



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101835483 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 26

(21) 申请号 200880111306. 7

A61P 9/10 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 08. 08

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

W0 2006029982 A2, 2006. 03. 23,

A1258/2007 2007. 08. 10 AT

审查员 吴希哲

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AT2008/000281 2008. 08. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02009/021254 EN 2009. 02. 19

(73) 专利权人 阿费里斯股份公司

地址 奥地利维也纳

(72) 发明人 西尔维亚·布伦纳 佩特拉·吕尔斯

弗兰克·马特纳 沃尔特·施米特

巴巴拉·威特曼

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51) Int. Cl.

A61K 38/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 34 页

序列表 83 页 附图 25 页

(54) 发明名称

动脉粥样硬化的治疗

(57) 摘要

本发明涉及化合物用于生产药物的用途, 所述药物用于预防和 / 或治疗动脉粥样硬化、动脉粥样硬化风险疾病和动脉粥样硬化后遗症。

1. 由氨基酸序列 FGPAHV X₁₁IDWLQSLX₇ 组成的化合物用于制备预防和 / 或治疗动脉粥样硬化、动脉粥样硬化风险疾病和动脉粥样硬化后遗症的药物的用途, 其中 X₁₁ 选自 F 和 Y 组成的组, 并且 X₇ 是 S 或 N, 所述化合物不是或不包含胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 的 16- 聚体多肽片段或 CETP- 表位, 所述化合物具有结合对天然 CETP 糖蛋白是特异性的抗体的能力, 其中所述氨基酸序列是 FGPAHV FIDWLQSLS 或 FGPAHVYIDWLQSLS 或 FGPAHV FIDWLQSLN。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其特征在于所述化合物与药学可接受的载体偶联。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于所述化合物与 KLH(匙孔血蓝蛋白) 偶联。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的用途, 其特征在于将所述化合物配制用于静脉内、皮下或肌肉施用。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的用途, 其特征在于将所述化合物与佐剂一起配制。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的用途, 其特征在于将所述化合物与氢氧化铝一起配制。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的用途, 其特征在于以 0.1ng-10mg 的量含有所述化合物。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的用途, 其特征在于以 10ng-1mg 的量含有所述化合物。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的用途, 其特征在于以 100ng-10 μ g 的量含有所述化合物。

10. 由选自下组的至少一氨基酸序列组成的肽: FGPAHV FIDWLQSLS 或 FGPAHVYIDWLQSLS 或 FGPAHV FIDWLQSLN。

11. 包含至少一种根据权利要求 10 的肽的药物配制剂。

12. 根据权利要求 11 的配制剂, 其特征在于所述肽与可药用的载体偶联。

13. 根据权利要求 12 的配制剂, 其特征在于所述肽与 KLH(匙孔血蓝蛋白) 偶联。

动脉粥样硬化的治疗

[0001] 本发明涉及动脉粥样硬化、动脉粥样硬化风险疾病 (atherosclerosis riskdisease) 和动脉粥样硬化后遗症的预防和治疗。

[0002] 动脉粥样硬化性后遗症, 如外周动脉闭塞疾病 (peripheral arterialocclusion disease)、冠心病以及中风性脑发作 (apoplectic cerebral insultus), 仍属于美国、欧洲、和亚洲的大部分地区死亡的主要原因。动脉粥样硬化的发展被认为是动脉血管壁的慢性进行性炎症, 其特征生长因子、细胞因子和细胞相互作用的复杂相互作用。根据“对损伤进行应答”的假设, 内皮的“损伤”构成了疾病的最初事件, 其导致引起一连串细胞相互作用的内皮机能障碍, 最终形成动脉粥样硬化性病变。作为推进这种“损伤”的风险因素, 提及了与动脉粥样硬化在统计学上显著关联的外源和内源的影响。例如, 提高的和经修饰的 LDL、Lp(a)、高动脉压 (arterial hypertension)、糖尿病 (Diabetesmellitus) 和高高半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinaemia) 属于这些内皮损伤因素中最重要的因素。由于内皮不构成刚性的屏障, 而是构成极为动态的屏障, 所以在内皮机能障碍过程中, 除了脂蛋白的渗透性增加之外, 还发生多种分子变化, 这些分子变化对单核细胞、T 淋巴细胞和内皮细胞的相互作用具有决定性的影响。通过类型为 E、L 和 P 选择蛋白、整合蛋白、ICMA-1、VCAM-1 和血小板-内皮-细胞粘附分子-1 内皮粘附分子的表达, 产生单核细胞和 T 淋巴细胞在内腔侧的粘附。白细胞在内皮上后续的迁移是通过 MCP-1、白介素-8、PDGF、M-CSF 和骨桥蛋白介导的。经由所谓的清除受体 (scavenger receptor), 内膜中存在的巨噬细胞和单核细胞能够吸收透入的 LDL 颗粒并将它们作为胞质中的胆固醇酯泡保留。以这种方式形成的泡沫细胞主要在血管内膜区内的组中积累并形成在童年已经出现的“脂纹”病变 (lesion)。LDL 是低密度的脂蛋白并且是通过脂肪分解酶的分解代谢作用从富含甘油三酯的 VLDL 颗粒形成的。除了它们对中膜的内皮细胞和平滑肌细胞的损害性之外, LDL 还对单核细胞具有趋化作用, 并且能够借由基因扩增增加内皮细胞的 MCSF 和 MCP-1 的表达。与 LDL 相反, HDL 能够通过载脂蛋白 E 的介导从荷载的巨噬细胞摄取胆固醇酯, 在所谓的 HDLc 复合物的形成下。通过 SR-B1 受体的相互作用, 这些荷载胆固醇酯的颗粒能够与肝细胞或与肾上腺皮质的细胞结合并递送胆固醇分别用于胆汁酸和类固醇的产生。将这种机制称为逆向胆固醇转运并阐明了 HDL 的保护性功能。活化的巨噬细胞能够经由 HLA-DR 呈递抗原并由此活化 CD4 和 CD8 淋巴细胞, 所述 CD4 和 CD8 淋巴细胞继而被刺激分泌细胞因子, 如 IFN- γ 和 TNF- α , 另外还促成增加炎症反应。在更进一步的疾病阶段中, 中膜的平滑肌细胞开始生长进入已经因炎症而发生了变化的内膜区。由此, 在这个阶段形成中间病变 (intermediary lesion)。从中间病变开始, 进行性和并发的病变将随着时间发展, 其在形态学上的特征为坏死核心、细胞碎屑和在内腔侧富含胶原的纤维蛋白性帽 (fibrinous cap rich in collagen)。如果细胞数和脂类化合物 (lipoids) 的部分连续增加, 那么会在内皮中产生撕裂, 并且会暴露带有血栓特性的表面。由于在这些撕裂处的血小板的粘附和活化, 会释放含有细胞因子、生长因子和凝血酶的颗粒。巨噬细胞的蛋白水解酶负责削弱 (thin) 纤维蛋白性帽, 最终其会导致连续凝血作用的血小板 (plaques with consecutive thrombosis) 的破裂和血管的狭窄以及末端血管的急性缺血。

[0003] 多种风险因素负责动脉粥样硬化病变的形成。高脂蛋白血症、高动脉压和烟碱的滥用在这方面特别重要。一种涉及总胆固醇和 LDL 胆固醇过度增加的疾病是家族性高胆固醇血症 (FH)。其属于最常见的单基因遗传代谢病。中度杂合形式以 1 : 5000 的频率出现, 纯合形式为 1 : 1 百万, 显然更罕见。家族性高胆固醇血症的原因是 19 号染色体短臂上 LDL 受体基因中的突变。这些突变可以是缺失、插入或点突变。家族性高胆固醇血症中脂蛋白的特征性现象 (finding) 是总胆固醇和 LDL 胆固醇的增加, 大多数情况下甘油三酯和 VLDL 浓度正常。HDL 通常下降。在表型上, 存在 IIAa- 高脂蛋白血症类型。与正常水平相比, 在杂合形式中, 总胆固醇增加 2 到 3 倍, 在纯合形式中其增加 5 到 6 倍。在临床上家族性高胆固醇血症本身通过早期冠状动脉硬化显现。作为一种规律, 在杂合的男性中, 冠心病 (CHD) 的第一症状出现在他们的年龄为三十至四十岁之间, 在女性中平均晚 10 年。50% 患病男性在他们 50 岁之前死于他们的冠状动脉硬化的后果。除了大幅升高的 LDL 水平, 降低的 HDL 浓度也是动脉粥样硬化的快速发展的原因。动脉粥样硬化性变化也可能在心外血管如主动脉、颈动脉和外周动脉上逐渐显现。对于该疾病的纯合形式, 冠状动脉硬化早在儿童期已经逐渐形成。第一次心肌梗死通常在十岁之前发生, 并且在大多数情况下患病的人在 20 岁之前死亡。黄瘤的发展是血清胆固醇水平和疾病持续时间的函数。约 75% 超过 20 岁的患病杂合个体展现出腱黄瘤。几乎 100% 的纯合个体具有皮肤和腱黄瘤。脂质沉积也可发生在眼睑上和角膜内 (黄色斑 (xanthelasmas); 脂性弓 (Arcuslipoides))。然而, 这些不是高胆固醇血症的特异性病征, 因为它们在正常胆固醇水平时也存在。另外, 与 FH 一起, 频繁发生急性关节炎和腱鞘炎 (tendosynovitis)。各脂蛋白在大小和密度方面不同, 因为它们含有大小不同的脂质和蛋白质部分, 即所谓的脱辅基蛋白。密度随着蛋白质部分的增加和脂质部分的降低而增加。由于它们的密度不同, 可以通过超速离心将它们分成不同的级分。这是将脂蛋白归类到它们的下列主要群组的基础: 乳糜微粒、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、脂蛋白 (a) (Lp(a))。致动脉粥样硬化可能性高的脂蛋白中主要为 LDL、Lp(a) 和 VLDL。LDL 的密度约为 $d = 1.006-1.063\text{g/ml}$ 。核心由酯化的胆固醇分子形成。这种高疏水性核心被磷脂外膜、非酯化胆固醇和一个单独的 Apo B100 分子包围。另外, 脱辅基蛋白 E 存在于 LDL 颗粒的表面。LDL 的功能在于将胆固醇转运至外周组织 (由脱辅基蛋白 B-100 介导), 在那里胆固醇经由 LDL 受体被摄取进入细胞。在广泛的流行病学研究中, 能够证明血清胆固醇水平和冠心病发生之间的正关联性。高于 160mg/dl 的 LDL 胆固醇水平构成高心血管风险。除了 LDL 胆固醇水平, 保护血管的 HDL 胆固醇的水平在评估心血管疾病的风险概况时也发挥重要作用。低于 35mg/dl 的水平与提高的风险有关。VLDL 是具有低密度 ($d = 0.94-1.006\text{g/ml}$) 和高甘油三酯份额的脂蛋白。大体上, VLDL 含有脱辅基蛋白 C 和小部分的脱辅基蛋白 B-100 和 E。与乳糜微粒不同, VLDL 不是由食物脂质组成的, 而是在肝脏中自内源形成的甘油三酯合成并分泌到循环中的。对于乳糜微粒, 甘油三酯通过脱辅基蛋白 C-II 激活的脂蛋白-脂肪酶水解, 并将游离脂肪酸供应给肌肉和脂肪组织。将剩余的富含胆固醇的 VLDL 残余物称为中密度脂蛋白, 原因是它们的密度较高。脂蛋白 (a) (Lp(a)) 具有 $1.05-1.12\text{g/ml}$ 的密度并且在其组成上类似于 LDL。除了脱辅基蛋白 B-100, 其蛋白质部分由脱辅基蛋白 (a) 组成, 脱辅基蛋白 (a) 是 Lp(a) 的特征。迄今为止, 对于 Lp(a) 的生理学和功能知之甚少。由于脱辅基脂蛋白 (a) 分子与纤溶酶原具有高序列同源性, 所以设想 Lp(a) 即促进动脉粥样斑

块上血栓的形成又具有致动脉粥样硬化效果。Lp(a) 与脱辅基蛋白 B 一起存在于动脉粥样硬化损伤中。回顾性研究已经显示了增加的 Lp(a) 和 CHD 之间的关联。同样,许多前瞻性研究的后续分析已经显示 Lp(a) 是 CHD 发生的独立风险因素。15-35mg/dl 的水平被认为是正常的。迄今为止,能够通过饮食或通过药物来影响 Lp(a)。因此,将治疗手段限制在减少进一步的风险因素。具体而言,LDL 胆固醇的减少似乎使 Lp(a) 的心血管风险降低。另外,在动脉粥样硬化的发病机理中,凝固因子也有可观的病理学重要性。流行病学的发现提示了血浆中血纤维蛋白原浓度和冠心病(并且主要是心肌梗死)的发展之间的关联。在此背景下,提高的血纤维蛋白原水平(> 300mg/dl) 证明是心血管疾病的独立指示物和风险因素。而高浓度的组织纤溶酶原激活物抑制剂 tPA-I 也与 CHD 的发生有关。高甘油三酯血症和冠状血管风险之间的关系在各种情况下不同,其依赖于血脂升高的原因。尽管存在对是否将甘油三酯认作独立风险因素的讨论,但是毋庸置疑的是它们在冠心病的发病机理中起重要作用。在展现出高 LDL 胆固醇和高甘油三酯水平的患者中所述疾病的发病率最高。

[0004] 胆固醇酯转移蛋白(CETP) 是稳定的血浆糖蛋白,其负责将中性脂质和磷脂在脂蛋白之间转移并且其下调 HDL 的血浆浓度。已经提出对 CETP 脂质转移活性的抑制是用于增加 HDL 血浆水平的治疗方法。有多种理由提示血浆中 CETP 活性的降低应该导致 HDL 水平的增加。由此,CETP 通过将胆固醇酯从 HDL 转移至 LDL 和 VLDL 来降低 HDL 浓度。在使用兔和仓鼠的动物实验中,使用抗 CETP 单克隆抗体、反义寡核苷酸或 CETP 抑制剂对 CETP 的瞬时抑制导致了 HDL 水平的增加。使用反义寡核苷酸的持续 CETP 抑制使 HDL 水平增加,并由此导致动脉粥样硬化的兔动物模型中动脉粥样硬化损伤的减少。

[0005] 文献中记载了几种 CETP 抑制剂,其中的一些处于临床试验中(例如 Anacetrapib(Krishna R., Lancet 370(9603)(2007):1907-14) 和 Torcetrapib(Sikorski, J.A., J. Med. Chem. 49(1)(2006):1-22))。

[0006] 在 US 5,512,548 和 WO 93/011782 中,描述了能够抑制 CETP(其催化胆固醇酯从 HDL 向 VLDL 和 LDL 的转移)的多肽及其类似物,并因此若向患者施用则具有抗动脉粥样硬化活性。根据这些文献,这样的 CETP 多肽抑制剂源自多种来源的载脂蛋白 C-I,其中特别是已经将直到氨基酸 36 的 N-末端片段鉴定为 CETP 抑制剂。

[0007] 在 US 5,880,095A 中,也公开了 CETP 结合肽,其能够抑制个体中 CETP 的活性。所述 CETP 抑制性蛋白包含猪载脂蛋白 C-III 的 N 末端片段。

[0008] 在 US 2006/0276400 和 WO 96/034888 中公开了源自 CETP 并包含 T 细胞和/或 B 细胞表位的肽。这些肽能够在体内诱导 CETP 特异性抗体的形成。

[0009] 在 US 2004/0087481 和 US 6,410,022B1 中,公开了由于诱导 CETP 特异性免疫应答而能够用于治疗 and 预防心血管疾病如动脉粥样硬化的肽。这些肽包含不是源自 CETP 的 T 辅助细胞表位,和至少一个来自 CETP 并且可以是直接源自 CETP 的 B 细胞表位。有利的是 T 辅助细胞表位源自破伤风类毒素并且与至少一个 CETP 的 B 细胞表位共价连接。通过使用对于生物体是外源的 T 辅助细胞表位,有可能在个体体内诱导抗体,所述抗体针对由至少一个 CETP-B 细胞表位组成的肽部分。

[0010] 在 Mao D 等(Vaccine 24(2006):4942-4950)中,描述了包含编码 CETP 的 B 细胞表位的核酸分子的质粒作为疫苗的用途。

[0011] 在 WO 2006/029982 中,描述了将用于制造药物的 CETP 模拟表位,所述药物用于治

疗或预防动脉粥样硬化。

[0012] 最近,已经提出了有关 CETP 的疫苗方法。由此,例如,已经用含有负责胆固醇-酯转移的那种 CETP 肽作为抗原的疫苗处理过兔。免疫的兔具有降低的 CETP 活性和改变的脂蛋白水平,其中 HDL 值升高且 LDL 值降低。此外,处理过的动脉粥样硬化模型试验动物还显示出与对照动物相比减少的动脉粥样硬化损伤。

[0013] 公布了 II 期临床研究的结果,该研究是由美国生物技术公司 Avant 使用疫苗 CETi-1 进行的 (BioCentury Extra For Wednesday, 2003 年 10 月 22 日)。在此 II 期研究中,正如之前的 I 期研究一样,其证明了非常好安全概况且没有任何有问题的副作用,允许得到这样的结论,即预期基本上没有来自抗 CETP 接种方法的副作用。然而,关于效力,Avant 疫苗是令人失望的,因为它没有产生显著优于通过安慰剂处理获得的 HDL 水平的提高的 HDL 水平。

[0014] CETi-1 疫苗的问题是它使用内源抗原。人免疫系统相对于内源结构是耐受的,因为对于大多数内源分子,除了 CETP 之外,没有形成自身抗体是致命的。因此, CETi-1 疫苗的目的是破坏内源耐受性,显然它尚未达到足够的程度。

[0015] 如此,本发明的目的是提供用于抗 CETP 疫苗的抗原,所述抗原经选择从而使免疫系统将它们认作外来的并因此不需要破坏自体耐受。这些抗原可以用于预防和/或治疗动脉粥样硬化、动脉粥样硬化风险疾病和动脉粥样硬化后遗症。

[0016] 因此本发明涉及如下化合物用于生产药物的用途,所述药物用于预防和/或治疗动脉粥样硬化、动脉粥样硬化风险疾病和动脉粥样硬化后遗症,所述化合物包含氨基酸序列 $(Z_1)_n X_1 X_2 X_3 X_4 (Z_2)_m$,

[0017] 其中

[0018] Z_1 是除 C 之外的氨基酸残基,

[0019] X_1 是选自由 D、A、R、E、S、N、T 和 G 组成的组的氨基酸残基,

[0020] X_2 是选自由 F、A、W、R、S、L、Q、V 和 M 组成的组的氨基酸残基,

[0021] X_3 是选自由 L、A、S、W、E、R、I 和 H 组成的组的氨基酸残基,

[0022] X_4 是选自由 Q、A、H、D、K、R、S 和 E 组成的组的氨基酸残基,

[0023] Z_2 是除 C 之外的氨基酸残基,

[0024] n 是 0-10 的整数,优选 0-9,

[0025] m 是 0-3 的整数,

[0026] 其不是,或不包含,胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 的 4-16 聚多肽片段或 CETP 表位,所述化合物对天然 CETP 糖蛋白特异性抗体具有结合能力,

[0027] 或

[0028] 包含选自下组的氨基酸序列: SYHATFL、TMAFPLN、HYHGAFL、EHHDI FL、TGLSVFL、WMPSLFY、SMPWWFF、TMPLLFW、DTWPGLE、SMPPIFY、MPLWWWD、SMPNLFY、RMPPIFY、NPFEVFL、TLPNWFW、SMPLTFY、SPHPHFL、NFMSIGL、SQFLASL、WSWPGLN、IAWPGLD、SKFMDTL、SMPMVFY、YEWVGLM、KGFLDHL、HQSDDKMPWWFF、YVWQDPSFTTFF、YVWQDPSFTTFF、LPQTHPLHLLD、GPVSIYADTDFL、DSNDTLTLAAFL、NGSPALSHMLFL、TDYDPMWWFFGY、IFPLDSQWQTFW、NESMPDLFYQPS、DWGDKYFSSFWN、VSAYNNV 和 WPLHLWQ。

[0029] 本发明提供用于这些目的 CETP 模拟表位。这些模拟表位能够诱导抗体,所述抗

体能够抑制 CETP 酶活性。根据本发明的 CETP 模拟表位优选是其氨基酸序列与 CETP 的或 CETP 片段的氨基酸序列不同的抗原性多肽。在这个方面,本发明的模拟表位可以包含一种或多种非天然氨基酸(即不出自 20 种“经典”氨基酸)或它们可以完全由这样的非天然氨基酸组成。另外,本发明的诱导抗 CETP 抗体的抗原可以由 D-氨基酸或 L-氨基酸或 DL-氨基酸的组合组成,并且任选地它们可以通过进一步的修饰、闭合成环或衍生化而改变。合适的抗 CETP 抗体诱导抗原可以自可商购的肽文库提供。优选地,这些肽的长度为至少 4 个氨基酸残基,特别是至少 7 个氨基酸残基,并有优选的长度可以长达 16 个,优选长达 14 或 20 个氨基酸(例如 5-16 个氨基酸残基)。然而,根据本发明,更长的肽也可以非常好地用作抗 CETP 抗体诱导抗原。此外,本发明的模拟表位也可以是多肽的部分,并因此在它们的 N 末端和 / 或 C 末端包含至少一个另外的氨基酸残基。

[0030] 本发明的模拟表位能够结合抗体,所述抗体可以通过向哺乳动物施用与 KLH 或其它载体偶联的 C-FGPEHLLVDFLQSL(S CETP 蛋白的 16 个 C-末端氨基酸)来获得。一旦向哺乳动物施用,所述模拟表位能够诱导相应的免疫应答,从而在所述哺乳动物中产生针对 CETP 的抗体。

[0031] 本发明的 CETP 模拟表位(即抗 CETP 抗体诱导抗原)能够通过多种方法鉴定和制备,包括噬菌体文库或肽文库。例如,它们能够依靠组合化学或依靠用于最多变结构的高通量筛选技术(Display :A Laboratory Manual by Carlos F. Barbas(编辑),等;Willats WG Phage display :practicalities and prospects. Plant Mol. Biol. 2002 ;50(6) :837-54)来产生和鉴定。

[0032] 另外,根据本发明也可以采用基于核酸(“适配体”)的抗 CETP 抗体诱导抗原,并且这些也可以用最多变(寡核苷酸)文库找到(例如具有 2-180 个核酸残基)(例如 Burgstaller 等, Curr. Opin. Drug Discov. Dev. 5(5) (2002), 690-700 ;Famulok 等, Acc. Chem. Res. 33(2000), 591-599 ;Mayer 等, PNAS 98(2001), 4961-4965, 等)。在基于核酸的抗 CETP 抗体诱导抗原中,核酸主链可以由例如天然磷酸二酯化合物提供,或者也可以由硫代磷酸酯或组合或化学变型(例如如 PNA)提供,其中作为碱基,根据本发明主要可以采用 U、T、A、C、G、H 和 mC。根据本发明可以使用的核苷酸的 2' -残基优选为 H、OH、F、Cl、NH₂、O-甲基、O-乙基、O-丙基或 O-丁基,其中所述核酸也可以不同地修饰,即例如用保护基团修饰,如它们通常在寡核苷酸合成中所采用的。由此,基于适配体的抗 CETP 抗体诱导抗原也是本发明范围内优选的抗 CETP 抗体诱导抗原。

[0033] 根据本发明,术语“模拟表位”指具有如下构象的分子,所述构象与所述分子是其模拟物的表位具有等同的拓扑学。所述模拟表位结合与期望的抗原免疫特异性结合的抗体的相同的抗原结合区。所述模拟表位将引发宿主中的免疫应答,所述宿主对该模拟表位是其模拟物的抗原是反应性的。所述模拟表位也可以在体外抑制测定法(例如 ELISA 抑制测定法)中发挥该模拟表位是其模拟物的表位的竞争者的功能,所述测定法涉及所述表位和结合所述表位的抗体。然而,在体外抑制测定法中,本发明的模拟表位可以不必要防止其所模拟的表位的结合或与其所模拟的表位的结合竞争,尽管其在向哺乳动物施用能够诱导特异性免疫应答。

[0034] 如用于本文,术语“表位”指由特定抗体分子识别的抗原的免疫原性区。概括而言,抗原会具有一个或多个表位,每个表位能够结合识别特定表位的抗体。

[0035] 本发明中记载的氨基酸残基的缩写遵循 IUPAC 的建议：

[0036]

氨基酸	3- 字母代码	1- 字母代码
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天冬酰胺	Asn	N
天冬氨酸	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C
谷氨酸	Glu	E
谷氨酰胺	Gln	Q
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
甲硫氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
丝氨酸	Ser	S

[0037]

氨基酸	3- 字母代码	1- 字母代码
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V

[0038] 本发明的模拟表位能够或者作为分离的肽或者作为另一肽或多肽的一部分通过本领域熟知的化学合成方法合成产生。或者,所述肽模拟表位能够在产生该肽模拟表位的微生物中产生,然后将所述肽模拟表位分离并且若需要则进一步纯化。所述肽模拟表位能够在微生物诸如细菌、酵母或真菌中,在真核细胞诸如哺乳动物细胞或昆虫细胞中,或在重组病毒载体诸如腺病毒、痘病毒、疱疹病毒、Simliki 森林病毒、杆状病毒、噬菌体、辛德比斯病毒(sindbis virus)或仙台病毒中产生。用于产生肽模拟表位的合适细菌包括大肠杆菌、枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)或任何其他能够表达肽诸如所述肽模拟表位的细菌。用于表达肽模拟表位的合适酵母类型包括酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、假丝酵母(*Candida*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)或任何其他能够表达肽的酵母。相应的方法是本领域熟知的。用于分离和纯化重组产生的肽的方法也是本领域熟知的并且包括例如凝胶过滤、亲和层析、离子交换层析等。

[0039] 为了促进肽模拟表位的分离,可以制备融合多肽,其中将所述肽模拟表位翻译融合(共价连接)至异源多肽,该异源多肽使得能够进行亲和层析。典型的异源多肽是 His 标记(例如 His₆;6 个组氨酸残基)、GST 标记(谷胱甘肽 S 转移酶)等。融合蛋白不仅促进对模拟表位的纯化,还能防止模拟表位多肽在纯化过程中被降解。如果希望在纯化之后去除异源多肽,那么所述融合多肽可以在肽模拟表位和所述异源多肽的接合处包含切割位点。切割位点由酶所切割的氨基酸序列组成,所述酶对于该位点的所述氨基酸序列是特异性的(例如蛋白酶)。

[0040] 也可以在本发明的模拟表位的 N 末端和 / 或 C 末端处或附近对其进行修饰,从而在所述位置将半胱氨酸残基结合在那里。在一个优选的实施方案中,使用置于末端(位于肽的 N 末端和 C 末端)的半胱氨酸残基经由二硫键将肽环化。

[0041] 本发明的模拟表位可以用在多种测定法和试剂盒中,特别是在免疫测定法和试剂盒中。因此,特别优选的是所述模拟表位可以是另一肽或多肽(特别是在免疫测定法中作为报道分子使用的酶)的部分。这种报道酶包括例如碱性磷酸酶或辣根过氧化物酶。

[0042] 术语“动脉粥样硬化后遗症”或“动脉粥样硬化的后遗症”是指是动脉粥样硬化的后果的疾病。这些疾病包括外周动脉闭塞性疾病(peripheral arterial occlusive disease)、冠心病和脑中风发作(apoplectic cerebral insultus)等(参见例如 Steinberg D. J. Lipid Res. (2005) 46:179-190; Steinberg D 等 J. Lipid Res (2006) 47:1339-1351)。

[0043] 根据本发明的另一优选实施方案, X₁ 是 D 且 X₄ 是 Q 或 H, 优选 Q。这样的分子优选在其 N 末端包含具有序列 X_a X_b X_c X_d X_e X_f 的另外的氨基酸残基,其中 X_a 是 P、Y、T 或 K, X_b 是除 C 之外的氨基酸残基, X_c 是 H, X_d 是 Y、L、H、V、T、I 或 F, X_e 是 Y、I、P、L、Q、S、R、T、F 或 A 并且 X_f 是 A、W、V、Q、L、S、I、R 或 T。

[0044] 根据本发明的一个优选实施方案, n 是 7, 8 或 9, Z₁ 是除 C 之外的氨基酸残基或选自自由 F、G、F、A、P、W、Y、S、G、D、L、E、K、T、P、I 和 M 组成的组, 优选选自自由 F、G、F、A、P、Y、T、S、G、K 和 D 组成的组, 并且 Z₂ 选自自由 S、L、A、W、L、N、T、I、Y 和 H 组成的组。

[0045] 根据本发明的一个进一步优选的实施方案, X₁ 选自自由 D、A、R、E 和 L 组成的组, X₂ 选自自由 F、A、W、Q 和 R 组成的组, X₃ 选自自由 L、A 和 S 组成的组, 并且 X₄ 选自自由 Q、A 和 H 组成的组。

[0046] 根据本发明的一个优选实施方案, X_1 是 D, X_2 选自由 F、Q 和 W 组成的组, X_3 是 L 或 S 并且 X_4 是 Q 或 H。

[0047] 根据本发明的一个优选实施方案, 所述化合物包含氨基酸序列 $FX_8(F)_oPX_9HX_{10}X_{11}X_{12}DX_2X_3X_4X_5X_6X_7$,

[0048] 其中

[0049] X_8 选自由 G、A、F、Y 和 K 组成的组,

[0050] X_9 选自由 E、Y、A、Q、K 和 S 组成的组,

[0051] X_{10} 选自由 H、V、L、F 和 I 组成的组,

[0052] X_{11} 选自由 L、W、S、I、F 和 Y 组成的组,

[0053] X_{12} 是 V、T、F 或 I,

[0054] X_5 是 S 或 Y,

[0055] X_6 是 L、A 或 I,

[0056] X_7 是 S、N 或 T, 并且

[0057] o 是 0 或 1。

[0058] 本发明的化合物优选包含氨基酸序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$, 其中 X_1 选自由 D、S、N、T 和 G 组成的组、 X_2 是 F, X_3 是 L, X_4 选自由 Q、D、K、R、S 和 E 组成的组, X_5 是 S 或 T, X_6 是 L 并且 X_7 是除 C 之外的氨基酸残基, 优选选自由 S、T、A、M、F 和 W 组成的组。

[0059] 根据本发明的一个优选实施方案, 所述氨基酸序列选自下组: SSLELFL、SFLDTLT、NFLKTL、DFLRTL、AFLDTLV、TFLSSLA、GFLDSLM、SPHPHFL、SNFLKTL、TGFLATL、SDFLRAL、SANPRDFLETFL、RMFPESFLDTLW、TIYDSFLDSLAS、KPYLLKDFLEAL、AMGPYDALDFFL、TWNPIESFLESL、QYQTPLTFLEAL、RHISPATFLEAL、HTDSFLSTFYGD、ADSTFTSFLQTL、GPVSIYADTDFL、DSNDTLTLAAFL、TPTHYYADFSQL、LPGHLIWDLSLHY、LPQTHPLHLLED、IPYHHLVDQLHH、YPYHVQVDVLQN、IPSHHLQDSLQL、EYAHHTSLDLRQ、EPLHFRSDRIQA、ATPSHLIIDRAQ、APKHLYADMSQA、FKPAHVSIDWLQ、MPAHLSDRLRQS、NPKHYSIDRHQA、SPQHLLTTDRAQA、TPFHFAQDSWQW、TPTHYYADFSQLLS、TPTHYYADFSQSLS、GTPTHYYADFSQLL、GTPTHYYADFSQSL、FGTPTHYYADFSQSLS、FGFPTHYYADFSQSLS、LPGHLIWDLSLHY、LPGHLIWDLSLHYL、LPGHLIWDLSLHLS、LPGHLIWDLSLHSL、LPGHLIWDLSLHSLS、GLPGHLIWDLSLHYL、GLPGHLIWDLSLHSL、FGLPGHLIWDLSLHSLS、FGFPGHLIWDLSLHSLS、LPQTHPLHLLED、IPYHHLVDQLHH、IPYHHLVDQLHLS、IPYHHLVDQLHLSL、FGIPYHHLVDQLHHLS、FGFPYHHLVDQLHLSL、YPYHVQVDVLQN、YPYHVQVDVLQNLS、TPYHVQVDVLQSLS、FGYPYHVQVDVLQNLS、FGFPYHVQVDVLQSLS、IPSHHLQDSLQL、IPSHHLQDSLQLLS、IPSHHLQDSLQSL、GIPSHHLQDSLQLL、FGIPSHHLQDSLQLLS、FGFSPHHLQDSLQSL、EYAHHTSLDLRQ、EPLHFRSDRIQA、EPLHFRSDRIQALS、EPLHFRSDRIQSLS、GEPLHFRSDRIQAL、FGEPLHFRSDRIQALS、FGFPLHFRSDRIQSLS、APKHLYADMSQA、APKHLYADMSQALS、APKHLYADMSQSLS、GAPKHLYADMSQAL、FGFPAHLSDRLRQSLS、MPAHLSDRLRQS、MPAHLSDRLRQSL、MPAHLSDRLRQSLS、GMPAHLSDRLRQSL、FGFPAHLSDRLRQSLS、NPKHYSIDRHQA、TPFHFAQDSWQW、TPFHFAQDSWQWLS、TPFHFAQDSWQSLS、GTPFHFAQDSWQWL、FGFPFHFAQDSWQSLS、ACSFAYLYRC、ACFMGDKWVC、ACVLYPKAIC、ACYMGQQFVC、ACTLAYLHWC、ACTLFPVAYC、ACWLFPYAHLC、ACKSINMWLC、ACQTINRWLC、FGFPEHLLVDFLQSLS、FGFPEHLLVDFLQSLS、FPEHLLVDFLQSL、AGFPEHLLVDFLQSLS、FAFPEHLLVDFLQSLS、FGAPEHLLVDFLQSLS、FGFAEHLLVDFLQSLS、FGFPAHLLVDFLQSLS、FGFPEALLVDFLQSLS、

FGFPEHALVDFLQSLs、FGFPEHLAVDFLQSLs、FGFPEHLLADFLQSLs、FGFPEHLLVAFLQSLs、FGFPEHLLVDALQSLs、FGFPEHLLVDFAQSLs、FGFPEHLLVDFLASLs、FGFPEHLLVDFLQALS、FGFPEHLLVDFLQSAS、FGFPEHLLVDFLQSLA、FAFPAHLLVDFLQALA、AAFPALHLLADFLQALA、SPQHLLTTDRAQA、SPQHLLTTDRAQALS、SPQHLLTTDRAQSLs、GSPQHLLTTDRAQAL、FGFPQHLLTTDRAQSLs、FGFPQHLLTTDWAQSLs、FGFPQHLLTTDRLQSLs、FGFPQHLLTTDWLQSLs、ATPSHLIIDRAQ、ATPSHLIIDRAQSLs、FGFPSHLIIDRAQSLs、FGFPSHLIIDWAQSLs、FGFPSHLIIDWLQSLs、FGFPSHLIIDWSQSLs、FATPSHLIIDWLQSLs、FKPAHVSIIDWLQ、FKPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQSLs、AGFPAHVSIIDWLQSLs、FAFPAHVSIIDWLQSLs、FGAPAHVSIIDWLQSLs、FGFAAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSADWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQALS、FGFPAHVSIIDWLQSLA、FAFPAHVSIIDWLQALA、FGFAAHVSIIDWLQSLs、FGFFAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIRWLQSLs、FGFPAHVSIIEWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLNSLs、FGFPAHVSIIDWLHSLs、AGFPAHVSIIDWLQSLs、PGFPAHVSIIDWLQSLs、WGFPAHVSIIDWLQSLs、FAFPAHVSIIDWLQSLs、FSFPAHVSIIDWLQSLs、FYFPAHVSIIDWLQSLs、FDFPAHVSIIDWLQSLs、FGAPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQLLs、FGFPAHVSIIDWLQWLS、FGFPAHVSIIDWLQNLS、FGFPAHVSIIDWLQTLS、FGFPAHVSIIDWLQYLS、FGFPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQSLT、FGFPAHVSIIDWLQSLY、FAFPAHVSIIDWLQALA、FGFPAHVSIIDRAQSLs、FGFPTHVSIIDWLQSLs、FGFPFHVSIIDWLQSLs、FGFPAHISIIDWLQSLs、FGFPAHIIIDWLQSLs、FGFPAHLLTTDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLs、FGFPAHVYIIDWLQSLs、FGFPAHVSLDWLQSLs、FGFPAHVSADWLQSLs、TPTHYADFSQSLs、FGFPAHVSIIDWSQSLs、FGFPAHVSIIDFSQSLs、FGFPSHIIIDWLQSLs、FGFPSHLIIIEWLQSLs、AAFPALHLLADAAQALA、AAFPALHLLADFLQALA、AAFAAHLLADFLQAAA、AAPALHLLVDAAQAAA、FAFPAHVFIIDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQALS、FGFPAHVFIIDWLQSLA、GPAHVFIIDWLQSLs、FPAHVFIIDWLQSLs、PAHVFIIDWLQSLs、FAFPAHVFIIDWLQALA、FGFPEHLFVDFLQSLs、FGFPAHVHIIDWLQSLs、FGFPAHVPIIDWLQSLs、FGFPSHLFIIDWAQSLs、PGFPAHVFIIDWLQLIT、PAHVYIIDWLQSLs、FGFPAHVYIIDWLQ、FGFPAHVFIIDWLQ、DFGFPSHLIIDWLQSLs、DFGFPAHVFIIDWLQSLN、PSHLIIDWLQ、PAHVFIIDWLQ、DFGFPAHVTIIDWLQSLN、DFGFPAHVLIIDWLQSLN、FGFPAHVYIIDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLN 和 FGFPAHVFIIDWLQSLA。

[0060] 特别优选的按照本发明使用的模拟表位是 SANPRDFLETFL、RMFPESFLDTLW、SFLDTLT、NFLKTLs、DFLRTL、TFLSSLA、GFLDSLm、FGFPYHVQVDVLQSLs、FGFPSHLIIDRAQSLs、FKPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQSLs、FGFPQHLLTTDRAQSLs、FGFPTHYADFSQSLs、FGFPGHLIWDLSLHSLs、FGFPYHHLVDQLHSLs、FGFPSHHLQDSLQSLs、FGFPLHFRSDRIQSLs、FGFPKHLIADMSQSLs、FGFPAHLSRDLRQSLs 和 FGFPFHFAQDSWQSLs。

[0061] 特别优选的按照本发明使用的模拟表位是 FGFPSHLIIDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLs 和 FGFPAHVYIIDWLQSLs。

[0062] 进一步优选模拟表位是 FGFPAHVWIDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLN、FGFPAHFSIDWLQSLs、FGFPAHVSFDWLQSLs、FGFPEHVFIDWLQSLs、DFGFPAHVFIIDWLQSLs、DFGFPSHLIIDWLQSLs、DFGFPAHVYIIDWLQSLs、FGFPQHLLFTDWLQSLs 和 FGFPKHLIVDFLQSLs。

[0063] 根据本发明的一个优选实施方案,将所述化合物与可药用的载体偶联,所述可药用的载体优选 KLH(匙孔血蓝蛋白(Keyhole Limpet Hemocyanin))、破伤风类毒素、清蛋白结合蛋白、牛血清清蛋白、Dendrimer(树状分子)(MAP;Biol.Chem.358:581)、肽接头

(或侧翼区)以及 Singh 等, Nat. Biotech. 17(1999), 1075-1081 (特别是该文献表 1 中的那些)和 O' Hagan 等, Nature Reviews, Drug Discovery 2(9) (2003), 727-735 (特别是其中描述的内源免疫加强化合物和递送系统)中描述的佐剂物质,或它们的混合物。在本文语境中,缀合化学(例如经由异基双功能化合物如 GMBS,当然还有其他化合物如“Bioconjugate Techniques”, Greg T. Hermanson 中所述)可以选自本领域技术人员已知的反应。另外,疫苗组合物可以用佐剂配制,优选溶解性差的铝组合物,特别是氢氧化铝。当然,也可以使用如 MF59 磷酸铝、磷酸钙、细胞因子(例如, IL-2、IL-12、GM-CSF)、皂苷(例如, QS21)、MDP 衍生物、CpG 寡聚物(oligo)、LPS、MPL、聚磷腈(polyphosphazenes)、乳剂(例如, 弗氏、SAF)、脂质体、病毒体、免疫刺激复合物(iscoms)、Cochleates、PLG 微粒、泊洛沙姆颗粒(poloxamer particles)、病毒样颗粒、不耐热肠毒素(LT)、霍乱毒素(CT)、突变毒素(例如, LTK63 和 LTR72)、微粒和/或聚合脂质体等佐剂。

[0064] 本发明的化合物优选经由接头与载体或佐剂结合,所述接头选自 NHS-聚(氧化乙烯)(PEO)(例如 NHS-PEO₄-马来酰亚胺)。

[0065] 包含本化合物(模拟表位)和可药用载体的疫苗可以通过任何合适的应用模式(例如 i. d.、i. v.、i. p.、i. m.、鼻内、口服、皮下等)和任何合适的递送装置施用(O' Hagan 等, Nature Reviews, Drug Discovery 2(9), (2003), 727-735)。本发明的化合物优选配制用于静脉内、皮下、皮内或肌肉内施用(参见例如“Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations”, Sarfaraz Niazi, CRC Press Inc, 2004)。

[0066] 通常,疫苗以 0.1ng-10mg, 优选 10ng-1mg, 特别是 100ng-100 μg, 或者, 可选地, 例如 100fmol-10 μmol, 优选地 10pmol-1 μmol, 特别是 100pmol-100nmol 的量含有根据本发明的化合物。通常,疫苗还可以含有辅助物质,例如缓冲液、稳定剂等。

[0067] 本发明的另一个方面涉及由至少一个选自下组的氨基酸序列组成的肽: SYHATFL、TMAFPLN、HYHGAFL、EHHDIFL、SSLELFL、TGLSVFL、WMPSLFY、SMPWWFF、TMPLLFW、DTWPGLE、SMPPIFY、MPLWWWD、SMPNLFY、RMPPIFY、NPFEVFL、TLPNFWF、SMPLTFY、SFLDTLT、NFLKTL、DFLRTL、AFLDTLV、TFLSSLA、GFLDSLML、SPHPHFL、NFMSIGL、SQFLASL、SNFLKTL、TGFLATL、WSWPGLN、IAWPGLD、SKFMDTL、SDFLRAL、SMPMVFY、YEWVGLM、KGFLDHL、SANPRDFLETFL、RMFPESFLDTLW、TIYDSFLDSLAS、HQSDDKMPWWFF、KPYLLKDFLEAL、AMGPYDALDLFL、TWNPIESFLESL、YVWQDPSFTTFF、QYQTPLTFLEAL、RHISPATFLEAL、HTDSFLSTFYGD、YVWQDPSFTTFF、ADSTFTSFLQTL、GPVSIYADTDFL、DSNDTLTLAAFL、NGSPALSHMLFL、TDYDPMWVFFGY、IFPLDSQWQTFW、NESMPDLFYQPS、DWGDKYFSSFWN、VSAYNNV、WPLHLWQ、TPTHYYADFSQL、LPGHLIWDLSLHY、LPQTHPLHLLD、IPYHHLVDQLHH、YPYHVQVDVLQN、IPSHHLQDSLQL、EYAHHTSLDLRQ、EPLHFRSDRIQA、ATPSHLIIDRAQ、APKHLIYADMSQA、FKPAHVSIDWLQ、MPAHLSRDLRQS、NPKHYSIDRHQA、SPQHLLTTDRAQA、TPFHFAQDSWQW、TPTHYYADFSQLLS、TPTHYYADFSQSLS、GTPTHYYADFSQLL、GTPTHYYADFSQSL、FGTPTHYYADFSQSLS、FGFPTHYYADFSQSLS、LPGHLIWDLSLHY、LPGHLIWDLSLHYL、LPGHLIWDLSLHYS、LPGHLIWDLSLHSL、LPGHLIWDLSLHSLS、GLPGHLIWDLSLHYL、GLPGHLIWDLSLHSL、FGLPGHLIWDLSLHSLS、FGFPGHLIWDLSLHSLS、LPQTHPLHLLD、IPYHHLVDQLHH、IPYHHLVDQLHLS、IPYHHLVDQLHSLS、FGIPYHHLVDQLHHLS、FGFPYHHLVDQLHSLS、YPYHVQVDVLQN、YPYHVQVDVLQNLS、YPYHVQVDVLQSLS、FGYPYHVQVDVLQNLS、FGFPYHVQVDVLQSLS、IPSHHLQDSLQL、IPSHHLQDSLQLLS、

IPSHHLQDSLQSLs、GIPSHHLQDSLQLL、FGIPSHHLQDSLQLLs、FGFPSHHLQDSLQSLs、EYAHHTSLDLRQ、EPLHFRSDRIQA、EPLHFRSDRIQALS、EPLHFRSDRIQSLs、GEPLHFRSDRIQAL、FGEPLHFRSDRIQALS、FGFPLHFRSDRIQSLs、APKHLYADMSQA、APKHLYADMSQALS、APKHLYADMSQSLs、GAPKHLYADMSQAL、FGFPAHLSRDLRQSLs、MPAHLsRDLRQs、MPAHLsRDLRQSL、MPAHLsRDLRQSLs、GMPAHLsRDLRQSL、FGFPAHLsRDLRQSLs、NPKHYSIDRHQA、TPFHFAQDSWQW、TPFHFAQDSWQWLS、TPFHFAQDSWQSLs、GTPFHFAQDSWQWL、FGFPFHFAQDSWQSLs、ACSFAYLYRC、ACFMGDKWVC、ACVLYPKAIC、ACYMGQQFVC、ACTLAYLHWC、ACTLFPVAYC、ACWLFPYAHc、ACKSINMWLC、ACQTINRWLC、FGFPEHLLVDFLQSLs、FGFPEHLLVDFLQSLs、FPEHLLVDFLQSL、AGFPEHLLVDFLQSLs、FAFPEHLLVDFLQSLs、FGAPEHLLVDFLQSLs、FGFAEHLLVDFLQSLs、FGFPAHLLVDFLQSLs、FGFPEALLVDFLQSLs、FGFPEHALVDFLQSLs、FGFPEHLAVDFLQSLs、FGFPEHLLADFLQSLs、FGFPEHLLVAFLQSLs、FGFPEHLLVDALQSLs、FGFPEHLLVDFAQSLs、FGFPEHLLVDFLASLS、FGFPEHLLVDFLQALS、FGFPEHLLVDFLQSAS、FGFPEHLLVDFLQSLA、FAFPAHLLVDFLQALA、AAFPALHLLADFLQALA、SPQHLLTTDRAQA、SPQHLLTTDRAQALS、SPQHLLTTDRAQSLs、GSPQHLLTTDRAQAL、FGFPQHLLTTDRAQSLs、FGFPQHLLTTDWAQSLs、FGFPQHLLTTDRLQSLs、FGFPQHLLTTDWLQSLs、ATPSHLIIDRAQ、ATPSHLIIDRAQSLs、FGFPSHLIIDRAQSLs、FGFPSHLIIDWAQSLs、FGFPSHLIIDWLQSLs、FGFPSHLIIDWSQSLs、FATPSHLIIDWLQSLs、FKPAHVSIIDWLQ、FKPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQSLs、AGFPAHVSIIDWLQSLs、FAFPAHVSIIDWLQSLs、FGAPAHVSIIDWLQSLs、FGFAAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSADWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQALS、FGFPAHVSIIDWLQSLA、FAFPAHVSIIDWLQALA、FGFAAHVSIIDWLQSLs、FGFFAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIRWLQSLs、FGFPAHVSIEWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLNSLS、FGFPAHVSIIDWLHLSLS、AGFPAHVSIIDWLQSLs、PGFPAHVSIIDWLQSLs、WGFPAHVSIIDWLQSLs、FAFPAHVSIIDWLQSLs、FSFPAHVSIIDWLQSLs、FYFPAHVSIIDWLQSLs、FDFPAHVSIIDWLQSLs、FGAPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQLLs、FGFPAHVSIIDWLQWLS、FGFPAHVSIIDWLQNLS、FGFPAHVSIIDWLQTLS、FGFPAHVSIIDWLQYLS、FGFPAHVSIIDWLQSLs、FGFPAHVSIIDWLQSLT、FGFPAHVSIIDWLQSLY、FAFPAHVSIIDWLQALA、FGFPAHVSIIDRAQSLs、FGFPthVSIIDWLQSLs、FGFPFHVSIIDWLQSLs、FGFPAHISIDWLQSLs、FGFPAHIIIDWLQSLs、FGFPAHLTTDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLs、FGFPAHVYIDWLQSLs、FGFPAHVSLDWLQSLs、FGFPAHVSADWLQSLs、TPTHYYADFSQSLs、FGFPAHVWIDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLN、FGFPAHFSIDWLQSLs、FGFPAHVSFDWLQSLs、FGFPEHVFIIDWLQSLs、DFGFPAHVFIIDWLQSLs、DFGFPSHLIIDWLQSLs、DFGFPAHVYIDWLQSLs、FGFPQHFTDWLQSLs、FGFPAHLLVDFLQSLs、FGFPAHVSIIDWSQSLs、FGFPAHVSIIDFSQSLs、FGFPSHLIIIDWLQSLs、FGFPSHLIIIEWLQSLs、AAFPALHLLADAAQALA、AAFPAAHAAADFLQALA、AAFAHLLADFLQAAA、AAAPALHLLVDAAQAAA、FAFPAHVFIIDWLQSLs ;FGFPAHVFIIDWLQALS、FGFPAHVFIIDWLQSLA、GFPALHVFIIDWLQSLs、FPAHVFIIDWLQSLs、PAHVFIIDWLQSLs、FAFPAHVFIIDWLQALA、FGFPEHLFVDFLQSLs、FGFPAHVHIDWLQSLs、FGFPAHVPIIDWLQSLs、FGFPSHLFIIDWAQSLs、PGFPAHVFIIDWLQLIT、PAHVYIDWLQSLs、FGFPAHVYIDWLQ、FGFPAHVFIIDWLQ、DFGFPSHLIIIDWLQSLs、DFGFPAHVFIIDWLQSLN、PSHLIIDWLQ、PAHVFIIDWLQ、DFGFPAHVTIDWLQSLN、DFGFPAHVLIDWLQSLN、FGFPAHVYIDWLQSLs、FGFPAHVFIIDWLQSLN 和 F GFPALHVFIIDWLQSLA。

[0068] 本发明的肽最终是 CETP 的模拟表位,并且因此所述模拟表位能够结合与 CETP 片段 C-FGFPEHLLVDFLQSLs (CETP 蛋白的 16 个 C-末端氨基酸) 结合的抗体。

[0069] 而本发明的另一方面涉及包含至少一种根据本发明的肽的药物配制剂。

[0070] 本发明的肽可以配制在可以向个体施用的药物配制剂中。可以使用这些配制剂例如用于预防和 / 或治疗动脉粥样硬化、动脉粥样硬化风险疾病和动脉粥样硬化后遗症。

[0071] 所述配制剂中的肽可以自本文公开的肽的集合组合。另外,也可提供包含本发明的肽中的一种或多种并且能够分开或共同向有需要的个体施用的药物配制剂。

[0072] 本发明的肽可以混合成一种单一的药物配制剂或两种或三种的组合。所得配制剂在时间上可以在相同或不同的时刻施用。

[0073] 根据本发明的一个优选实施方案,所述配制剂中存在的肽是与可药用载体偶联的,所述可药用载体优选 KLH(匙孔血蓝蛋白)。

[0074] 通过以下附图和实施例进一步阐述本发明,但本发明不限于此。

[0075] 图 1 显示在用单克隆抗体“Paula”筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 7 之后代表性竞争 ELISA 的结果。

[0076] 图 2a 和 2b 显示在用单克隆抗体“Paula”筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 12 之后 2 个典型竞争 ELISA 的结果。

[0077] 图 3a 和 3b 显示在用 mAb Frida 筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 7 之后 2 个典型竞争 ELISA 的结果。

[0078] 图 4a 显示在用单克隆抗体“Frida”筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 12 之后代表性竞争 ELISA 的结果。

[0079] 图 4b 显示单克隆抗体“Frida”与涂覆有模拟表位 -BSA 的 ELISA 板的结合。

[0080] 图 5a 和 5b 显示在用单克隆抗体“Frida”筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 12 之后代表性竞争 ELISA 的结果。

[0081] 图 6 显示在用单克隆抗体“Frida”筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 12 之后两种模拟表位的竞争 ELISA 的结果。

[0082] 图 7a 至 7d 显示体内实验的抗体效价(抗小鼠 IgG),其中将以下模拟表位 -BSA 缀合物注射至小鼠中:

[0083]

Fr12/3/26/65ext4 C-FGFPYHVQVDVLQSLS	p4286
Fr12/3/55ext2 C-FGFPSHLIIDRAQSLS	p4294
Fr12/3/55ext2 W 代替 R C-FGFPSHLIIDWAQSLS	p4324
Fr12/3/55ext2 WL 代替 RA C-FGFPSHLIIDWLQSLS	p4325
Fr12/3/84ext2 C-FGFPAHVSIDWLQSLS	p4298
Fr12/3/40ext4 C-FGFPQHLLTTDRAQSLS	p4302
Fr12/2/6ext6 C-FGFPTHYYADFSQSLS	p4278
Fr12/2/11ext7 C-FGFPGHLIWDSLHSLS	p4282

Fr12/3/1/19/88ext4 C-FGFPYHHLVDQLHSLS	p4284
Fr12/3/68ext5 C-FGFPSHHLQDSLQSLS	p4289
Fr12/3/83ext5 C-FGFPLHFRSDRIQSLS	p4292
Fr12/3/63ext4 C-FGFPKHLYADMSQSLS	p4296
Fr12/3/47ext4 C-FGFPAHLSRDLRQSL	p4300
Fr12/3/35ext4 C-FGFPFHFAQDSWQSLS	p4304

[0084] 图 8a 和 8b 显示在用单克隆抗体“Frida”筛选噬菌体展示文库 Ph. D. 7C7 之后两个代表性竞争 ELISA 的结果。

[0085] 图 9 显示用于检测“Frida”和环状模拟表位的结合的体外 ELISA 试验。

[0086] 图 10a 和 10b 显示使用 FGFP SHLIIDWLQSLS、FGFPAHV FIDWLQSLS 和 FGFPAHVYIDWLQSLS 的抑制 ELISA 测定法的结果。

[0087] 图 10a(涂覆 1 μ M 肽。检测 α IgG1)

[0088]

Frida			2,5 ng mAb Frida	
pept N°			2 μ g 肽	20 μ g 肽
p4073	仅缓冲液	-	1,05	0,96
p1358	原始表位	C-FGFPEHLLVDFLQSLS	0,44	0,1
	无关的肽	无关的肽	1,08	0,91
p4361	FGFPAHV FIDWLQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSI $\Rightarrow$ VFI	0,82	0,16
p4362	FGFPAHVYIDWLQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSI $\Rightarrow$ VYI	0,75	0,15

[0089] 图 10b(涂覆 1 μ M 肽。检测 α IgG1)

Frida			2,5 ng mAb Frida	
pept N°			2 μ g 肽	20 μ g 肽
p4073	仅缓冲液	-	0,84	0,75
p1358	原始表位	C-FGFPEHLLVDFLQSLS	0,64	0,15
	无关的肽	无关的肽	0,88	0,77
p4325	FGFP SHLIIDWLQSLS	Fr12/3/55 ext2 RA $\Rightarrow$ WL	0,42	0,1

[0091] 图 11 显示通过向小鼠施用的本发明的模拟表位在体内诱导针对 CETP 的抗体。Balb/c 小鼠 /30 μ g 肽, 2 次注射, 间隔 2 周。S3 = 第 3 次注射之后 2 周。明矾为佐剂。由模拟表位的注射诱导的相对于原始表位 (p4073) 的效价。孔涂覆: 50 μ l 的 1 μ M p4073-BSA 或 1 μ g/ml 活化的 KLH。检测: α IgG:

[0092]

注射的肽-BSA 原始表位-BSA 无关的肽-BSA

组 1	KLH	KLH		2.040	400
组 2	原始表位	p4073-KLH		8.600	10
组 3	C-FGFPQHLLTTDWLQSL	p4369-KLH	14.000	12.900	10
组 4	C-FGFPSHLIIDWAQSL	p4324-KLH	12.570	7.600	10
组 5	C-FGFPSHLIIDWLQSL	p4325-KLH	2.930	1.820	10
组 6	C-FGFPSHLIIDWSQSL	p4366-KLH	4.700	3.600	10
组 7	C-FATPSHLLIIDWLQSL	p4345-KLH	8.380	1.270	10
组 8	C-FAFPAHVSIDWLQALA	p4328-KLH	10.100	2.740	400
组 9	C-PGFPAHVSIDWLQSL	p4340-KLH	18.100	15.640	10
组 10	C-WGFPAHVSIDWLQSL	p4341-KLH	10.350	5.500	10
组 11	C-FSFPAHVSIDWLQSL	p4342-KLH	4.620	1.610	10
组 12	C-FYFPAHVSIDWLQSL	p4343-KLH	5.580	2.900	10
组 13	C-FDFPAHVSIDWLQSL	p4344-KLH	12.200	3.580	10
组 14	C-FGFPAHVSIDWLQLL	p4347-KLH	12.000	9.160	10
组 15	C-FGFPAHVSIDWLQYLS	p4351-KLH	2.950	2.400	10
组 16	C-FGFPAHVSIDWLQSL	p4352-KLH	19.680	12.070	10
组 17	C-FGFPAHVSIDWLQSLT	p4353-KLH	11.200	8.650	10
组 18	C-FGFPAHVSIDWLQSL	p4358-KLH	16.500	12.940	10
组 19	C-FGFPAHVSIDWLQSL	p4359-KLH	8.540	5.340	10
组 20	C-FGFPAHVFIIDWLQSL	p4361-KLH	17.940	9.530	10

[0093] 图 12a 和 12b 显示通过施用本发明的模拟表位体内诱导 CETP 特异性抗体。对 p4073 的效价及其与对所选 CETP 组（其显示出针对 p4073 的高效价）的效价的关联：gr. 4、gr. 9、gr. 10、gr. 14、gr. 16-20/gr. 1 (KLH)，gr. 2（原始表位）作为对照。涂覆：分别为重组 GST-CETP 或纯化的兔 CETP：

[0094] 图 12a

[0095]

			重组 GST-CETP	兔 CETP
组 1	KLH	KLH/明矾	0,35	0,19
组 2	原始表位	p4073-KLH/明矾	1,49	1,25
组 3	C-FGFPQHLLTTDWLQSL	p4369-KLH/明矾	0,45	0,21
组 4	C-FGFPSHLIIDWAQSL	p4324-KLH/明矾	0,58	0,28
组 9	C-PGFPAHVSIDWLQSL	p4340-KLH/明矾	0,49	0,21
组 10	C-WGFPAHVSIDWLQSL	p4341-KLH/明矾	0,39	0,18
组 14	C-FGFPAHVSIDWLQLL	p4347-KLH/明矾	0,35	0,2
组 16	C-FGFPAHVSIDWLQSL	p4352-KLH/明矾	0,48	0,28
组 17	C-FGFPAHVSIDWLQSLT	p4353-KLH/明矾	0,57	0,39
组 18	C-FGFPAHVSIDWLQSL	p4358-KLH/明矾	0,68	0,58
组 19	C-FGFPAHVSIDWLQSL	p4359-KLH/明矾	0,79	0,54
组 20	C-FGFPAHVFIIDWLQSL	p4361-KLH/明矾	1,64	1,51

[0096] 图 12b

[0097]

			重组 GST-CETP	兔 CETP
组 1	KLH	KLH/明矾	0,18	0,47
组 2	原始表位	p4073-KLH/明矾	1,26	1,42
组 5	C-FGFPSHLIIDWLQSL	p4325-KLH/明矾	0,59	0,85
组 6	C-FGFPSHLIIDWSQSL	p4366-KLH/明矾	0,4	0,65
组 7	C-FATPSHLLIIDWLQSL	p4345-KLH/明矾	0,39	0,46
组 8	C-FAFPAHVSIDWLQALA	p4328-KLH/明矾	0,45	0,43
组 11	C-FSFPAHVSIDWLQSL	p4342-KLH/明矾	0,38	0,41
组 12	C-FYFPAHVSIDWLQSL	p4343-KLH/明矾	0,61	1,05
组 13	C-FDFPAHVSIDWLQSL	p4344-KLH/明矾	0,35	0,43
组 15	C-FGFPAHVSIDWLQYLS	p4351-KLH/明矾	0,54	0,59

[0098] 图 13 显示通过向小鼠施用的本发明的模拟表位在体内诱导针对 CETP 的抗体。

[0099] 将每组（各 5 只 Balb/c 小鼠）的血清组合，1 : 100 稀释并分别在涂覆有重组 GST-CETP 或兔 CETP 的 ELISA 板上测试。使用 aIgG 检测结合的抗体。

[0100]

组			重组	兔
			GST-CETP	CETP
组 1	KLH	KLH/明矾	0,23	0,17
组 2	原始表位	p4073-KLH/明矾	1,08	0,46
组 3	C-FGFAAHVSIDWLQSL	p4335-KLH/明矾	0,26	0,14
组 4	C-FGFPAAHVSIDWLQSL	p4348-KLH/明矾	0,33	0,16
组 5	C-FGFPAAHLTDWLQSL	p4360-KLH/明矾	0,4	0,23
组 6	C-FGFPAAHYIDWLQSL	p4362-KLH/明矾	0,86	0,94
组 7	C-FGFPAAHVSIDWLQSLY	p4354-KLH/明矾	0,29	0,23
组 8	C-FGFPAAHVSIRWLQSL	p4337-KLH/明矾	0,24	0,14

[0101] 图 14 显示 CETP 活性测定法，其中将 0.6 μ l 人血清（具有内源 CETP 活性）与来自分别用 KLH/ 明矾、p4703-KLH/ 明矾（原始 CETP 表位）或 p4361（或 p4362 或 p4325）模拟表位接种的野生型小鼠（不含 CETP 活性）的血清混合。能够证明来自用 p4361-KLH/ 明矾接种的小鼠的 1.2 μ l 和 0.6 μ l 血清的加入完全抑制 CETP 活性，而 0.2 μ l 血清的加入相对于加入来自仅用 KLH/ 明矾 - 对照或用原始表位（p4073-KLH/ 明矾）接种的小鼠的血清显著降低了所述活性。

[0102] 图 15 显示向人血清加入 p4325-KLH/ 明矾显著抑制 CETP 活性。

[0103] 图 16 显示向人血清加入 p4361-KLH/ 明矾显著抑制 CETP 活性。

[0104] 图 17 显示向人血清加入 p4362-KLH/ 明矾显著抑制 CETP 活性。

[0105] 图 18a 显示使用模拟表位的抑制 ELISA（涂覆 1 μ M 4073 肽，检测 α IgG1）。

[0106]

Frida			2,5 ng mAB Frida	
pept N°			低	高
仅缓冲液	仅缓冲液	仅缓冲液	1,084	1,079
4% DMSO	4% DMSO	4% DMSO	1,180	1,201
p4073	C-FGFPEHLL VDFLQSLS, 阳性对照肽	p4073	0,537	0,094
p1208	阳性对照肽 FGFPEHLLVD FLQSLS-C	p1208	0,712	0,093
p1358	阴性对照肽	p1358	1,158	1,050
p4474	C-PAHVYIDW LQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSIðVFI SLSðSLN	1,452	0,179
p4475	C-FGFPAHFSI DWLQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSIðFSI	2,211	1,429
p4476	C-FGFPAHVS FDWLQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSIðVSF	2,000	1,417
p4477	C-FGFPEHVFI DWLQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSIðVFI PAHðPEH	0,808	0,116
p4478	C-FKPAHVFI DWLQSLS	Fr12/3/84 ext1 VSIðVFI	2,231	1,206

[0107]

p4479	C-GFKPAHVF IDWLQSLS	Fr12/3/84 ext1 VSI δ VFI 在 N 末端加上 G	2,165	1,591
p4480	C-DFGFPAHV FIDWLQSLS	Fr12/3/84 ext2 VSI δ VFI 在 N 末端加上 D; =4361 加 D	0,521	0,103
p4481	C-FGFPQHLLF TDWLQSLS	Fr12/3/40 ext4 RA δ WL LTT δ LFT = p4369 带有交 换 T δ F	0,551	0,156

[0108] 图 18b 显示使用模拟表位的抑制 ELISA (涂覆 1 μ M 4073 肽, 检测 α IgG1)。

[0109]

p1208	阳性对照肽	p1208	0,264	0,079
p1358	阴性对照肽	p1358	1,902	1,661
p4629	C-PAHVYIDW LQSLS	p4362 的 C 末端; p4362 在 N 末端减去 3 aa	0,313	0,118
p4630	C-FGFPAHVY IDWLQ	p4362 的 N 末端(在 C 末端减去 3 aa)	2,131	2,115
p4631	C-FGFPAHVFI DWLQ	p4361 的 N 末端(在 C 末端减去 3 aa)	2,111	2,147
p4642	C-DFGFPSHLI IDWLQSLS	Fr12/3/55 ext2 RA $\rightarrow$ WL 加上 D; p4325 在 N 末端加上 D	0,171	0,082
p4818	C-DFGFPAHV FIDWLQSLN	Fr12/3/84 ext2 VSI $\rightarrow$ VFI SLS $\rightarrow$ SLN 加上 D; =4361 在 N	0,332	0,091

[0110]

		末端加上 D		
p4819	C-PSHLIIDWL Q	=4325 减去 N 末端和 C 末端的 3AA	2,226	2,158
p4820	C-PAHVFDW LQ	=4361 减去 N 末端和 C 末端的 3AA	2,310	2,374
p4989	C-DFGFPAHV TIDWLQSLN	Fr12/3/84 ext2 VSI → VTI; =p4361 用 T 取代 F, 在 N 末端加 上 D 并在 C 末端用 N 代替 S	0,932	0,274
p4990	C-DFGFPAHV LIDWLQSLN	Fr12/3/84 ext2 VSI → VLI ; =p4361 用 L 取代 F, 在 N 末端 加上 D 并在 C 末端用 N 代替 S	0,263	0,073
p5067	FGFPAHVYID WLQSLS-C	p4362 C 末端为 C	0,563	0,217
p5068	FGFPAHVFD WLQSLN-C	p4474 C 末端为 C	0,757	0,271

[0111] 图 18c 显示使用模拟表位筛选 PhD12 Frida 和 Ala-exchange for 模拟表位 characterisation/mAb Frida 的抑制 ELISA(涂覆 1 μ M 4073. 检测 α IgG1.)。

[0112]

Frida			2,5 ng mAb Frida	
pept N°			低	高
	仅缓冲液	仅缓冲液	0,964	0,964
	4% DMSO	4% DMSO	0,973	0,923
	阳性对照肽	p4073	0,554	0,088
	p1208	p1208	0,942	0,101

[0113]

	阴性对照肽	p1358	0,986	0,93
p4432	C-FGFPSHIIIDWLQ SLS	Fr12/3/55 ext2exch2 L->I	0,635	0,096
p4433	C-FGFPSHLIIIEWLQ SLS	Fr12/3/55 ext2exch2 D->E	1,114	0,672
p4434	C-AAFPAHLLADAA QALA	用于模拟表位表征的 Ala- 交换	1,74	1,461
p4435	C-AAFPAHAAADFL QALA	用于模拟表位表征的 Ala- 交换	1,281	1,969
p4436	C-AAFAAHLLADFL QAAA	用于模拟表位表征的 Ala- 交换	1,632	1,691
p4437	C-AAAPAHLLVDA AQAAA	用于模拟表位表征的 Ala- 交换	1,84	1,674

[0114] 图 19a 显示肽 ELISA, 用 C-DFGFPAHVYIDWLQSLN (p4628-KLH/ 明矾) 免疫, 对原始表位的效价。

[0115] 图 19b 显示肽 ELISA, 用 C-FGFPAHVFIIDWLQSLN (p4474-KLH/ 明矾) 免疫, 对原始表位的效价。

[0116] 图 19c 显示肽 ELISA, 用 C-FGFPAHVFIIDWLQSLN (p4474-KLH/ 明矾) 免疫, 对原始表位的效价。

[0117] 图 19d 显示抗蛋白 ELISA。为小鼠注射 3 次 30 μ g 指定的与 KLH 偶联的模拟表位, 用明矾作为佐剂。汇集来自各组 (包含 5 只小鼠) 的血清, 1 : 100 稀释并在涂覆有纯化的兔 CETP 的 ELISA 板上测试。

[0118] 图 19e 显示抗蛋白 ELISA, 其中为小鼠注射 3 次 30 μ g 指定的与 KLH 偶联的模拟表位, 用明矾作为佐剂。将小鼠血清 (来自单只小鼠) 1 : 100 稀释并在涂覆有纯化的兔 CETP 的 ELISA 板上测试。

[0119] 实施例 :

[0120] 在低密度脂蛋白 (LDL) 中胆固醇的血浆浓度和冠心病 (CHD) 的发生之间存在强烈的反比关系。因此, 当 LDL 降低时 CHD 的风险较高。尽管 33% 患有 CHD 的患者具有低 LDL 血浆水平, 但是目前没有有效的用于增加 LDL 血浆浓度的治疗。饮食和适度运动不是有效的, 抑制素仅实现 LDL 较低的 5-7% 的增加, 而烟酸有副作用且顺应性概况 (compliance profile) 限制其使用。

[0121] 已经提出将抑制 CETP 活性作为增加血浆 LDL 水平的治疗方法。CETP 是促进中性脂质和磷脂在脂蛋白之间转移并调节血浆 LDL 浓度的血浆糖蛋白。预期对 CETP 活性的抑制因多种原因增加血浆 LDL 浓度。CETP 通过将胆固醇酯从 HDL 转移到 VLDL 和 LDL 来降低 HDL 浓度在兔和仓鼠中通过单克隆抗体、小分子 (Sikorski, J. A., J. Med. Chem. 49(1) (2006) :

1-22) 或反义寡核苷酸对 CETP 的瞬时抑制引起 HDL 增加。在动脉粥样硬化的兔模型中, 使用反义核苷酸的持续 CETP 抑制增加了血浆 HDL 并减少了动脉粥样硬化损伤。CETP 转基因小鼠和大鼠显示出降低的血浆 HDL。CETP 活性降低的人具有升高的血浆 HDL。

[0122] 最近, 已经提出了疫苗方法。用含有对于中性脂质转移功能关键的 CETP 区的人 CETP 衍生肽接种兔。接种的兔具有降低的 CETP 活性和改变的具有更低 LDL 和更高 HDL 浓度的脂蛋白谱。另外, 显示了 CETP 接种的兔与对照动物相比具有较小的动脉粥样硬化损伤。

[0123] 以上讨论的抗 CETP 疫苗方法的问题是疫苗配制剂包含自身肽并因此必须破坏对自身抗原的天然耐受。本发明描述了能够用于接种的 CETP 模拟表位。所述模拟表位会诱导针对 CETP 的抗体的产生。所述 CETP 模拟表位没有自身序列并因此无需破坏耐受。由此, 大大促进了抗 CETP 抗体应答的诱导。用单克隆抗体 (mAb) 和 (可商购的) 肽文库鉴定了所述模拟表位。使用了中和 CETP 活性的抗 CETP 单克隆抗体。这种 mAb 检测到在 CETP 的 C 末端 26 个氨基酸内的序列对于中性脂质转移活性是必须的。

[0124] 实施例 1. 用于筛选噬菌体文库的单克隆抗体的产生

[0125] A.) 源自“融合物 F”的 2 种抗体:

[0126] 使用与 KLH 偶联的原始 CETP 表位 C-FGFPEHLLVDFLQSL (CETP 蛋白的 16 个 C 末端氨基酸) 并以明矾为佐剂接种 Balb/c 小鼠。

[0127] 纯化了 2 个杂交瘤克隆 (均为 IgG1) 并用于筛选:F5AF9G4 (“Paula”) 和 F6F11D1 (“Felix”)。

[0128] 这 2 种单克隆抗体在 ELISA 中识别注射的表位以及 CETP 蛋白。他们也能在 Western 印迹中使用以检测 CETP 蛋白 (在细菌中表达的重组蛋白以及从兔血清分离的蛋白质)。两种抗体均不抑制 CETP 酶活性 (用 Roar CETP 活性测定试剂盒测试, 参见, 例如 US 5, 585, 235 ;US 5, 618, 683 ;US 5, 770, 355)。

[0129] B.) 源自“融合物 I”的 2 种抗体:

[0130] 使用与 KLH 偶联的原始 CETP 表位 C-FGFPEHLLVDFLQSL (CETP 蛋白的 16 个 C 末端氨基酸) 并以明矾为佐剂接种 Balb/c 小鼠。

[0131] 纯化了 2 个杂交瘤克隆 (均为 IgG1) 并用于筛选:I2G6H5 (“Frida”) 和 I2G6H7 (“James”)。

[0132] 这 2 种单克隆抗体在 ELISA 中识别注射的表位以及 CETP 蛋白。他们也能在 Western 印迹中使用以检测 CETP 蛋白 (在细菌中表达的重组蛋白以及从兔血清分离的蛋白质)。与源自“融合物 F”的抗体 (参见 A) 相反, 抗体“Frida”和“James”均抑制 CETP 酶活性 (用 Roar CETP 活性测定试剂盒测试)。

[0133] 实施例 2: 噬菌体展示, 体外抑制 ELISA 和体内测试模拟表位

[0134] 在此实施例中使用的噬菌体文库为:

[0135] Ph. D. 7 :New England BioLabs E8102L (线性 7 聚体文库)

[0136] Ph. D. C7C :New England BioLabs E8121L (7 聚体文库, 环化肽)

[0137] Ph. D. 12 :New England BioLabs E8111L (线性 12 聚体文库)

[0138] 按照制造商的规程 (www.neb.com) 进行噬菌体展示。

[0139] 在 2 或 3 轮连续淘选之后, 挑选单个噬菌体克隆并将噬菌体上清液施加到涂覆有

用于所述淘选过程的抗体的 ELISA 板上。测序在此 ELISA 中为阳性的噬菌体克隆（对靶物的强信号，但是对非特异性对照无信号）。从 DNA 序列推导了肽序列。合成这些肽并在抑制 ELISA 中表征。

[0140] 1. 体外抑制测定法 (ELISA)

[0141] 将源自噬菌体展示的不同量的肽（2 和 20 μ g，如各图中所指示的）与用于筛选过程的单克隆抗体一起温育。将减小抗体与涂覆在 ELISA 板上的原始 CETP 表位（CETP 蛋白的 C 末端 16 个氨基酸）后续结合的肽视为抑制性的（结果见图 19a-19c 等）。

[0142] 2. 模拟表位的体内测试

[0143] 将抑制性以及一些小鼠的非抑制性肽与 KLH 偶联并与适当的佐剂（用于小鼠的氢氧化铝和 Gerbu 100，及用于兔的氢氧化铝或 CFA/IFA）一起注射至小鼠中（野生型或 CETP 转基因小鼠，皮下注射至胁内或真皮内注射如耳中）或兔中（皮下注射至胁内）。

[0144] 测定了对注射的肽以及对原始 CETP 表位的效价。此外，对于选择的血清还测量了对 CETP 蛋白的免疫应答（结果参见图 7a-7d 和图 19a-19e）。

[0145] 3. 结果

[0146] 3.1. 使用 2 种源自“融合物 F”的抗体：“Paula”和“Felix”的筛选

[0147] 3.1.1. 噬菌体展示文库 Ph.D. 7

[0148] 3.1.1.1. 使用单克隆抗体“Paula”的筛选

[0149] 在此筛选中鉴定了 17 个序列：

[0150] P2_8 SYHATFL

[0151] P2_9 TMAFPLN

[0152] P2_11 HYHGAFI

[0153] P2_12 EHHDIFL

[0154] P2_15 SSLELFL

[0155] P2_16 TGLSVFL

[0156] P3_2 WMPSLFY

[0157] P3_6, 14, 28 SMPWWFF

[0158] P3_9 TMPLLFW

[0159] P3_13 DTWPGLE

[0160] P3_16 SMPPIFY

[0161] P3_17 MPLWWWD

[0162] P3_18 SMPNLFY

[0163] P3_19 RMPPIFY

[0164] P3_21 NPFVFL

[0165] P3_25 TLPNFWF

[0166] P3_26 SMPLTFY

[0167] 代表性竞争 ELISA 的结果示于图 1。

[0168] 3.1.1.2. 使用单克隆抗体“Felix”的筛选

[0169] 在体外竞争实验中鉴定了 6 个抑制单克隆抗体“Felix”的结合的序列。

[0170] F2-9 C SFLDTLT

[0171] F3-6 C NFLKTLS
[0172] F3-18 C DFLRTLTL

[0173] F3-23 C AFLDTLV

[0174] F3-34 C TFLSSLA

[0175] F3-38 C GFLDSLML

[0176] 在体外竞争实验中鉴定了另外 12 个不抑制单克隆抗体的结合的序列：

[0177] F2-2+5 SPHPHFL

[0178] F2-6 NFMSIGL

[0179] F2-16/F3-30 SQFLASL

[0180] F2-29 SNFLKTL

[0181] F3-1-__ TGFLATL

[0182] F3-11-__ WSWPGLN

[0183] F3-17- IAWPGLD

[0184] F3-32- SKFMDTL

[0185] F3-41- SDFLRAL

[0186] F3-44-__ SMPMVFY

[0187] F3-49- YEWVGLM

[0188] F3-64- KGFLDHL

[0189] 将所有在体外抑制单克隆抗体“Felix”的结合的模拟表位与 KLH 偶联并分别皮下（至胁内；s. c.）或真皮内（i. d.）注射至野生型小鼠（没有 CETP 蛋白的小鼠）、CETP-tg 小鼠或兔，并诱导了对注射的肽和测试的所有佐剂（明矾和 CFA（完全弗氏佐剂）；Gerbu）的免疫应答。

[0190] 对于以上列出的全部体外抑制性模拟表位，能够在小鼠和兔中检测对原始 CETP 表位起反应的抗体。

[0191] 对于 6 种模拟表位（参见下文和表 1）中的 5 种，与纯化的人 CETP 和重组表达的人 CETP 反应的抗体能够在来自兔血清的 ELISA 中检测到：

[0192] F2-9 C SFLDTLT

[0193] F3-6 C NFLKTLS

[0194] F3-18 C DFLRTLTL

[0195] F3-34 C TFLSSLA

[0196] F3-38 C GFLDSLML

[0197] 在第 1 周、第 3 周和第 7 周用每只小鼠 30 μ g 肽-KLH 进行胁内皮下注射。在第 1 周、第 3 周和第 6 周用每只小鼠 10 μ g 肽-KLH 进行耳中的真皮内注射。在第 3 次注射之后 2 周取血清。含明矾（始终为每只小鼠 1mg）的疫苗配制剂：多至 250 μ l，注射入一侧的胁。明矾配制剂以每只小鼠 1ml（每侧胁 500 μ l）在作为缓冲液的 1x PBS 中。

[0198] 含 Gerbu 佐剂 100（Gerbu Cat. Nr. #3100；始终为每只小鼠 50 μ l 佐剂）的疫苗配制剂：200 μ l，将 100 μ l 注射入每侧的胁，包含 1xHEPES 作为缓冲液。

[0199] 表 1：效价测定的结果

[0200]

佐剂			KLH	注射的 模拟表位	P4073 (FGFPEHLLV DFLQSLs)	P 无关的
明矾 皮下 (30 μ g 肽)	KLH		1 : 20.000	n. a.	1 : 400	无效价
	p4073-KLH	C-FGFPEHLLVDF LQSLs	1 : 70.000	n. a.	1 : 20.000	无效价
	p4223-KLH	F2-9 ; C-SFLDTLT	1 : 15.000	1 : 15.000	1 : 6.400	无效价
	p4181-KLH	F3-6C-NFLKTLs	1 : 8.000	1 : 6.400	1 : 800	无效价
	p4184-KLH	F3-18 C-DFLRTLTL	1 : 5.000	1 : 10.000	1 : 3.000	1 : 2.500
	p4187	F3-34C-TFLSSLA	1 : 3.200	1 : 9.000	1 : 4.000	无效价
	p4188-KLH	F3-38 C-GFLDSLm	1 : 10.000	1 : 9.000	1.5.000	无效价
	p4227-KLH	P12-19 ; C-SANPRDFLETL F	1 : 12.800	1 : 10.000	1 : 5.000	无效价
	p4228-KLH	P12-21 ; C-RMFPEsFLDTL W	1 : 10.000	1 : 4.000	1 : 1.000	1 : 400

KLH/Gerbu 皮下 (30 μ g 肽)	KLH		1 : 70.000	n. a.	1 : 6.000	1 : 800
	p4073-KLH	C-FGPEHLLVDF LQSLS	1 : 25.000	n. a.	1 : 15.000	1 : 200
	p4223-KLH	F2-9 ; C-SFLDTLT	1 : 40.000	1 : 25.000	1 : 50.000	1 : 1.000
	p4181-KLH	F3-6C-NFLKTLS	1 : 20.000	1.20.000	1 : 8.000	1 : 400
	p4184-KLH	F3-18 C-DFLRTL	1 : 27.000	1.35.000	1 : 15.000	1 : 6.000
	p4187-KLH	F3-34C-TFLSSLA	1.20.000	1.20.000	1 : 15.000	无效价
	p4188-KLH	F3-38 C-GFLDSLM	1 : 40.000	1 : 35.000	1 : 35.000	1 : 400
	p4227-KLH	P12-19 ; C-SANPRDFLET F	1.20.000	1 : 30.000	1.3.000	1 : 400
	p4228-KLH	P12-21 ; C-RMPESFLDTL	1 : 27.000	1 : 8.000	1 : 5.000	无效价

[0201]

佐剂			KLH	注射的 模拟表位	P4073 (FGFPEHLLV DFLQSLs)	P 无关的
		W				
	p4073-KLH	C-FGFPEHLLVDF LQSLs	1 : 10.000		1 : 10.000	无效价
KLH/ 明矾 真皮内 (10 μ g 肽)	KLH		1 : 12.800	n. a.	无效价	无效价
	p4073-KLH	C-FGFPEHLLVDF LQSLs	1 : 10.000	n. a.	1 : 3.200	无效价
	p4223-KLH	F2-9 ;C-SFLDTLT		1 : 6.400	1 : 3.200	
	p4181-KLH	F3-6C-NFLKTLs	1 : 10.000	1 : 1.500	1 : 600	无效价
	p4184-KLH	F3-18 C-DFLRTLt	1 : 15.000	1 : 5.000	1 : 1.500	无效价
	p4187-KLH	F3-34C-TFLSSLA	1 : 50.000	1 : 6.400	1 : 3.200	1 : 500
	p4188-KLH	F3-38 C-GFLDSLm	1 : 12.000	1 : 5.000	1 : 2.000	无效价

	p4227-KLH	P12-19 ; C-SANPRDFLETL F	1 : 6. 400	1 : 6. 400	1 : 6. 400	无效价
	p4228-KLH	P12-21 ; C-RMFPESFLDTL W	1 : 2. 000	1 : 20. 000	1 : 1. 600	无效价
	p4298-KLH	Fr12/3/84ext2 ; C-FGFPAHVSID WLQSLs	1 : 3. 200	1 : 25. 000	1 : 1. 600	无效价

[0202] 3. 1. 2. 噬菌体展示文库 Ph. D. 12

[0203] 3. 1. 2. 1. 使用单克隆抗体“Paula”的筛选

[0204] 在源自此筛选的 20 种氨基酸序列中, 3 种在体外抑制实验中是抑制性的 :

[0205] P12-19 SANPRDFLETLF

[0206]	P12-21	RMFPESFLDTLW
[0207]	P12-37	TIYDSFLDSLAS
[0208]	非抑制性的肽为：	
[0209]	P12-5/44/46/49	HQSDDKMPWWFF
[0210]	P12-9	KPYLLKDFLEAL
[0211]	P12-24/43- ₋	AMGPYDALDLFL
[0212]	P12-25	TWNPIESFLESL
[0213]	P12-28+42	YVWQDPSFTTFF
[0214]	P12-30	QYQTPLTFLEAL
[0215]	P12-35-	RHISPAFLLEAL
[0216]	P12-39-	HTDSFLSTFYGD
[0217]	P12-42-	YVWQDPSFTTFF
[0218]	P12-45-	ADSTFTSFLQTL
[0219]	P12-50- ₋	GPVSIYADTDFL
[0220]	P12-51-	DSNDTLTLAAFL
[0221]	P12-52- ₋	NGSPALSHMLFL
[0222]	P12-53-	TDYDPMWVFFGY
[0223]	P12-56-	IFPLDSQWQTFW
[0224]	P12-58-	NESMPDLFYQPS
[0225]	P12-61-	DWGDKYFSSFWN

[0226] 2 个典型竞争 ELISA 的结果示于图 2A 和 2b。

[0227] 将全部 3 种模拟表位与 KLH 偶联并分别注射入野生型小鼠（没有 CETP 蛋白的小鼠）、CETP-tg 小鼠或兔，并诱导了对注射的肽和测试的所有佐剂（明矾和 CFA ;Gerbu）的免疫应答。

[0228] 模拟表位 P12-19 ;C-SANPRDFLETFL 和 P12-21 ;C-RMFPESFLDTLW 在 wt 小鼠中和兔中诱导了对原始 CETP 表位的免疫应答。

[0229] 与之相反，模拟表位 P12-37C-TIYDSFLDSLAS 没有诱导对原始表位的抗体响应。

[0230] 3.2 使用源自“融合物 I”的 2 种抗体：“Frida”和“James”的筛选

[0231] 3.2.1. 噬菌体展示文库 Ph. D. 7

[0232] 3.2.1.1. 使用单克隆抗体“Frida”和“James”的筛选

[0233] 在这些筛选中鉴定了两种不同的肽序列，测序的 12 个克隆中的 11 个具有相同的序列。这些肽在体外竞争实验中不是抑制性的。

[0234] Fr7-2-2

[0235] Fr7-2B-65

[0236] Fr7-3-7

[0237] Fr7-3-13

[0238] Fr7-3-26

[0239] Fr7-3-32

[0240] Ja7-2-22

[0241] Ja7-3-28

[0242] Ja7-3-41

[0243] Ja7-3-52

[0244] Ja7-3-56 VSAYNNV

[0245] Ja7-3-89 WPLHLWQ

[0246] 使用 mAb“Frida”的 2 个代表性的竞争 ELISA 的结果示于图 3A 和 3b。用 mAb“James”看到了同样的图式。

[0247] 3. 2. 2. 噬菌体展示文库 Ph. D. 12

[0248] 3. 2. 2. 1. 使用单克隆抗体“Frida”的筛选

[0249] Fr12/2/6 TPTHYYADFSQL

[0250] Fr12/2/11 LPGHLIWDSLHY

[0251] Fr12/2/27 LPQTHPLHLLD

[0252] Fr12/3/1

[0253] Fr12/3/19

[0254] Fr12/3/88 IPYHHLVDQLHH

[0255] Fr12/3/26

[0256] Fr12/3/65 YPYHVQVDVLQN

[0257] Fr12/3/68 IPSHHLQDSLQL

[0258] Fr12/3/12 EYAHHTSLDLRQ

[0259] Fr12/3/83 EPLHFRSDRIQA

[0260] Fr12/3/55 ATPSHLIIDRAQ

[0261] Fr12/3/63 APKHLYADMSQA

[0262] Fr12/3/84 FKPAHVSIIDLQ

[0263] Fr12/3/47 MPAHLSDRLRQS

[0264] Fr12/3/80 NPKHYSIDRHQA

[0265] Fr12/3/40 SPQHLLTTDRAQA

[0266] Fr12/3/35 TPFHFAQDSWQW

[0267] 在此筛选中鉴定的 15 种氨基酸序列中无一在体外竞争实验中是抑制性的。然而，对于许多所述模拟表位，序列分析揭示了与原始蛋白质序列的高同源性。另一方面，对于一些肽，能够显示单克隆抗体“Frida”与涂覆有模拟表位 -BSA 的 ELISA 板的结合（参见图 4a 和 4b）。

[0268] 这些表明单克隆抗体与固定的模拟表位的结合不是必然允许预测体外竞争 ELISA 中的抑制。

[0269] 使用原始序列 FGFPEHLLVDFLQSL (CETP 蛋白的 16 个 C 末端 AA) 的变型的体外抑制实验显示从 N 末端去除超过 2 个氨基酸或从 C 末端去除超过 1 个氨基酸消除抑制（对于单克隆抗体“Frida”和“James”。“Paula”和“Felix”识别原始序列的不同部分）。

[0270] 此外，同时从 N 末端去除 2 个氨基酸并从 C 末端去除 1 个氨基酸也导致在体外没有任何抑制性的肽。

[0271] C-FGFPEHLLVDFLQSL “原始”sequence (肽 derived from CETP)/inhibiting in

vitro

- [0272] C-GFPEHLLVDFLQSLS 序列 N-1/ 体外抑制性
 [0273] C-FPEHLLVDFLQSLS 序列 N-2/ 体外抑制性
 [0274] C-PEHLLVDFLQSLS 序列 N-3/evt1. 体外轻微抑制性
 [0275] C-FGFPEHLLVDFLQSL 序列 C-1/ 体外抑制性
 [0276] C-FGFPEHLLVDFLQS 序列 C-2/ 体外非抑制性
 [0277] C-FPEHLLVDFLQSL 序列 N-2 和 C-1/ 体外非抑制性!
 [0278] “原始”FGFPEHLLVDFLQSLS

- [0279] Fr12/2/6 TPTHYYADFSQL
 [0280] Fr12/2/11 LPGHLIWDSLHY
 [0281] Fr12/2/27 LPQTHPLHLLD
 [0282] Fr12/3/1 IPYHHLVDQLHH
 [0283] Fr12/3/19 IPYHHLVDQLHH
 [0284] Fr12/3/88 IPYHHLVDQLHH
 [0285] Fr12/3/26 YPYHVQVDVLQN
 [0286] Fr12/3/65 YPYHVQVDVLQN
 [0287] Fr12/3/68 IPSHHLQDSLQL
 [0288] Fr12/3/12 EYAHHTSLDLRQ
 [0289] Fr12/3/83 EPLHFRSDRIQA
 [0290] Fr12/3/55 ATPSHLIIDRAQ
 [0291] Fr12/3/63 APKHLYADMSQA
 [0292] Fr12/3/84 FKPAHVSIDWLQ
 [0293] Fr12/3/47 MPAHLRSRDLRQS
 [0294] Fr12/3/80 NPKHYSIDRHQA
 [0295] Fr12/3/40 SPQHLLTTDRAQA
 [0296] Fr12/3/35 TPFHFAQDSWQW

[0297] 因此,使用原始 CETP 序列作为末班,将在此噬菌体展示方法中获得的序列在 N 末端和 / 或 C 末端进行延伸以检查用更长的肽是否有可能进行体外抑制。

- [0298] 3. 2. 2. 2. 模拟表位 Frida Ph. D. 12 及其变型

- [0299] Fr12/2/6 TPTHYYADFSQL
 [0300] Fr12/2/6 ext1 TPTHYYADFSQLLS
 [0301] Fr12/2/6 ext2 TPTHYYADFSQSLS
 [0302] Fr12/2/6 ext3 GTPTHYYADFSQLL
 [0303] Fr12/2/6 ext4 GTPTHYYADFSQSL
 [0304] Fr12/2/6 ext5 FGTPTHYYADFSQSLS
 [0305] Fr12/2/6 ext6 FGFPTHYYADFSQSLS
 [0306] Fr12/2/11 LPGHLIWDSLHY
 [0307] Fr12/2/11 ext1 LPGHLIWDSLHYL
 [0308] Fr12/2/11 ext2 LPGHLIWDSLHYLS

[0309]	Fr12/2/11 ext3	LPGHLIWDSLHSL
[0310]	Fr12/2/11 ext4	LPGHLIWDSLHSLS
[0311]	Fr12/2/11 ext5	GLPGHLIWDSLHYL
[0312]	Fr12/2/11 ext5	GLPGHLIWDSLHSL
[0313]	Fr12/2/11 ext6	FGLPGHLIWDSLHSLS
[0314]	Fr12/2/11 ext7	FGFPGHLIWDSLHSLS
[0315]	Fr12/2/27	LPQTHPLHLED
[0316]	Fr12/3/1/19/88 ext1	IPYHHLVDQLHLS
[0317]	Fr12/3/1/19/88 ext2	IPYHHLVDQLHSLS
[0318]	Fr12/3/1/19/88 ext3	FGIPYHHLVDQLHLS
[0319]	Fr12/3/1/19/88 ext4	FGFPYHHLVDQLHSLS
[0320]	Fr12/3/26/65 ext1	YPYHVQVDVLQNLS
[0321]	Fr12/3/26/65 ext2	YPYHVQVDVLQSLS
[0322]	Fr12/3/26/65 ext3	FGYPYHVQVDVLQNLS
[0323]	Fr12/3/26/65 ext4	FGFPYHVQVDVLQSLS
[0324]	Fr12/3/68 ext1	IPSHHLQDSLQLLS
[0325]	Fr12/3/68 ext2	IPSHHLQDSLQSLS
[0326]	Fr12/3/68 ext3	GIPSHHLQDSLQLL
[0327]	Fr12/3/68 ext4	FGIPSHHLQDSLQLLS
[0328]	Fr12/3/68 ext5	FGFPSHHLQDSLQSLS
[0329]	Fr12/3/83 ext1	EPLHFRSDRIQALS
[0330]	Fr12/3/83 ext2	EPLHFRSDRIQSLS
[0331]	Fr12/3/83 ext3	GEPLHFRSDRIQAL
[0332]	Fr12/3/83 ext4	FGEPLHFRSDRIQALS
[0333]	Fr12/3/83 ext5	FGFPLHFRSDRIQSLS
[0334]	Fr12/3/55 ext1	ATPSHLIIDRAQSLS
[0335]	Fr12/3/55 ext2	FGFPSHLIIDRAQSLS
[0336]	Fr12/3/55 ext2R- > W	FGFPSHLIIDWAQSLS
[0337]	Fr12/3/55 ext2RA- > WL	FGFPSHLIIDWLQSLS
[0338]	Fr12/3/63 ext1	APKHLYADMSQALS
[0339]	Fr12/3/63 ext2	APKHLYADMSQSLS
[0340]	Fr12/3/63 ext3	GAPKHLYADMSQAL
[0341]	Fr12/3/63 ext4	FGFPKHLYADMSQSLS
[0342]	Fr12/3/84 ext1	FKPAHVSIIDWLQSLS
[0343]	Fr12/3/84 ext2	FGFPAHVSIIDWLQSLS
[0344]	Fr12/3/47 ext1	MPAHLSRDLRQSL
[0345]	Fr12/3/47 ext2	MPAHLSRDLRQSLS
[0346]	Fr12/3/47 ext3	GMPAHLSRDLRQSL
[0347]	Fr12/3/47 ext4	FGFPAHLSRDLRQSLS

[0348] Fr12/3/40 ext1 SPQHLTTDRAQALS
[0349] Fr12/3/40 ext2 SPQHLTTDRAQSLS
[0350] Fr12/3/40 ext3 GSPQHLTTDRAQAL
[0351] Fr12/3/40 ext4 FGFPQHLTTDRAQSLS
[0352] Fr12/3/35 ext1 TPFHFAQDSWQWLS
[0353] Fr12/3/35 ext2 TPFHFAQDSWQSLS
[0354] Fr12/3/35 ext3 GTPFHFAQDSWQWL
[0355] Fr12/3/35 ext4 FGFPFHFAQDSWQSLS

[0356] 抑制 ELISA 的代表性实例示于图 5A 和 5b。延长的肽 Fr12/3/84ext2 和 Fr12/3/55ext3 显示了显著的抑制：

[0357] C-FGFPSHLIIDRAQSLS Fr12/3/55 ext3
[0358] C-FGFPAHVSIDWLQSLS Fr12/3/84 ext2
[0359] 三种另外的肽在此测定法中也是抑制性的：
[0360] C-FGFPYHVQVDVLQSLS Fr12/3/26/65ext4
[0361] C-FKPAHVSIDWLQSLS Fr12/3/84 ext1
[0362] C-FGFPQHLTTDRAQSLS Fr12/3/40 ext4

[0363] 在比较原始表位和源自噬菌体展示筛选的全部模拟表位的分析之后，创建了额外的 2 种肽。

[0364] 对于模拟表位 Fr12/3/55 ext3 C-FGFPSHLIIDRAQSLS (在 ELISA 中为抑制性的，见上文)，在抑制 ELISA 中测试了氨基酸交换：

[0365] 强抑制性：

[0366] C-FGFPAHVSIDWLQSLS Fr12/3/84 ext2

[0367] 轻微抑制性：

[0368] C-FGFPSHLIIDRAQSLS Fr12/3/55 ext3

[0369] 具有改变的序列的肽 (抑制性，参见图 6)：

[0370] C-FGFPSHLIIDWAQSLS Fr12/3/55ext2W 代替 R

[0371] C-FGFPSHLIIDWLQSLS Fr12/3/55ext2WL 代替 RA

[0372] 通过以下范例设定已经表征了进一步优选的模拟表位：

[0373]

Exp. Nr. CETP-42	C42-1		KLH/明矾	-
	C42-2		p4073-KLH/明矾	C-FGFPEHLLVDFLQSLS
	C42-3	p4073 LLV->LFV	p4468-KLH/明矾	C-FGFPEHLFVDFLQSLS
	C42-4	Fr12/3/84 ext2 VSI->VFI	P4361-KLH/明矾	C-FGFPAHVFIIDWLQSLS
	C42-5	Fr12/3/84 ext2 VSI->VHI	p4469-KLH/明矾	C-FGFPAHVHIDWLQSLS
	C42-6	Fr12/3/84 ext2 VSI->VPI	p4470-KLH/明矾	C-FGFPAHVPIIDWLQSLS
	C42-7	Fr12/3/84 ext2 VSI->VWI	p4471-KLH/明矾	C-FGFPAHVWIDWLQSLS
	C42-8	Fr12/3/55 ext2 R->W LII->LFI	p4472-KLH/明矾	C-FGFPSHLFIIDWAQSLS
	C42-9	Fr12/3/84 ext2 VSIδVFI FGF->PGF SLS->LIT	p4473-KLH/明矾	C-PGFPAHVFIIDWLQLIT
	C42-10	Fr12/3/84 ext2 VSI->VYI	P4362-KLH/明矾	C-FGFPAHVYIDWLQSLS
Exp. Nr. CETP-45	C45-1		KLH/明矾	-
	C45-2		p1358-KLH/明矾	阴性对照肽

[0374]

	C45-3		p4073-KLH/明矾	C-FGFPEHLLVDFLQSLs
	C45-4	Fr12/3/84 ext2 VSI->VFI SLS->SLN	p4474-KLH/明矾	C-FGFPAHV <u>F</u> IDWLQSLN
	C45-5	Fr12/3/84 ext2 VSI->FSI	p4475-KLH/明矾	C-FGFPAHV <u>S</u> IDWLQSLs
	C45-6	Fr12/3/84 ext2 VSI->VSF	p4476-KLH/明矾	C-FGFPAHV <u>S</u> FDWLQSLs
	C45-7	Fr12/3/84 ext2 VSI->VFI PAH->PEH	p4477-KLH/明矾	C-FGFPEH <u>V</u> FIDWLQSLs
	C45-8	Fr12/3/1/19/88 ext4	p4284-KLH/明矾	C-FGFPHYHLLVDQLHSLS
	C45-9	Fr12/3/84 ext1 VSI->VFI 在 N 末端加上 G	p4479-KLH/明矾	C- <u>G</u> FKPAHV <u>F</u> IDWLQSLs
	C45-10	Fr12/3/84 ext2 VSI->VFI 在 N 末端加上 D; =4361 加上 D	p4480-KLH/明矾	C- <u>D</u> FGFPAHV <u>F</u> IDWLQSLs
	C45-11	Fr12/3/40 ext4 RA->WL LTT->LFT = 具有交换 TδF 的 p4369	p4481-KLH/明矾	C-FGFPPQH <u>L</u> FTDWLQSLs
	C45-12	Fr12/3/55 ext2 RA->WL (参见 C-31 和 C-33; 血清抑制活性)	p4325-KLH/明矾	C-FGFPSHLI <u>D</u> WLQSLs
	C45-13	Fr12/3/84 ext2 FGF->FYF (参见 C-33: recogn.蛋白质/非抑制活性)	p4343-KLH/明矾	C-FY <u>F</u> PAHV <u>S</u> IDWLQSLs
	C45-14	兔序列	p4125-KLH/明矾	C-FGFPP <u>K</u> HLLVDFLQSLs

[0375] 3.2.2.3. 体内测试模拟表位

[0376] 为雌性 Balb/c 小鼠 (每组五只小鼠) 用 30 μg 与 KLH 偶联的肽进行皮下免疫。对照组施用 KLH 或 C-FGFPEHLLVDFLQSLs。使用明矾作为佐剂。施用的肽全部能够结合“Frida”并诱导对 CETP 的免疫反应, 尽管这些肽中的一些在体外不抑制 CETP 与“Frida”结合 (在体外抑制测定法中)。在以两周间隔进行两次接种之后, 使用汇集的血清进行了测定抗体效价的体外 ELISA 测定法 (S2; 参见图 7a-7d)。将 ELISA 板的孔用 KLH (阳性对照)、模拟表位 -BSA 缀合物、C-FGFPEHLLVDFLQSLs 和无关的肽 -BSA 缀合物 (阴性对照) 涂覆。使用抗小鼠 IgG 进行了检测。

[0377] 3.2.3. 噬菌体展示文库 Ph.D. 7C7

[0378] 3.2.3.1. 使用单克隆抗体“Frida”和“James”的筛选

[0379] Fr2-1 ACSFAYLYRC

[0380] Fr2-5

[0381] Fr2-6

[0382] Fr2-18

[0383] Fr2-19

[0384]	Fr2-28	
[0385]	Ja2-5	
[0386]	Ja2-20	
[0387]	Ja2-23	
[0388]	Ja2-24	
[0389]	Ja2-30	ACFMGDKWVC
[0390]	Fr2-7	
[0391]	Fr2-9	ACVLYPKAIC
[0392]	Fr2-11	
[0393]	Ja2-19	ACYMGQQFVC
[0394]	Fr2-16	ACLTAYLHWC
[0395]	Fr2-20	ACTLFPVAYC
[0396]	Fr2-25	ACWLFPYAHC
[0397]	Fr2-26	ACKSINMWLC
[0398]	Fr2-27	ACQTINRWLC

[0399] 由于这些模拟表位-肽它们的环状性质,它们的合成比线性肽的合成更为复杂。选择9个环状序列中的7个用于在抑制ELISA中的体外分析(参见图8a和8b)。这些序列中无一抑制用于噬菌体展示筛选的单克隆抗体与原始CETP表位的结合。此外,当将这些肽与BSA偶联并涂覆到ELISA板上时,它们未由所述单克隆抗体检出(参见图9)。这与使用源自Ph. D. 7或Ph. D. 12文库的模拟表位的数据相反,在所述数据中当将这些肽与BSA偶联并涂覆到ELISA板上时所述单克隆抗体与大多数鉴定的模拟表位结合。

[0400] 实施例3:CETP活性测定:

[0401] 使用可商购并在例如US 5,585,235、US 5,618,683和US 5,770,355中描述的测定法(例如ROAR CETP活性测定法)来进行CETP活性测定。按照制造商的建议进行所述测定。

序列表

<110> 阿费里斯股份公司

<120> 动脉粥样硬化的治疗

<130>R 52450

<150>AT A 4258/2007

<151>2007-08-10

<160>238

<170>PatentIn version 3.5

<210>1

<211>6

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是 (Xaa)_n 和除 C 之外的氨基酸残基,其中 n 为 0-9 的整数

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(2).. (2)

<223>Xaa 是选自下组的氨基酸残基 :D, A, R, E, S, N, T 和 G

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(3).. (3)

<223>Xaa 是选自下组的氨基酸残基 :F, A, W, R, S, L, Q, V 和 M

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(4).. (4)

<223>Xaa 是选自下组的氨基酸残基 :L, A, S, W, E, R, I 和 H

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(5).. (5)

<223>Xaa 是选自下组的氨基酸残基 :Q, A, H, D, K, R, S 和 E

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(6).. (6)

<223>Xaa 是 (Xaa)_m 和除 C 之外的氨基酸残基, 其中 m 为 0-9 的整数

<400>1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210>2

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>2

Ser Tyr His Ala Thr Phe Leu

1 5

<210>3

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>3

Thr Met Ala Phe Pro Leu Asn

1 5

<210>4

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>4

His Tyr His Gly Ala Phe Leu

1 5

<210>5

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>5

Glu His His Asp Ile Phe Leu

1 5

<210>6

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>6

Thr Gly Leu Ser Val Phe Leu

1 5

<210>7

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>7

Trp Met Pro Ser Leu Phe Tyr

1 5

<210>8

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>8

Ser Met Pro Trp Trp Phe Phe

1 5

<210>9

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>9

Thr Met Pro Leu Leu Phe Trp
1 5

<210>10

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>10

Asp Thr Trp Pro Gly Leu Glu
1 5

<210>11

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>11

Ser Met Pro Pro Ile Phe Tyr
1 5

<210>12

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>12

Met Pro Leu Trp Trp Trp Asp

1 5

<210>13

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>13

Ser Met Pro Asn Leu Phe Tyr

1 5

<210>14

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>14

Arg Met Pro Pro Ile Phe Tyr

1 5

<210>15

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>15

Asn Pro Phe Glu Val Phe Leu

1 5

<210>16

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>16

Thr Leu Pro Asn Trp Phe Trp

1 5

<210>17

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>17

Ser Met Pro Leu Thr Phe Tyr

1 5

<210>18

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>18

Ser Pro His Pro His Phe Leu

1 5

<210>19

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>19

Asn Phe Met Ser Ile Gly Leu

1 5

<210>20

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>20

Ser Gln Phe Leu Ala Ser Leu

1 5

<210>21

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>21

Trp Ser Trp Pro Gly Leu Asn

1 5

<210>22

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>22

Ile Ala Trp Pro Gly Leu Asp

1 5

<210>23

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>23

Ser Lys Phe Met Asp Thr Leu

1 5

<210>24

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>24

Ser Met Pro Met Val Phe Tyr

1 5

<210>25

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>25

Tyr Glu Trp Val Gly Leu Met

1 5

<210>26

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>26

Lys Gly Phe Leu Asp His Leu

1 5

<210>27

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>27

His Gln Ser Asp Asp Lys Met Pro Trp Trp Phe Phe

1 5 10

<210>28

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>28

Tyr	Val	Trp	Gln	Asp	Pro	Ser	Phe	Thr	Thr	Phe	Phe
1				5					10		

<210>29

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>29

Tyr	Val	Trp	Gln	Asp	Pro	Ser	Phe	Thr	Thr	Phe	Phe
1				5					10		

<210>30

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>30

Leu	Pro	Gln	Thr	His	Pro	Leu	His	Leu	Leu	Glu	Asp
1				5					10		

<210>31

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>31

Gly Pro Val Ser Ile Tyr Ala Asp Thr Asp Phe Leu
1 5 10

<210>32

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>32

Asp Ser Asn Asp Thr LeuThr Leu Ala Ala Phe Leu
1 5 10

<210>33

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>33

Asn Gly Ser Pro Ala Leu Ser His Met Leu Phe Leu
1 5 10

<210>34

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>34

Thr Asp Tyr Asp Pro Met Trp Val Phe Phe Gly Tyr
1 5 10

<210>35

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>35

Ile Phe Pro Leu Asp Ser Gln Trp Gln Thr Phe Trp
1 5 10

<210>36

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>36

Asn Glu Ser Met Pro Asp Leu Phe Tyr Gln Pro Ser
1 5 10

<210>37

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>37

Asp Trp Gly Asp Lys Tyr Phe Ser Ser Phe Trp Asn

1 5 10

<210>38

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>38

Val Ser Ala Tyr Asn Asn Val

1 5

<210>39

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>39

Trp Pro Leu His Leu Trp Gln

1 5

<210>40

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>40

Cys Phe Gly Phe Pro Glu His Leu Leu Val Asp Phe Leu Gln Ser Leu
1 5 10 15

Ser

<210>41

<211>6

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是 P, Y, T 或 K

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(2)..(2)

<223>Xaa 是除 C 之外的氨基酸残基

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(4)..(4)

<223>Xaa 是 Y, L, H, V, T, I 或 F

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(5)..(5)

<223>Xaa 是 Y, I, P, L, Q, S, R, T, F 或 A

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(6)..(6)

<223>Xaa 是 A, W, V, Q, L, S, I, R 或 T

<400>41

Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa

1 5

<210>42

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(2).. (2)

<223>Xaa 选自下组 :G, A, F, Y 和 K

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(3).. (3)

<223>F 是 (F)o, 其中 o 是 0 或 1

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(5).. (5)

<223>Xaa 选自下组 :E, Y, A, Q, K 和 S

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(7).. (7)

<223>Xaa 选自下组 H, V, L, F 和 I

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(8).. (8)

<223>Xaa 选自下组 L, W, S, I, F 和 Y

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(9).. (9)

<223>Xaa 是 V, T, F 或 I

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(11).. (11)

<223>Xaa 是选自下组的氨基酸残基 :F, A, W, R, S, L, Q, V 和 M

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(12).. (12)

<223>Xaa 是选自下组的氨基酸残基 :L, A, S, W, E, R, I 和 H

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(13).. (13)

<223>Xaa 选自下组的氨基酸残基 :Q, A, H, D, K, R, S 和 E

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(14).. (14)

<223>Xaa 是 S 或 Y

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(15).. (15)

<223>Xaa 是 L, A 或 I

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(16).. (16)

<223>Xaa 是 S, N 或 T

<400>42

Phe Xaa Phe Pro Xaa His Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1	5	10	15
<210>43			
<211>7			
<212>PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223>CETP 模拟表位			
<220>			
<221>MISC_FEATURE			
<222>(1)..(1)			
<223>Xaa 选自下组 :D, S, N, T 和 G			
<220>			
<221>MISC_FEATURE			
<222>(4)..(4)			
<223>Xaa 选自下组 :Q, D, K, R, S 和 E			
<220>			
<221>MISC_FEATURE			
<222>(5)..(5)			
<223>Xaa 是 S 或 T			
<220>			
<221>MISC_FEATURE			
<222>(7)..(7)			
<223>Xaa 是除 C 之外的氨基酸残基, 优选选自下组 S, T, A, M, F 和 W			
<400>43			
Xaa Phe Leu Xaa Xaa Leu Xaa			
1	5		
<210>44			
<211>7			
<212>PRT			
<213> 人工序列			

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>44

Ser Ser Leu Glu Leu Phe Leu

1 5

<210>45

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>45

Ser Phe Leu Asp Thr Leu Thr

1 5

<210>46

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>46

Asn Phe Leu Lys Thr Leu Ser

1 5

<210>47

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>47

Asp Phe Leu Arg Thr Leu Thr

1 5

<210>48

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>48

Ala Phe Leu Asp Thr Leu Val

1 5

<210>49

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>49

Thr Phe Leu Ser Ser Leu Ala

1 5

<210>50

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>50

Gly Phe Leu Asp Ser Leu Met

1 5

<210>51

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>51

Ser Pro His Pro His Phe Leu

1 5

<210>52

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>52

Ser Asn Phe Leu Lys Thr Leu

1 5

<210>53

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>53

Thr Gly Phe Leu Ala Thr Leu
1 5

<210>54

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>54

Ser Asp Phe Leu Arg Ala Leu
1 5

<210>55

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>55

Ser Ala Asn Pro Arg Asp Phe Leu Glu Thr Leu Phe
1 5 10

<210>56

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>56

Arg Met Phe Pro Glu Ser Phe Leu Asp Thr Leu Trp
1 5 10

<210>57

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>57

Thr Ile Tyr Asp Ser Phe Leu Asp Ser Leu Ala Ser
1 5 10

<210>58

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>58

Lys Pro Tyr Leu Leu Lys Asp Phe Leu Glu Ala Leu
1 5 10

<210>59

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>59

Ala Met Gly Pro Tyr Asp Ala Leu Asp Leu Phe Leu
1 5 10

<210>60

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>60

Thr Trp Asn Pro Ile Glu Ser Phe Leu Glu Ser Leu
1 5 10

<210>61

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>61

Gln Tyr Gln Thr Pro Leu Thr Phe Leu Glu Ala Leu
1 5 10

<210>62

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>62

Arg His Ile Ser Pro Ala Thr Phe Leu Glu Ala Leu
1 5 10

<210>63

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>63

His Thr Asp Ser Phe Leu Ser Thr Phe Tyr Gly Asp
1 5 10

<210>64

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>64

Ala Asp Ser Thr Phe Thr Ser Phe Leu Gln Thr Leu
1 5 10

<210>65

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>65

Gly Pro Val Ser Ile Tyr Ala Asp Thr Asp Phe Leu
1 5 10

<210>66

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>66

Asp Ser Asn Asp Thr Leu Thr Leu Ala Ala Phe Leu
1 5 10

<210>67

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>67

Thr Pro Thr His Tyr Tyr Ala Asp Phe Ser Gln Leu
1 5 10

<210>68

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>68

Leu Pro Gly His Leu Ile Trp Asp Ser Leu His Tyr
1 5 10

<210>69

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>69

Leu Pro Gln Thr His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp
1 5 10

<210>70

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>70

Ile Pro Tyr His His Leu Val Asp Gln Leu His His
1 5 10

<210>71

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>71

Tyr Pro Tyr His Val Gln Val Asp Val Leu Gln Asn
1 5 10

<210>72

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>72

Ile Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Leu
1 5 10

<210>73

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>73

Glu Tyr Ala His His Thr Ser Leu Asp Leu Arg Gln
1 5 10

<210>74

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>74

Glu Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ala
1 5 10

<210>75

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>75

Ala Thr Pro Ser His Leu Ile Ile Asp Arg Ala Gln
1 5 10

<210>76

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>76

Ala Pro Lys His Leu Tyr Ala Asp Met Ser Gln Ala
1 5 10

<210>77

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>77

Phe Lys Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln
1 5 10

<210>78

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>78

Met Pro Ala His Leu Ser Arg Asp Leu Arg Gln Ser
1 5 10

<210>79

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>79

Asn Pro Lys His Tyr Ser Ile Asp Arg His Gln Ala
1 5 10

<210>80

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>80

Ser Pro Gln His Leu Thr Thr Asp Arg Ala Gln Ala
1 5 10

<210>81

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>81

Thr Pro Phe His Phe Ala Gln Asp Ser Trp Gln Trp
1 5 10

<210>82

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>82

Thr Pro Thr His Tyr Tyr Ala Asp Phe Ser Gln Leu Leu Ser
1 5 10

<210>83

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>83

Thr Pro Thr His Tyr Tyr Ala Asp Phe Ser Gln Ser Leu Ser
1 5 10

<210>84

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>84

Gly	Thr	Pro	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Phe	Ser	Gln	Leu	Leu
1				5					10				

<210>85

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>85

Gly	Thr	Pro	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Phe	Ser	Gln	Ser	Leu
1				5					10				

<210>86

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>86

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

<210>87

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>87

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

<210>88

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>88

Leu	Pro	Gly	His	Leu	Ile	Trp	Asp	Ser	Leu	His	Tyr
1				5					10		

<210>89

<211>13

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>89

Leu	Pro	Gly	His	Leu	Ile	Trp	Asp	Ser	Leu	His	Tyr	Leu
1				5					10			

<210>90

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>90

Leu Pro Gly His Leu Ile Trp Asp Ser Leu His Tyr Leu Ser

1 5 10

<210>91

<211>13

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>91

Leu Pro Gly His Leu Ile Trp Asp Ser Leu His Ser Leu

1 5 10

<210>92

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>92

Leu Pro Gly His Leu Ile Trp Asp Ser Leu His Ser Leu Ser

1 5 10

<210>93

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>93

Gly	Leu	Pro	Gly	His	Leu	Ile	Trp	Asp	Ser	Leu	His	Tyr	Leu
1				5					10				

<210>94

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>94

Gly	Leu	Pro	Gly	His	Leu	Ile	Trp	Asp	Ser	Leu	His	Ser	Leu
1				5					10				

<210>95

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>95

Phe	Gly	Leu	Pro	Gly	His	Leu	Ile	Trp	Asp	Ser	Leu	His	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>96

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>96

Phe	Gly	Phe	Pro	Gly	His	Leu	Ile	Trp	Asp	Ser	Leu	His	Ser	Leu	Ser
1				5				10						15	

<210>97

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>97

Leu	Pro	Gln	Thr	His	Pro	Leu	His	Leu	Leu	Glu	Asp
1				5				10			

<210>98

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>98

Ile	Pro	Tyr	His	His	Leu	Val	Asp	Gln	Leu	His	His
1				5				10			

<210>99

<211>13

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>99

Ile Pro Tyr His His Leu Val Asp Gln Leu His Leu Ser

1 5 10

<210>100

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>100

Ile Pro Tyr His His Leu Val Asp Gln Leu His Ser Leu Ser

1 5 10

<210>101

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>101

Phe Gly Ile Pro Tyr His His Leu Val Asp Gln Leu His His Leu Ser

1 5 10 15

<210>102

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>102

Phe	Gly	Phe	Pro	Tyr	His	His	Leu	Val	Asp	Gln	Leu	His	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>103

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>103

Tyr	Pro	Tyr	His	Val	Gln	Val	Asp	Val	Leu	Gln	Asn
1				5					10		

<210>104

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>104

Tyr	Pro	Tyr	His	Val	Gln	Val	Asp	Val	Leu	Gln	Asn	Leu	Ser
1				5					10				

<210>105

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>105

Tyr	Pro	Tyr	His	Val	Gln	Val	Asp	Val	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10				

<210>106

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>106

Phe	Gly	Tyr	Pro	Tyr	His	Val	Gln	Val	Asp	Val	Leu	Gln	Asn	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>107

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>107

Phe	Gly	Phe	Pro	Tyr	His	Val	Gln	Val	Asp	Val	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>108

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>108

Ile Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Leu

1 5 10

<210>109

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>109

Ile Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Leu Leu Ser

1 5 10

<210>110

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>110

Ile Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Ser Leu Ser

1 5 10

<210>111

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>111

Gly Ile Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Leu Leu
1 5 10

<210>112

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>112

Phe Gly Ile Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210>113

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>113

Phe Gly Phe Pro Ser His His Leu Gln Asp Ser Leu Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>114

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>114

Glu Tyr Ala His His Thr Ser Leu Asp Leu Arg Gln
1 5 10

<210>115

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>115

Glu Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ala
1 5 10

<210>116

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>116

Glu Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ala Leu Ser
1 5 10

<210>117

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>117

Glu Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ser Leu Ser
1 5 10

<210>118

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>118

Gly Glu Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ala Leu
1 5 10

<210>119

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>119

Phe Gly Glu Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210>120

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>120

Phe Gly Phe Pro Leu His Phe Arg Ser Asp Arg Ile Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>121

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>121

Ala Pro Lys His Leu Tyr Ala Asp Met Ser Gln Ala
1 5 10

<210>122

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>122

Ala Pro Lys His Leu Tyr Ala Asp Met Ser Gln Ala Leu Ser
1 5 10

<210>123

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>123

Ala Pro Lys His Leu TyrAla Asp Met Ser Gln Ser Leu Ser
1 5 10

<210>124

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>124

Gly Ala Pro Lys His Leu Tyr Ala Asp Met Ser Gln Ala Leu
1 5 10

<210>125

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>125

Phe Gly Phe Pro Lys His Leu Tyr Ala Asp Met Ser Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>126

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>126

Met Pro Ala His Leu Ser Arg Asp Leu Arg Gln Ser
1 5 10

<210>127

<211>13

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>127

Met Pro Ala His Leu Ser Arg Asp Leu Arg Gln Ser Leu
1 5 10

<210>128

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>128

Met Pro Ala His Leu Ser Arg Asp Leu Arg Gln Ser Leu Ser
1 5 10

<210>129

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>129

Gly Met Pro Ala His Leu Ser Arg Asp Leu Arg Gln Ser Leu
1 5 10

<210>130

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>130

Phe Gly Phe Pro Ala His Leu Ser Arg Asp Leu Arg Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>131

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>131

Asn Pro Lys His Tyr Ser Ile Asp Arg His Gln Ala
1 5 10

<210>132

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>132

Thr Pro Phe His Phe Ala Gln Asp Ser Trp Gln Trp

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

<210>133

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>133

Thr Pro Phe His Phe Ala Gln Asp Ser Trp Gln Trp Leu Ser

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

<210>134

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>134

Thr Pro Phe His Phe Ala Gln Asp Ser Trp Gln Ser Leu Ser

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

<210>135

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>135

Gly Thr Pro Phe His Phe Ala Gln Asp Ser Trp Gln Trp Leu

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

<210>136

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>136

Phe Gly Phe Pro Phe His Phe Ala Gln Asp Ser Trp Gln Ser Leu Ser

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

<210>137

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>137

Ala Cys Ser Phe Ala Tyr Leu Tyr Arg Cys

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

<210>138

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>138

Ala Cys Phe Met Gly Asp Lys Trp Val Cys

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

<210>139

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>139

Ala	Cys	Val	Leu	Tyr	Pro	Lys	Ala	Ile	Cys
1				5					10

<210>140

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>140

Ala	Cys	Tyr	Met	Gly	Gln	Gln	Phe	Val	Cys
1				5					10

<210>141

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>141

Ala	Cys	Leu	Thr	Ala	Tyr	Leu	His	Trp	Cys
1				5					10

<210>142

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>142

Ala Cys Thr Leu Phe Pro Val Ala Tyr Cys

1 5 10

<210>143

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>143

Ala Cys Trp Leu Phe Pro Tyr Ala His Cys

1 5 10

<210>144

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>144

Ala Cys Lys Ser Ile Asn Met Trp Leu Cys

1 5 10

<210>145

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>145

Ala Cys Gln Thr Ile Asn Arg Trp Leu Cys

1 5 10

<210>146

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>146

Phe Gly Phe Pro Glu His Leu Leu Val Asp Phe Leu Gln Ser Leu Ser

1 5 10 15

<210>147

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>147

Phe Gly Phe Pro Glu His Leu Leu Val Asp Phe Leu Gln Ser Leu Ser

1 5 10 15

<210>148

<211>13

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>148

Phe Pro Glu His Leu Leu Val Asp Phe Leu Gln Ser Leu

1 5 10

<210>149

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>149

Ala Gly Phe Pro Glu His Leu Leu Val Asp Phe Leu Gln Ser Leu Ser

1 5 10 15

<210>150

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>150

Phe Ala Phe Pro Glu His Leu Leu Val Asp Phe Leu Gln Ser Leu Ser

1 5 10 15

<210>151

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>151

Phe	Gly	Ala	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>152

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>152

Phe	Gly	Phe	Ala	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>153

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>153

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>154

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>154

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	Ala	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>155

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>155

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Ala	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>156

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>156

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Ala	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>157

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>157

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10				15		

<210>158

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>158

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Ala	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10				15		

<210>159

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>159

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Ala	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10				15		

<210>160

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>160

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Ala	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>161

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>161

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Ala	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>162

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>162

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ala	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>163

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>163

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Ala	Ser
1				5					10					15	

<210>164

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>164

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ala
1				5					10					15	

<210>165

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>165

Phe	Ala	Phe	Pro	Ala	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ala	Leu	Ala
1				5					10					15	

<210>166

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>166

Ala Ala Phe Pro Ala His Leu Leu Ala Asp Phe Leu Gln Ala Leu Ala

1 5 10 15

<210>167

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>167

Ser Pro Gln His Leu Thr Thr Asp Arg Ala Gln Ala

1 5 10

<210>168

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>168

Ser Pro Gln His Leu Thr Thr Asp Arg Ala Gln Ala Leu Ser

1 5 10

<210>169

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>169

Ser Pro Gln His Leu Thr Thr Asp Arg Ala Gln Ser Leu Ser
1 5 10

<210>170

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>170

Gly Ser Pro Gln His Leu Thr Thr Asp Arg Ala Gln Ala Leu
1 5 10

<210>171

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>171

Phe Gly Phe Pro Gln His Leu Thr Thr Asp Arg Ala Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>172

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>172

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

<210>173

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>173

Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	His	Leu	Thr	Thr	Asp	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>174

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>174

Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	His	Leu	Thr	Thr	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>175

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>175

Ala Thr Pro Ser His Leu Ile Ile Asp Arg Ala Gln

1 5 10

<210>176

<211>15

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>176

Ala Thr Pro Ser His Leu Ile Ile Asp Arg Ala Gln Ser Leu Ser

1 5 10 15

<210>177

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>177

Phe Gly Phe Pro Ser His Leu Ile Ile Asp Arg Ala Gln Ser Leu Ser

1 5 10 15

<210>178

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>178

Phe	Gly	Phe	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Ile	Asp	Trp	Ala	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>179

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>179

Phe	Gly	Phe	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>180

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>180

Phe	Gly	Phe	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Ile	Asp	Trp	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>181

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>181

Phe	Ala	Thr	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>182

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>182

Phe	Lys	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln
1				5				10			

<210>183

<211>15

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>183

Phe	Lys	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5				10					15	

<210>184

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>184

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>185

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>185

Ala	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>186

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>186

Phe	Ala	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>187

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>187

Phe	Gly	Ala	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>188

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>188

Phe	Gly	Phe	Ala	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>189

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>189

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ala	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>190

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>190

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ala	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>191

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>191

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ala
1				5					10					15	

<210>192

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>192

Phe	Ala	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ala	Leu	Ala
1				5					10					15	

<210>193

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>193

Phe	Gly	Phe	Ala	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1			5					10				15			

<210>194

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>194

Phe	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1			5					10				15			

<210>195

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>195

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Arg	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1			5					10				15			

<210>196

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>196

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Glu	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>197

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>197

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Asn	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>198

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>198

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	His	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>199

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>199

Ala	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>200

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>200

Pro	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>201

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>201

Trp	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>202

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>202

Phe	Ala	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>203

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>203

Phe	Ser	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>204

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>204

Phe	Tyr	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>205

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>205

Phe Asp Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>206

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>206

Phe Gly Ala Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ser Leu Ser
1 5 10 15

<210>207

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>207

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210>208

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>208

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Trp Leu Ser
1 5 10 15

<210>209

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>209

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Asn Leu Ser
1 5 10 15

<210>210

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>210

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Thr Leu Ser
1 5 10 15

<210>211

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>211

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210>212

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>212

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ser Ile Ser
1 5 10 15

<210>213

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>213

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ser Leu Thr
1 5 10 15

<210>214

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>214

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ser Leu Tyr

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

<210>215

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>215

Phe Ala Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ala Leu Ala

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

<210>216

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>216

Phe Gly Phe Pro Ala His Val Ser Ile Asp Arg Ala Gln Ser Leu Ser

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

<210>217

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>217

Phe Gly Phe Pro Thr His Val Ser Ile Asp Trp Leu Gln Ser Leu Ser

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

<210>218

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>218

Phe	Gly	Phe	Pro	Phe	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>219

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>219

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Ile	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>220

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>220

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Ile	Ile	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>221

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>221

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

<210>222

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>222

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Phe	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>223

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>223

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Tyr	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>224

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>224

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Leu	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>225

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>225

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ala	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>226

<211>14

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>226

Thr	Pro	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Phe	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5				10					

<210>227

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>227

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Trp	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>228

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>228

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Ile	Asp	Phe	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>229

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>229

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Trp	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>230

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>230

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Phe	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Asn
1				5					10					15	

<210>231

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>231

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Phe	Ser	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>232

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>232

Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Ser	Phe	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>233

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>233

Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	His	Val	Phe	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>234

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>234

Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Phe	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu
1				5					10					15	

Ser

<210>235

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>235

Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu
1				5					10					15	

Ser

<210>236

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>236

Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Ala	His	Val	Tyr	Ile	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu
1				5					10					15	

Ser

<210>237

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>237

Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	His	Leu	Phe	Thr	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
1				5					10					15	

<210>238

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>CETP 模拟表位

<400>238

Phe	Gly	Phe	Pro	Lys	His	Leu	Leu	Val	Asp	Phe	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

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

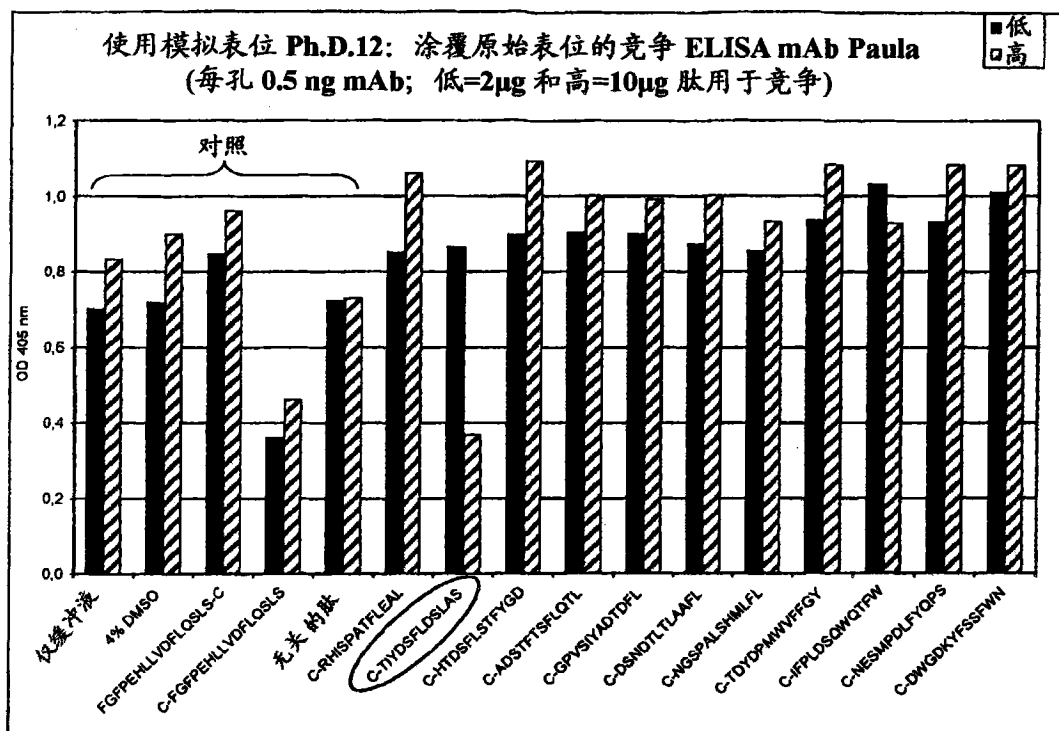


图 2a

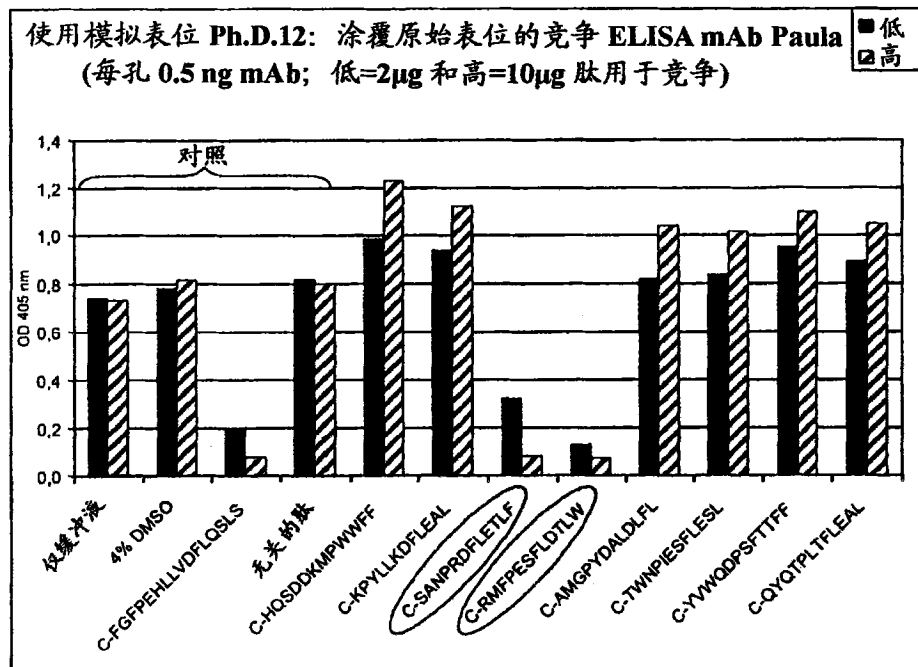


图 2b

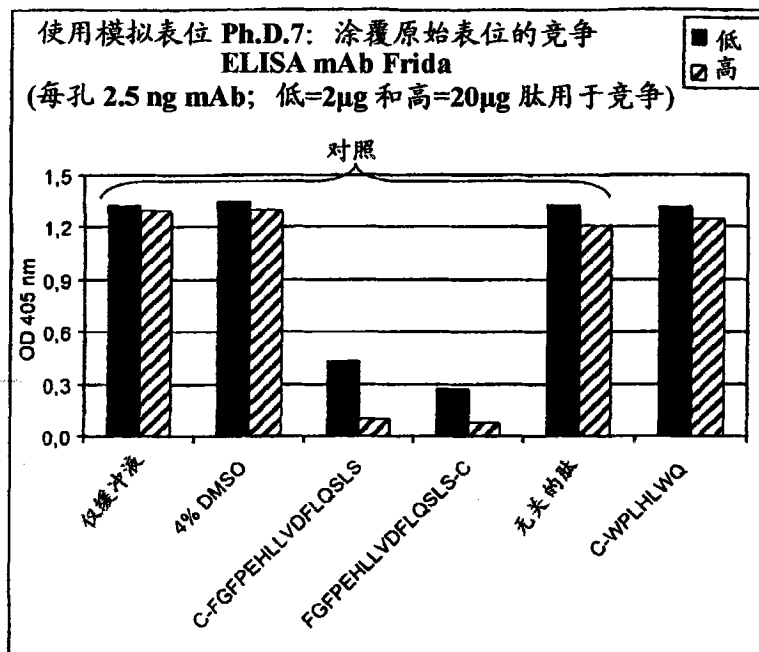


图 3a

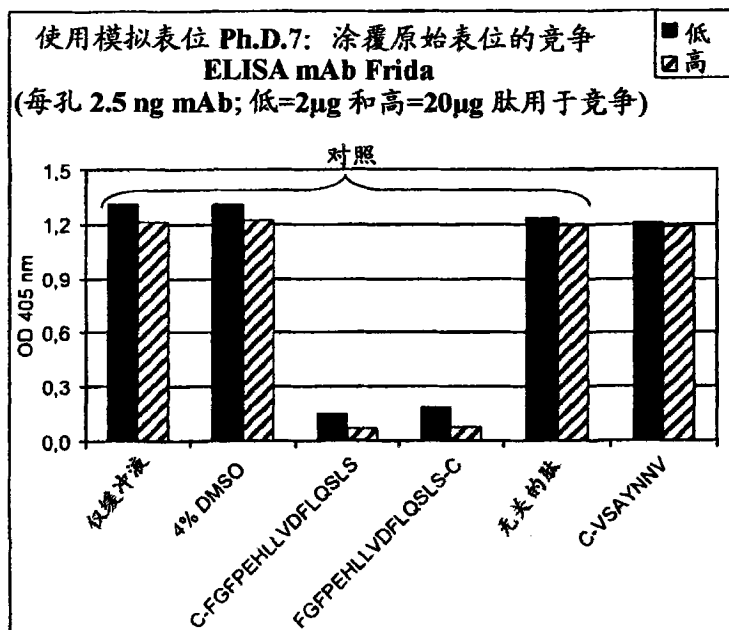


图 3b

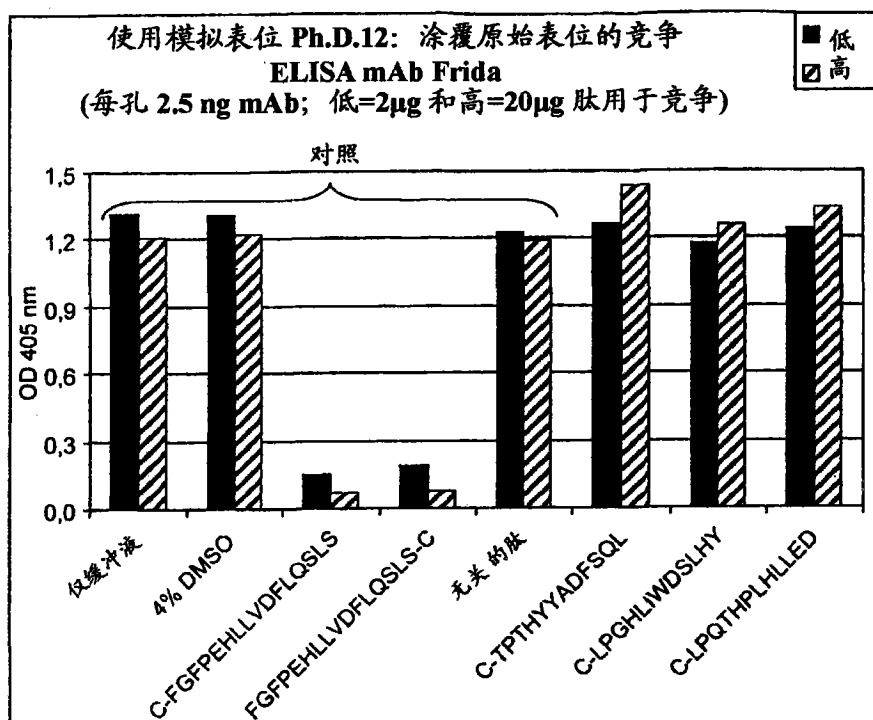


图 4a

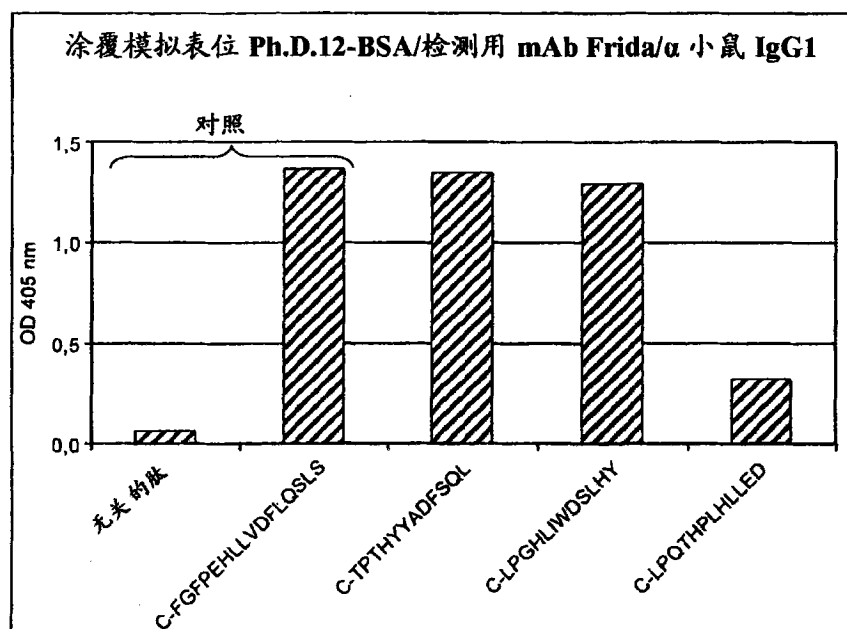


图 4b

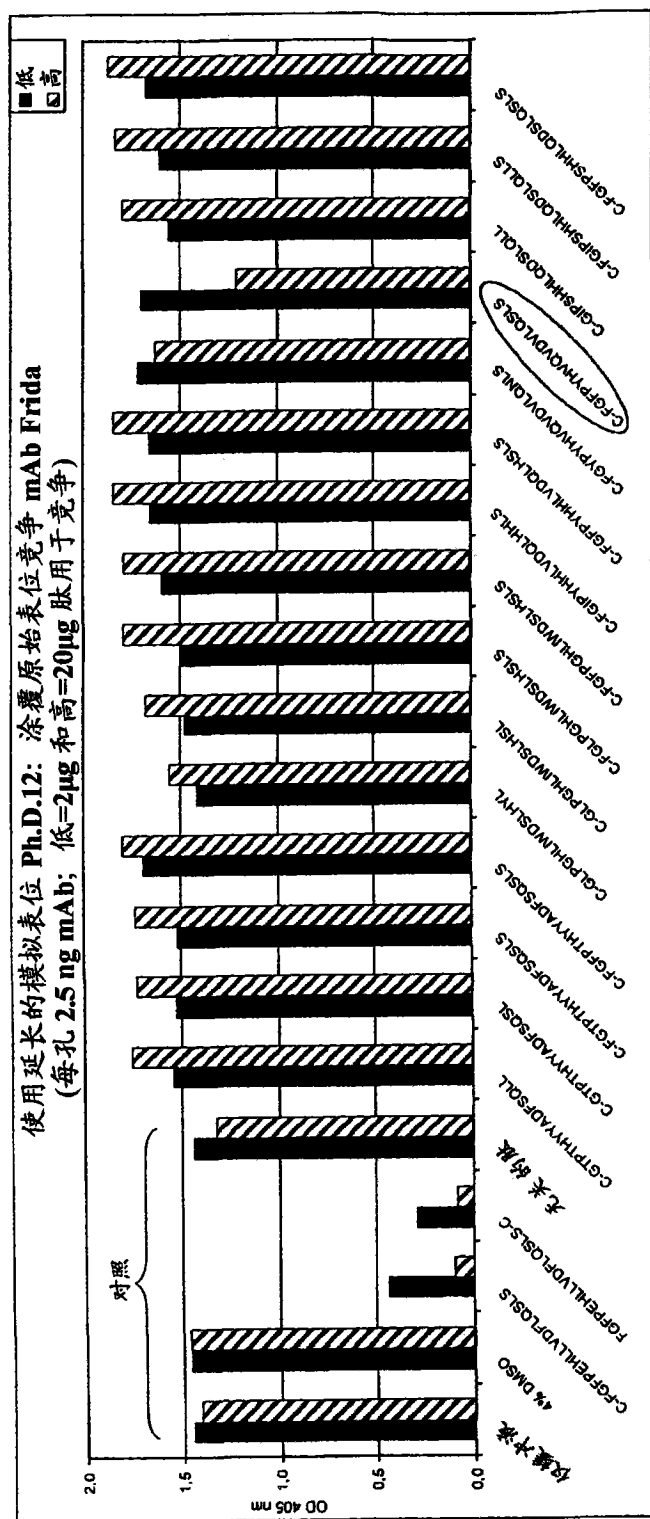


图 5a

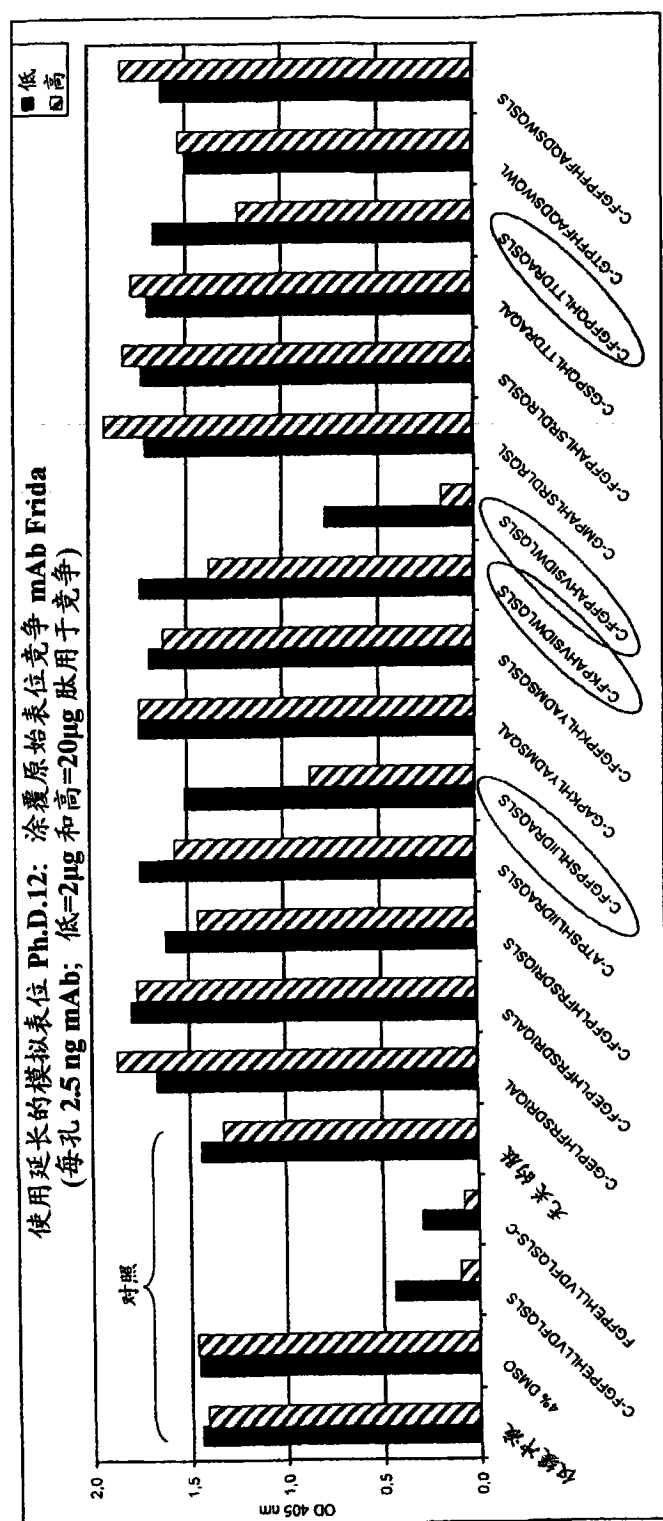


图 5b

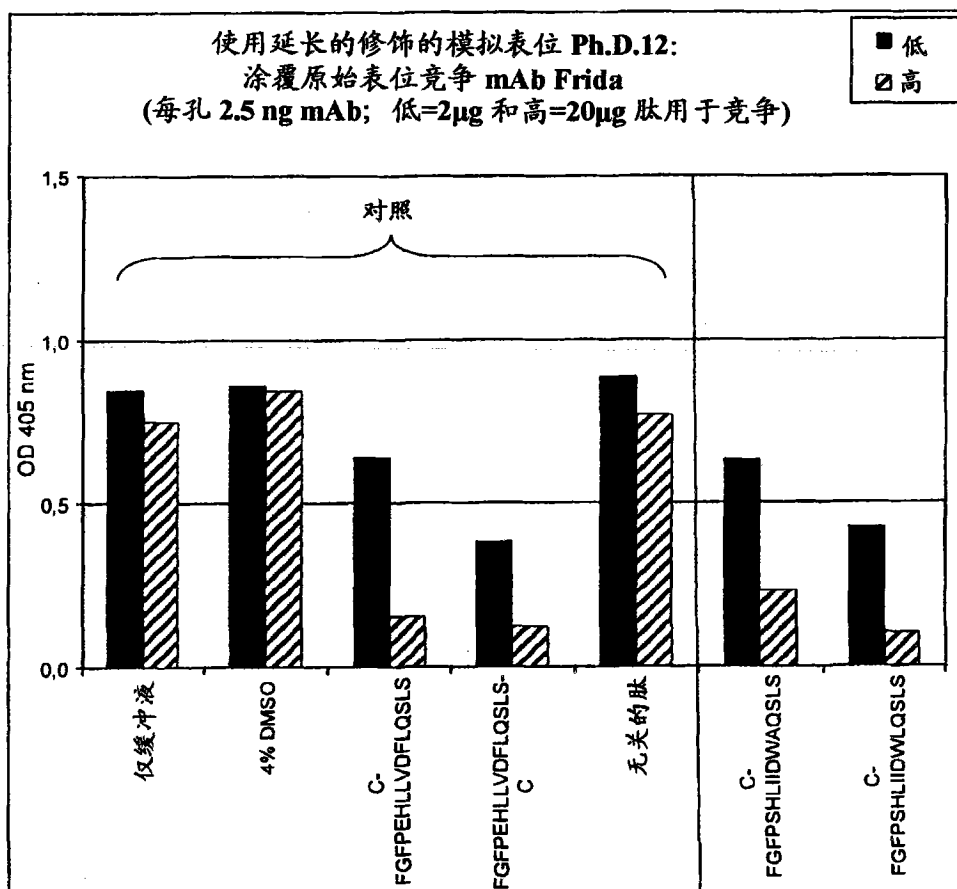


图 6

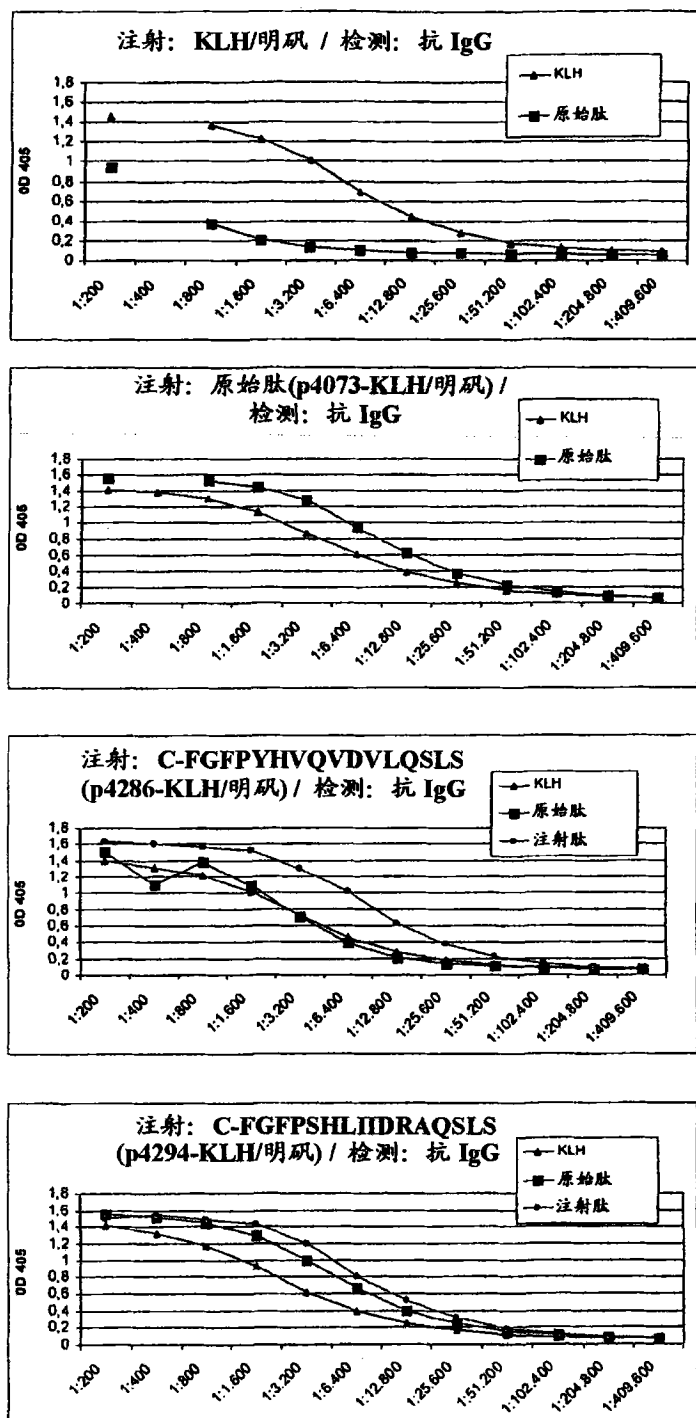


图 7a

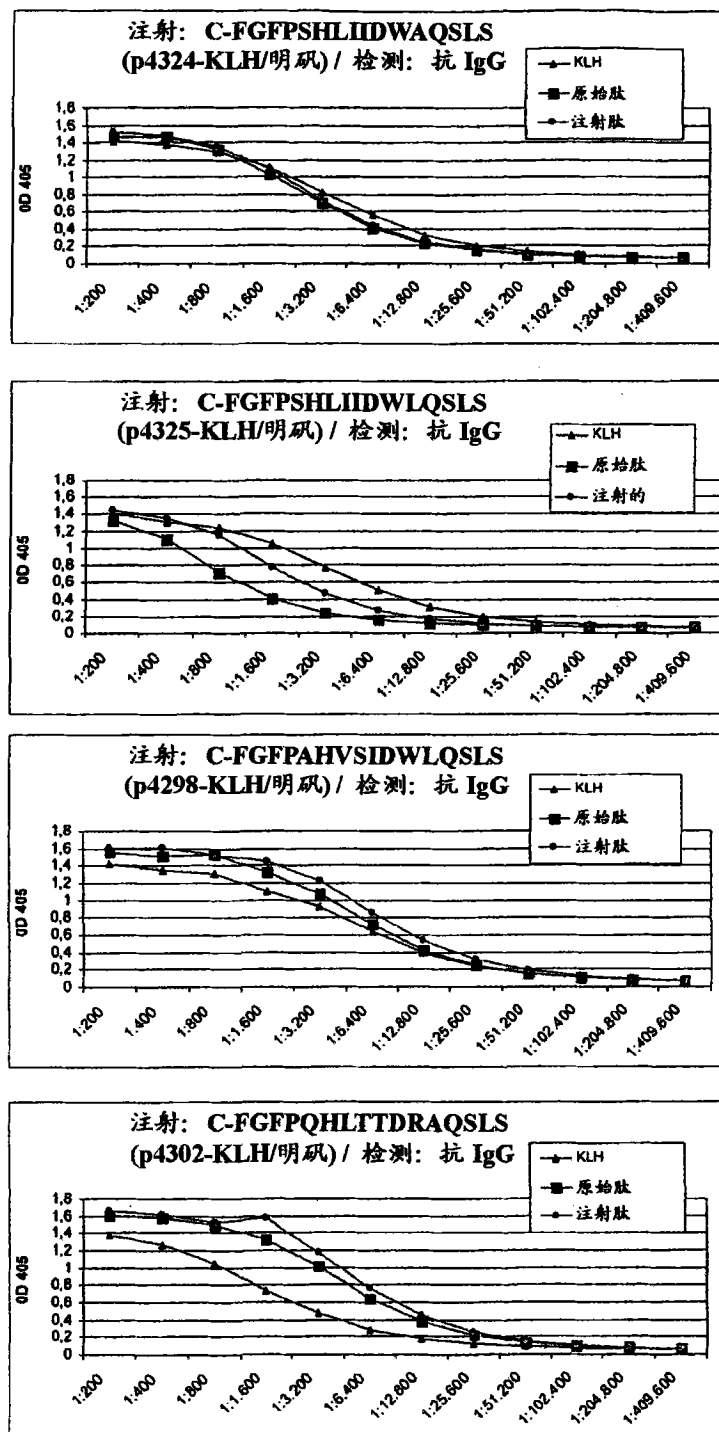


图 7b

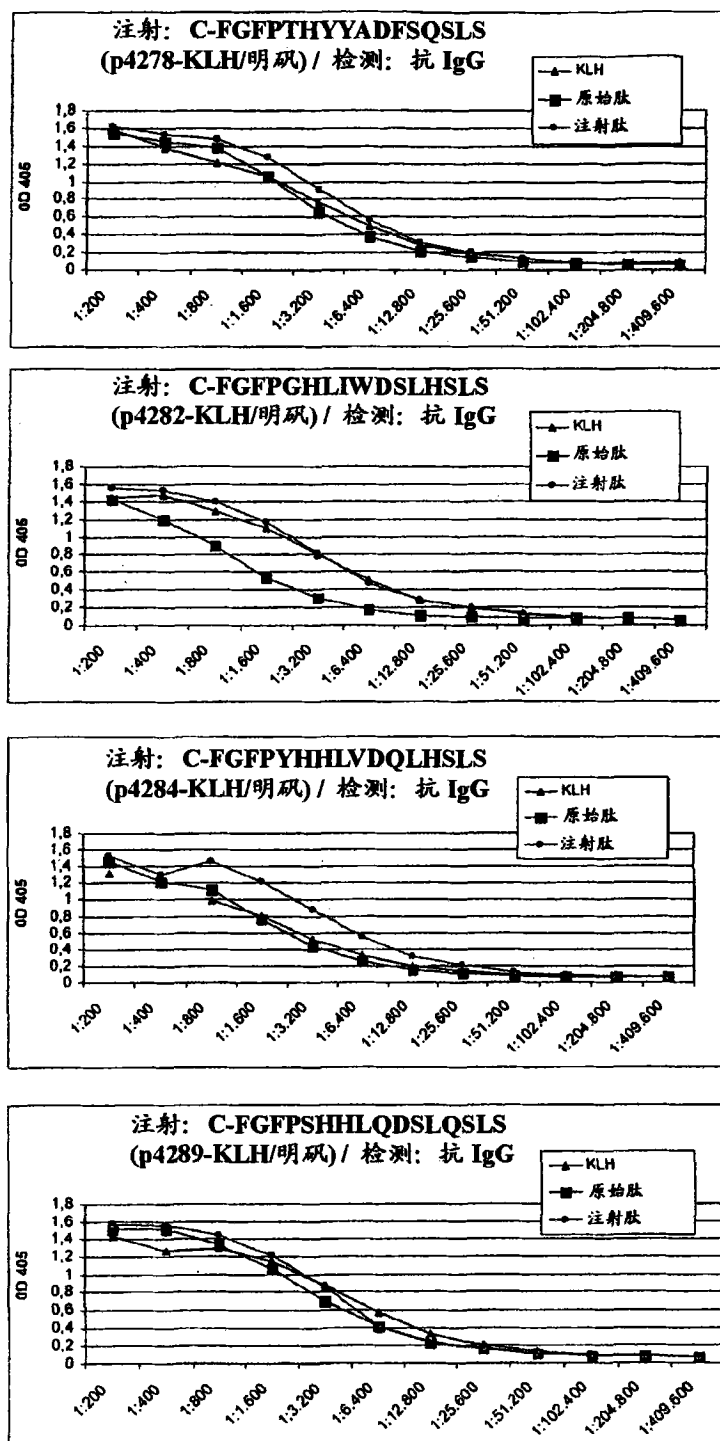


图 7c

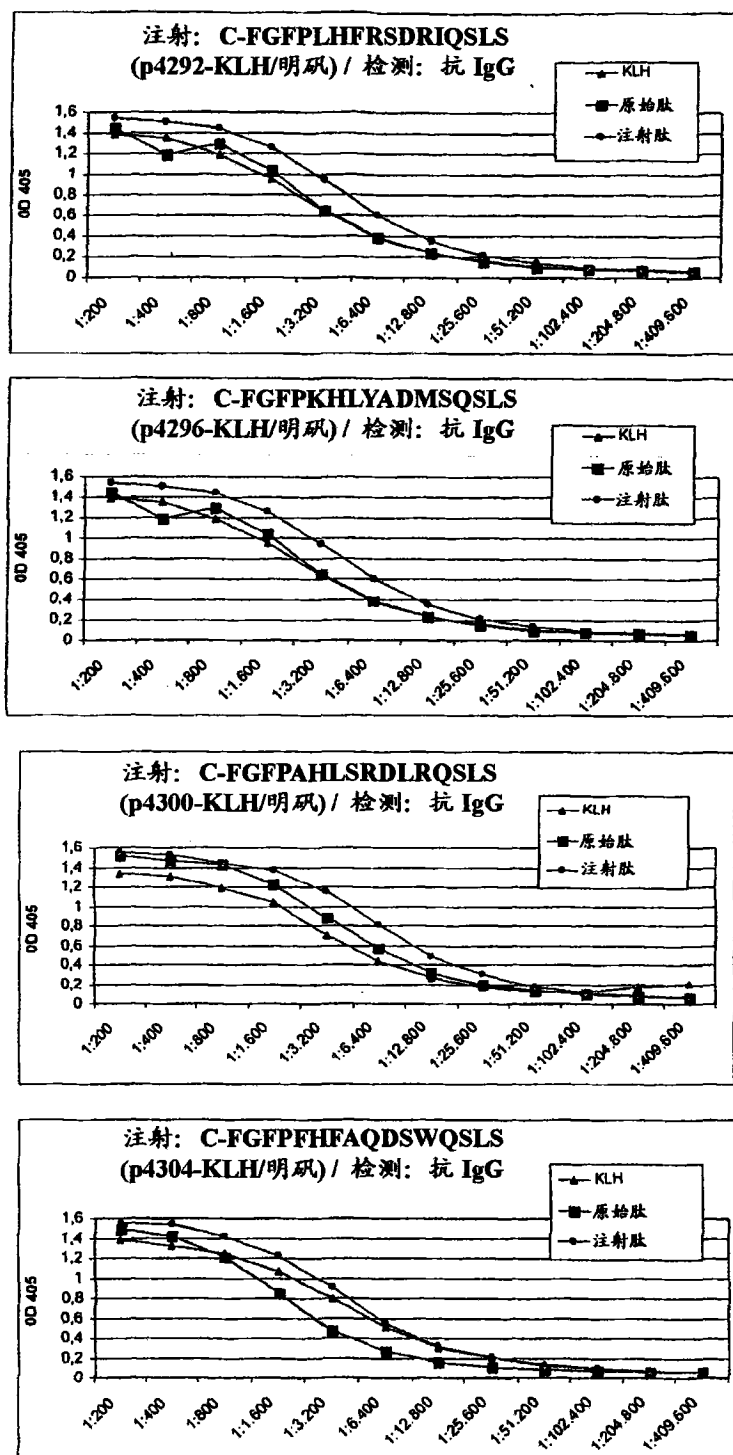


图 7d

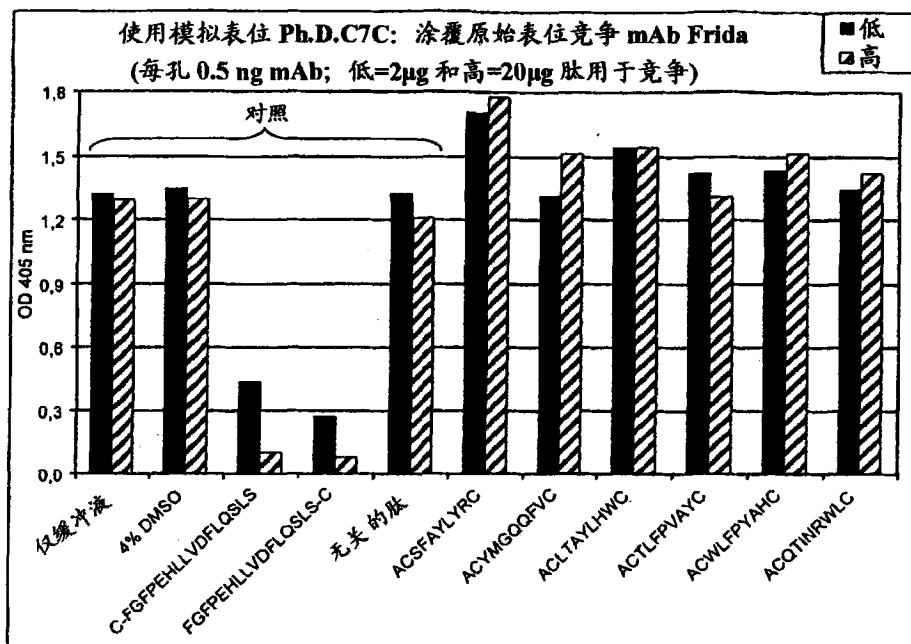


图 8a

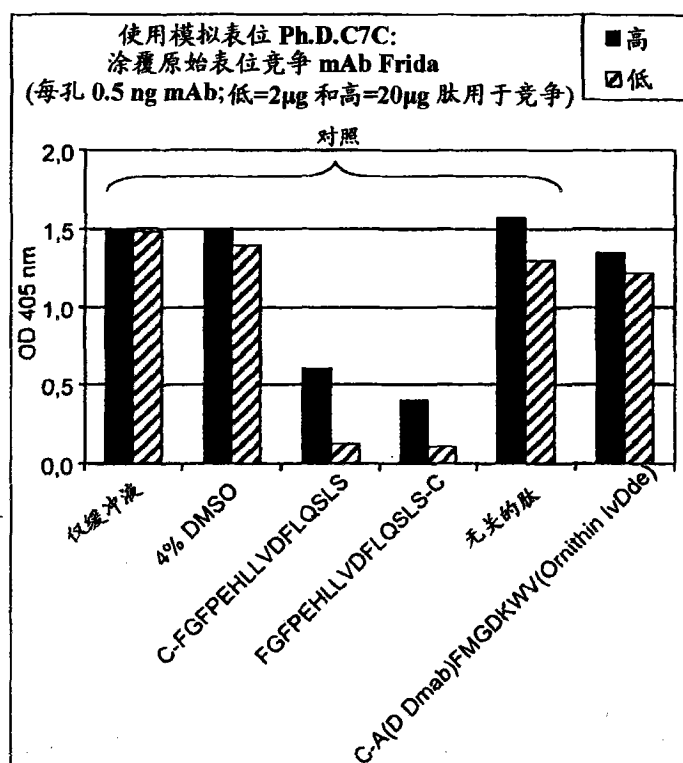


图 8b

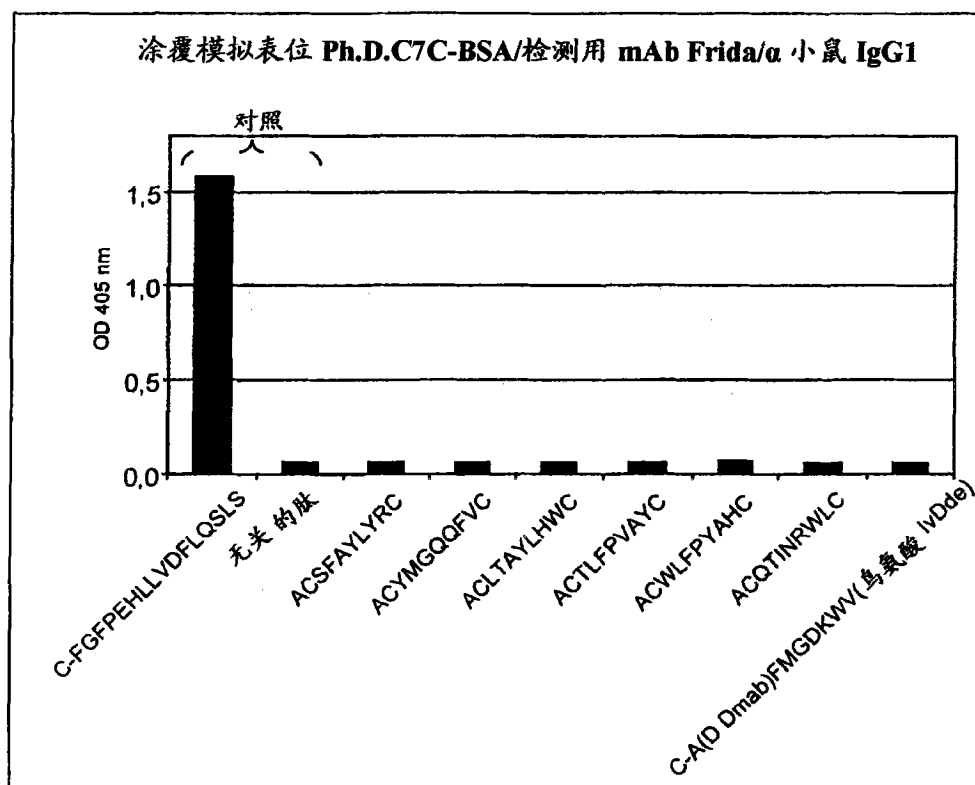


图 9

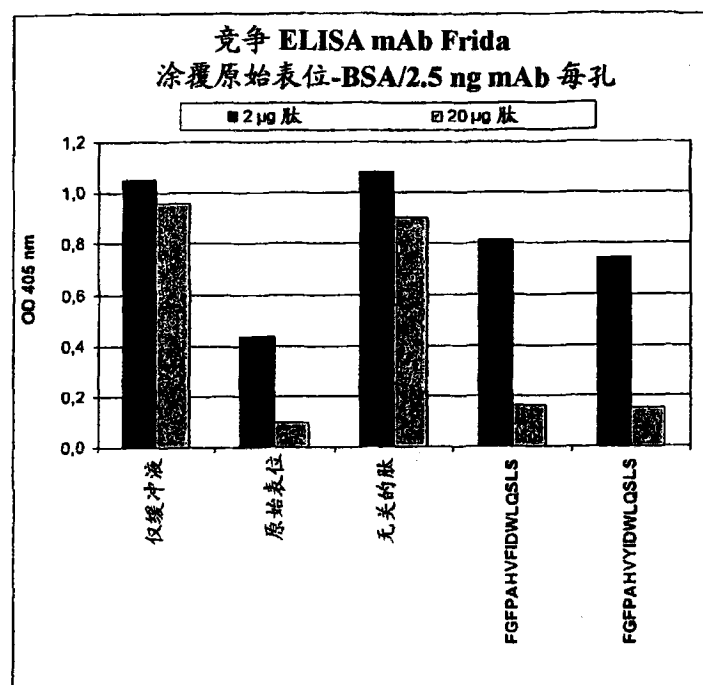


图 10a

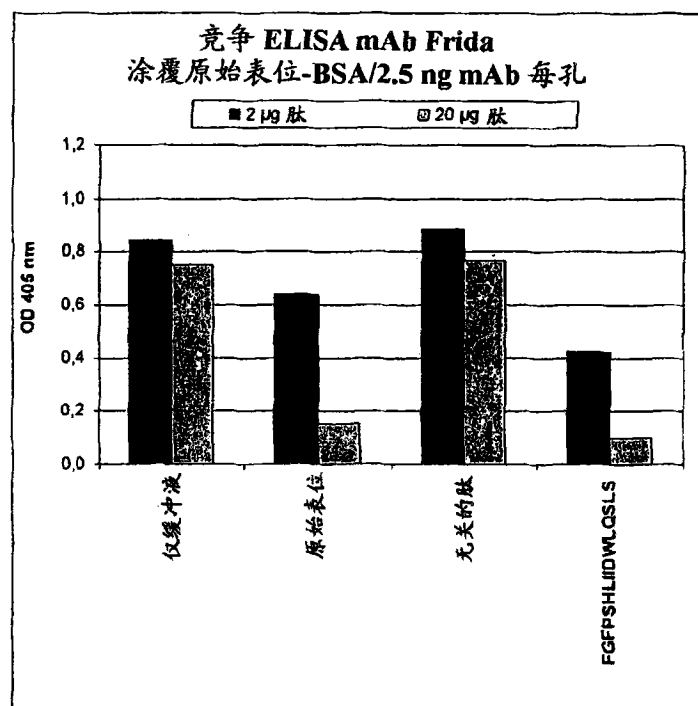


图 10b

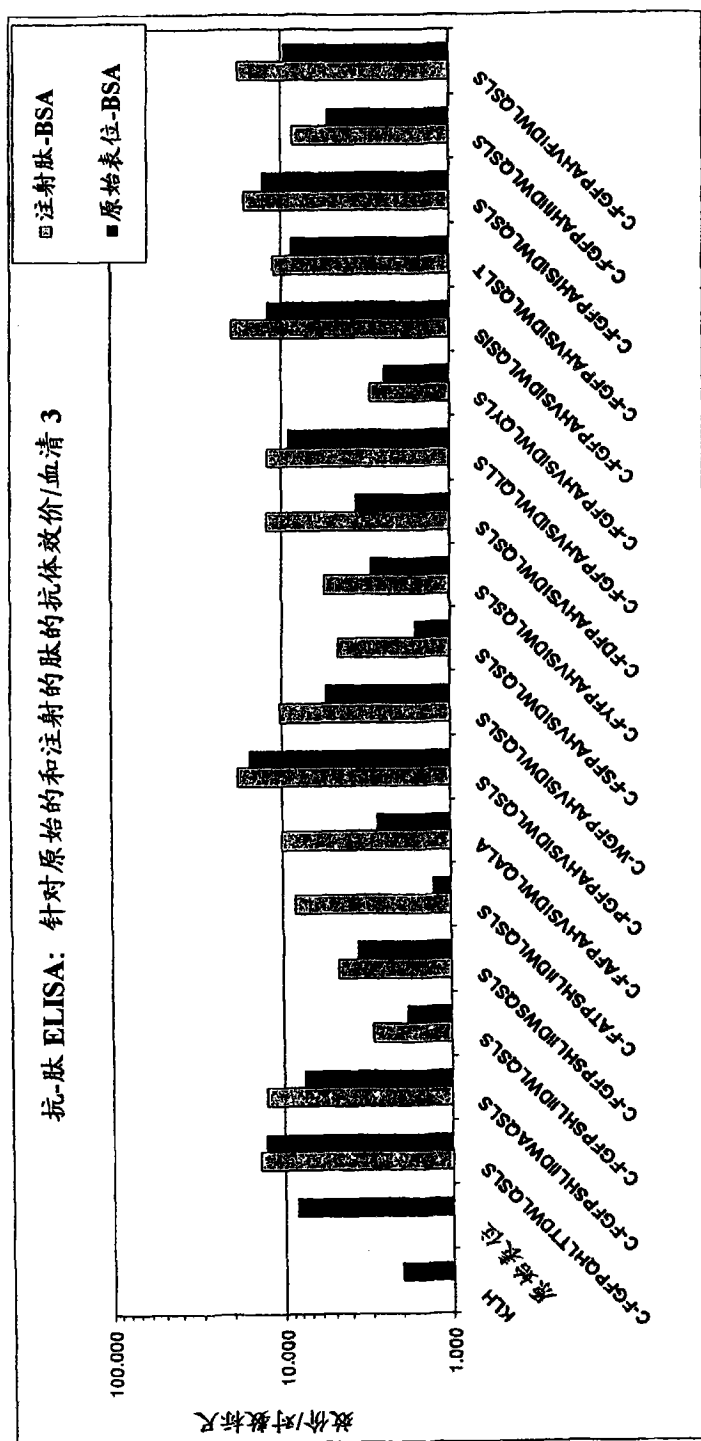


图 11

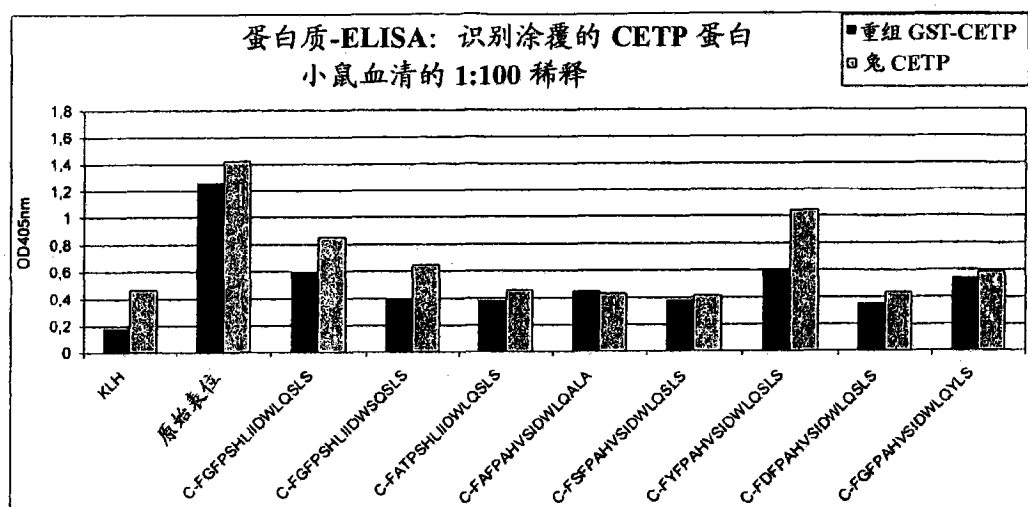


图 12b

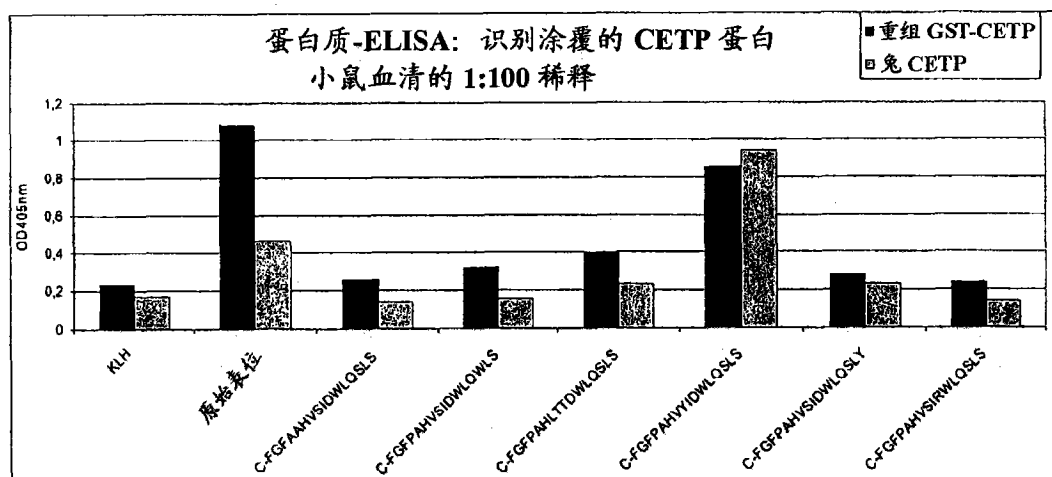


图 13

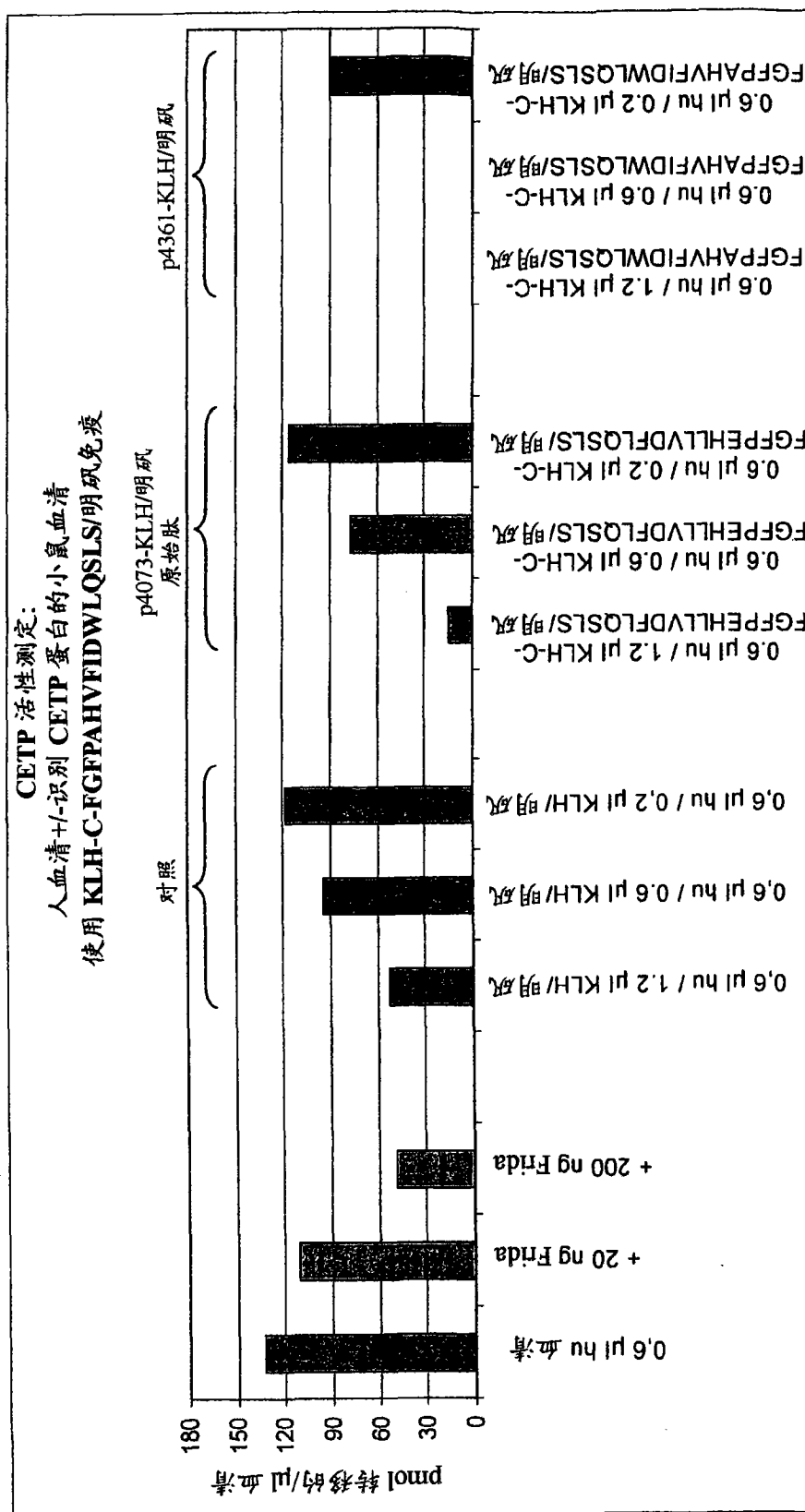


图 14

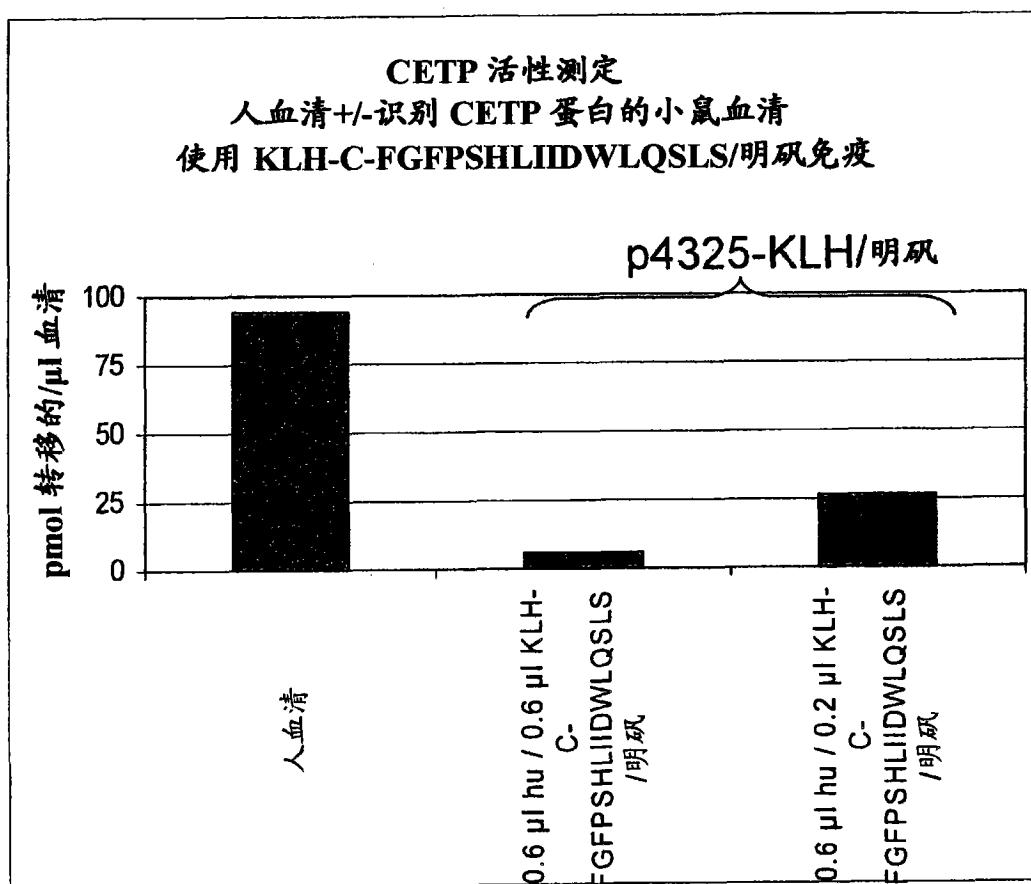


图 15

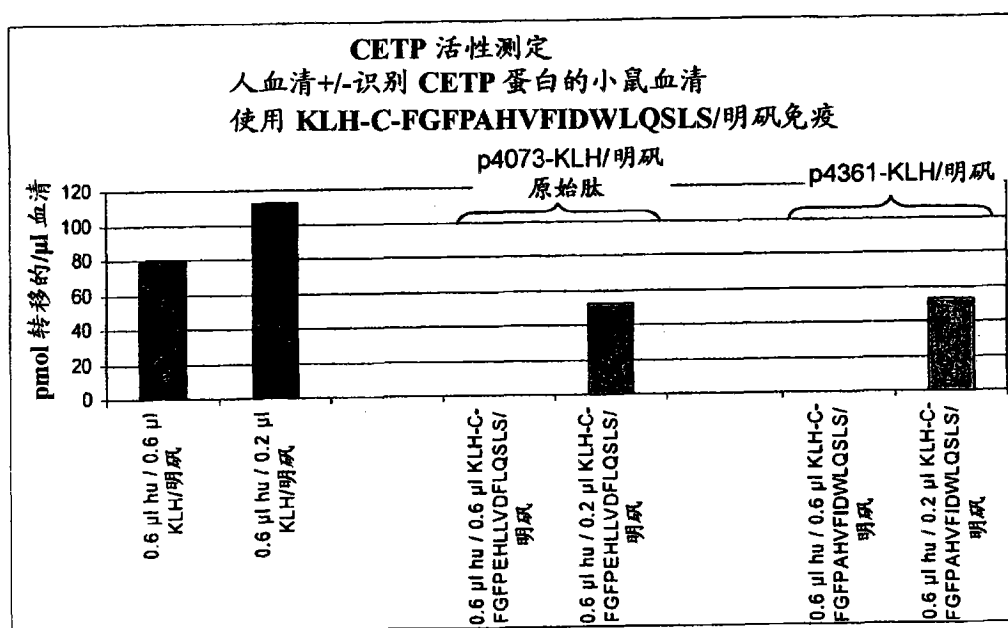


图 16

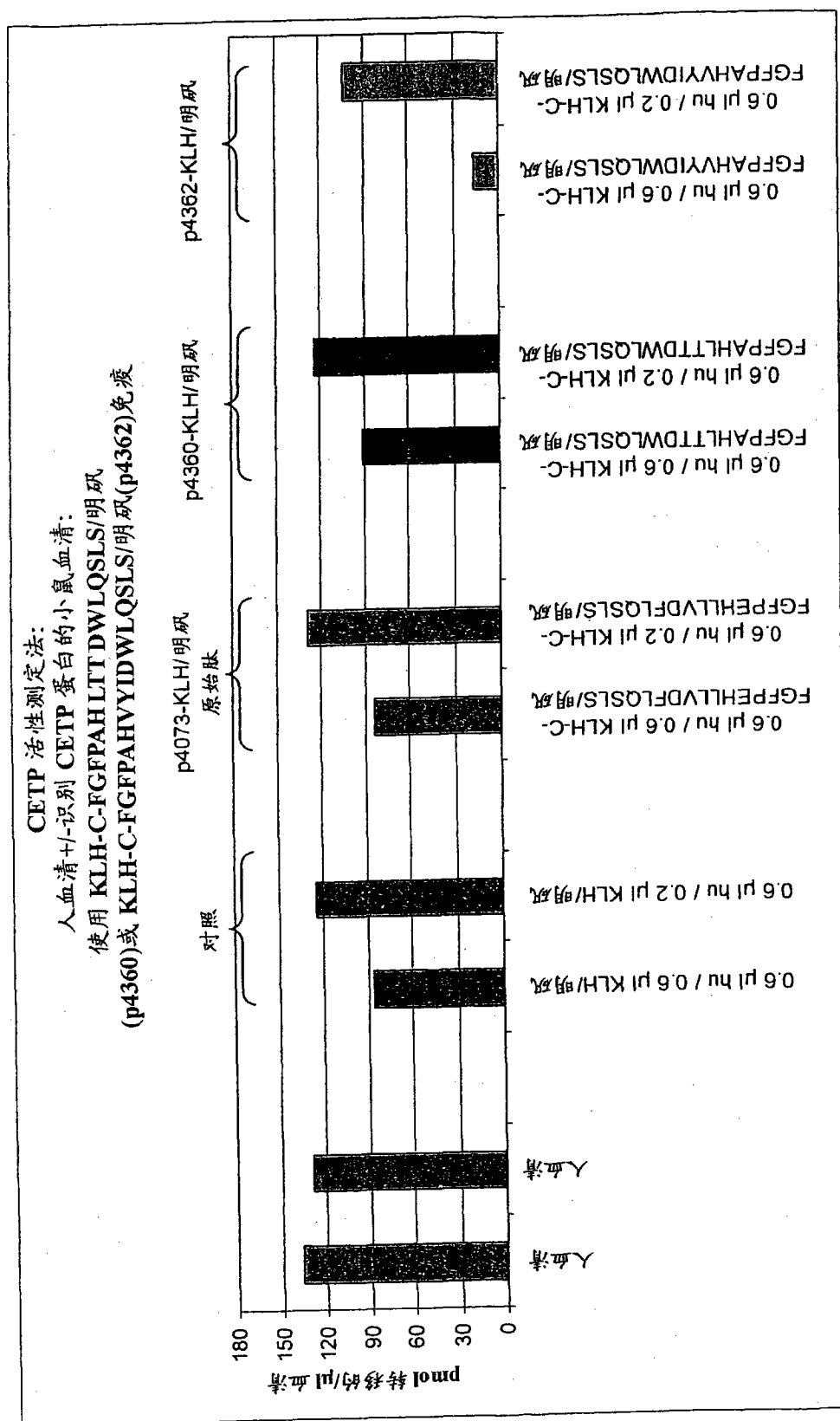


图 17

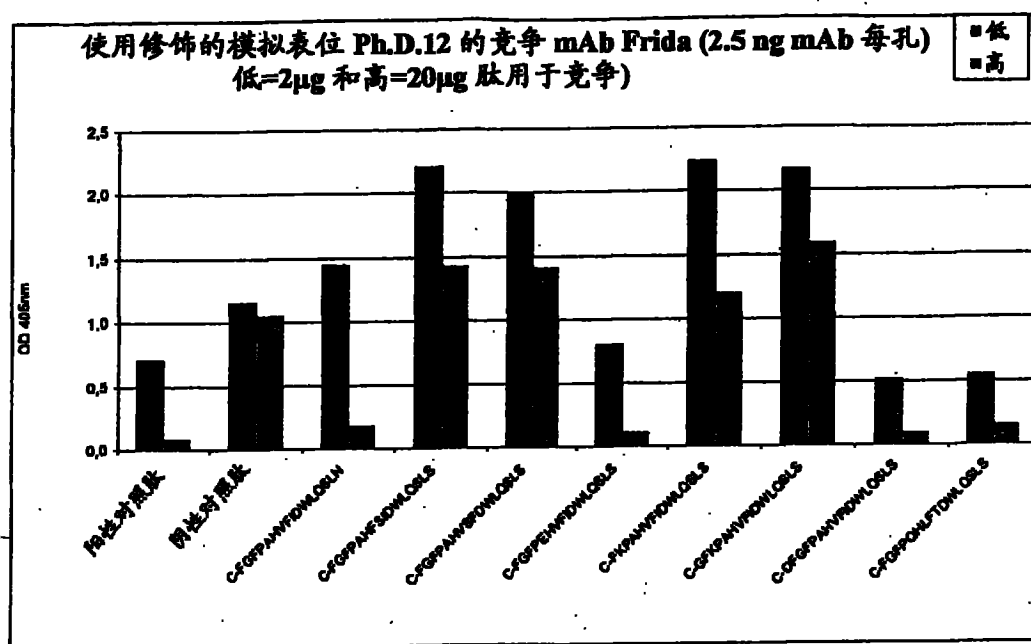


图 18a

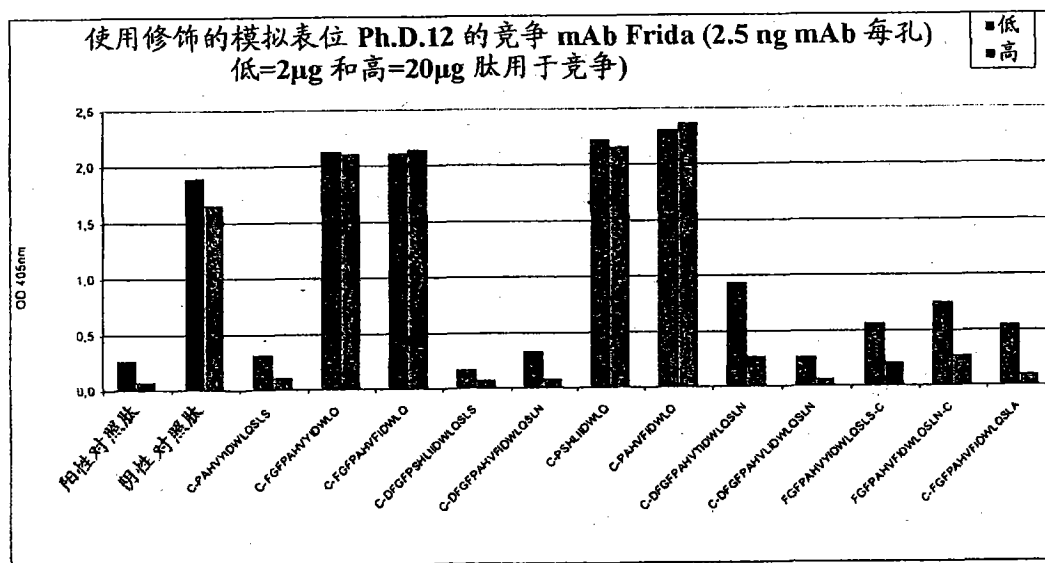


图 18b

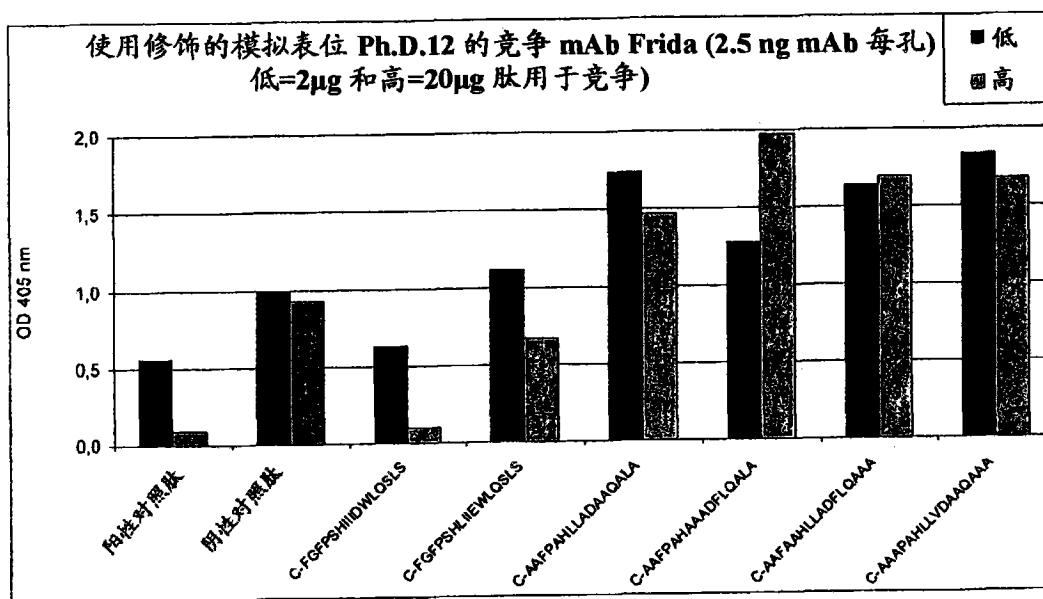


图 18c

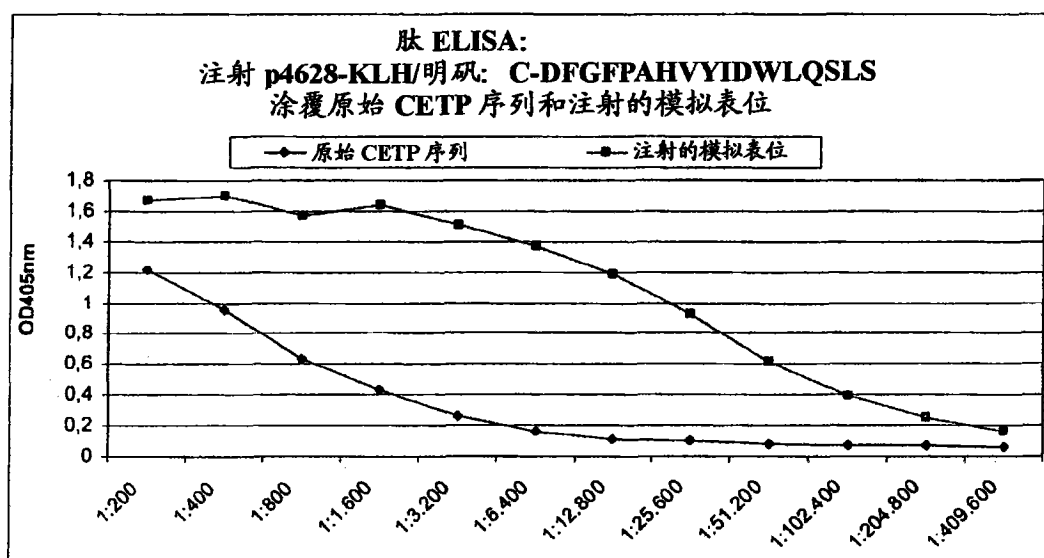


图 19a

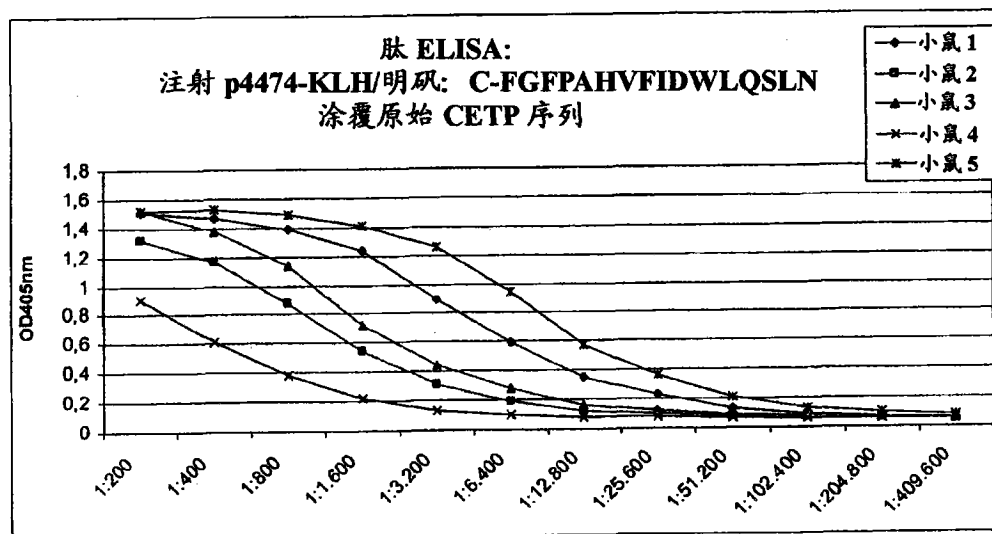


图 19b

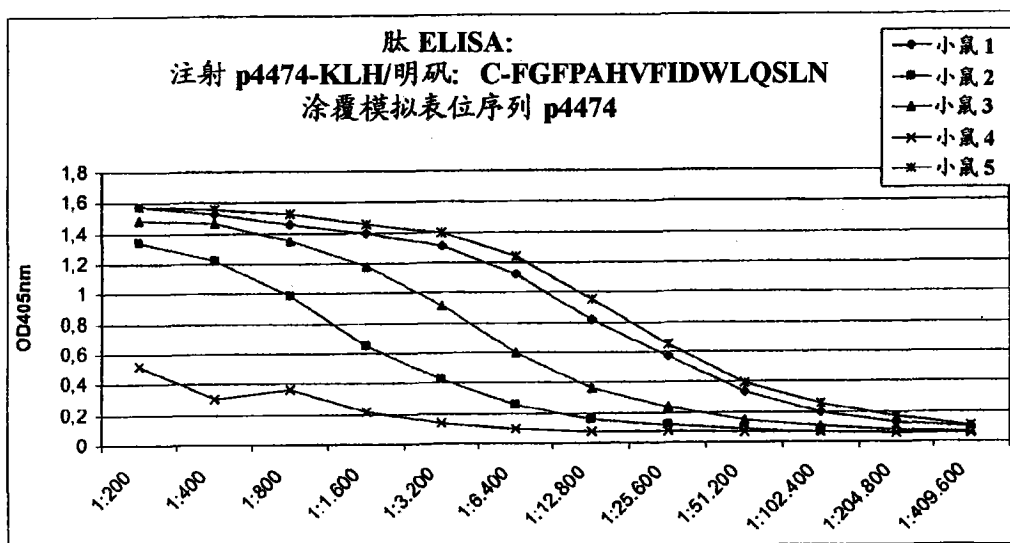


图 19c

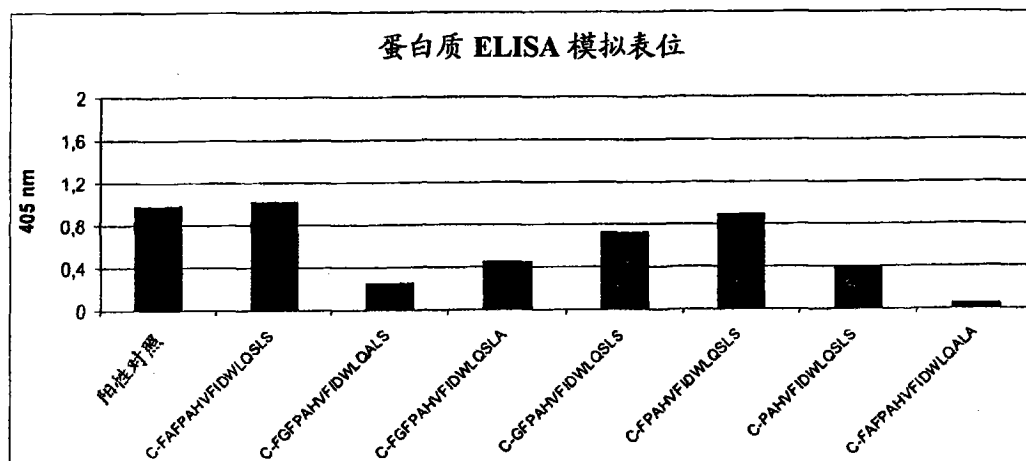


图 19d

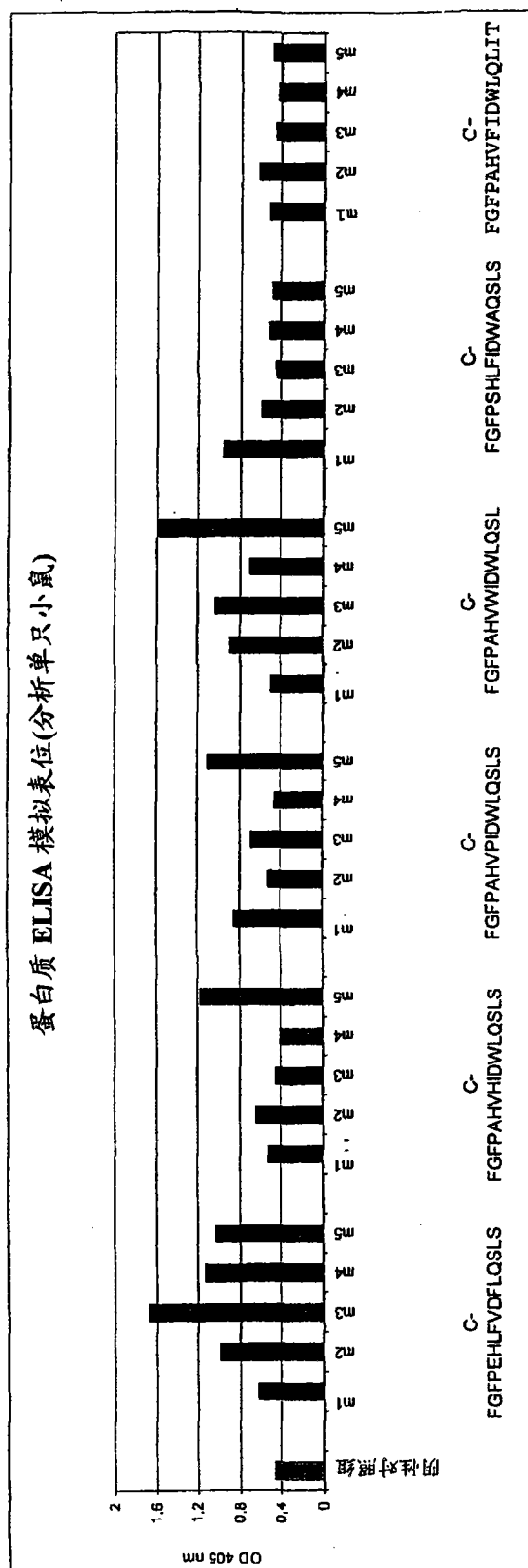


图 19e