-5,7-二甲基-2-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,4'[2-乙基-4-甲基-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯并咪唑-1-基]-甲基]-1,r-二苯基]-2-羧酸,2-丁基-6-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-2-[2'-1H-四唑-5-基)二苯基-4-基甲基]guinazolin-4(3H)-酮,3-[2'-羧基二苯基-4-基)甲基]-2-环丙基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,2-丁基-4-氯-1-[[2'-(四唑-5-基)二苯基-4-基)甲基]咪唑-羧酸,2-丁基-4-氯-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-二苯基]-4-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧酸-1-(乙氧基羰基-氧)乙酯钾盐,2-丁基-4-(甲基硫)-1-[[2-[[[(丙基氨基)羰基]氨基]-磺酰](1,1'-二苯基)-4-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧酸二钾盐,甲基-2-[[4-丁基-2-甲基-6-氧-5-[[2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-二苯基]-4-基)甲基]-1-(6H)-嘧啶基]甲基]-3-噻吩羧酸酯,5-[[3,5-二丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-2-[2-(1H-四唑-5-基苯基)]吡啶,6-丁基-2-(2-苯基乙基)-5[[2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-二苯基]-4-甲基]嘧啶-4-(3H)-酮D,L赖氨酸盐,5-甲基-7-n-丙基-8-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基)甲基]-[1,2,4]-三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮,2,7-二乙基-5-[[2'-(5-四唑)二苯基-4-基)甲基]-5H-吡唑并[1,5-b][1,2,4]三唑钾盐,2-[2-丁基-4,5-二氢-4-氧-3-[2'-(1H-四唑-5-基)-4-二苯基甲基]-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-5-基甲基]苯甲酸,乙酯,钾盐,3-甲氧基-2,6-二甲基-4-[[2'(1H-四唑-5-基)-1,1'-二苯基-4-基]甲氧基]吡啶,2-乙氧基-1-[[2'-(5-氧-2,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基)二苯基-4-基)甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸,1-[N-(2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基-甲基)-N-戊酰氨基甲基)环戊烷-1-羧酸,7-甲基-2n-丙基-3-[[2'1H-四唑-5-基)二苯基-4-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-6]吡啶,2-[5-[(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基]-2-喹啉基]苯甲酸钠,2-丁基-6-氯-4-羟基甲基-5-甲基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基)甲基]吡啶,2-[[[2-丁基-1-[(4-羧基苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]氨基]苯甲酸四唑-5-基)二苯基-4-基)甲基]嘧啶-6-酮,4(S)-[4-(羧基甲基)苯氧基]-N-[2(R)-[4-(2-磺胺苯酰)咪唑-1-基]辛酰基]-L-脯氨酸,1-(2,6-二甲基苯基)-4-丁基-1,3-二氢-3-[[6-[2-(1H-四唑-5-基)苯基]-3-吡啶基]甲基]-2H-咪唑-2-酮,5,8-桥亚乙基-5,8-二甲基-2-n-丙基-5,6,7,8-四氢-1-[[2'(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基)甲基]-1H,4H-1,3,4a,8a-四氮杂环戊烯萘-9-酮,4-[1-[2'-(1,2,3,4-四唑-5-基)二苯-4-基)甲基氨基]-5,6,7,8-四氢-2-三氟甲磺酰基喹唑啉,2-(2-氯苯甲酰)亚胺

基-5-乙基-3-[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]甲基-1,3,4-噻二唑啉,2-[5-乙基-3-[2-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]甲基-1,3,4-噻二唑啉-2-亚基]氨基羰基-1-环戊烯羧酸二钾盐,和2-丁基-4-[N-甲基-N-(3-甲基巴豆酰)氨基]-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)二苯基-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-羧酸1-乙氧基羰基氧乙基酯,专利公开案EP475206、EP497150、EP539086、EP539713、EP535463、EP535465、EP542059、EP497121、EP535420、EP407342、EP415886、EP424317、EP435827、EP433983、EP475898、EP490820、EP528762、EP324377、EP323841、EP420237、EP500297、EP426021、EP480204、EP429257、EP430709、EP434249、EP446062、EP505954、EP524217、EP514197、EP514198、EP514193、EP514192、EP450566、EP468372、EP485929、EP503162、EP533058、EP467207、EP399731、EP399732、EP412848、EP453210、EP456442、EP470794、EP470795、EP495626、EP495627、EP499414、EP499416、EP499415、EP511791、EP516392、EP520723、EP520724、EP539066、EP438869、EP505893、EP530702、EP400835、EP400974、EP401030、EP407102、EP411766、EP409332、EP412594、EP419048、EP480659、EP481614、EP490587、EP467715、EP479479、EP502725、EP503838、EP505098、EP505111EP513,979EP507594、EP510812、EP511767、EP512675、EP512676、EP512870、EP517357、EP537937、EP534706、EP527534、EP540356、EP461040、EP540039、EP465368、EP498723、EP498722、EP498721、EP515265、EP503785、EP501892、EP519831、EP532410、EP498361、EP432737、EP504888、EP508393、EP508445、EP403159、EP403158、EP425211、EP427463、EP437103、EP481448、EP488532、EP501269、EP500409、EP540400、EP005528、EP028834、EP028833、EP411507、EP425921、EP430300、EP434038、EP442473、EP443568、EP445811、EP459136、EP483683、EP518033、EP520423、EP531876、EP531874、EP392317、EP468470、EP470543、EP502314、EP529253、EP543263、EP540209、EP449699、EP465323、EP521768、EP415594、W092/14468、W093/08171、W093/08169、W091/00277、W091/00281、W091/14367、W092/00067、W092/00977、W092/20342、W093/04045、W093/04046、W091/15206、W092/14714、W092/09600、W092/16552、W093/05025、W093/03018、W091/07404、W092/02508、W092/13853、W091/19697、W091/11909、W091/12001、W091/11999、W091/15209、W091/15479、W092/20687、W092/20662、W092/20661、W093/01177、W091/14679、W091/13063、W092/13564、W091/17148、W091/18888、W091/19715、W092/02257、W092/04335、W092/05161、W092/07852、W092/15577、W093/03033、W091/16313、W092/00068、W092/02510、W092/09278、W09210179、W092/10180、W092/10186、W092/10181、W092/10097、W092/10183、W092/10182、W092/10187、W092/10184、W092/10188、W092/10180、W092/10185、W092/20651、W093/03722、W093/06828、W093/03040、W092/19211、W092/22533、W092/06081、W092/05784、W093/00341、W092/04343、W092/04059、US5104877、US5187168、US5149699、US5185340、US4880804、US5138069、US4916129、US5153197、US5173494、US5137906、US5155126、US5140037、US5137902、US5157026、US5053329、US5132216、US5057522、US5066586、US5089626、US5049565、US5087702、US5124335、US5102880、US5128327、US5151435、US5202322、US5187159、US5198438、US5182288、US5036048、US5140036、US5087634、US5196537、US5153347、US5191086、US5190942、US5177097、US5212177、US5208234、US5208235、US5212195、US5130439、US5045540、US5041152和US5210204中公开的那些,以及其药学上可接受的盐和酯; α/β 肾上腺素阻断剂(adrenergic blockers)例如尼普地洛、阿罗洛尔、氨磺

洛尔、溴苄铵托西酸盐 (CAS RN:61-75-6), 甲磺酸双氢麦角胺 (例如ergotaman-3', 6', 18-三酮, 9, -10-二氢-12'-羟基-2'-甲基-5'-(苯基甲基)-, (5' (α))-, 单甲磺酸酯, 例如, DHE 45® Injection, Novartis)、卡维地洛 (例如(±)-1-(咪唑-4-基氧)-3-[[2-(o-甲氧基苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇, 例如, Coreg®, SmithKline Beecham)、拉贝洛尔 (例如5-[1-羟基-2-[(1-甲基-3-苯基丙基)氨基]乙基]水杨酰基酰胺一盐酸, 例如, Normodyne®, Schering)、溴苄铵托西酸盐 (Benzenemethanaminium, 2-溴-N-乙基-N,N-二甲基-, 与4-甲基苯磺酸的盐 (1:1) CAS RN 61-75-6)、甲磺酸酚妥拉明 (苯酚, 3-[[4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基]甲基](4-甲基苯基)氨基)-, 单甲磺酸 (盐) CAS RN 65-28-1)、酒石酸苯哌乙噻啉 (5H-1, 3-二氧基[4, 5-f]吡啶, 7-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪]乙基]-, (2R, 3R)-2, 3-二羟基丁二酸 (1:1) CAS RN 5591-43-5)、盐酸佐勒汀 (哌嗪, 1-苯基4-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]-, 一盐酸 (8C1, 9C1) CAS RN 7241-94-3) 等; α肾上腺素能受体阻断剂, 例如阿夫唑嗪 (CAS RN: 81403-68-1)、特拉唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪 (Minipress®)、坦洛新、布那唑嗪、曲马唑嗪、多沙唑嗪、萘哌地尔、吡啶拉明、WHP 164、XEN010、盐酸苯螺旋酮 (其可如US3399192中所公开的制备)、proroxan (CAS RN 33743-96-3) 和盐酸拉贝洛尔及其组合; α2激动剂例如甲基多巴、甲基多巴HCL、洛非西定、噻美尼定、莫索尼定、利美尼定、guanobenz等; 醛固酮抑制剂等; 肾素抑制剂包括阿利吉仑 (SPP100; Novartis/Speedel); 血管生成素-2-结合剂例如 W003/030833中公开的那些; 抗-心绞痛剂例如雷诺嗪 (盐酸1-哌嗪乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-4-[2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-, 二盐酸CAS RN 95635-56-6)、盐酸倍他洛尔 (2-丙醇, 1-[4-[2(环丙基甲氧基)乙基]苯氧基]-3-[(1-甲基乙基)氨基]-, 盐酸CAS RN 63659-19-8)、盐酸布托丙苄 (甲酮, [4-[3(二丁基氨基)丙氧基]苯基(2-乙基-3-吡啶基)-, 一盐酸CAS RN 62134-34-3)、马来酸盐1-哌嗪乙酸桂哌酯, 4-[1-氧-3-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-2-丙烯基]-, 乙基酯, (2Z)-2-丁烯二酸酯 (1:1) CAS RN 50679-07-7)、托西芬 (苯磺酰胺, 4-甲基-N-[[[(1S)-1-甲基-2-苯基乙基]氨基]羰基]-CAS RN 32295-184)、盐酸维拉帕米 (苯乙腈, α-[3-[[2-(3, 4-二甲氧基苯基)乙基]甲基氨基]丙基]-3, 4-二甲氧基-α-(1-甲基乙基)-, 一盐酸CAS RN 152-114)、吗多明 (1, 2, 3-噁二唑, 5-[(乙氧基羰基)氨基]-3-(4-吗啉基)-, 内盐CAS RN 25717-80-0) 和盐酸雷诺嗪 (1-哌嗪乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基) 4-[2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-, 二盐酸CAS RN 95635-56-6); 托西芬 (苯磺酰胺, 4-甲基-N-[[[(1S)-1-甲基-2-苯基乙基]氨基]羰基]-CAS RN 32295-184); 肾上腺素能兴奋剂例如盐酸胍法辛 (例如N-脘基-2-(2, 6-二氯苯基)乙酰胺盐酸盐, 例如可获自Robins的 Tenex®片剂); 与氢氯噻嗪 (例如6-氯-3, 4-二氢-2H-1, 2, 4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺1, 1-二氧化物组合的甲基多巴-氢氯噻嗪 (例如左旋-3-(3, 4-二羟基苯基)-2-甲基丙氨酸), 例如, 组合例如, 可获自Merck的 Aldoril®片剂)、甲基多巴-氯噻嗪 (例如6-氯-2H-1, 2, 4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺1, 1-二氧化物和如上所述的甲基多巴, 例如, Aldoclor®, Merck)、盐酸可乐定 (例如2-(2, 6-二氯苯基氨基)-2-咪唑啉盐酸和氯噻酮 (例如2-氯-5-(1-羟基-3-氧-1-异吡啶啉基)苯磺酰胺), 例如, Combipres®, Boehringer Ingelheim)、盐酸可乐定 (例如2-(2, 6-二氯苯基氨基)-2-咪唑啉盐酸, 例如, Catapres®, Boehringer

Ingelheim)、可乐定(1H-咪唑-2-胺,N-(2,6-二氯苯基)4,5-二氢-CAS RN 4205-90-7)、Hyzaar(Merck;氯沙坦和氢氯噻嗪的组合)、Co-Diovan(Novartis;缬沙坦和氢氯噻嗪的组合)、Lotrel(Novartis;贝那普利和氨氯地平的组合)和Caduet(Pfizer;氨氯地平和阿托伐他汀的组合),和US20030069221中公开的试剂。

[0177] 用于治疗呼吸障碍的试剂

[0178] 本文中公开的GCRA肽可与用于治疗呼吸和其它障碍的一种或多种下列试剂一起用于联合治疗,所述试剂包括但不限于:(1)β-激动剂包括但不限于:沙丁胺醇(**PROVENTIL®**、**SALBUTAMOL®**、**VENTOLIN®**)、班布特罗、比托特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、异他林(**BRONKOSOL®**、**BRONKOMETER®**)、奥西那林(**ALUPENT®**、**METAPREL®**)、吡布特罗(**MAXAIR®**)、瑞普特罗、利米特罗、沙美特罗、特布他林(**BRETHAIRE®**、**BRETHINE®**、**BRICANYL®**)、肾上腺素、异丙肾上腺素(**ISUPREL®**)、肾上腺素酒石酸氢盐(**PRIMATENE®**)、麻黄素、奥西那林、非诺特罗和异他林;(2)类固醇(steroids),包括但不限于倍氯米松、丙酸倍氯米松、倍他米松、布地奈德、bunedoside、布替可特、地塞米松、氟尼缩松、氟可丁、氟替卡松、氢化可的松、甲基泼尼松、莫米松、泼尼松龙、泼尼松、替泼尼旦、tixocortal、曲安西龙和醋酸曲安西龙;(3)β2-激动剂-皮质类固醇组合[例如,沙美特罗-氟替卡松(**ADVAIR®**)、福莫特罗-布地奈德(**SYMBICORT®**)];(4)白三烯D4受体拮抗剂/白三烯拮抗剂/LTD4拮抗剂(即,能够阻断、抑制、减少或另外地中断白三烯与Cys LTI受体之间的相互作用的任何化合物)包括但不限于:zafhiukast、孟鲁司特、孟鲁司特钠(**SINGULAIR®**)、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106,203和美国专利No.5,565,473中描述的被描述为具有LTD4拮抗活性的化合物;(5)5-脂氧合酶抑制剂和/或白三烯生物合成抑制剂[例如,齐留通和BAY1005(CA registry 128253-31-6)];(6)组胺H1受体拮抗剂/抗组胺剂(即,能够阻断、抑制、减少或另外地中断组胺与其受体之间的相互作用的任何化合物)包括但不限于:阿司咪唑、阿伐斯汀、安他唑啉、阿扎他定、氮卓斯汀、astemizole、溴苯那敏、马来酸溴苯那敏、卡比沙明、卡瑞斯汀、西替利嗪、氯苯那敏、马来酸氯苯那敏、西咪替丁、氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶、去羧乙氧基氯雷他定、右氯苯那敏、二甲茛定、苯海拉明、二苯拉林、琥珀酸多西拉敏、多西拉敏、依巴斯汀、乙氟利嗪、依匹斯汀、法莫替丁、非索非那定、羟嗪、羟嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、左西替利嗪、左西替利嗪、氯雷他定、美克洛嗪、美吡拉敏、美喹他嗪、甲地嗪、米安色林、咪唑斯汀、诺柏斯汀、去甲阿司咪唑、noraztemizole、苯茛胺、非尼拉敏、哌香豆司特、异丙嗪、pynlamine、美吡拉敏、雷尼替丁、替美斯汀、特非那定、异丁嗪、曲吡那敏和曲普利啶;(7)抗胆碱能药包括但不限于:阿托品、苯扎托品、比哌立登、flutropium、莨菪碱(例如**Levsin®**; **Levbid®**; **Levsin/SL®** , **Anaspaz®** , **Levsinex timecaps®** , **NuLev®**)、ilutropium、异丙托铵、异丙托溴铵、甲基东莨菪碱、奥昔布宁、利喷西平、东莨菪碱和噻托溴铵;(8)抗咳嗽药,包括但不限于:右美沙芬、可待因和氢吗啡酮;(9)解充血药包括但不限于:假麻黄素和苯丙醇胺;(10)祛痰药包括但不限于:

guafenesin、guaicolsulfate、萜二醇 (terpin)、氯化铵、甘油guaicolate和碘化甘油；(11) 支气管扩张药包括但不限于：茶碱和氨茶碱；(12) 抗炎药包括但不限于：氟比洛芬，双氯芬酸、吲哚美辛、酮洛芬、S-酮洛酚、替诺昔康；(13) PDE (磷酸二酯酶) 抑制剂包括但不限于本文中公开的那些；(14) 重组人源化单克隆抗体 [例如奥马珠单抗 (也称为奥马佐单抗)，rhuMab和他利珠单抗]；(15) 人源化肺表面活性剂包括表面活性蛋白SP-B、SP-C或SP-D的重组形式 [例如**SURFAXIN®**，以前称为dsc-104 (Discovery Laboratories)]，(16) 抑制上皮钠通道 (ENaC) 的试剂例如阿米洛利和相关化合物；(17) 用于治疗肺部感染的抗微生物剂例如阿昔洛韦，阿米卡星、阿莫西林、多西环素、三甲氧苄二氢嘧啶、磺胺甲基异恶唑、两性霉素B、阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素、克拉霉素、头孢菌素类 (头孢西丁、头孢美唑等)、环丙沙星、乙胺丁醇、庆大霉素、更昔洛韦、亚胺培南、异烟肼、伊曲康唑、青霉素、利巴韦林、利福平、利福布汀、金刚烷胺、金刚乙胺、链霉素、妥布霉素和万古霉素；(18) 通过Ca⁺⁺依赖性氯通道激活氯分泌的试剂 (例如嘌呤型受体 (P2Y (2) 激动剂)；(19) 降低痰粘度的试剂，例如人重组DNA酶1, (**Pulmozyme®**)；(20) 非类固醇抗炎药 (阿西美辛、对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、阿氯芬酸、阿明洛芬、阿扎丙宗、阿司匹林、苯噻洛芬、bezpiperylon、布氯酸、卡洛芬、环氯茛酸、双氯芬酸、双氯芬酸、二氟尼柳、diflusal、依托度酸、芬布芬、芬布芬、芬氯酸、芬克洛酸、非诺洛芬、芬替酸、非普拉宗、氟芬那酸、氟苯柳、氟苯柳、氟洛芬、氟比洛芬、氟比洛芬、吠罗芬酸、异丁芬酸、布洛芬、吲哚美辛、吲哚美辛、吲哚洛芬、伊索克酸、伊索昔康、酮洛芬、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、甲芬那酸、咪洛芬、莫非布宗、萘丁美酮、奥沙普秦、萘普生、萘普生、尼氟酸、奥沙普秦、oxpinac、羧布宗、非那西丁、保泰松、保泰松、吡罗昔康、吡罗昔康、吡洛芬、普拉洛芬、舒多昔康、替诺昔康、柳氮磺吡啶、舒林酸、舒林酸、舒洛芬、噻洛芬酸、硫平酸、硫噻洛芬、托芬那酸、托美丁、托美丁、齐多美辛、佐美酸和佐美酸；和(21) 雾化抗氧化剂治疗剂例如S-亚硝基谷胱甘肽。

[0179] 抗-肥胖剂

[0180] 可将本文中描述的GCRA肽与抗-肥胖剂一起用于联合治疗。适当的此类试剂包括但不限于：11βHSD-I (11-β羟基类固醇脱氢酶1型) 抑制剂，例如BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-金刚烷基)-4-乙基-5-(乙基硫)-4H-1,2,4-三唑, 3-(1-金刚烷基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑, 3-金刚烷基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-十氢-1,2,4-三唑并[4,3-a][11]轮烯和W001/90091、W001/90090、W001/90092和W002/072084中公开的此类化合物；5HT拮抗剂例如W003/037871、W003/037887中的那些等；5HT_{1a}调节剂例如卡比多巴、苄丝肼以及US6207699、W003/031439中公开的那些等；5HT_{2c} (血清素受体2c) 激动剂，例如BVT933、DPCA37215、IK264、PNU 22394、WAY161503、R-1065、SB 243213 (Glaxo Smith Kline) 和YM 348以及US3914250、W000/77010、W002/36596、W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456和W002/40457中公开的那些；5HT₆受体调节剂，例如W003/030901、W003/035061、W003/039547等中的那些；酰基-雌激素，例如油酰基-雌酮，公开于del Mar-Grasa, M. 等人, Obesity Research, 9:202-9 (2001) 和日本专利申请JP 2000256190中；厌食双环化合物例如1426 (Aventis) 和1954 (Aventis)，以及W000/18749、W001/32638、W001/62746、W001/62747和W003/015769中公开的化合物；CB1 (大麻素-1受体) 拮抗剂/逆激动剂例如利莫那班 (Acomplia; Sanofi)、SR-147778 (Sanofi)、SR-

141716 (Sanofi)、BAY 65-2520 (Bayer) 和SLV 319 (Solvay), 以及专利公开案US4973587、US5013837、US5081122、US5112820、US5292736、US5532237、US5624941、US6028084、US6509367、US6509367、W096/33159、W097/29079、W098/31227、W098/33765、W098/37061、W098/41519、W098/43635、W098/43636、W099/02499、W000/10967、W000/10968、W001/09120、W001/58869、W001/64632、W001/64633、W001/64634、W001/70700、W001/96330、W002/076949、W003/006007、W003/007887、W003/020217、W003/026647、W003/026648、W003/027069、W003/027076、W003/027114、W003/037332、W003/040107、W003/086940、W003/084943和EP658546中公开的那些;CCK-A(胆囊收缩素-A)激动剂,例如AR-R 15849、GI 181771 (GSK)、JMV-180、A-71378、A-71623和SR146131 (Sanofi), 以及US5739106中公布的那些;CNTF(纤毛神经营养因子), 例如GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR1 46131 (Sanofi Synthelabo)、butabindide、PD 170,292和PD 149164 (Pfizer);CNTF衍生物, 例如 **Axokine®** (Regeneron) 以及W094/09134、W098/22128和W099/43813中公开的那些;二肽基肽酶IV (DP-IV) 抑制剂, 例如异亮氨酸噻唑烷、缬氨酸吡咯烷 (pyrrolidide)、NVP-DPP728、LAF237、P93/01、P 3298、TSL 225 (色氨酸-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸;由Yamada等人, Bioorg.&Med.Chem.Lett. 8 (1998) 1537-1540公开)、TMC-2A/2B/2C、CD26抑制剂、FE 999011、P9310/K364、VIP 0177、SDZ 274-444、2-氰基吡咯烷和4-氰基吡咯烷如由Ashworth等人, Bioorg.&Med.Chem.Lett., 第6卷, No.22, pp 1163-1166和2745-2748 (1996) 中公开的, 以及专利公开案W099/38501、W099/46272、W099/67279 (Probiodrug)、W099/67278 (Probiodrug)、W099/61431 (Probiodrug)、W002/083128、W002/062764、W003/000180、W003/000181、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/004498、W003/004496、W003/017936、W003/024942、W003/024965、W003/033524、W003/037327和EP1258476中公开的化合物;生长激素促泌素 (secretagogue) 受体激动剂/拮抗剂, 例如NN703、海沙瑞林、MK-0677 (Merck)、SM-130686、CP-424391 (Pfizer)、LY 444,711 (Eli Lilly)、L-692,429和L-163,255、以及例如USSN 09/662448、US临时申请60/203335、US6358951、US2002049196、US2002/022637、W001/56592和W002/32888中公开的那些;H3(组胺H3)拮抗剂/逆激动剂, 例如噻普酰胺、3-(1H-咪唑-4-基)丙基N-(4-戊烯基)氨基甲酸酯)、clobenpropit、iodophenpropit、imoproxifan、GT2394 (Gliatech) 和A331440、O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]氨基甲酸酯 (Kiec-Kononowicz, K.等人., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), 含哌啶组胺H3-受体拮抗剂 (Lazewska, D.等人., Pharmazie, 56:927-32 (2001)), 二苯甲酮衍生物和相关化合物 (Sasse, A.等人, Arch.Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)), 取代的N-苯基氨基甲酸酯 (Reidemeister, S.等人., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), 和 proxifan衍生物 (Sasse, A.等人., J.Med.Chem..43:3335-43 (2000)) 以及组胺H3受体调节剂例如W002/15905、W003/024928和W003/024929中公开的那些;瘦素衍生物, 例如US5552524、US5552523、US5552522、US5521283、W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、W096/23519和W096/23520中公开的那些;瘦素, 包括重组人瘦素 (PEG-OB, Hoffman La Roche) 和重组甲硫氨酰基人瘦素 (Amgen);脂酶抑制剂, 例如四氢泥泊司它汀 (奥利司他/**Xenical®**)、Triton WR1 339、RHC80267、泥泊司它汀、茶皂素、磷酸二乙基缬酮、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、缬氨内酯、esteracin、抑脂酶免疫酮A (ebelactone A)、抑脂酶免疫酮B和RHC 80267以及专利公开案W001/77094、

US4598089、US4452813、USUS5512565、US5391571、US5602151、US4405644、US4189438和US4242453中公开的那些；脂类代谢调节剂例如山楂酸、高根二醇(erythrodiol)、熊果酸乌发酵、白桦脂酸、桦木醇等以及W003/011267中公开的化合物；Mc4r(黑皮质素4受体)激动剂,例如CHIR86036(Chiron),ME-10142,ME-10145和HS-131(Melacure)以及PCT公开案W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/25192、W001/52880、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/06276、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/38544、W002/068387、W002/068388、W002/067869、W002/081430、W003/06604、W003/007949、W003/009847、W003/009850、W003/013509和W003/031410中公开的那些；Mc5r(黑皮质素5受体)调节剂,例如W097/19952, W000/15826, W000/15790, US20030092041中公布的那些；黑色素-浓缩激素1受体(MCHR)拮抗剂,例如T-226296(Takeda), SB 568849, SNP-7941(Synaptic), 以及专利公开案W001/21169、W001/82925、W001/87834、W002/051809、W002/06245、W002/076929、W002/076947、W002/04433、W002/51809、W002/083134、W002/094799、W003/004027、W003/13574、W003/15769、W003/028641、W003/035624、W003/033476、W003/033480、JP13226269和JP1437059中公开的那些；mGluR5调节剂例如W003/029210、W003/047581、W003/048137、W003/051315、W003/051833、W003/053922、W003/059904等中公布的那些；血清素能试剂(serotonergic agents), 例如芬氟拉明(例如**Pondimin®**(苯乙胺,N-乙基- α -甲基-3-(三氟甲基)-, 盐酸)、罗宾斯)、右芬氟拉明(例如**Redux®**(苯乙胺,N-乙基- α -甲基-3-(三氟甲基)-, 盐酸)、Interneuron)和西布曲明((**Meridia®**, Knoll/Reductil™)包括外消旋混合物, 如光学纯异构体(+)和(-), 以及其药学可接受的盐、溶剂、水合物、笼形包合物和药物前体, 包括其盐酸西布曲明一水合物盐以及US4746680, US4806570和US5436272, US20020006964, W001/27068和W001/62341中公开的化合物；NE(去甲肾上腺素)转运抑制剂, 例如GW 320659、despiramine、他舒普仑和诺米芬辛；NPY 1拮抗剂、例如BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A以及US6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、W001/85173和W001/89528中公开的那些；NPY5(神经肽Y Y5)拮抗剂、例如152, 804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY-366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104和H409/22以及专利公开案US6140354、US6191160、US6218408、US6258837、US6313298、US6326375、US6329395、US6335345、US6337332、US6329395、US6340683、EP01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/0113917、W001/09120、W001/14376、W001/85714、W001/85730、W001/07409、W001/02379、W001/23388、W001/23389、W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、W002/48152、W002/49648、W002/051806、W002/094789、W003/009845、W003/014083、W003/022849、W003/028726和Norman等人, J. Med. Chem. 43: 4288-4312 (2000)中公开的那些化合物；阿片样物质拮抗剂, 例如纳美芬(**REVEX®**)、3-甲氧基纳曲酮、甲基纳曲酮、纳洛酮和纳曲酮(例如PT901; Pain Therapeutics, Inc.) 以及US20050004155和

W000/21509中公开的那些;阿立新拮抗剂,例如SB-334867-A以及专利公开案W001/96302、W001/68609、W002/44172、W002/51232、W002/51838、W002/089800、W002/090355、W003/023561、W003/032991和W003/037847中公开的那些;PDE抑制剂(例如通过抑制磷酸二酯酶减缓环AMP (cAMP) 和/或环GMP (cGMP) 的降解的化合物,其可导致cAMP和cGMP的细胞内浓度的相对增加;可能的PDE抑制剂主要是在由PDE3抑制剂组成的种类、由PDE4抑制剂组成的种类和/或由PDE5抑制剂组成的种类中被编号的那些物质,特别是可称为PDE3/4抑制剂的混合类型或PDE3/4/5抑制剂的混合类型的那些物质),例如专利公开案DE1470341、DE2108438、DE2123328、DE2305339、DE2305575、DE2315801、DE2402908、DE2413935、DE2451417、DE2459090、DE2646469、DE2727481、DE2825048、DE2837161、DE2845220、DE2847621、DE2934747、DE3021792、DE3038166、DE3044568、EP000718、EP0008408、EP0010759、EP0059948、EP0075436、EP0096517、EP0112987、EP0116948、EP0150937、EP0158380、EP0161632、EP0161918、EP0167121、EP0199127、EP0220044、EP0247725、EP0258191、EP0272910、EP0272914、EP0294647、EP0300726、EP0335386、EP0357788、EP0389282、EP0406958、EP0426180、EP0428302、EP0435811、EP0470805、EP0482208、EP0490823、EP0506194、EP0511865、EP0527117、EP0626939、EP0664289、EP0671389、EP0685474、EP0685475、EP0685479、JP92234389、JP94329652、JP95010875、US4963561、US5141931、W09117991、W09200968、W09212961、W09307146、W09315044、W09315045、W09318024、W09319068、W09319720、W09319747、W09319749、W09319751、W09325517、W09402465、W09406423、W09412461、W09420455、W09422852、W09425437、W09427947、W09500516、W09501980、W09503794、W09504045、W09504046、W09505386、W09508534、W09509623、W09509624、W09509627、W09509836、W09514667、W09514680、W09514681、W09517392、W09517399、W09519362、W09522520、W09524381、W09527692、W09528926、W09535281、W09535282、W09600218、W09601825、W09602541、W09611917、DE3142982、DE1116676、DE2162096、EP0293063、EP0463756、EP0482208、EP0579496、EP0667345、US6331543、US20050004222(包括式I-XIII和第37-39、85-0545和557-577段中公开的那些)、W09307124、EP0163965、EP0393500、EP0510562、EP0553174、W09501338和W09603399中公开的那些,以及PDE5抑制剂(例如RX-RA-69、SCH-51866、KT-734、维司力农、扎普司特、SKF-96231、ER-21355、BF/GP-385、NM-702和西地那非(ViagraTM))、PDE4抑制剂(例如依他唑酯、ICI63197、RP73401、imazolidinone (RO-20-1724)、MEM 1414 (R1533/R1500;Pharmacia Roche)、登布茶碱、咯利普兰、氧格雷酯、硝喹宗、Y-590、DH-6471、SKF-94120、莫他匹酮、利沙齐农、吡啶利旦、奥普力农、阿替唑仑、KS-506-G、dipamfylline、BMY-43351、阿替唑仑、阿罗茶碱、非明司特、PDB-093、UCB-29646、CDP-840、SKF-107806、吡拉米司特、RS-17597、RS-25344-000、SB-207499、TIBENELAST、SB-210667、SB-211572、SB-211600、SB-212066、SB-212179、GW-3600、CDP-840、莫派达醇、阿那格雷、异丁司特、氨力农、匹莫苯、西洛他唑、喹齐酮和N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺、PDE3抑制剂(例如ICI153,100、bemorandane (RWJ 22867)、MCI-154、UD-CG 212、硫马唑、ampizone、西洛酰胺、卡巴折伦、匹罗昔酮、伊马唑旦、CI-930、氰胍佐旦、阿地本旦、沙特力农、SKF-95654、SDZ-MKS-492、349-U-85、emoradan、EMD-53998、EMD-57033、NSP-306、NSP-307、瑞维齐农、NM-702、WIN-62582和WIN-63291、依诺昔酮和米力农、PDE3/4抑制剂(例如苯芬群、曲喹辛、ORG-

30029、扎达维林、L-686398、SDZ-ISQ-844、ORG-20241、EMD-54622和托拉芬群)以及其它PDE抑制剂(例如长春西丁(vinpocetin)、罂粟碱、恩丙茶碱、西洛司特、依诺昔酮、己酮可可碱、罗氟司特、他达拉非(**Cialis®**)、茶碱和伐地那非(**Levitra®**);神经肽Y2(NPY2)激动剂包括但不限于:多肽YY及其片段和变体(例如YY3-36(PYY3-36)(N.Engl.J.Med.349:941,2003;IKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY(SEQ ID NO:258))以及PYY激动剂例如W002/47712、W003/026591、W003/057235和W003/027637中公开的那些;血清素重摄取抑制剂,例如,帕罗西汀、氟西汀(Prozac™)、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰和丙咪嗪以及US6162805、US6365633、W003/00663、W001/27060和W001/162341中公开的那些;甲状腺激素β激动剂,例如KB-2611(KaroBioBMS)以及W002/15845、W097/21993、W099/00353、GB98/284425、美国临时申请60/183,223和日本专利申请JP 2000256190中公开的那些;UCP-I(解偶联蛋白-1)、2或3激活剂,例如植烷酸,4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB),视黄酸以及W099/00123中公开的那些;β3(β肾上腺素能受体3)激动剂,例如AJ9677/TAK677(Dainippon/Takeda)、L750355(Merck)、CP331648(Pfizer)、CL-316,243、SB 418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、Trecadrine、Zeneca D7114、N-5984(Nisshin Kyorin)、LY-377604(Lilly)、SR 59119A以及US5541204、US5770615、US5491134、US5776983、US488064、US5705515、US5451677、W094/18161、W095/29159、W097/46556、W098/04526和W098/32753、W001/74782、W002/32897、W003/014113、W003/016276、W003/016307、W003/024948、W003/024953和W003/037881中公开的那些;去甲肾上腺素能试剂包括但不限于安非拉酮(例如**Tenuate®**(1-丙酮,2-(二乙基氨基)-1-苯基-,盐酸),Merrell)、右苯丙胺(也称为硫酸右苯丙胺、右旋苯丙胺(dexamphetamine)、硫酸右旋苯丙胺(dexedrine)、Dexampex、Ferndex、OxydessII、Robese,Spancap#1)、马吲哚((或5-(p-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑并[2,1-a]异吲哚-5-醇)例如**Sanorex®**,Novartis或**Mazanor®**,Wyeth Ayerst)、苯基丙醇胺(或苯甲醇,α-(1-氨基乙基)-,盐酸)、芬特明((或苯酚,3-[[4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基](4-甲基苯基)氨基],一盐酸)例如**Adipex-P®**,Lemmon,**FASTIN®**,Smith-Kline Beecham和**Ionamin®**,Medeva),苯甲曲秦((或(2S,3S)-3,4-二甲基-2-苯基吗啉L-(+)-酒石酸盐(1:1))例如**Metra®**(Forest),**Plegine®**(Wyeth Ayerst),**Prelu-2®**(Boehringer Ingelheim)和**Statobex®**(Lemmon)、酒石酸非那明(例如**Thephorin®**(2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-苯基-1H-茚酚[2,1-c]吡啶L-(+)-酒石酸盐(1:1)),Hoffmann-LaRoche)、甲基苯丙胺(例如**Desoxyn®**,Abbot((S)-N,(α)-二甲基苯乙胺盐酸)) and 酒石酸苯甲曲秦(例如**Bontril®** Slow-Release Capsules,Amarin(-3,4-二甲基-2-苯基吗啉酒石酸盐);脂肪酸氧化正调节物/诱导物例如**Famoxin®**(Genset);单胺氧化酶抑制剂包括但不限于贝氟沙通、吗氯贝胺、溴法罗明、phenoxathine、乙磺普隆、befol、托洛沙酮、坡尔吲哚(pirlindol)、阿米夫胺、sercloremin、巴嗪普令、拉扎贝胺、米拉醋胺、卡罗沙酮以及由W001/12176公开的其它某些化合物;和其它抗-肥胖剂例如5HT-2激动剂、ACC(乙酰基-CoA羧化酶)抑制剂例如W003/072197中公开的那些、α-硫辛

酸(α -LA)、AOD9604、食欲抑制剂例如W003/40107中公开的那些、ATL-962(Alizyme PLC)、苯佐卡因、盐酸苄非他明(Didrex)、墨角藻(*focus vesiculosus*)、BRS3(铃蟾肽受体亚型3)激动剂、安非他酮、咖啡因、CCK激动剂、壳聚糖、铬、缀合亚油酸、促肾上腺皮质激素释放激素激动剂、去氢表雄酮、DGAT1(二酰基甘油酰基转移酶1)抑制剂、DGAT2(二酰基甘油酰基转移酶2)抑制剂、二羧酸盐转运蛋白抑制剂、麻黄、exendin-4(glp-1的抑制剂)FAS(脂肪酸合酶)抑制剂(例如浅蓝菌素和C75)、脂肪吸收抑制剂(例如W003/053451等中的那些)、脂肪酸转运蛋白抑制剂、天然水溶性纤维(例如蚤草、车前草(*plantago*)、古柯(*guar*)、燕麦、果胶)、加兰肽拮抗剂、山羊豆属(*galega*) (山羊芸香、法国紫丁香(French Lilac))、藤黄果、石蚕属植物(*germander*) (欧洲苦草(*teucrium chamaedrys*))、葛瑞林抗体和葛瑞林拮抗剂(例如W001/87335和W002/08250中公开的那些)、影响胰岛细胞分泌的多肽激素及其变体、例如胰泌素/肠抑胃肽(GIP)/血管活性肠肽(VIP)/垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)/胰高血糖素样多肽II(GLP-II)/肠高血糖素/胰高血糖素基因家族和/或肾上腺髓质素/淀粉不溶素(*amylin*)/降钙素基因相关肽(CGRP)基因家族的激素,包括GLP-1(胰高血糖素样多肽1)激动剂(例如(1) exendin-4、(2) US20050130891中描述的那些GLP-1分子,包括以其C末端羧化或酰胺化形式存在的或以经修饰的GLP-I多肽存在的GLP-1(7-34)、GLP-1(7-35)、GLP-1(7-36)或GLP-1(7-37)及其修饰,包括US20050130891的第17-44段中描述的那些,和衍生自GLP-1-(7-34)COOH的衍生物,其使用具有下列通式的相应酰胺:R-NH-HAEGTFTSDVSYLEGQAAKEFIAWLVK-CONH₂,其中R=H或具有1至10个碳原子的有机化合物。优选地,R是羧酸的残基。特别优选的是下列羧酸残基:甲酰基、乙酰基、丙酰、异丙酰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、仲-丁基、叔-丁基)和glp-1(胰高血糖素样多肽-1)、糖皮质激素拮抗剂、葡萄糖载体抑制剂、生长激素促泌素(例如US5536716中公开的和明确描述的那些)、白细胞介素-6(IL-6)及其调节剂(如W003/057237等中的)、L-肉碱、Mc3r(黑皮质素3受体)激动剂、MCH2R(黑色素浓缩激素2R)激动剂/拮抗剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、黑皮质素激动剂(例如Melanotan II或W0 99/64002和W0 00/74679中描述的那些)、nomame herba、磷酸盐转动蛋白抑制剂、phytopharm化合物57(CP 644,673)、丙酮酸盐、SCD-I(硬脂酰-CoA去饱和酶-1)抑制剂、T71(Tularik, Inc., Boulder CO)、托吡酯(**Topimax®**, 指定为已显示增加体重减轻的抗惊厥药)、转录因子调节剂(例如W003/026576中公开的那些)、 β -羟基类固醇脱氢酶-1抑制剂(β -HSD-I)、 β -羟基- β -甲基丁酸酯、p57(Pfizer)、唑尼沙胺(Zonegran™, 指定为已显示导致体重减轻的抗-癫痫药),和US20030119428的第20-26段中公开的试剂。

[0181] 抗-糖尿病剂

[0182] 可将本文中描述的GCRA肽与一种或多种抗-糖尿病剂一起用于联合治疗,所述抗-糖尿病剂包括但不限于:PPAR γ 激动剂例如格列酮类(例如,WAY-120,744、AD 5075、巴格列酮、环格列酮、达格列酮(CP-86325、Pfizer)、恩格列酮(CP-68722、Pfizer)、isaglitazone(MIT/J&J)、MCC-555(US5594016中公开的Mitsubishi)、吡格列酮(例如Actos™吡格列酮;Takeda)、罗格列酮(Avandia™;Smith Kline Beecham)、马来酸罗格列酮、曲格列酮(**Rezulin®**, 于US4572912中公开的)、利格列酮(CS-011, Sankyo)、GL-262570(Glaxo Wellcome)、BRL49653(于W098/05331中公开的)、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、

JJT-501 (JPNT/P&U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (Sankyo/Pfizer)、NN-2344 (Dr.Reddy/NN)、YM-440 (Yamanouchi)、LY-300512、LY-519818、R483 (Roche)、T131 (Tularik) 等和 US4687777、US5002953、US5741803、US5965584、US6150383、US6150384、US6166042、US6166043、US6172090、US6211205、US6271243、US6288095、US6303640、US6329404、US5994554、W097/10813、W097/27857、W097/28115、W097/28137、W097/27847、W000/76488、W003/000685、W003/027112、W003/035602、W003/048130、W003/055867 中公开的化合物及其药学上可接受的盐；双胍类例如盐酸二甲双胍 (N,N-二甲基亚胺基二碳酸亚胺二酰胺盐酸盐, 例如 Glucophage™, Bristol-Myers Squibb)；盐酸二甲双胍和格列本脲, 例如 Glucovance™, Bristol-Myers Squibb)；丁福明 (亚胺基二碳酸亚胺二酰胺, N-丁基-)；etofornine (1-丁基-2-乙基双胍, Schering A.G.)；其它二甲双胍盐形式 (包括其中盐选自醋酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、ftimarate、双羟萘酸盐、氯苯氧乙酸盐、羟乙酸盐、palmoate、天冬氨酸、甲磺酸盐 (methanesulphonate)、马来酸盐、对氯苯氧异丁酸盐、甲酸盐 (formate)、乳酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、环己烷羧酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十六酸盐、十八酸盐、苯磺酸盐、三甲基苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、金刚烷甲酸盐、乙醛酸、谷氨酸盐、吡咯烷酮羧酸盐、萘磺酸盐、1-葡萄糖磷酸盐、硝酸盐、亚硫酸盐、连二硫酸盐和磷酸盐) 和苯乙双胍；蛋白酪氨酸磷酸酶-IB (PTP-IB) 抑制剂, 例如 A-401, 674, KR 61639, OC-060062, OC-83839, OC-297962, MC52445, MC52453, ISIS 113715 以及 W099/585521, W099/58518, W099/58522, W099/61435, W003/032916, W003/032982, W003/041729, W003/055883, W002/26707, W002/26743, JP2002114768 中描述的那些, 及其药学上可接受的盐和酯；磺酰脲例如醋酸己脲 (例如醋磺己脲, Eli Lilly)、磺胺丁脲、氯磺丙脲 (例如 **Diabinese®**, Pfizer)、格列胺脲 (Pfizer)、格列齐特 (例如 Diamcron, Servier Canada Inc)、格列美脲 (例如 US4379785 中公开的, 例如 Amaryl, Aventis)、格列戊脲、格列吡嗪 (例如 Glucotrol 或 Glucotrol XL Extended Release, Pfizer)、格列喹酮、格列索脲、格列本脲/优降糖 (glibenclamide) (例如 Micronase 或 Glynase Prestab, Pharmacia&Upjohn 和 Diabeta, Aventis)、妥拉磺脲 (例如 Tolinase) 和甲苯磺丁脲 (例如 Orinase) 及其药学上可接受的盐和酯；氯茴苯酸类 (meglitinides) 例如瑞格列奈 (例如 **Pranidin®**, Novo Nordisk)、KAD1229 (PF/Kissei) 和那格列胺 (例如 **Starlix®**, Novartis) 及其药学上可接受的盐和酯；α-葡萄糖苷水解酶抑制剂 (或葡萄糖苷抑制剂) 例如阿卡波糖 (例如 US4904769 中公开的 Precose™, Bayer)、米格列醇 (例如 US4639436 中公开的 GLYSET™, Pharmacia&Upjohn)、卡格列波糖 (甲基6-脱氧-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-2-(羟基甲基)哌啶基]-α-D-吡喃葡萄糖苷, Marion Merrell Dow)、伏格列波糖 (Takeda)、脂解素、乙格列酯、普那米星-Q、salbostatin、CKD-711、MDL-25,637、MDL-73,945 和 MOR 14 以及 US4062950、US4174439、US4254256、US4701559、US4639436、US5192772、US4634765、US5157116、US5504078、US5091418、US5217877、US51091 和 W001/47528 (聚胺) 中公开的化合物；α-淀粉酶抑制剂例如淀粉酶抑肽、萃他丁和 A1-3688 以及 US4451455、US4623714 和 US4273765 中公开的化合物；SGLT2 抑制剂, 包括 US6414126 和 US6515117 中公开的那些；αP2 抑制剂例如 US6548529 中公开的那些；胰岛素促泌剂例如利诺格列、A-4166、毛喉素、二丁基cAMP、异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX), 及其药学上可接受的盐和酯；脂肪酸氧化抑制剂、例如氯莫克舍和乙莫克舍, 及其

药理学上可接受的盐和酯;A2拮抗剂、例如咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、earoxan和氟洛克生,及其药理学上可接受的盐和酯;胰岛素和相关化合物(例如胰岛素模拟物)例如biota、LP-100、novarapid、地特胰岛素、赖脯胰岛素、甘精胰岛素、锌胰岛素注射液(缓慢的和超缓慢的)、Lys-Pro胰岛素、GLP-I(1-36)酰胺、GLP-I(73-7)(insulintropin,公开于US5614492)、LY-315902(Lilly)、GLP-I(7-36)-NH₂、AL-401(Autoimmune)、US4579730、US4849405、US4963526、US5642868、US5763396、US5824638、US5843866、US6153632、US6191105和WO 85/05029中公开的某些化合物以及灵长类动物、啮齿类动物或兔胰岛素包括其生物活性变体,包括等位基因变体,更优选可以以重组形式获得的人胰岛素(人胰岛素的来源包括药理学上可接受的和无菌的制剂例如可从Eli Lilly(Indianapolis,Ind.46285)获得的人胰岛素如HumulinTM(人胰岛素rDNA来源),也参见THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE,55.sup.th Ed.(2001)Medical Economics,Thomson Healthcare(公开了其它适当的人胰岛素);非-噻唑啉二酮类例如JT-501和法格立他扎(GW-2570/GI-262579)及其药理学上可接受的盐和酯;PPAR α / γ 双激动剂例如AR-H039242(Aztrazeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、BVT-142、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297(Kyorin Merck);5-[2,4-二氧噻唑烷基]甲基]甲氧基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、L-796449、LR-90、MK-0767(Merck/Kyorin/Banyu)、SB 219994、莫格列他(BMS)、替格列扎(Astrazeneca)、瑞格列扎(JTT-501)以及W099/16758、W099/19313、W099/20614、W099/38850、W000/23415、W000/23417、W000/23445、W000/50414、W001/00579、W001/79150、W002/062799、W003/004458、W003/016265、W003/018010、W003/033481、W003/033450、W003/033453、W003/043985、WO 031053976、2000年9月18日提交的美国申请系列09/664,598、Murakami等人Diabetes 47,1841-1847(1998)中公开的那些,及其药理学上可接受的盐和酯;其它胰岛素增敏药物;VPAC2受体激动剂;GLK调节剂、例如W003/015774中公开的那些;类视色素调节剂例如W003/000249中公开的那些;GSK 3 β /GSK 3抑制剂例如4-[2-(2-溴苯基)-4-(4-氟苯基-1H-咪唑-5-基)]吡啶和W003/024447、W003/037869、W003/037877、W003/037891、W003/068773、EP1295884、EP1295885中公开的那些化合物等;糖原磷酸化酶(HGLPa)抑制剂例如CP-368,296、CP-316,819、BAYR3401和WO 01/94300、W002/20530、W003/037864中公开的化合物以及其药理学可接受的盐或酯;ATP消耗促进剂例如W003/007990中公开的那些;TRB3抑制剂;辣椒素受体配体例如W003/049702中公开的那些;降血糖试剂例如W003/015781和W003/040114中公开的那些;糖原合酶激酶3抑制剂例如W003/035663中公开的那些;试剂例如W099/51225、US20030134890、W001/24786和W003/059870公开的那些;胰岛素-反应DNA结合蛋白-1(IRDBP-I),如W003/057827等中公开的;腺苷A2拮抗剂例如W003/035639、W003/035640中公开的那些等;PPAR δ 激动剂例如GW 501516、GW 590735以及JP10237049和W002/14291中公开的化合物;二肽基肽酶IV(DP-IV)抑制剂,例如异亮氨酸噻唑烷、NVP-DPP728A(1-[[[2-[5-氰基噻唑-2-基]氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷,由Hughes等人,Biochemistry,38(36),11597-11603,1999公开的)、P32/98、NVP-LAF-237、P3298、TSL225(色氨酸-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸,由Yamada等人,Bioorg.&Med.Chem.Lett.8(1998)1537-1540以开的),缬氨酸吡咯烷、TMC-2A/2B/2C、CD-26抑制剂、FE999011、P9310/K364、VIP 0177、DPP4、SDZ 274-444、2-氰基吡咯啉和4-氰基吡咯啉,如由Ashworth等人,Bioorg.&Med.Chem.Lett.,第6卷,No.22,pp 1163-1166和2745-2748(1996)

公开的,和US6395767、US6573287、US6395767(公开的化合物包括BMS-477118,BMS-471211和BMS 538,305)、W099/38501、W099/46272、W099/67279、W099/67278、W099/61431W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180和W003/000181中公开的化合物;GLP-I激动剂例如exendin-3和exendin-4(包括称为**Exenatide®**的39个氨基酸多肽的合成的exendin-4),和US2003087821和NZ 504256中公开的化合物,及其药学上可接受的盐和酯;肽包括安林肽和**Symlyn®**(醋酸普兰林肽)的肽;和糖激酶激活剂例如US2002103199(稠合的杂芳族化合物)和W002/48106(异吡啶啉-1-酮-取代的丙酰胺化合物)中公开的那些。

[0183] 磷酸二酯酶抑制剂

[0184] 本文中描述的GCRA肽可与磷酸二酯酶抑制剂一起用于联合治疗。PDE抑制剂为通过抑制磷酸二酯酶来减缓环AMP(cAMP)和/或环GMP(cGMP)的降解的化合物,其可导致cAMP和/或cGMP的细胞内浓度的相对增加。可能的PDE抑制剂主要是在由PDE3抑制剂组成的种类、由PDE4抑制剂组成的种类和/或由PDE5抑制剂组成的种类当中被编号的那些物质,特别是可被称为PDE3/4抑制剂的混合类型或PDE3/4/5抑制剂的混合类型的那些物质。例如,此类PDE抑制剂提及(例如描述和/或要求保护)于下列专利申请和专利中:DE1470341、DE2108438、DE2123328、DE2305339、DE2305575、DE2315801、DE2402908、DE2413935、DE2451417、DE2459090、DE2646469、DE2727481、DE2825048、DE2837161、DE2845220、DE2847621、DE2934747、DE3021792、DE3038166、DE3044568、EP000718、EP0008408、EP0010759、EP0059948、EP0075436、EP0096517、EP0112987、EP0116948、EP0150937、EP0158380、EP0161632、EP0161918、EP0167121、EP0199127、EP0220044、EP0247725、EP0258191、EP0272910、EP0272914、EP0294647、EP0300726、EP0335386、EP0357788、EP0389282、EP0406958、EP0426180、EP0428302、EP0435811、EP0470805、EP0482208、EP0490823、EP0506194、EP0511865、EP0527117、EP0626939、EP0664289、EP0671389、EP0685474、EP0685475、EP0685479、JP92234389、JP94329652、JP95010875、美国专利4,963,561、5,141,931、W09117991、W09200968、W09212961、W09307146、W09315044、W09315045、W09318024、W09319068、W09319720、W09319747、W09319749、W09319751、W09325517、W09402465、W09406423、W09412461、W09420455、W09422852、W09425437、W09427947、W09500516、W09501980、W09503794、W09504045、W09504046、W09505386、W09508534、W09509623、W09509624、W09509627、W09509836、W09514667、W09514680、W09514681、W09517392、W09517399、W09519362、W09522520、W09524381、W09527692、W09528926、W09535281、W09535282、W09600218、W09601825、W09602541、W09611917、DE3142982、DE1116676、DE2162096、EP0293063、EP0463756、EP0482208、EP0579496、EP0667345、US6,331,543、US20050004222(包括式I-XIII以及段落37-39,85-0545和557-577中描述的那些)和W09307124、EP0163965、EP0393500、EP0510562、EP0553174、W09501338和W09603399。可举例提及的PDE5抑制剂为RX-RA-69、SCH-51866、KT-734、维司力农、扎普司特、SKF-96231、ER-21355、BF/GP-385、NM-702和西地那非(**Viagra®**)。可举例提及的PDE4抑制剂为RO-20-1724、MEM 1414(R1533/R1500;Pharmacia Roche)、登布茶碱、咯利普兰、氧格雷酯、硝喹宗、

Y-590、DH-6471、SKF-94120、莫他匹酮、利沙齐农、吡哌利旦、奥普利农、阿替唑仑、KS-506-G、DIPAMFYLLINE、BMY-43351、阿替唑仑、阿罗茶碱、非明司特、PDB-093、UCB-29646、CDP-840、SKF-107806、PICLAMILAST、RS-17597、RS-25344-000、SB-207499、硫苯司特、SB-210667、SB-211572、SB-211600、SB-212066、SB-212179、GW-3600、CDP-840、莫哌达醇、阿那格雷、异丁司特、氨力农、匹莫苯、西洛他唑、喹齐酮和N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺。可举例提及的PDE3抑制剂为硫马唑、AMPIZONE、西洛酰胺、卡巴折伦、匹罗昔酮、伊马唑旦、CI-930、氟胍佐旦、阿地本旦、沙特力农、SKF-95654、SDZ-MKS-492、349-U-85、EMORADAN、EMD-53998、EMD-57033、NSP-306、NSP-307、瑞维齐农、NM-702、WIN-62582和WIN-63291、依诺昔酮和米力农。可通过举例说明提及的PDE3/4抑制剂是苯芬群、曲喹辛、ORG-30029、扎达维林、L-686398、SDZ-ISQ-844、ORG-20241、EMD-54622和托拉芬群。其它PDE抑制剂包括：西洛司特、己酮可可碱、罗氟司特、他达拉非(Cialis®)、茶碱和伐地那非(Levitra®)、扎普司特(PDE5特异性的)。

[0185] 抗子宫收缩剂

[0186] 本文中描述的GCRA肽可与抗子宫收缩药(包括但不限于β-肾上腺素能药、硫酸镁、前列腺素抑制剂和钙通道阻断剂)一起用于联合治疗(例如,以减少或抑制子宫收缩)。

[0187] 抗肿瘤试剂

[0188] 可将本文中描述的GCRA肽与抗肿瘤试剂一起用于联合治疗,所述抗肿瘤试剂包括但不限于烷化剂、表鬼臼毒素、亚硝基脲、抗代谢药、长春花生物碱、蒽环抗生素、氮芥试剂等。具体的抗肿瘤试剂可包括他莫昔芬、紫杉醇、依托泊苷和5-氟尿嘧啶。

[0189] 本文中描述的GCRA肽可与抗病毒和单克隆抗体疗法一起用于联合治疗(例如在化学治疗组合物)。

[0190] 治疗充血性心力衰竭的试剂

[0191] 本文中描述的GCRA肽可与由Dooley等人(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 283(2):735-741, 1997)描述的痛敏肽受体ORL1的部分激动剂一起用于联合治疗(例如,用于预防/治疗充血性心力衰竭或本文描述的其他方法中)。所述激动剂为具有氨基酸序列Ac-RYY(RK)(WI)(RK)-NH₂(“Dooley多肽”)的六肽,其中括号显示氨基酸残基的可允许的变异。因此Dooley多肽可包括但不限于KYRWR、RYRWR、KWRYYR、RYRWRK、RYRWRK(全部为D氨基酸)、RYRRIK、RYRRIK、RYRKIK、RYRKIR、RYRKR、RYRKR、RYRWR、RYRWRK、RYRRIK、RYRKR、RYRKR、RYRWRK和KYRWRK,其中除非另外指定,否则氨基酸残基以L形式存在。本文中描述的GCRA肽还可与W00198324中描述的Dooley多肽的多肽缀合物修饰一起用于联合治疗。

[0192] 贝特

[0193] 本文中描述的GCRA肽可与贝特一起用于联合治疗。术语“贝特”在本文中和本领域中也可与术语“苯氧酸衍生物”互换使用并且意指在本文描述的方法中有用的任何苯氧酸衍生物,例如,非诺贝特。非诺贝特为贝特化合物,贝特化合物的其它实施例包括例如苯扎贝特、苄氯贝特、苯扎贝特、比尼贝特、环丙贝特、克利贝特、氯贝丁酯、依托贝特、吉卡宾、吉非贝齐、利非贝罗、尼可贝特、吡贝特、氯烟贝特、双贝特、益多酯(theofibrate)等。

[0194] 调脂药剂

[0195] 本文中描述的GCRA肽可与调脂药剂一起用于联合治疗。如本文中所使用的,术语“调脂药剂”或“血脂异常试剂”是指化合物,包括但不限于胆汁酸螯合剂例如考来烯胺(包含能够结合胆汁酸的季铵阳离子基团的苯乙烯-二乙烯基苯共聚物,例如 **QUESTRAN®** 或 **QUESTRAN LIGHT®** 考来烯胺,其可获自Bristol-Myers Squibb)、盐酸考来维仑(例如 **WELCHOL®** 片剂(聚烯丙胺盐酸盐),与表氯环氧丙烷交联的和用1-溴癸烷和(6-溴己基)-三甲基溴化铵烷基化的),其可获自Sankyo)、考来替泊(二乙撑三胺和1-氯-2,3-环氧丙烷的共聚物,例如 **COLESTID®** 片剂,其可获自Pharmacia)、交联的葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物、**LOCHOLEST®**、DEAE-Sephadex(**SECHOLEX®**, **POLICEXIDE®**)、水溶性衍生物例如3,3-ioene、N-(环烷基)烷基胺和聚氨基葡萄糖、不溶性季铵化的聚苯乙烯,皂苷及其混合物以及W097/11345、W098/57652、US3692895和US5703188中公开的胆汁酸螯合剂。适当的无机胆固醇螯合剂包括次水杨酸铋+蒙脱石粘土(montmorillonite clay),氢氧化铝和碳酸钙抗酸药。

[0196] HMG-CoA还原酶抑制剂

[0197] 本文中描述的GCRA肽可与HMG-CoA还原酶抑制剂一起用于联合治疗。HMG-CoA还原酶抑制剂为可与本文中描述的化合物一起用于联合治疗的血脂异常剂。与本文中描述的化合物一起用于联合治疗的适当的HMG-CoA还原酶抑制剂包括:阿托伐他汀(**LIPITOR®**; US4681893、US5385929和US5686104中公开的)、阿托伐他汀钙(US5273995中公开的)、二氢康帕丁、(US4450171中公开的)、柏伐他汀(US5082859中公开的)、carvastatin、西立伐他汀(**BAYCOL®**; US5006530、US5502199和US5177080中公开的)、克伐他汀、达伐他汀(EP738510A2中公开的)、氟伐他汀(**LESCOL®**; US4739073和US534772中公开的)、格仑伐地汀、fluindostatin(EP363934A1中公开的)、velostatin(visinolin; US4448784和US4450171中公开的)、洛伐他汀(mevinolin; **MEVACOR®** (Merck and Co.)和US4231938中公开的相关化合物)、美伐他汀(和US3983140中公开的相关化合物)、康帕丁(US4804770中公开的相关化合物)、普伐他汀(也称为NK-104,伊伐他汀、尼伐他汀、nisbastatin、US5102888中公开的)、普伐他汀(**PRAVACHOL®** (Bristol Myers Squibb)和US4346227中公开的相关化合物)、rivastatin(7-(4-氟苯基)-2,6-二异丙基-5-甲氧基甲基嘧啶-3-基)-3,5-二羟基-6-庚酸钠)、瑞舒伐他汀(**CRESTOR®**; 也称为ZD-4522, US5260440中公开的)、atavastatin、visastatin、辛伐他汀(**ZOCOR®** (Merck and Co.)以及US4448784和US4450171中公开的相关化合物)、辛伐他汀、CI-981、W003/033481、US4231938、US4444784、US4647576、US4686237、US4499289、US4346227、US5753675、US4613610、EP0221025和EP491226中公开的化合物及其光学或几何异构体;和其无毒性药学可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐及前体药物。在其中可存在开环酸形式的HMG-CoA还原酶抑制剂中,优选从开环酸形成盐和酯形式,并且所有此类形式包括在本文中使用的术语“HMG-CoA还原酶抑制剂”的含义内。关于HMG-CoA还原酶抑制剂的药学可接受的盐包括,通常通过将游离酸与适当的有机或无机碱反应而制备的化合物的无毒性盐,特别是从阳离子例如钠、钾、铝、钙、锂、镁、

锌和四甲基铵形成的盐,以及从胺例如氨、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、1-p-氯苄基-2-吡咯烷-1'-基-甲基苯并咪唑、二乙胺、哌嗪和三(羟基甲基)氨基甲烷产生的那些盐。HMG-CoA还原酶抑制剂的盐形式的其它实例可包括但不限于,醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、氢溴酸盐、依地酸钙、右旋樟脑磺酸、碳酸盐、氢氯酸盐、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯膦酸盐(glycollylarsanilate)、hexylresorcinate、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、氢碘酸盐、异硫代羟酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、pamaote、棕榈酸酯、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次醋酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘(triethiodide)和戊酸盐。

[0198] 可以与本文中描述的化合物一起用于联合治疗的其它血脂异常试剂包括:HMG-CoA合酶抑制剂例如L-659,699((E E)-11-[3'R-(羟基-甲基)-4'-氧-2'R-氧杂环丁基]-3,5,7R-三甲基-2,4-萘二烯酸)以及US5120729、US5064856和US4847271公开的那些;胆固醇吸收抑制剂例如植物甾醇、植物甾烷醇和/或植物甾烷醇的脂肪酸酯例如用于BENECOL®人造黄油的谷甾醇酯、甾烷醇酯、β谷固醇和甾醇苷(sterol glycosides)例如替奎安。其它胆固醇吸收抑制剂包括1,4-联苯吡啶-2-酮;4-联芳基-1-苯基吡啶-2-酮;4-(羟基苯基)吡啶-2-酮;1,4-联苯-3-羟基烷基-2-氮杂环丁酮;4-联苯基-1-苯基吡啶-2-酮;4-联芳基-1-苯基吡啶-2-酮;和4联苯基氮杂环丁酮。酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂例如阿伐麦布(Current Opinion in Investigational Drugs.3(9):291-297(2003))、依鲁麦布、HL-004、lecimibe、DuP-128、KY505、SMP 797、CL-277,082(Clin Pharmacol Ther.48(2):189-94(1990))等;和US55 10379、W096/26948和W096/10559中公开的那些;CETP抑制剂例如Nature406,(6792):203-7(2000)中鉴定的JTT 705、托塞曲匹(US20030186952和W000/017164中描述的CP-529,414)、CP 532,632、BAY63-2149、SC591、SC 795等,包括Current Opinion in Investigational Drugs.4(3):291-297(2003)中描述的那些,以及J.Antibiot.49(8):815-816(1996)和Bioorg.Med.Chem.Lett,6:1951-1954(1996)和专利公开案US5512548、US6147090、W099/20302、W099/14204、W099/41237、W095/04755、W096/15141、W096/05227、W0038721、EP796846、EP818197、EP818448、DE19704244、DE19741051、DE19741399、DE197042437、DE19709125、DE19627430、DE19832159、DE19741400、JP 11049743和JP 09059155中公开的那些;角鲨烯合成酶抑制剂例如角鲨烯抑制素-1、TAK-475以及US4871721、US4924024、US5712396(α-膦酰基-磺酸盐)、Biller等人(1988)J.Med.Chem.,31:1869(例如类异戊二烯(亚膦酰-甲基)膦酸酯)、Biller等人(1996)Current Pharmaceutical Design,2:1,P.Ortiz de Montellano等人(1977)J.Med.Chem.20:243(类萘焦磷酸酯)、Corey和Volante(1976)J.Am.Chem.Soc,98:1291(法呢基二磷酸酯类似物A和前鲨烯焦磷酸酯(PSQ-PP)类似物)、McClard等人(1987)J.A.C.S.,109:5544(亚膦酰膦酸酯)、Capson,T.L.,PhD dissertation,June,1987,Dept.Med.Chem.U of Utah,Abstract,Table of Contents,pp 16,17,40-43,48-51,Summary(环丙烷类)、Curr.Op.Ther.Patents(1993)861以及专利公开案EP0567026A1、EP0645378A1、

EP0645377A1、EP0611749A1、EP0705607A2、EP0701725A1和W096/09827中描述的那些；抗氧化剂例如普罗布考(和US3674836中公开的相关化合物)、普罗布考衍生物例如AGI-1067(以及US6121319和US6147250中描述的其它衍生物)、生育酚、抗坏血酸、 β -胡萝卜素、硒和维生素类例如维生素B6或维生素B12,及其药学上可接受的盐和酯；PPAR α 激动剂例如US6028109(氟苯基化合物)、W000/75103(取代的苯基丙酸化合物)、W098/43081中公开的那些,和苯氧酸衍生物(贝特)例如苜氯贝特、苯扎贝特、苯扎贝特(C.A.S.Registry No.41859-67-0、参见US3781328)、比尼贝特(C.A.S.Registry No.69047-39-8,参见BE884722)、环丙贝特(C.A.S.Registry No.52214-84-3,参见US3948973)、克利贝特(C.A.S.Registry No.30299-08-2,参见US3716583)、氯贝丁酯(例如乙基2-(对-氯苯氧基)-2-甲基-丙酸盐,例如**Atromid-S®**胶囊(Wyeth-Ayerst)、依托贝特、非诺贝特(例如**Tricor®**微粒化的非诺贝特((2-[4-(4-氯苯甲酰)苯氧基]-2-甲基-丙酸,1-甲基乙酯;Abbott Laboratories)或**Lipanthyl®**微粒化的非诺贝特(Laboratoire Fournier,France))、吉卡宾、吉非贝齐(例如5-(2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸、例如**Lopid®**片剂(Parke Davis))、利非贝罗、GW 7647、BM 170744、LY5 18674以及W003/033456、W003/033481、W003/043997、W003/048116、W003/053974、W003/059864和W003/05875中公开的贝特和苯氧酸衍生物；FXR受体调节剂例如GW 4064、SR 103912等；LXR受体调节剂例如GW 3965、T9013137和XTC0179628以及US20030125357、W003/045382、W003/053352、W003/059874等中公开的那些；HM74和HM74A(人HM74A为Genbank登录号AY148884以及大鼠HM74A为EMM_patAR098624)受体激动剂例如烟酸(尼克酸)及其衍生物(例如包括吡啶-3-羧酸结构或吡嗪酰胺-2-羧酸结构的化合物,包括酸形式、盐、酯、两性离子和互变异构体,当可获得时),包括但不限于Wise等人(2003)J.Biol.Chem.278:9869公开的那些(例如5-甲基吡啶-3-羧酸和阿昔吠喃(4,5-二氢-5-甲基-4-氧-5-苯基-2-咪喃羧酸pyradine-3-乙酸)),以及5-甲基烟酸、烟酰甘氨酸、戊四烟酯、尼可吠糖、阿昔莫司(5-甲基异烟酰胺-2-羧酸4-氧化物)、**Niaspan®**(尼克酸延长释放片剂;Kos)和可由本领域技术人员容易地鉴定的、结合并且激动HM74A或HM74受体的那些(例如,使用下列中公开的测定法:Wise等人(2003)J.Biol.Chem 278:9869(烟碱结合测定和[35S]-GTPyS结合测定)、Soga等人(2003)Biochem.Biophys.Res.Comm.303:364(使用HM74受体的放射性标记结合测定,其可适合于HM74A受体)、Tunaru等人(2003)Nature Medicine 9:352(使用HM74受体的钙动员测定,其可适合于HM74A受体)和US6420183(FLIPR测定通常描述于并且可适合于HM74A或HM74受体));肾素血管紧张素系统抑制剂;胆汁酸重吸收抑制剂(胆汁酸重摄取抑制剂),例如BARI 1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706等;PPAR δ 激动剂(包括部分激动剂)例如GW 501516和GW 590735,以及US5859051(乙酰苯酚)、W003/024395、W097/28149、W001/79197、W002/14291、W002/46154、W002/46176、W002/076957、W003/016291、W003/033493、W099/20275(喹啉苯基化合物)、W099/38845(芳香族化合物)、W000/63161(1,4-取代的苯基化合物)、W001/00579(芳香族化合物)、W001/12612&W001/12187(苯甲酸化合物)和W097/31907(取代的4-羟基-苯基醛糖酸化合物)中公开的那些;固醇生物合成抑制剂例如DMP-565;甘油三酯合成抑制剂;微粒体甘油三酯转运(MTTP)抑制剂,例如inplitapide、LAB687和CP346086、AEGR733、英普他派等;HMG-CoA还原酶基因表达抑制剂(例如通过影响(例如阻断)HMG-CoA

还原酶至蛋白质的转录或翻译而减少HMG-CoA还原酶的表达的化合物,或可被胆固醇生物合成级联中的一种或多种酶生物转化成具有上述属性的化合物的化合物,或可导致具有上述活性的异戊二烯代谢物的积累的化合物(这样的调控易于由本领域技术人员根据标准方法(Methods of Enzymology, 110:9-19 1985)来确定),例如US5041432(某些15-取代的羊毛固醇衍生物)和E.I.Mercer(1993)Prog.Lip.Res.32:357(抑制HMG-CoA还原酶的生物合成的氧合甾醇)中公开的那些;鲨烯环氧酶抑制剂例如NB-598((E)-N-乙基-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔)-3-[(3,3'-二噻吩-5-基)甲氧基]苯-甲胺盐酸);低密度脂蛋白(LDL)受体诱导物例如HOE-402(直接刺激LDL受体活性的咪唑烷基-嘧啶衍生物,参见Huettinger等人(1993)Arterioscler.Thromb.13:1005);血小板聚集抑制剂;5-L0或FLAP抑制剂;PPAR调节剂(包括可具有用于激活PPAR α 、PPAR γ 和PPAR δ 的各种组合的多个功能性的化合物),例如US6008237、US6248781、US6166049、W000/12491、W000/218355、W000/23415、W000/23416、W000/23425、W000/23442、W000/23445、W000/23451、W000/236331、W000/236332、W000/238553、W000/50392、W000/53563、W000/63153、W000/63190、W000/63196、W000/63209、W000/78312、W000/78313、W001/04351、W001/14349、W001/14350、W001/16120、W001/17994、W001/21181、W001/21578、W001/25181、W001/25225、W001/25226、W001/40192、W001/79150、W002/081428、W002/100403、W002/102780、W002/79162、W003/016265、W003/033453、W003/042194、W003/043997、W003/066581、W097/25042、W099/07357、W099/11255、W099/12534、W099/15520、W099/46232和W098/05331(包括GW2331或(2-(4-[二氟苯基-1庚基脲基)乙基]苯氧基)-2-甲基丁酸))中公开的那些;结合尼克酸的铬,如W003/039535中所描述的;W003/040114中描述的取代的酸衍生物;载脂蛋白B抑制剂例如W002/090347、W002/28835、W003/045921、W003/047575中描述的那些;因子Xa调节剂例如W003/047517、W003/047520、W003/048081中公开的那些;回肠胆汁酸转运收蛋白("IBAT")抑制剂(或顶端钠依赖性胆汁酸转运("ASBT")抑制剂)例如苯并噻氮杂卓(benzothiepinines)(包括1,2-苯并噻氮杂卓;1,4-苯二氮杂卓;1,5-苯并噻氮杂卓;1,2,5-苯并噻二氮杂卓);PPAR δ 激活剂例如下列中公开的那些:W001/00603(噻唑和噁唑的衍生物(例如C.A.S.Registry No.317318-32-4)、W097/28149(氟、氯和硫代苯氧基苯基乙酸)、US5093365(壬-1-氧化的脂肪酸类似物)和W099/04815。显示治疗功效的测试和利用血脂异常试剂的联合治疗的原理示于US20030069221(其中血脂异常试剂被称为"心血管药物")中。

[0199] 剂量

[0200] 还可改变药物组合中活性成分的剂量水平,以在受试者中、特别是在炎症或疾病区域的部位及其周围获得化合物的瞬时或持续浓度并且产生期望的反应。以低于获得期望的效果所需的水平起始化合物的剂量并且逐渐增加剂量直至获得期望的效果,完全在本领域技术人员的能力之内。应当理解,任何给定的受试者的具体剂量水平将取决于多个因素,包括体重、总体健康状况、饮食、疾病自然史、施用途径和时间安排、与一种或多种其它药物的组合以及疾病的严重程度。

[0201] 组合物的有效剂量通常为约1 μ g至约10mg/千克体重、优选约10 μ g至5mg的化合物/千克体重。可使用本领域中的常规方法进行剂量的调整,所述调整将基于所使用的具体组合物以及临床考虑。

[0202] 可口服、全身性或局部施用上述方法中使用的鸟苷酸环化酶受体激动剂。剂型包

括用于吸入或注射的制剂、溶液、悬浮液、乳剂、片剂、胶囊、局部软膏和洗剂、经皮组合物、其它已知的肽制剂和PEG化的肽类似物。激动剂可作为唯一的活性剂施用或可与其它药物例如cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂和抗炎剂组合来进行施用。在所有情况下,应当使用现有技术作为指导,以在治疗上有效的剂量施用其它药物。可以以单一组合物的形式施用药物或相继地施用药物。

[0203] 本发明的方法中使用的GCR激动剂的剂量水平通常为每日约0.001mg至约10,000mg、优选每日约0.005mg至约1,000mg。例如,本发明的方法中使用的GCR激动剂的有效剂量为每日或任选地每日两次0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5或10mg。优选地,在进餐后(即,30分钟)施用GCR激动剂。在一些实施方案中,施用用于治疗脂质代谢障碍、胆的障碍、心血管病、肥胖症或内分泌障碍的第二试剂。本文中描述了适当的第二试剂。在一些方面,以低于用于治疗特定障碍的标准剂量的剂量施用所述第二试剂,因为GCR激动剂与第二试剂协同作用。例如,在进餐后(即,30分钟)每日2次提供2.5,5,7.5或10mg的立普妥。基于mg/kg每日剂量(以单次或分开的剂量提供),剂量通常在约0.001/75mg/kg至约10,000/75mg/kg,优选约0.005/75mg/kg至约1,000/75mg/kg的范围内。

[0204] 可将每一种抑制剂的总日剂量以单次剂量或以多次亚剂量给患者施用。通常,可每日2至6次,优选每日2至4次,更优选每日2至3次施用亚剂量。剂量可以以足以有效地获得期望的对病况的控制的立即释放形式或持续释放形式存在。

[0205] 根据多个因素来选择利用本发明的组合和组合物来预防,治疗,减轻或缓解病况或障碍或者另外地保护免受病况伤害或治疗所述病况的给药方案。此类因素包括但不限于受试者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医疗状况,疾病的严重度,施用途径,药理学考虑例如所使用的具体抑制剂的活性、功效、药代动力学和毒理学特征,是否利用药物递送系统以及是否与其它活性成分一起施用所述抑制剂。因此,实际使用的给药方案可发生很大的变化,从而偏离上文所示的优选给药方案。

实施例

[0206] 实施例1:GCRA肽的合成和纯化

[0207] 使用固相肽合成的标准方法合成GCRA肽。取决于待产生的肽的规模选择Boc/Bzl或Fmoc/tBu保护基团策略。在较少量的情况下,可以使用Fmoc/tBu方案获得期望的产物,但对于较大的量(1g或更多),Boc/Bzl更优。

[0208] 在每一种情况下,通过使用预装载的Wang (Fmoc) 或Merrifield (Boc) 或Pam (Boc) 树脂来起始GCRA肽。对于具有C末端Leu的产物,使用Fmoc-Leu-Wang (D-1115) 或Boc-Leu-Pam树脂 (D-1230) 或Boc-Leu-Merrifield (D-1030)。从而,对于包含C-末端d-Leu的肽,树脂为Fmoc-dLeu-Wang树脂 (D-2535) 和Boc-dLeu-Merrifield, Boc-dLeu-Pam-树脂(分别地, Bachem产品D-1230和D-1590) (SP-332和相关类似物)。对于产生为C末端酰胺的肽,使用具有Ramage接头 (Bachem产品D-2200) (Fmoc) 或mBHA (Boc) (Bachem产品D-1210) 的树脂,用C末端残基装载所述树脂作为第一合成步骤。

[0209] Fmoc-tBu概述

[0210] 每一个合成循环包括利用在DMF中的20%哌啶进行脱保护。通过交替地应用DMF和

IpOH分别泡胀和收缩树脂来实现树脂洗涤。肽合成从C端至N端延伸链。对于每一个氨基酸，用4倍过量的HBTU/DIEA活化45分钟。在自动化化学中，将每一个氨基酸双重偶联以使偶联效率最大化。为了确保二硫键的正确位置，在位置15和7上以Cys (Acm) 引入Cys残基。将Cys (Trt) 置于Cys4和Cys12上。该保护基团策略产生正确的拓扑异构体作为优势产物(75:25)。(对于肠毒素类似物，利用第三种二硫键保护基团(Mob))。

[0211] 对于包含C末端Aeea(氨基乙氧基乙氧基乙酰基)基团的肽，通过使用Fmoc-保护的Aeea衍生物，利用上述相同的活化方法将这些物质偶联至Ramage酰胺接头。在这些情况下，Cys编号保持相同并且保护基团的位置也相同。对于包含Aeea的N末端延伸的肽，Cys残基编号将增加3，Cys4变成Cys7，Cys12变成Cys15；Cys7变成Cys10以及Cys 15变成Cys18。后一对用Acm进行保护，前一对保持Trt基团。

[0212] 对于包含D-氨基酸置换的类似物，通过使用本文中描述的不同活化方法在期望的位置上掺入正确保护的衍生物来直接引入这些置换。对于Fmoc策略，可利用Fmoc-dAsn (Trt) -OH, Fmoc-dAsn (Xan) -OH, Fmoc-dAsp (tBu) -OH, Fmoc-dGlu (tBu) -OH以及对于Boc策略，可利用Boc-dAsn (Xan) -OH, Boc-dAsn (Trt) -OH, Boc-dAsp (Chx) , Boc-dAsp (Bzl) -OH, Boc-dGlu (Chx) -OH和Boc-dGlu (Bzl) -OH。

[0213] 在室温下使用TFA:H₂O:三异丙硅烷(8.5:0.75:0.75)的切割混合物ml/g树脂(进行2小时)来从固相载体切取每一个肽。过滤粗制脱保护的肽以除去用过的(spent)树脂珠粒，随后将其沉淀至冰冷的二乙醚中。

[0214] 正交引入每一个二硫键。简而言之，将粗制合成产物溶解在含有NH₄OH以使pH增加至9的水中。在产物完全溶解后，通过用H₂O₂滴定在Trt脱保护的Cys残基之间产生二硫键。利用RP-HPLC纯化单环产物。随后用碘溶液处理纯化的单环产物以同时除去Acm保护基团和引入第二二硫键。

[0215] 对于肠毒素类似物，通过用含有10%DMSO和5%苯甲硫醚的TFA85%在室温下处理双环产物2小时来除去Mob基团。

[0216] 随后使用H₂O对MeCN中的TEAP的组合缓冲系统，然后用H₂O对MeCN中的TFA的组合缓冲系统通过RP-HPLC纯化每一种产物。将高纯度级分组合并且冻干。使用离子交换(利用加载了醋酸盐的Dow-Ex树脂)或使用RP-HPLC(用NH₄OAc,然后在水对MeCN中的1%AcOH进行碱洗步骤)，将终产物转化成醋酸盐。

[0217] 还可在Fmoc中使用Cys (Trt) 或在Boc中使用Cys (MeB) , 利用随机氧化法制备肠毒性类似物。切割后，可使用二硫键互换氧化还原对例如谷胱甘肽(还原/氧化)和/或半胱氨酸/胱氨酸来形成二硫键。该过程将产生必须确定二硫键对的折叠产物，因为无法直接知道它们的位置。

[0218] Boc-Bzl法

[0219] 在Merrifield或Pam预装树脂上起始肽合成或对于产生为C末端酰胺的肽，用mBHA来起始肽合成。每一个合成循环包括利用50%的在MeCl₂中的TFA的脱保护步骤。分别用MeCl₂和MeOH洗涤树脂。利用碱洗(10%的在MeCl₂中的TEA)来中和形成的TFA盐。用MeCl₂和MeOH洗涤树脂，最后用DMF进行洗涤，然后进行偶联步骤。进行比色试验以确保脱保护。利用二异丙基碳二亚胺和HOBT介导每一个偶联以形成活性酯。使每一个偶联在室温下持续2小时或对于困难的偶联，持续过夜。利用脲阳离子(Uronium)或磷试剂进行重偶联，直至获得

游离伯胺的阴性比色测试。随后用DMF, MeCl₂和MeOH洗涤树脂,并将其用于下一个固相步骤。Cys保护在位置7和15上利用Cys (Acm), 在Cys4和Cys12上利用Cys (MeB)。

[0220] 通过在0°C下用HF处理60分钟(使用茴香醚作为清除剂(9:1:1) ml:ml:g(树脂))来实现切割和同时脱保护。随后从树脂提取肽,将其沉淀在冰冷醚中。二硫键的引入和纯化遵照上文针对Fmoc-产生的产物描述的完全相同的方案。

[0221] 实施例2:使用模拟胃液(SGF)消化测定体外蛋白水解稳定性

[0222] 在模拟胃液(SGF)存在的情况下测定根据本发明的GRCA肽的稳定性。将GRCA肽(8.5mg/ml的终浓度)温育于SGF(胃示蛋白胨(8.3g/升;Difco), D-葡萄糖(3.5g/升;Sigma), NaCl(2.05g/升;Sigma), KH₂PO₄(0.6g/升;Sigma), CaCl₂(0.11g/升), KCl(0.37g/升;Sigma), PBS中的猪胆汁(终1X浓度0.05g/升;Sigma), PBS中的溶菌酶(终1X浓度0.10g/升;Sigma), PBS中的胃蛋白酶(终1X浓度0.0133g/升;Sigma))中。在实验当天制备SGF,必要时使用HCl或NaOH将pH调整至2.0±0.1。在pH调整后,利用0.22μm膜滤器无菌过滤SGF。以一式三份的等分试样,将SP-304(8.5mg/ml的终浓度)在37°C下于SGF中温育0, 15, 30, 45, 60和120分钟。在温育后,在干冰上快速冷冻样品,随后贮存在-80°C冰箱中,直至以一式两份对其进行测试。

[0223] 实施例3:使用模拟肠液(SIF)消化测定体外蛋白水解稳定性

[0224] 利用模拟肠液(SIF)评估GRCA肽抗消化的能力。利用美国药典(United States Pharmacopoeia), 第24版, p2236中描述的方法制备SIF溶液。制备SIF溶液的配方如下文所述。SIF溶液包含NaCl(2.05g/升;Sigma), KH₂PO₄(0.6g/升;Sigma), CaCl₂(0.11g/升), KCl(0.37g/升;Sigma)和胰酶(Pacreatin) 10mg/ml。将pH调整至6, 无菌过滤溶液。以一式三份的等分试样,将SP-304的溶液(8.5mg/ml)在37°C下于SGF中温育0, 30, 60, 90, 120, 150和300分钟。温育后,取出样品,利用干冰快速冷冻样品,将其贮存在-80°C冰箱中,直至以一式两份对其进行测定。

[0225] 基本上使用针对SGF消化所描述的方法,利用HPLC评估GRCA肽的完整性。

[0226] 实施例4:环GMP刺激测定

[0227] 使用T84人结肠癌细胞系来测试GCRA肽结合并且激活肠GC-C受体的能力。从美国典型培养物保藏中心获得人T84结肠癌细胞。将细胞培养在补充有10%胎牛血清, 100U青霉素/ml和100μg/ml链霉素的Ham's F-12培养基和达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM)的1:1混合物中。每三天给细胞补充新鲜培养基,在约80%的汇合时拆分所述细胞。

[0228] 如先前所报导的(15),测定GCRA肽的生物活性。简而言之,将24孔板中的T-84细胞的汇合单层用250μl含有50mM HEPES(pH 7.4)的DMEM洗涤2次,在37°C下用250μl含有50mM HEPES(pH 7.4)和1mM异丁甲基黄嘌呤(IBMx)的DMEM预温育10分钟,然后用GCRA肽(0.1nM至10μM)温育30分钟。吸出培养基,通过添加3%高氯酸来终止反应。离心,用0.1N NaOH中和,然后将上清液直接用于cGMP的测量(使用ELISA试剂盒(Caymen Chemical, Ann Arbor, Mich.))。

[0229] 实施例5:PEG化的肽

[0230] 使得肽更加抗消化蛋白酶的消化的其它策略是在N和C末端将其PEG化。利用氨基乙氧基-乙氧基-醋酸(Aeea)基团在C末端(或在N末端)或在两个末端PEG化GCRA肽。通过上述方法测量T84细胞中的环GMP合成。

[0231] 实施例6:鸟苷酸环化酶受体激动剂与磷酸二酯酶抑制剂的组合

[0232] 环核苷酸(即,cAMP和cGMP)的细胞内浓度的调控和从而经由这类第二信使的信号转导的调控通常被认为受到它们在细胞内的产生速率对它们的破坏速率的控制。因此,组织和器官中的cGMP水平还可通过cGMP-特异性磷酸二酯酶(cGMP-PDE)的表达水平来调控,所述酶在癌症和炎症疾病中通常过表达。因此,由GC-C的激动剂和cGMP-PDE的抑制剂组成的组合可对靶组织和器官中的cGMP水平产生协同效应。

[0233] 舒林酸砒(SS)和扎普司特(ZAP)是两种已知的cGMP-PDE的抑制剂,并且已显示它们通过cGMP-依赖性机制诱导癌细胞的细胞凋亡。评估与GCRA肽组合的SS和ZAP,以判断此类PDE抑制剂对cGMP的细胞内累积是否具有任何协同效应。

[0234] 实施例7:食蟹猴中的确定口服范围的毒性研究(ORAL RANGE-FINDING TOXICITY STUDY)

[0235] 本研究的目的是,测定在给食蟹猴单次经口强饲施用后根据本发明的GRCA肽的毒性,以及评估在最少7天的观察期/清除期后任何变化的可反转性(reversibility)。以两个不同的剂量水平提供根据本发明的每一种GRCA肽。

[0236] 实验设计

[0237] 分3期(由最少7天的观察期间隔开)施用测试制品(例如,根据本发明的GRCA肽)和对照/媒介物制品。每一期给予雌性食蟹猴单次经口强饲施用,如下文表中显示的:

[0238] 1期:

[0239] 将8只非初次用于实验的(non-naïve)雌性食蟹猴从ITR Spare猴子聚居区转移并且如下分配至4个剂量组:

[0240]

组编号	组名称	研究天数	剂量水平(mg/kg)	剂量浓度(mg/mL)	剂量体积(mL/kg)	动物数目(雌性)
1	对照/媒介物	1	0	0	10	2
		4				
2	测试肽	1	1	0.1	10	2
		4				
		4				

[0241] 在完成1期给药后,观察所有猴子33天。在观察期结束后,将所有猴子转移回ITR Spare猴子聚居区。

[0242] 2期:

[0243] 将先前用于1期的相同的8只非首次用于实验的雌性食蟹猴从ITR Spare猴子聚居区转移并且如下分配至4个剂量组:

[0244]

组编号	组名称	研究 天数	剂量水平 (mg/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)	动物数目 (雌性)
1	对照/媒介物	1	10	1	10	2
2	测试肽	1	10	1	10	2

[0245] 在完成2期给药后,观察所有猴子最少7天。

[0246] 施用途径

[0247] 已选择口服施用途径,因为其是优选的人治疗途径。

[0248] 测试制品和对照/媒介物制品的制备

[0249] 在给药当天,在冷蒸馏水(维持在冰水浴中)中制备测试制品和对照/媒介物制品。将充足量的测试制品粉剂添加至适当量的蒸馏水中以达到期望的浓度。通过简单的倒置混合制剂。

[0250] 分析测试制品在制剂中的浓度和稳定性

[0251] 为了能够确认测试制品在制剂中的浓度和稳定性,在每一组的给药的第一天,从每一个浓度的中间浓度获取代表性样品,包括对照/媒介物制品,如下文所示。在第1天制备后立即收集样品,并且在给药完成后在当天再次收集样品,将其冷冻贮存(额定约-80°C)在20mL带螺旋盖的瓶中。因此,在给药完成后尽可能快地将包含剩余制剂的小瓶返回药剂科(Pharmacy Department)。

[0252] 组1:在第1天以一式两份从中间浓度收集1.5mL(给药前和给药后)。

[0253] 组2:在第1天以一式两份从中间浓度收集1.5mL(给药前和给药后)。

[0254] 组3:在第1天以一式两份从中间浓度收集1.5mL(给药前和给药后)。

[0255] 组4:在第1天以一式两份从中间浓度收集1.5mL(给药前和给药后)。

[0256] 在所有取样过程中,将制剂在冰水浴中维持冰冷。

[0257] 在取样之前用搅拌棒持续搅拌制剂,进行最少15分钟。

[0258] 将样品在ITR保持冷冻(额定约-80°C),直至应资助人(Sponsor)要求运至由资助人指定的实验室以进行分析。一旦分析者和研究负责人完成测定,可弃去不再需要的样品。将这些样品的处置记录在原始数据中。

[0259] 进行分析时,由主要研究者准备制剂报告(制剂分析),并且将其提供给ITR以包括在最终的报告中。

[0260] 测试系统

[0261]

种类/株系: 食蟹猴 (*Macaca Fascicularis*)
来源: orldwide Primates Inc.,
P. O. Box 971279
Miami, Florida, 33187, USA 和
Covance Research Products Inc.
P. O. Box 549
Alice, Texas, 78333, USA
用于研究的猴子的总数: 8 只非首次用于实验的雌性
体重范围: 处理开始时 2-4 kg
起始时年龄范围: 处理开始时的年轻成体
适应期: 从 ITR's spare 猴子聚居区转移动物。因此认为它们完全适应实验室环境。

[0262] 将实际年龄和体重范围记录在最终的报告中。

[0263] 测试制品和对照/媒介物制品的施用

[0264] 分3期(由最少7天的观察期/清除期间隔开),使用连接至注射器的强饲管(gavage tube)通过经口强饲施用测试和对照/媒介物制品。每一个给药期(dosing session)包括单次经口强饲施用。在施用制剂后立即用3mL反渗水冲洗强饲管,以确保整个剂量体积已被递送至动物。对于所有动物包括对照,剂量体积为10mL/kg。使用每一期的第-1天的体重来计算在每一期的第1天给每一只猴子施用的实际体积。

[0265] 在剂量施用过程中,通过将制剂置于冰水浴中来将它们维持冰冷。

[0266] 在开始给药前,必须将制剂置于搅拌板上最少15分钟,并且在整个给药过程中将制剂维持在搅拌板上。

[0267] 必须在制备的2小时内使用制剂。

[0268] 临床观察

[0269] 除了详细的临床检查日(此时监测笼边临床症状被详细的临床检查(DCE)替代)外,如下面所指定的记录笼边临床症状(Cage-side clinical sign)(疾病健康,行为改变等)。在定期笼边临床症状检查和详细检查过程中,特别关注大便(在产生的大便的量,大便的描述等方面)。

[0270] 如下进行笼边临床症状检查:

[0271] 在预处理期间和在7天(最少)的观察期期间:每天3次,每一次间隔最少3小时。

[0272] 在1期的给药日:给药前,给药后第2,4,6,8和24小时

[0273] 在2期的给药日:给药前,给药后持续前4小时和给药后第6,8和24小时

- [0274] 在3期的给药日:给药前,给药后持续前4小时和给药后第6,8和24小时
- [0275] 在动物转移时进行一次和之后每周进行一次每一只猴子的详细临床检查。
- [0276] 由临床兽医或在临床兽医监督下工作的技术人员检查动物,判断其健康状态以保证其它评估。只有获得研究负责人的同意才可进行任何兽医推荐的治疗。在可能的情况下,在施用治疗药物之前咨询资助者。
- [0277] 从转移的当天开始至研究结束,每天一次记录所有动物的体重。
- [0278] 从转移的当天开始至研究结束,每天一次记录所有动物的摄食量。
- [0279] 在开始每天的食物摄取之前清洁笼子以确保无食物饼干留在笼子里。在12pm前喂食猴子7块饼干,在12pm后喂食猴子7块饼干。记录每天给予的饼干的总数的和。
- [0280] 次日上午,进行目测检查以观察有多少饼干留在笼子里。记录食物漏斗(food hopper)或托盘中保留的完整饼干的数目。从提供的饼干的总数减去剩下的完整饼干的数目以计算吃掉的饼干的数目。
- [0281] 实施例8:肠分泌的乳鼠模型(SUMI测定)
- [0282] 可使用肠分泌的乳鼠模型测试本文中描述的GCRA肽的增加肠分泌的能力。在该模型中,给7至9天龄乳鼠施用GCRA肽。在处死小鼠后,解剖从胃至盲肠的胃肠道(“肠”)。称取其剩余部分(“尸体”)以及肠的重量,计算肠对尸体的重量比。如果比率高于0.09,那么可得出结论,测试化合物增加肠分泌。该测定的对照可包括野生型SP-304,ST多肽和Zelnorm®。
- [0283] 苯基苯醌诱导的扭体模型
- [0284] PBQ诱导的扭体模型可用于评估本文中描述的GCRA肽的疼痛控制活性。该模型由Siegmond等人(1957Proc.Soc.Exp.Bio.Med.95:729-731)描述。简而言之,在口服给药测试化合物例如GCRA肽,吗啡或媒介物后1小时,通过腹膜内途径将0.02%苯基苯醌(PBQ)溶液(12.5mL/kg)注射入小鼠。PBQ注射后第5至第10分钟,记录强直症和扭体的数目,且还可在第35至第40分钟以及第60至65分钟计数强直症和扭体的数目以提供动力学评估。结果表示为强直症和扭体的数目(平均值±SEM)以及根据媒介物处理的组的平均值计算的疼痛阈值的变化百分比。使用SigmaStat软件,在单因素方差分析($P < 0.05$)后利用残余方差,通过Dunnett's检验测定处理组与对照组之间的任何差异的统计学显著性。
- [0285] 实施例9:GCRA肽的药物动力学性质的测定
- [0286] 从暴露的小鼠(口服或静脉内施用本文中描述的GCRA肽的小鼠)和对照小鼠的全血提取血清样品,随后将其直接注射(10mL)至在线固相提取(SPE)柱(Waters Oasis HLB 25 μ m柱,2.0x 15mm直接连接)上而无需进一步处理。利用5%甲醇,95% dH_2O 溶液(2.1mL/分钟,1.0分钟)洗涤SPE柱上的样品,随后使用以反向流动路径将SPE柱置于分析柱(Waters Xterra MS C8 5 μ m IS柱,2.1x 20mm)上的阀开关将其加载至0分析柱上。利用反相梯度(流动相A:10mM的在 dH_2O 中的氢氧化铵,流动相B:10mM的在80%乙腈和20%甲醇中的氢氧化铵;前3分钟20%B,随后在4分钟内升高至95%B,并且保持2.5分钟,全部都以0.4mL/分钟的流速)从分析柱洗脱样品。在第9.1分钟时,梯度返回至20%B的初始条件,进行1分钟。从分析柱洗脱多肽,利用三重四极杆质谱仪(MRM,764(+2电荷状态)>182(+1电荷状态)Da;锥孔电压=30V;碰撞=20eV;亲代分辨率(parent resolution)=2Da(在基峰上);子代分辨率(daughter resolution)=2Da(在基峰上))检测所述多肽。通过与使用相同方法利用已知量的于小鼠血浆中制备和注射的化学合成多肽产生的标准曲线相比,将仪器响应转变成浓

度单位。

[0287] 类似地,使用LCMS法测定大鼠中的药代动力学性质。使用Waters Oasis MAX 96孔固相提取(SPE)板提取包含GCRA肽的大鼠血浆样品。将200 μ L体积的大鼠血浆与200 μ L的 $^{13}\text{C}_6$, ^{15}N -标记的肽在制备SPE板的孔中混合。利用15mm Hg真空将样品抽吸通过固定相。利用200 μ L 2%的在水中的氢氧化铵,然后用200 μ L 20%的在水中的甲醇漂洗所有样品。用连续100 μ L体积的5/20/75甲酸/水/甲醇和100 μ L 5/15/80甲酸/水/甲醇洗脱样品。在氮气下干燥样品,将其重悬浮于100 μ L 20%的甲醇水溶液。利用偶联至具有Waters 2777自动采样器的Waters 1525二元泵的Waters Quattro Micro质谱仪分析样品。将40 μ L体积的每一种样品注射入Thermo Hypersil GOLD C18柱(2.1x50mm, 5 μ m)。在3分钟内利用含有0.05%三氟乙酸的水和乙腈通过梯度洗脱多肽。使用例如764>182或682>136的质谱相变以多反应监测(MRM)模式运行Quattro Micro质谱仪。在该方法中,以10mg/kg给大鼠口服和通过IV提供多肽。测定药代动力学性质,包括曲线下面积和生物利用度。

[0288] 实施例10:关于利尿和钠尿增多的利尿相关实验效果

[0289] 可使用与W006/001931(实施例6(p.42)和8(p.45))中描述的方法类似的方法来测定本文中描述的GCRA肽对利尿和钠尿增多的影响。简而言之,将本文中描述的多肽/激动剂(180-pmol)在60分钟内输注入一组5只麻醉的小鼠或灵长类动物。假定估计的大鼠血浆体积为10mL,输注速率为约3pmol/mL/分钟。在输注前监测血压,尿产生和钠外排约40分钟,在输注过程中进行所述监测,并且在输注后进行所述监测约50分钟,以测量GCRA肽对利尿和钠尿增多的作用。为了比较,用普通盐水输注5只大鼠的对照组。可评估尿和钠外排。还可测定剂量响应。将本文中描述的多肽/GC-C激动剂在60分钟内静脉内输注入小鼠或灵长类动物。以30分钟的间隔收集尿直至多肽/GC-C激动剂输注结束后180分钟,对于每一个收集间隔测定尿体积,钠外排和钾外排。连续监测血压。对于每一个剂量,可测定尿体积,钠和钾外排的剂量-响应关系。还在iv输注之前和之后测定多肽/GC-激动剂的血浆浓度。

[0290] 小鼠或灵长类动物利尿实验:一旦已达到适当水平的麻醉,将无菌聚氨酯导管插入尿道,使用用于尿道/导管连接的1-2滴兽医胶粘剂进行固定。随后通过静脉内或腹腔内途径给动物施用媒介物或测试制品。让动物苏醒,定期记录每一只大鼠在1-5小时的持续时间内外排的尿的体积。

[0291] 实施例11:血脂异常小鼠中的胆固醇下降

[0292] 血脂异常,包括高胆固醇血症,甘油三酯血症或其组合被认为是动脉粥样硬化的主要原因(Davidson及其他人2003)。已报导,心血管事件的发作可通过降低血清胆固醇水平而得到良好控制,血清胆固醇水平总是直接起始血脂异常和其它血脂异常相关病况,例如因甘油三酯在肝细胞中的过度累积而引起的脂肪肝(Wald和Law 1995;Krauss 1999)。

[0293] 动物方案

[0294] 将4周龄小鼠在受控条件(温度 $24 \pm 0.5^\circ\text{C}$,湿度 $55 \pm 5\%$,和12h的08:00至20:00的光照)下关养在具有木屑的塑料笼中,并且按照实验动物饲养管理和使用手册(Guide for the Care and Use of Laboratory Animal)进行供养。在1周的适应后,将它们随机分配至5个组(n=12):2个对照组和3个处理组。在12周的时期中,用普通膳食(RD)或富含胆固醇的膳食(CED)饲养2个对照组,用CED以及3个剂量的GC-C激动剂(1, 5, 10mg/kg/体重)饲养3个处理组。通过用1%胆固醇,10%猪油和0.1%胆酸盐补充普通膳食来产生CED。每3天测量一

次体重,记录每日食物摄入量。

[0295] 血清和肝脂质特征

[0296] 在第3,6,9和12周,在16小时禁食后,在不麻醉的情况下使用毛细管从眶静脉丛采集血液样品。在实验期结束时,通过颈脱位法处死小鼠。将血液样品置于塑料管中,在37℃下温育15分钟,随后以4000rpm离心8分钟。将血清样品于-20℃下贮存以待进一步分析。切取肝组织,称重,于-80℃贮存直至分析。在Alcyon 300自动分析仪 (Abbott Laboratories Ltd.,I11.,U.S.A.) 上使用酶促方法单独地测定脂质参数,包括TC,TG,HDL-C和LDL-C。提取和测定肝脂质。

[0297] 粪中性胆固醇和胆汁酸的测定

[0298] 在实验结束时收集粪便,将其冻干,磨碎以通过0.5-mm筛子。提取和测定中性固醇和胆汁酸。

[0299] 实施例12:高胆固醇膳食饲养的兔的胆固醇下降

[0300] 动物方案

[0301] 给NZW兔(11周龄)喂食含有0.5%胆固醇的膳食(高胆固醇膳食;HCD)1周。随后将它们分入5个组,以便每一组具有相似的血清胆固醇浓度。给对照组继续喂食HCD。给阳性对照组提供补充有浓度为700mg/kg的考来烯胺的HCD。给3个处理组的动物提供补充有经计算的量的SP-304或SP-333(达到0.1,1.0和10mg/kg/体重的终剂量)的HCD。在不禁食的情况下每隔一周从耳边缘静脉采集血液样品。在研究结束时,取出肝,心脏和GI组织以待进一步分析。在整个实验期间,给4只NZW兔喂食普通膳食(RC-4),处死兔子,随后如上所述进行处理。

[0302] 脂质和胆汁酸的分析

[0303] 血清脂质

[0304] 通过使用商业试剂盒Sterozyme Auto-545 (Fujirebio, Inc),L-型Wako TGzH和L-型Wako PLzH (Wako Pure Chemical Industries) 分别测定血清总胆固醇,甘油三酯(TG)和磷脂。通过超速离心分离血清脂蛋白级分。使用商购可得的试剂盒测定VLDL,HDL和LDL。

[0305] 肝中的脂质

[0306] 利用乙醇对肝进行匀浆,随后通过回流20分钟进行脂质提取。在N₂气下蒸发提取物,用异丙醇进行溶解。通过使用商业试剂盒Determinar TC 555和Determinar FC 555 (Kyowa Medex Co,Ltd),甘油三酯E-测试(Wako)和磷脂B-测试(Wako)来分别测定总胆固醇和游离胆固醇,TG和磷脂的含量。利用Cobas-Fara离心分析仪 (Roche Diagnostics) 进行脂质测量。通过从总胆固醇扣除游离胆固醇,计算酯化的胆固醇。

[0307] 粪胆汁酸

[0308] 在3次乙醇提取后从冻干的粪便获得胆汁酸,利用哌啶基羟基丙基葡聚糖凝胶 (Shimadzu Corp) 对其进行纯化。利用高效液相色谱 (HPLC) 分析这些样品。测定3种主要的胆汁酸(12-氧代石胆酸,脱氧胆酸和石胆酸)的量。

[0309] 实施例13:SP-304抑制CACO-2单层吸收牛磺胆酸盐(胆汁酸)

[0310] 方案

[0311] CaCo-2细胞培养:CaCo-2(人结肠癌细胞)获自美国典型培养物保藏中心(ATCC)并且培养在含有10%胎牛血清,1%青霉素-链霉素,2mM L-谷氨酰胺,1%非必需氨基酸的DMEM培养基中。每3天给细胞饲喂新鲜培养基,将其培养16-21天以形成完全分化的单层。已

知完全分化的CaCo-2细胞表达高密度的GC-C受体。

[0312] ^3H -牛磺胆酸盐混合物的制备:将磷酸酐胆碱溶解在乙醇中以产生50mM原液。将经计算的体积的磷酸酐胆碱原液与 ^3H -牛磺胆酸盐于塑料管中混合,在氩气下在80°C下进行干燥。将干燥的材料溶解于运输缓冲液,以获得终浓度的磷酸酐胆碱(0.5mM)和终浓度的 ^3H -牛磺胆酸盐10 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ 。

[0313] 环GMP刺激测定:如先前所报导的(5),测定GCRA肽的生物活性。简而言之,24孔板中的CaCo-2细胞的培养16天的单层用250 μl 含有50mM HEPES (pH 7.4)的DMEM洗涤2次,用250 μl 的含有50mM HEPES (pH 7.4)和1mM异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX)的DMEM在37°C下预温育10分钟,然后用GCRA肽(0.1nM至10 μM)温育30分钟。吸走培养基,通过添加3%高氯酸终止反应。在离心后,用0.1N NaOH中和,使用ELISA试剂盒(Caymen Chemical, Ann Arbor, Mich.)将上清液直接用于cGMP的测量。

[0314] SP-304刺激环GMP合成

[0315] 利用单独的SP-304或其与磷酸二酯酶抑制剂例如3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX),舒林酸砒(SS)和扎普司特(ZAP)的组合在500 μL 无血清DMEM中处理单层30分钟。在温育后,用250 μL 的3%高氯酸裂解单层。用0.1N NaOH中和裂解物,将其用于ELISA以测定cGMP的浓度。测定方法基本上与之前描述的(5)相同。如图1中显示的,CaCo-2细胞响应SP-304的刺激产生cGMP,这证明这些细胞表达GC-C受体。由于CaCo-2细胞过表达磷酸二酯酶(PDE),因此将GC-C激动剂与PDE抑制剂组合使用以测量GC-C激动剂的实际刺激作用。如所预期的,磷酸二酯酶(PDE)抑制剂 (IBMX, SS和ZAP)与SP-304对cGMP产生的刺激作用具有协同作用。在PDE抑制剂当中,ZAP显示最大的cGMP产量。因此,在所有实验中使用ZAP。

[0316] 预温育时间对CaCo-2细胞吸收 ^3H -牛磺胆酸盐的影响

[0317] 将CaCo-2细胞在24孔板中培养16天以允许完全单层形成和细胞分化。随后用250 μL 的含有单独的SP-304或与PDE抑制剂例如IBMX, SS和ZAP组合的SP-304的运输缓冲液(HEPES 25mM, NaCl 120mM, KCl 5.4mM, CaCl₂ 1.8mM和MgSO₄, pH 7.5)预温育完全分化的单层。用含有下列之一的运输缓冲液预温育单层:媒介物(对照), 1mM 8-溴-cGMP, 500 μM SS, 500 μM ZAP, 1 μM SP-304, 0.1 μM SP-304+500 μM SS和1 μM SP-304+500 μM ZAP。在指定的预温育时间后,加入50 μL 的 ^3H -牛磺胆酸盐(1 μCi)混合物,将细胞再温育另外60分钟,用冰冷PBS洗涤3次。用0.5N NaOH裂解细胞4小时,在闪烁计数器中计数裂解物中的放射性。如图3中显示的,约30分钟的预温育足以抑制CaCo-2细胞对 ^3H -牛磺胆酸盐的吸收。由于延长的预温育导致细胞上漂(lifting),因此我们对所有实验使用30分钟的预温育时间。

[0318] CaCo-2单层吸收 ^3H -牛磺胆酸盐的动力学

[0319] 用含有图中指定的化合物的运输缓冲液在24孔板中预温育CaCo-2细胞的培养16天的单层,进行30分钟。在预温育后,将1 μCi 的 ^3H -牛磺胆酸盐混合物添加在每一个孔中,将细胞再温育60分钟。用冰冷PBS洗涤细胞3次,用0.5N NaOH裂解细胞,在闪烁计数器中计数裂解物的放射性。结果表示为3个测定的平均值。以对数标度绘制x-轴上的结果。如图4中显示的, ^3H -牛磺胆酸盐的吸收随着温育时间增加(直至60分钟)。 ^3H -牛磺胆酸盐的吸收被8-Br-cGMP以及被SP-304抑制,这表明 ^3H -牛磺胆酸盐的吸收通过cGMP-介导的机制被抑制。

[0320] CaCo-2单层对 ^3H -牛磺胆酸盐的吸收

[0321] 将CaCo-2细胞在24孔板中培养20天,在运输缓冲液(化合物如图中所指定的)中预

温育30分钟。在预温育后,向每一个孔中添加 $1\mu\text{Ci}^3\text{H}$ -牛磺胆酸盐混合物,将细胞进一步温育60分钟。用冰冷的PBS洗涤细胞3次,用 0.5N NaOH 进行裂解,在闪烁计数器中计数裂解物的放射性。以一式四份运行该实验,结果表示为平均值 \pm SD。如图5中显示的, ^3H -牛磺胆酸盐的吸收被8-Br-cGMP以及SP-304抑制。

[0322] CaCo-2细胞中的 ^3H -牛磺胆酸盐吸收

[0323] 除了在组合实验中使用更低浓度的ZAP ($250\mu\text{M}$) 与SP-304外,本实验中使用的的方法基本上与上述相同。如图6中显示的,SP-304 ($0.1\mu\text{M}$) 未对 ^3H -牛磺胆酸盐的吸收产生重大抑制。然而,与ZAP组合的相同浓度的SP-304对 ^3H -牛磺胆酸盐吸收的抑制产生更大的作用。

[0324] 本发明的一些实施方案如下:

[0325] 1.一种用于预防或治疗病况的方法,所述病况选自脂质代谢障碍、胆的障碍、心血管疾病、肥胖症或内分泌障碍,包括给有此需要的患者施用有效剂量的具有NO:1-249的任一项的序列的鸟苷酸环化酶受体激动剂。

[0326] 2.实施方案1的方法,其还包括施用有效剂量的cGMP-特异性磷酸二酯酶的抑制剂。

[0327] 3.实施方案2的方法,还包括其中将所述cGMP-依赖性磷酸二酯酶的抑制剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂同时或相继地施用。

[0328] 4.实施方案1的方法,还包括施用有效剂量的贝特、调脂药剂或HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0329] 5.实施方案2的方法,其中将所述贝特、调脂药剂或HMG-CoA还原酶抑制剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂同时或相继施用。

[0330] 6.实施方案1的方法,还包括施用有效剂量的抗-糖尿病剂。

[0331] 7.实施方案2的方法,还包括其中将所述抗-糖尿病剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂同时或相继施用。

[0332] 8.实施方案1的方法,还包括施用有效剂量的抗-肥胖剂。

[0333] 9.实施方案8的方法,其中将所述抗-肥胖剂与所述鸟苷酸环化酶受体激动剂同时或相继施用。

[0334] 10.实施方案2的任一项的方法,还包括施用贝特、调脂药剂或HMG-CoA还原酶抑制剂、抗-糖尿病剂或抗-肥胖剂。

[0335] 11.实施方案10的方法,其中将所述贝特、调脂药剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、抗-糖尿病剂或抗-肥胖剂与所述cGMP-特异性磷酸二酯酶的抑制剂同时或相继地施用。

[0336] 12.实施方案4的方法,其中将所述贝特、调脂药剂或HMG-CoA还原酶抑制剂以低于用于治疗所述脂质代谢障碍、胆的障碍、心血管疾病、肥胖症或内分泌障碍的标准剂量施用。

[0337] 参考文献

[0338] 1. Currie, et al., Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 89:947-951 (1992) .

[0339] 2. Hamra, et al., Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 90:10464-10468 (1993) .

[0340] 3. Forte, L., Reg. Pept. 81:25-39 (1999) .

[0341] 4. Schulz, et al., Cell 63:941-948 (1990) .

[0342] 5. Guba, et al., Gastroenterology 111:1558-1568 (1996) .

- [0343] 6.Joo,et al.,Am.J.Physiol.274:G633-G644(1998) .
- [0344] 7.Evan,et al.,Nature (London) 411:342-348 (2001) .
- [0345] 8.EastWood,G.,J.Clin.Gastroenterol.14:S29-33 (1992) .
- [0346] 9.Lipkin,M.Arch.Fr.Mal.Appl Dig.61:691-693 (1972) .
- [0347] 10.Wong,et al.,Gut 50:212-217 (2002) .
- [0348] 11.Potten,et al.,Stem Cells 15:82-93.
- [0349] 12.Basoglu,et al.,in:Proceedings of the Second FEPS Congress,June 29-July 4,1999,Prague,Czech Republic.,lf2.cuni.cz/physiolres/feps/basoglu
- [0350] 13.Sindic,et al.,J.Biol.Chem.March 11,2002,manuscript M110627200 (in press) .
- [0351] 14.Askling,J.,Dickman,P.W.,Karlen,P.,Brostrom,O.,Lapidus,A.,Lofberg,R.,and Ekblom,A.Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease:a population-based cohort study.Lancet,357:262-266,
- [0352] 15.Provenzale,D.and Onken,J.Surveillance issues in inflammatory bowel disease:Ulcerative colitis.J Clin Gastroenterol,32:99-105 (2001) .
- [0353] 16.Ettorre,G.M,Pescatori,M.,Panis,Y.,Nemeth,J.,Crescenzi,A.,and Valleur,P.Mucosal changes in ileal pouches after restorative proctocolectomy for ulcerative and Crohn's colitis.Dis Colon Rectum,43:1743-1748 (2000) .
- [0354] 17.Shinozaki M,Watanabe T,Kubota Y,Sawada T,Nagawa H,Muto T.High proliferative activity is associated with dysplasia in ulcerative colitis.Dis Colon Rectum,43:S34-S39 (2000) .
- [0355] 18.Deschner,E.E.,Winawer,S.J.,Katz,S.,Katzka,I.,and Kahn,E.Proliferative defects in ulcerative colitis patients.Cancer Invest,1:41-47 (1983) .
- [0356] 19.Wong,W.M.,and Wright,N.A.Cell proliferation and gastrointestinal mucosa.J Clin Pathol,52:321-333.
- [0357] 20.Potten,C.S.,Wilson,J.W.,and Booth,C.Regulation and significance of apoptosis in the stem cells.Stem Cells,15:82-93.
- [0358] 21.Bhakdi,et al.,Infect.Immun.57:3512-3519 (1989) .
- [0359] 22.Hughes,et al.,J.Biol.Chem.272:30567-30576 (1997) .
- [0360] 23.Cermak,et al.,Pflugers Arch.43:571-577 (1996) .
- [0361] 24.Wu,et al.,J.Biol.Chem.272:14860-14866 (1997) .
- [0362] 25.Shailubhai et al.,Cancer Research 60,5151-5157 (2000)
- [0363] 26.Shailubhai et al.,Curr.Opin.Drug Disc.Dev.5 (2) :261-268 (2002) .
- [0364] 27.Collins,SM.J Clin Gastroenterol.41 Suppl 1:S30-32 (2007)
- [0365] 28.Ramamoorthy S et al.,J Biol Chem.282 (16) :11639-11647 (2007)
- [0366] 29.Delvaux M,et al.,(1998) Aliment Pharmacol Ther.12:849-55 (1998) .
- [0367] 30.Muller-Lissner S,et al.,Am J Gastroenterol.101:2558-69 (2006) .

- [0368] 31.Barbara G,et al.,Gut;51(suppl 1):141-144(2002) .
- [0369] 32.Lam DD,et al.,Expert Rev Mol Med;9:1-24(2007) .
- [0370] 33.de Luca C,Olefsky JM.FEBS Lett.582:97-105(2008) .
- [0371] 34.Tilg H,Moschen AR.Mol Med.14:222-31(2008) .
- [0372] 35.Gulcan E,,et.al.,Am J Med Sci.338:116-9(2009) .
- [0373] 36.Spranger J,et al.,Diabetes.52:812-17(2003) .
- [0374] 37.Gülcan E,Am J Med Sci.334:444-51(2007) .
- [0375] 38.Brown MS,Goldstein JL.,Science.232:34-47(1986) .
- [0376] 39.Samuel,P.,et al.,J.Clin.Invest.47:2070-2078(1968) .
- [0377] 40.Turley SD and Dietschy JM.,The Liver:BiologY and PathobiologY,617-641(1988) .
- [0378] 41.Gylling H,Miettinen TA,Atherosclerosis.117:305-308(1995) .
- [0379] 42.Meier PJ,Stieger B.,Annu Rev Physiol.64:635-61(2002) .
- [0380] 43.CladerJW.,J Med Chem.47:1-9(2004) .
- [0381] 44.Shailubhai,K.,et al.,Cancer Research 60:5151-5157(2000) .

序列表

- <110> Shailubhai, Kunwar
- <120> 用于治疗高胆固醇血症、动脉粥样硬化、冠心病、胆结石、肥胖症和其它心血管疾病的鸟苷酸环化酶的激动剂
- <130> 40737-503002W0
- <140> PCT/US2010/058848
- <141> 2010-12-03
- <150> US 12/630654
- <151> 2009-12-03
- <150> US 12/133344
- <151> 2008-06-04
- <150> US 60/933194
- <151> 2007-06-04
- <150> US 12/478505
- <151> 2009-06-04
- <150> US 61/058888
- <151> 2008-06-04
- <150> US 12/504288
- <151> 2009-07-16
- <150> US 61/081289
- <151> 2008-07-16
- <150> US 61/058892
- <151> 2008-06-04
- [0001] <150> US 12/478511
- <151> 2008-06-04
- <160> 278
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 16
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 化学合成的
- <400> 1
- Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15
- <210> 2
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 化学合成的
- <400> 2
- Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15
- <210> 3
- <211> 14
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 3
 Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10

<210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 4
 Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10

<210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 5
 Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10

[0002] <210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的
 <400> 6
 Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10

<210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的
 <400> 7
 Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10

<210> 8
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

 <400> 8

 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 9
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 9

 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 10
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 ASP 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 10

 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 11
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

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

[0003]

<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 其中 ASP 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> 其中 GLU 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 11

Asn	Asp	Glu	Cys	Glu	Leu	Cys	Val	Asn	Val	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15	

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

[0004]

<400> 12

Asn	Asp	Glu	Cys	Glu	Leu	Cys	Val	Asn	Val	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15	

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 13

Asn	Asp	Glu	Cys	Glu	Leu	Cys	Val	Asn	Val	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15	

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的
 <400> 14
 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 15
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 15

[0005]

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 16
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 16

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 17
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 ASP 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 17

[0006]

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 18
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 18

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 19
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 19

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

[0007]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 20

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 21

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 22

<211> 16

- <400> 23
- Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15
- <210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 化学合成的
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 其中 ASP 是 D 氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 其中 GLU 是 D 氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇
- [0009] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸
- <400> 24
- Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15
- <210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 化学合成的
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 其中 ASP 是 D 氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 25

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 其中 ASP 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 26

[0010]

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 x 是 3-(2-萘基)丙氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> 其中 x 是 D 氨基酸

<400> 27

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Xaa
1 5 10 15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 其中位置8的 x 是 alpha-氨基异丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 其中位置10的 x 是 alpha-氨基异丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 28

Asn	Asp	Glu	Cys	Glu	Leu	Cys	Xaa	Asn	Xaa	Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Leu
1				5					10					15	

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0011]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 其中位置7的 ASP 连接至内酰胺桥

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> 其中位置15的 x 是鸟氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 29

Asn	Asp	Glu	Cys	Glu	Leu	Asp	Val	Asn	Val	Ala	Cys	Thr	Gly	Xaa	Leu
1				5					10					15	

<210> 30
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 30

Asn Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 31
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 31

Asn Asp Glu Cys Glu Ser Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

[0012]

<210> 32
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 32

Asn Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 33
 <211> 16

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 35
 Asn Asp Glu Cys Glu Ser Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 36
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

[0014] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 36
 Asn Asp Glu Cys Glu Ser Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 37
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 LEU 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 37
 Asn Asp Glu Cys Glu Ser Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 38
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 38

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 39
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 SER 连接至聚乙二醇

<400> 39

[0015]

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 40
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<400> 40

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 41
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 SER 连接至聚乙二醇

<400> 41

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 42
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 SER 是 D 氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中位置16的 SER 连接至聚乙二醇

<400> 42

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 43
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 SER 是 D 氨基酸

<400> 43

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 44
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中位置16的 SER 连接至聚乙二醇

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)

[0016]

或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(12)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> x 可以是L, D, 或甲基化氨基酸或其任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的或类似物, 长度为0或1个残基

<400> 46

Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10

<210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> x 是天然的, 非天然的或类似物, 长度为1, 2或3个残基

[0018]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> x 可以是L, D, 或甲基化氨基酸或其任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的或类似物, 长度为0或1个残基

<220>
 <221> MISC_FEATURE

- <222> (14)..(14)
 <223> x 可以是L, D, 或甲基化氨基酸或其任何组合
 <400> 47
 Xaa Xaa Glu Xaa Xaa Val Asn Val Ala Xaa Thr Gly Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 48
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 化学合成的
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> x 是天然的, 非天然的或类似物, 长度为1, 2或3个残基
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> x 可以是L, D, 或甲基化氨基酸或其任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸
- [0019] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(9)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(12)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的或类似物, 长度为0或1个残基
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> x 可以是L, D, 或甲基化氨基酸或其任何组合
- <400> 48

Xaa
 1 5 10

<210> 49
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

[0020]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<400> 49

Asn Asp Asp Cys Xaa Xaa Cys Xaa Asn Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

<210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 可以是长度为0、1、2、3、4、5或6个残基
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(11)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 x 是 D 氨基酸
- <400> 50
 Asn Glu Glu Cys Xaa Xaa Cys Xaa Asn Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
- <210> 51
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 化学合成的
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 GLU 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(11)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的，非天然的，类似物，L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

[0021]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 x 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <400> 51
 Asn Glu Asp Cys Xaa Xaa Cys Xaa Asn Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
- <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 化学合成的
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 ASP 是 D 氨基酸
- [0022] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 x 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <400> 52
 Asn Asp Glu Cys Xaa Xaa Cys Xaa Asn Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

<210> 53
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 ASP 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 其中 GLU 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

[0023]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 x 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<400> 53

Asn Asp Glu Cys Xaa Xaa Cys Xaa Tyr Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

<210> 54
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 GLU 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 其中 GLU 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- [0024]
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 x 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <400> 54
 Asn Glu Glu Cys Xaa Xaa Cys Xaa Tyr Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
- <210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 化学合成的
- <400> 55
 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10
- <210> 56
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>

<223> 化学合成的

<400> 56

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
1 5 10

<210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中位置1的 CYS 连接至聚乙二醇

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> 其中位置14的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 57

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

[0025]

<220>

<223> 化学合成的

<400> 58

Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 59

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 60

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中位置1的 CYS 连接至聚乙二醇

<400> 61

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10

<210> 62
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 62

Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

[0026]

<210> 63
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 63

Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<400> 64

Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1	5	10	15
<210> 65			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的			
<220>			
<221> MISC_FEATURE			
<222> (1)..(1)			
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸			
<220>			
<221> MISC_FEATURE			
<222> (16)..(16)			
<223> 其中 TYR 是 D 氨基酸			
<400> 65			
Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr			
1	5	10	15
<210> 66			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的			
[0027] <220>			
<221> MISC_FEATURE			
<222> (16)..(16)			
<223> 其中 TYR 是 D 氨基酸			
<400> 66			
Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr			
1	5	10	15
<210> 67			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的			
<220>			
<221> MISC_FEATURE			
<222> (1)..(1)			
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸			
<400> 67			
Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr			
1	5	10	15
<210> 68			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 化学合成的			

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 68

Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 69
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 69

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

[0028]

<210> 70
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<400> 70

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 71
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 71

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> 其中位置14的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 72

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中位置1的 CYS 连接至聚乙二醇

[0029]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> 其中位置13的 CYS 连接至聚乙二醇

<400> 73

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
1 5 10

<210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 其中位置1的 CYS 连接至聚乙二醇

<400> 74

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
1 5 10

<210> 75

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> 其中位置13的 CYS 连接至聚乙二醇

<400> 75

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
1 5 10

<210> 76
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中位置16的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 76

[0030]

Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 77
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<400> 77

Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中位置16的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 78

Asn Phe Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 79
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 79

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 80
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

[0031]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<400> 80

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 81
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 81

Asn Phe Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 82
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 TYR 连接至聚乙二醇

 <400> 82
 Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 83
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中位置1的 ASN 连接至聚乙二醇

<400> 83

Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

[0032]

<210> 84
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中位置16的 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 84

Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 85
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 85

Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10

<210> 86
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

 <400> 86

 Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10

<210> 87
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

 <400> 87

Cys Cys Glu Ser Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10

<210> 88
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

 <400> 88

Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10

[0033]

<210> 89
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> 其中 x 是青霉胺

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> 其中 x 是青霉胺

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 其中 x 是青霉胺

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> 其中 x 是青霉胺

<400> 89

Xaa Xaa Glu Tyr Xaa Xaa Asn Pro Ala Xaa Thr Gly Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 90
 <211> 13
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> 其中 x 是青霉胺

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> 其中 x 是青霉胺

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 其中 x 是青霉胺

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> 其中 x 是青霉胺

<400> 90

Xaa Xaa Glu Tyr Xaa Xaa Asn Pro Ala Xaa Thr Gly Xaa
1 5 10

<210> 91

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

[0034]

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(17)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(20)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<400> 91

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Cys Cys Xaa Tyr Cys Cys Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
20

<210> 92
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(17)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(20)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

[0035]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<400> 92

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Phe Cys Cys Xaa Phe Cys Cys Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
20

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(11)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

 <400> 93

 Asn Phe Cys Cys Xaa Phe Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

<210> 94
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 其中 x 是青霉胺

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

[0036]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> 其中 x 是青霉胺

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<400> 94

 Asn Phe Xaa Cys Xaa Phe Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

<210> 95
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(8)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

[0037]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<400> 95

Asn Phe Xaa
 1 5 10 15

<210> 96
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (10).. (10)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13).. (13)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

 <400> 96

Xaa Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Asn Pro Ala Xaa Thr Gly Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 97
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (2)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (6)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

[0038]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10).. (10)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13).. (13)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<400> 97

Xaa Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Asn Pro Ala Xaa Thr Gly Xaa
 1 5 10

<210> 98
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> x 可以是长度为0、1、2、3、4、5或6个残基

<220>

- <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(3)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(5)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(10)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(13)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸
- [0039] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> x 可以是长度为0或1个残基
- <400> 98
 Xaa
 1 5 10 15
- <210> 99
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 化学合成的
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)

<223> 其中 LEU 缀合至酰胺
 <400> 99
 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 100
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 SER 是 D 氨基酸

<400> 100
 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0040]

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 SER 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 SER 缀合至酰胺

<400> 101
 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 102
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 102

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 103
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 缀合至酰胺

<400> 103

[0041]

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 104
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 GLU 缀合至 Py

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 缀合至酰胺

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 LEU 是 D 氨基酸

<400> 104

Glu Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 105
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 连接至聚乙二醇

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 105

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 106
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 连接至聚乙二醇

<400> 106

[0042]

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 107
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 LEU 连接至聚乙二醇

<400> 107

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 108
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(3)
<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

[0043]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<400> 108
 Xaa
 1 5 10 15

<210> 109
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 109
 Asn Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 110
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 110
 Glu Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 111
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 111

Glu Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 112
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 112

Glu Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 113
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 113

Glu Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 114
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 114

Asp Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 115
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 115

Asp Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 116
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0044]

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 116
 Asp Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 117
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 117

Asp Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 118
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 118

Gln Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

[0045]

<210> 119
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 119

Gln Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 120
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 120

Gln Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 121
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 121

Gln Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 122

Lys Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 123

Lys Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0046]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 124

Lys Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 125

Lys Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 126

Glu Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 127
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 127

Glu Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 128
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 128

Glu Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 129
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 129

[0047]

Glu Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 130
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 130

Asp Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 131
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 131

Asp Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 132

Asp Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 133

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 133

Asp Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 134

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 134

Gln Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

[0048]

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 135

Gln Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 136

Gln Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 137

Gln Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 138
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 138

Lys Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 139
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 139

Lys Asp Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 140
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 140

[0049]

Lys Glu Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 141
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 141

Lys Glu Glu Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 142
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 142

Glu Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 143
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 143

Glu Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 144

Glu Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 145

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 145

Glu Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

[0050]

<210> 146

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 146

Asp Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 147

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 147

Asp Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 148

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 148

Asp Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 149
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 149

Asp Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 150
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 150

Gln Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 151
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 151

[0051]

Gln Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 152
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 152

Gln Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 153
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 153

Gln Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 154
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 154
 Lys Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 155
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 155

Lys Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 156
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 156

Lys Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

[0052]

<210> 157
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 157

Lys Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 158
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 158

Glu Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 159
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 159

Glu Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 160
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 160

Glu Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 161
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 161

Glu Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 162
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0053]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 162

Asp Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 163
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 163

Asp Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 164
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 164

Asp Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 165
<211> 16

<212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 165
 Asp Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 166
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 166
 Gln Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 167
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 167
 Gln Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

[0054]

<210> 168
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 168
 Gln Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 169
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 169
 Gln Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 170
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

<400> 170

Lys Asp Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 171

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 171

Lys Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 172

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 172

Lys Glu Asp Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 173

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

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(3)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
或任何组合

<220>

<221> MISC_FEATURE

[0055]

<222> (7)..(7)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(14)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<400> 174

Xaa
 1 5 10 15

<210> 175
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0056]

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 175

Ser His Thr Cys Glu Ile Cys Ala Phe Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 176
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 176

Ser His Thr Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 177
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 177

Ser His Thr Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 178
 <211> 15
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 178

Ser His Thr Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 179

Ser His Thr Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 180

Ser His Thr Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

[0057]

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 181

Ser His Thr Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 182

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 182

Ser His Thr Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 183

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 183

Ser His Thr Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 184

Ser His Thr Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 185

Ser His Thr Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0058]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 186

Ser His Thr Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 187

Ser His Thr Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 188

Ser His Thr Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 189

<211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 189

Ser His Thr Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 190
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 190

Ser His Thr Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 191
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 191

[0059]

Ser His Thr Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 192
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 192

Asn Asp Glu Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 193
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 193

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 194
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 194

Asn Asp Glu Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 195

Asn Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 196

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 196

Asn Asp Glu Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 197

Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 198

Asn Asp Glu Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 199

Asn Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

[0060]

<210> 200
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 200

 Asn Asp Glu Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 201
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 201

 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

[0061]

<210> 202
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 202

 Asn Asp Glu Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 203
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 203

 Asn Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 204
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 204

 Asn Asp Glu Cys Glu Ile Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 205
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 205
 Asn Asp Glu Cys Glu Leu Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 206
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 206

Asn Asp Glu Cys Glu Val Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 207
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 207

Asn Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Ala Asn Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

[0062]

<210> 208
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(3)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(11)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)
 <223> 其中 x 是半胱氨酸, 青霉胺, 高半胱氨酸或3-巯基脯氨酸

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(15)
 <223> x 是天然的, 非天然的, 类似物, L, D, 或甲基化的氨基酸
 或任何组合

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> x 可以是长度为1, 2或3个残基

 <400> 208

 Xaa
 1 5 10 15

 <210> 209
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 209

 Gln Glu Glu Cys Glu Leu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

 <210> 210
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 210

 Gln Glu Glu Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

 <210> 211
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 211

 Gln Asp Glu Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

 <210> 212
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 212

 Gln Asp Asp Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

[0063]

<210> 213
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 213

Gln Glu Asp Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 214
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 214

Gln Glu Glu Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 215
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 215

[0064]

Gln Asp Glu Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 216
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 216

Gln Asp Asp Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 217
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 217

Gln Glu Asp Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 218
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 218

Gln Glu Glu Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 219

Gln Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 220

Gln Asp Asp Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
1 5 10 15

[0065]

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 221

Gln Glu Asp Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 222

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 222

Gln Glu Glu Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 223

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 223

Gln Asp Glu Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 224
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 224

Gln Asp Asp Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 225
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 225

Gln Glu Asp Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Tyr
 1 5 10 15

<210> 226
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

[0066]

<400> 226

Gln Glu Glu Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 227
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 227

Gln Asp Glu Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 228
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<400> 228

Gln Asp Asp Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 229
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 229
 Gln Glu Asp Cys Glu Thr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 230
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 230
 Gln Glu Glu Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 231
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 231
 Gln Asp Glu Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

[0067]

<210> 232
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 232
 Gln Asp Asp Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 233
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 233
 Gln Glu Asp Cys Glu Glu Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 234
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的
 <400> 234

Gln Glu Glu Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 235
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 235

Gln Asp Glu Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 236

Gln Asp Asp Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 237
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0068]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 237

Gln Glu Asp Cys Glu Tyr Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 238
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 238

Gln Glu Glu Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 239
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 239

Gln Asp Glu Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
1 5 10 15

<210> 240
<211> 16

<212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 240
 Gln Asp Asp Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 241
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 241
 Gln Glu Asp Cys Glu Ile Cys Ile Asn Met Ala Cys Thr Gly Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 242
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <400> 242
 Asn Ser Ser Asn Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Lys Cys Cys Asn Pro
 1 5 10 15

[0069]

Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 20

 <210> 243
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 连接至聚乙二醇

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 连接至聚乙二醇

 <400> 243
 Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 244
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 连接至聚乙二醇
 <400> 244

Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 245
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 连接至聚乙二醇

<400> 245

Asn Phe Cys Cys Glu Thr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 246
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0070] <220>
 <223> 化学合成的

<400> 246

Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 247
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 247

Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15

<210> 248
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 其中 TYR 是 D 氨基酸

<400> 248

Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中 ASN 是 D 氨基酸

<400> 249

Asn Phe Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10 15

[0071]

<210> 250
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 250

Gln His Asn Pro Arg
1 5

<210> 251
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 251

Val Gln His Asn Pro Arg
1 5

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 252

Val Arg Gln His Asn Pro Arg
1 5

<210> 253
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 253

Val Arg Gly Gln His Asn Pro Arg
 1 5

<210> 254
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 254

Val Arg Gly Pro Gln His Asn Pro Arg
 1 5

<210> 255
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

[0072]

<400> 255

Val Arg Gly Pro Arg Gln His Asn Pro Arg
 1 5 10

<210> 256
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 256

Val Arg Gly Pro Arg Arg Gln His Asn Pro Arg
 1 5 10

<210> 257
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的 Sialorphin 相关多肽

<400> 257

Arg Gln His Asn Pro Arg
 1 5

<210> 258
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的肽
 <400> 258
 Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

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

Arg Tyr

<210> 259
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的脑啡肽五肽

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 Lys 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> 其中 Xaa 是 L-高丝氨酸

[0073]

<400> 259
 Tyr Lys Gly Phe Xaa
 1 5

<210> 260
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的氟雷法胺肽

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 其中 Ala 是 D 氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> 其中 Phe 缀合至氟

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> 其中 Phe 缀合至酰胺

<400> 260
 Tyr Ala Phe Phe
 1

<210> 261
 <211> 6
 <212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的 Dooley 多肽

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 其中 Arg 缀合至酰基

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> 其中 Xaa 是 Arg或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> 其中 Xaa 是 Trp或Ile

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> 其中 Xaa 是 Arg或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> 其中 Xaa 缀合至酰胺

<400> 261

Arg Tyr Tyr Xaa Xaa Xaa
 1 5

[0074]

<210> 262
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的肽

<400> 262

Lys Tyr Tyr Arg Trp Arg
 1 5

<210> 263
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的肽

<400> 263

Arg Tyr Tyr Arg Trp Arg
 1 5

<210> 264
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 化学合成的肽

<400> 264

Lys Trp Arg Tyr Tyr Arg

	1	5
	<210> 265 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 化学合成的肽	
	<400> 265	
	Arg Tyr Tyr Arg Trp Lys	
	1	5
	<210> 266 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 化学合成的肽	
	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(6) <223> 其中氨基酸 1 至 6 为 D 氨基酸	
	<400> 266	
	Arg Tyr Tyr Arg Trp Lys	
	1	5
[0075]	<210> 267 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 化学合成的肽	
	<400> 267	
	Arg Tyr Tyr Arg Ile Lys	
	1	5
	<210> 268 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 化学合成的肽	
	<400> 268	
	Arg Tyr Tyr Arg Ile Arg	
	1	5
	<210> 269 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 化学合成的肽	
	<400> 269	
	Arg Tyr Tyr Lys Ile Lys	

1 5

<210> 270
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的肽

<400> 270

Arg Tyr Tyr Lys Ile Arg
1 5

<210> 271
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的肽

<400> 271

Arg Tyr Tyr Lys Trp Arg
1 5

<210> 272
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0076] <220>
<223> 化学合成的肽

<400> 272

Arg Tyr Tyr Lys Trp Lys
1 5

<210> 273
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的肽

<400> 273

Arg Tyr Tyr Arg Trp Arg
1 5

<210> 274
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的肽

<400> 274

Arg Tyr Tyr Arg Trp Lys
1 5

<210> 275
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的肽
 <400> 275
 Arg Tyr Tyr Lys Trp Arg
 1 5

<210> 276
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的肽
 <400> 276
 Arg Tyr Tyr Lys Trp Lys
 1 5

[0077] <210> 277
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的肽
 <400> 277
 Arg Tyr Tyr Arg Trp Lys
 1 5

<210> 278
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 化学合成的肽
 <400> 278
 Lys Tyr Tyr Arg Trp Lys
 1 5

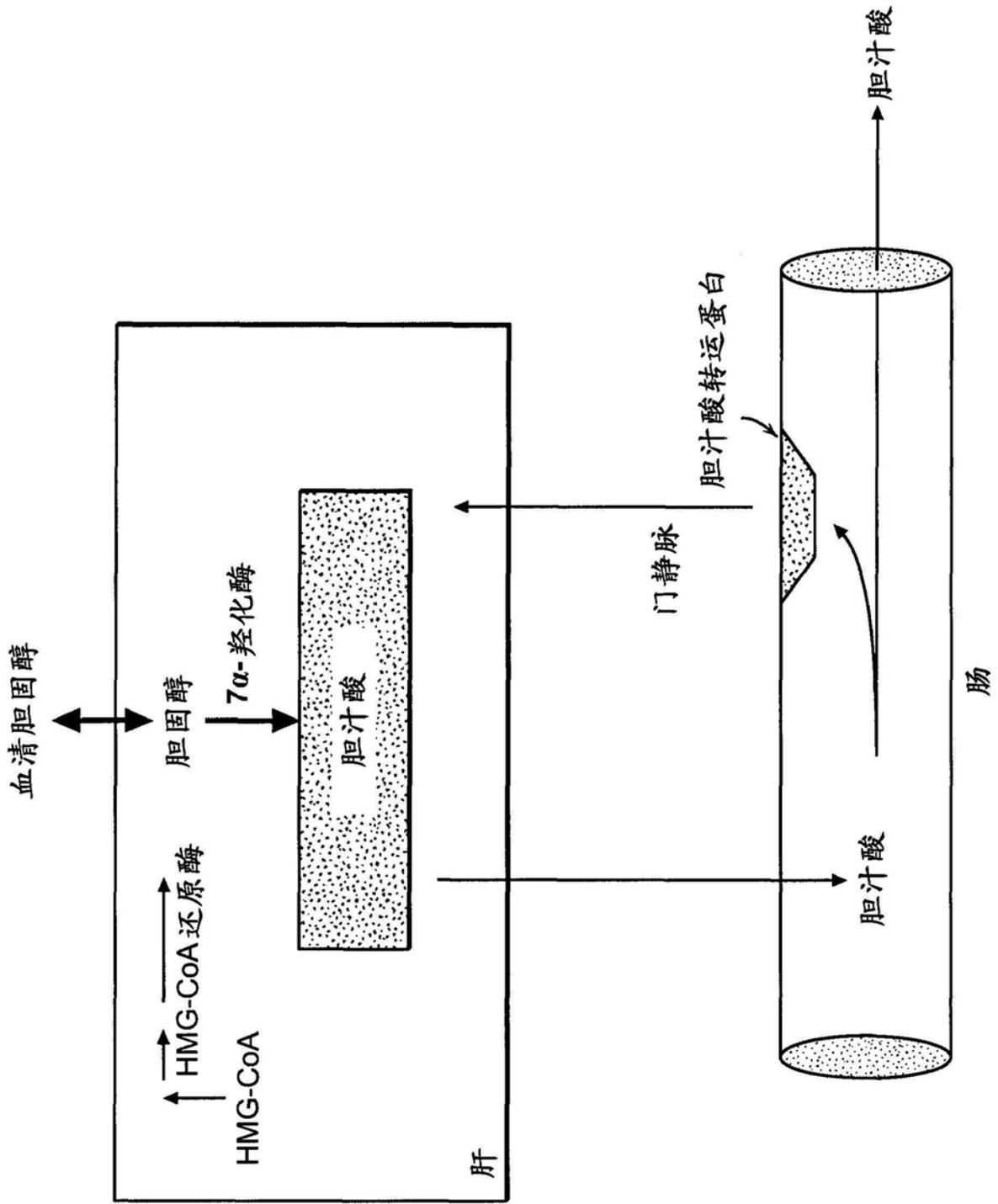


图1

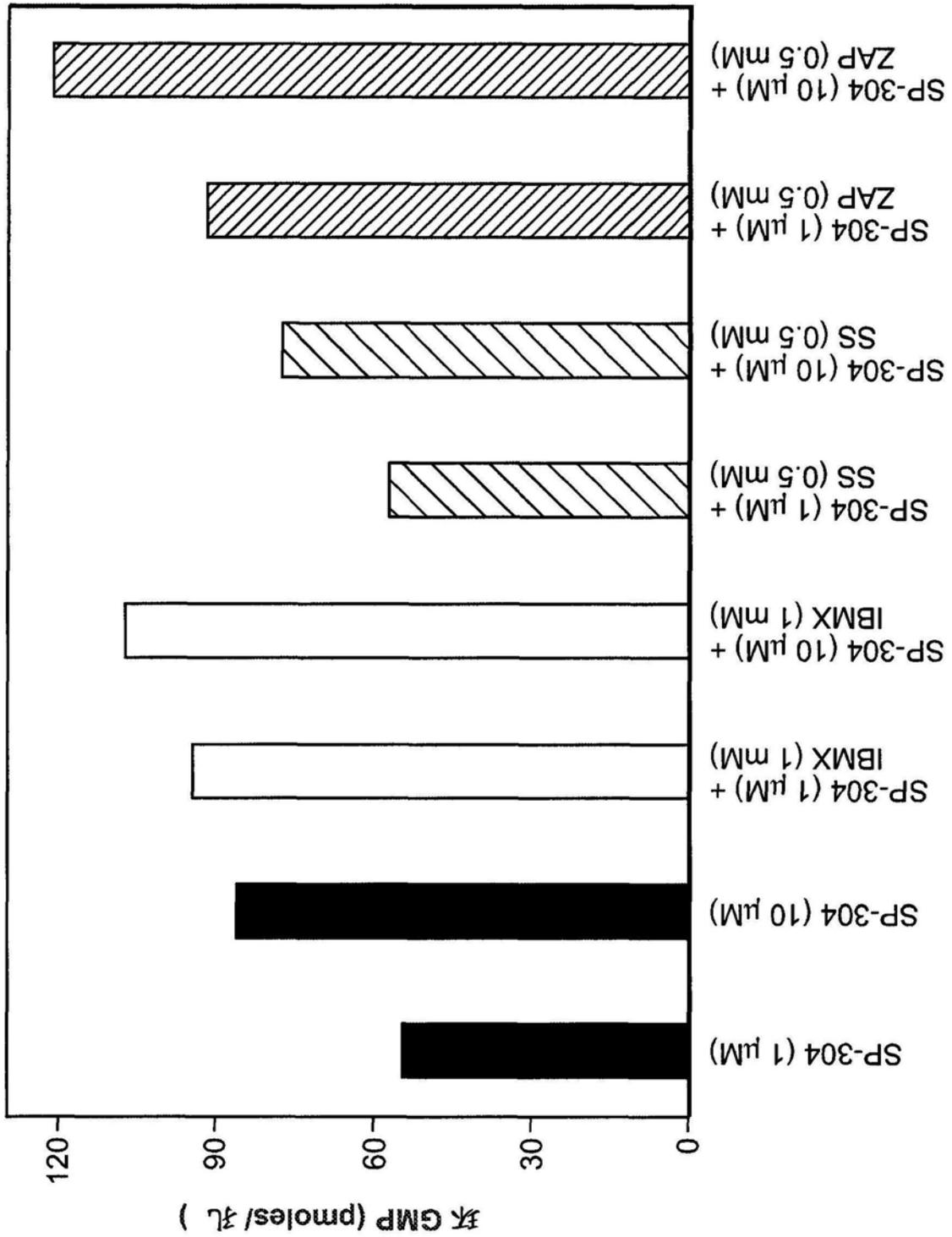


图2

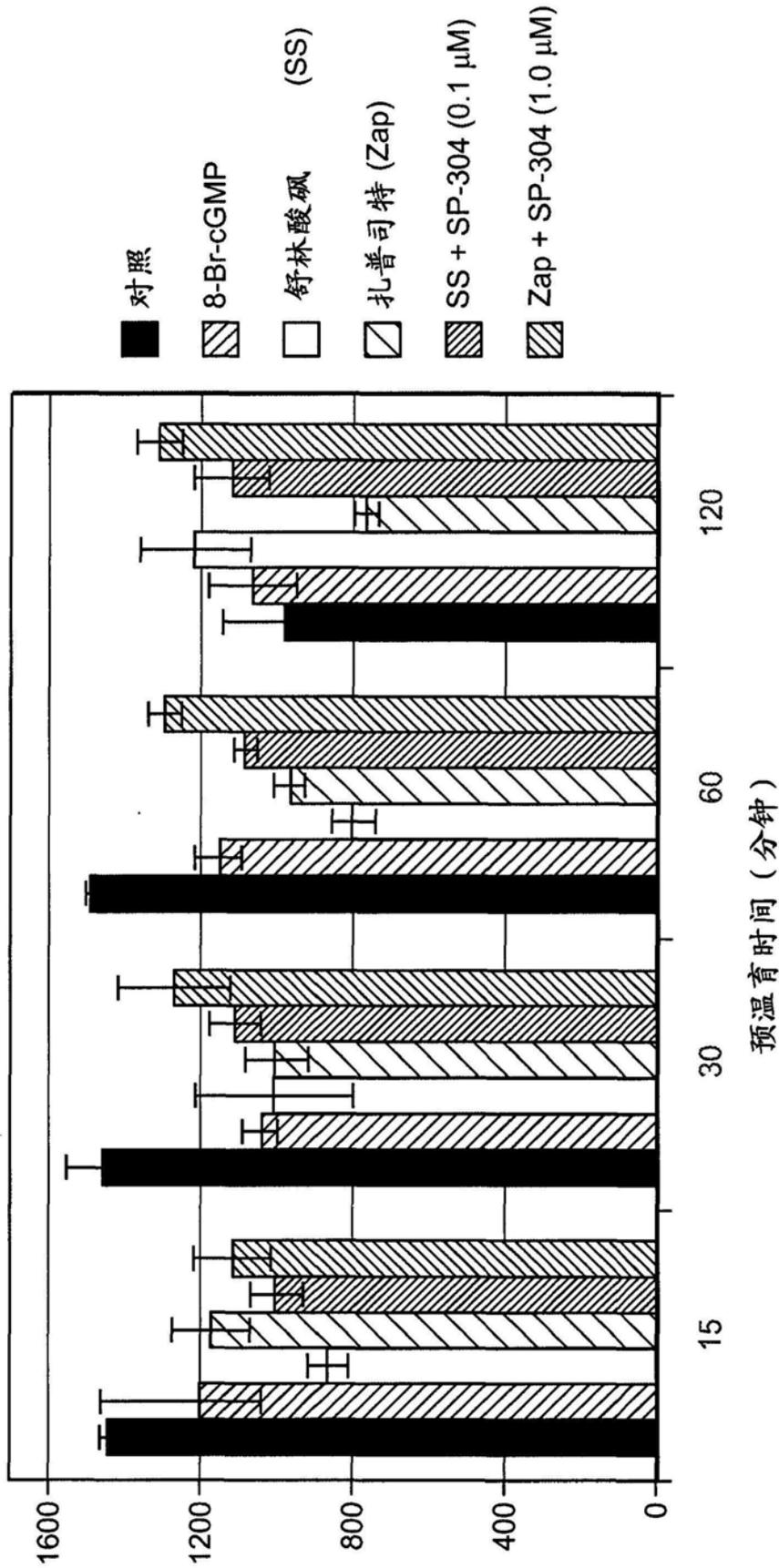


图3

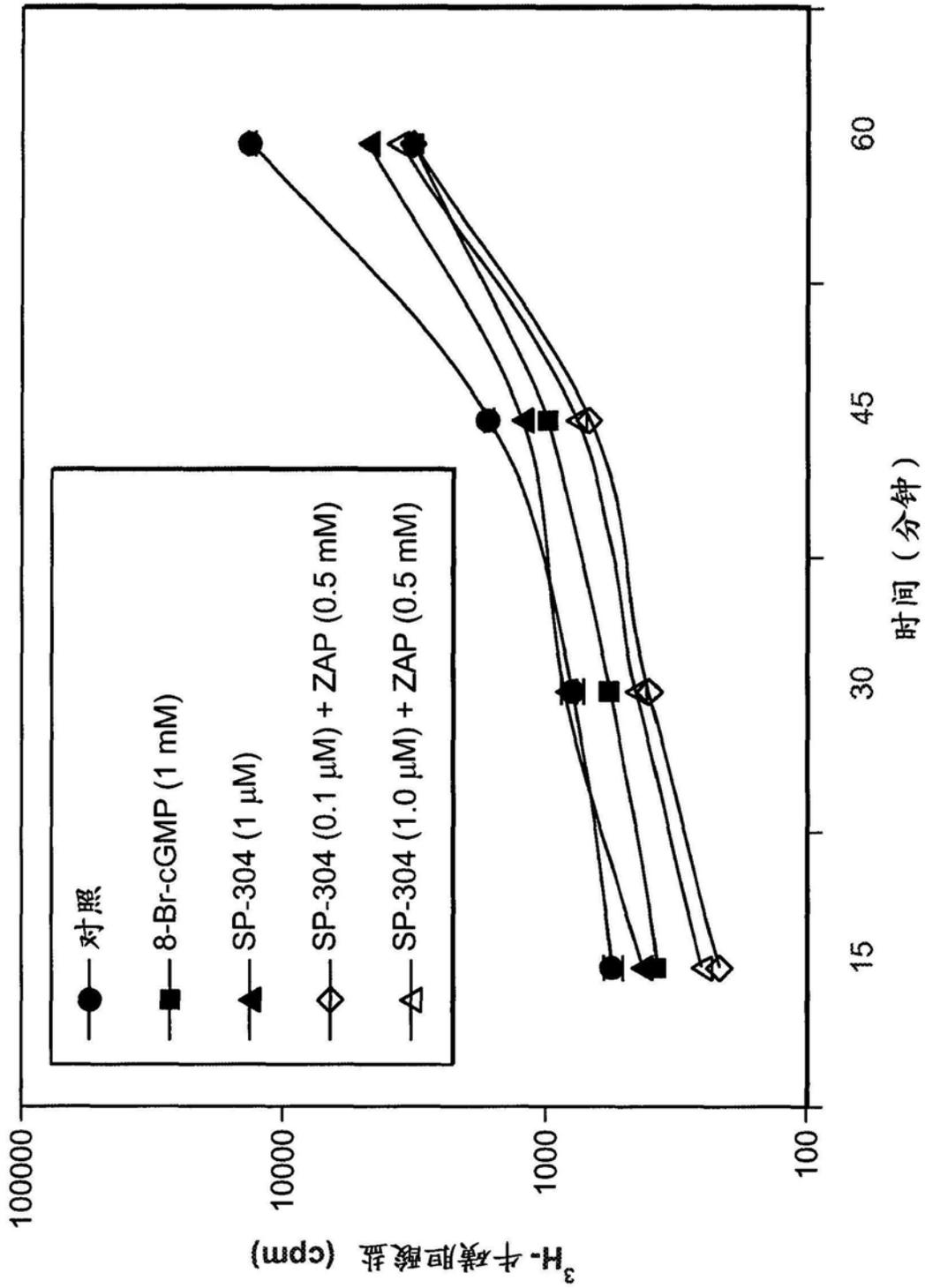


图4

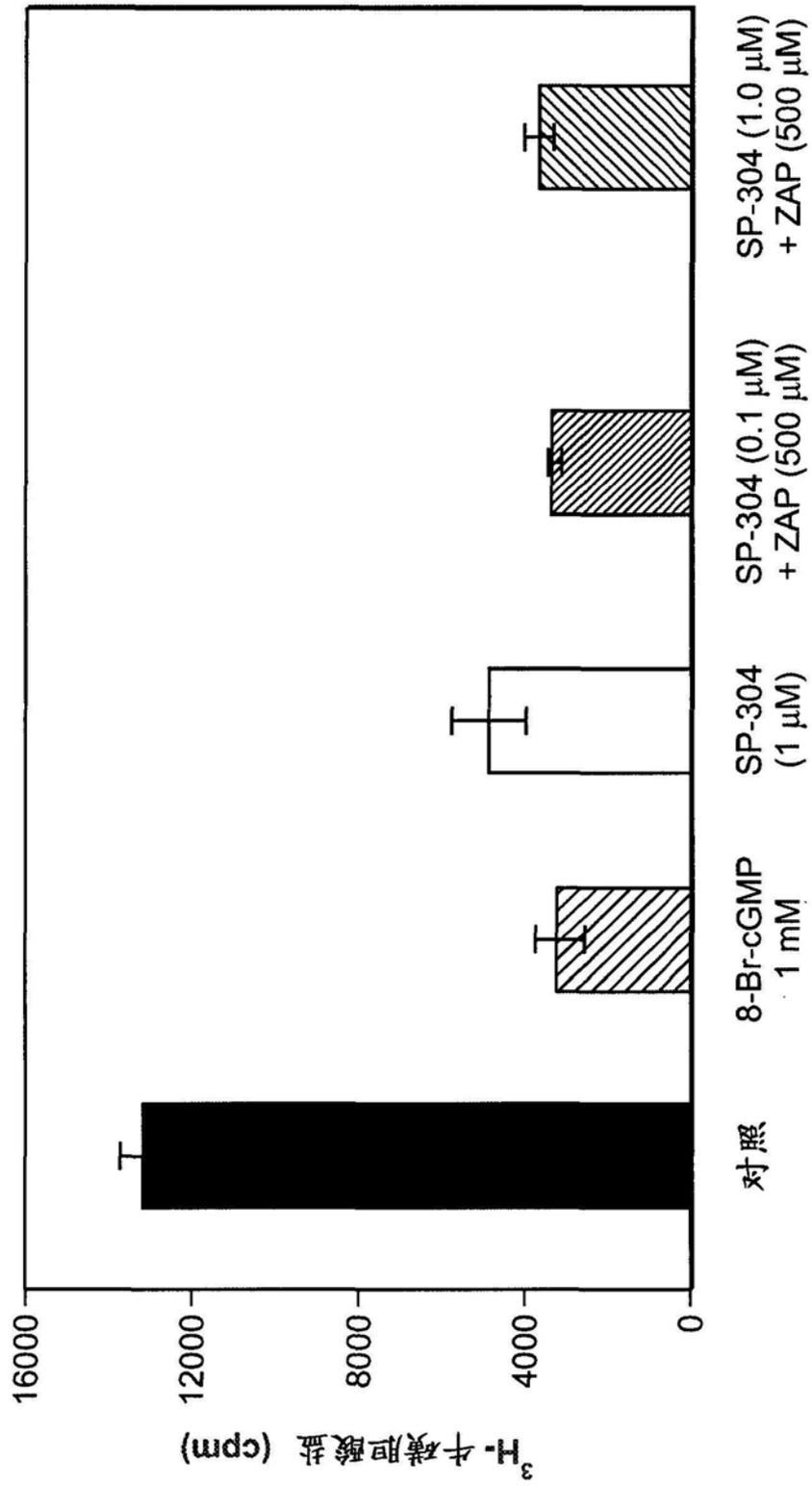


图5

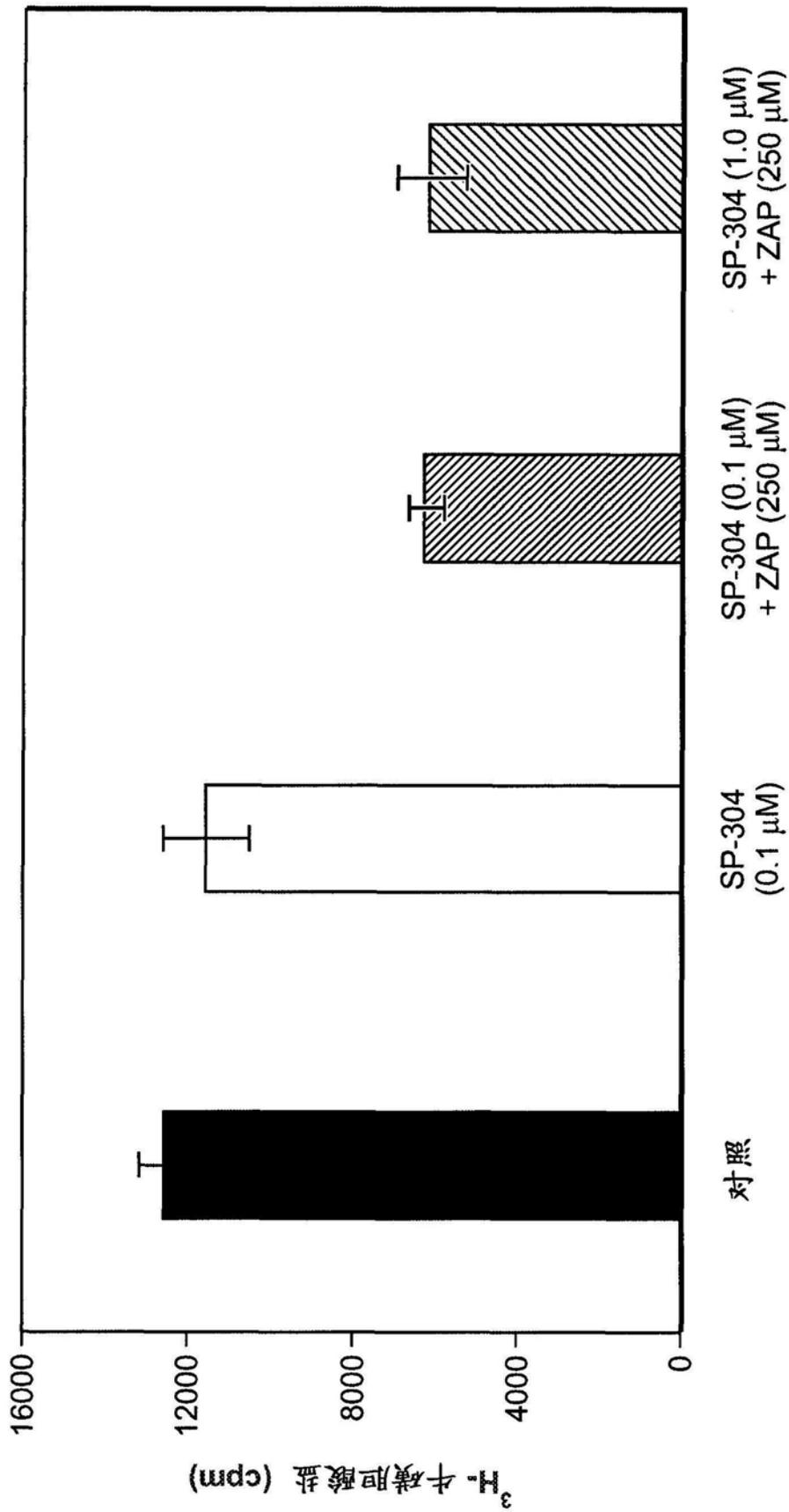


图6