



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0099069
(43) 공개일자 2011년09월05일

(51) Int. Cl.

A61K 38/04 (2006.01) C07K 14/775 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7019503(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2006년06월26일

심사청구일자 2011년08월22일

(62) 원출원 특허 10-2008-7002160

원출원일자(국제출원일자) 2006년06월26일

심사청구일자 2008년04월15일

(85) 번역문제출일자 2011년08월22일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/002350

(87) 국제공개번호 WO 2007/000584

국제공개일자 2007년01월04일

(30) 우선권주장

0513096.8 2005년06월28일 영국(GB)

(71) 출원인

에이아이투 리미티드

영국 엠13 9엑스엑스 맨체스터 그래프턴 스트리트
맨체스터 인큐베이터빌딩

(72) 발명자

딥슨 커티스

영국 엠60 1큐디 맨체스터 사서함 88 맨체스터 대
학교 모팻 빌딩 생활과학부

(74) 대리인

박상수

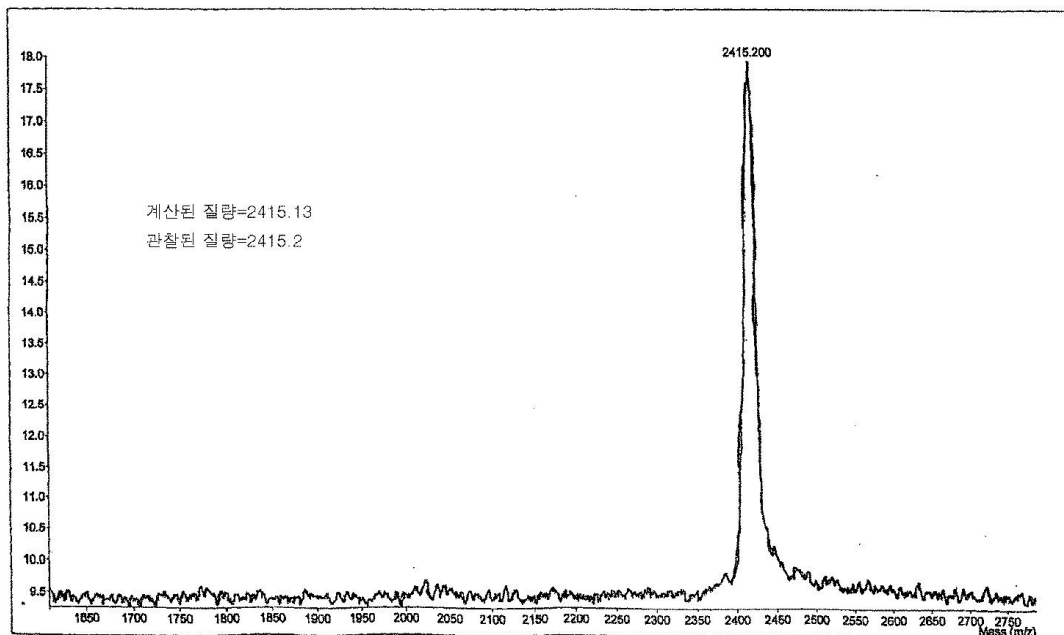
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 진균 및/또는 원생생물 감염의 치료방법

(57) 요약

본 발명은 아포리포단백질의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함하는 폴리펩티드의, 진균 및/또는 원생생물 감염을 치료 또는 방지하기 위한 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 펩티드로 표면 또는 물체의 오염을 처리 또는 방지하기 위한 그러한 펩티드의 용도에도 관한 것이다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

아포리포단백질의 해파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함하는 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의, 진균 및/또는 원생생물 감염의 방지 또는 치료를 위한 의학의 제조에 사용되는 용도.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 펩티드는 아포리포단백질 B 또는 아포리포단백질 E의 해파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도되는 것인 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의 용도.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 폴리펩티드는 최소한 2개의 RKR 모티프를 포함하는 것인 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의 용도.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 폴리펩티드는 다음 식을 가지는 것인 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의 용도:

$\{abcRKRxyz\} + \{a'b'c'RKRx'y'z'\}$ (식 I)

상기 식에서,

a & a'는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실되고;

b & b'는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실되며;

c & c'는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 트레오닌(T), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실되고;

x & x'는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 글리신(G), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실되며;

y & y'는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실되고;

z & z'는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다.

청구항 5

진균 또는 원생생물을 죽이거나 성장을 방지하기에 효과적인 상기 1항 내지 2항 중 어느 한 항에 따르는 폴리펩티드의 양으로 오염 방지가 필요한 물체 또는 표면을 코팅하는 것으로 이루어지는 진균 및/또는 원생생물 오염을 방지 및/또는 처리하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 물체가 의료 장비, 렌즈, 콘택트 렌즈, 카테테르, 스텐트, 상처 치료용 붕대, 피임기구, 수술용 이식편 및

대체 관절로부터 선택되고, 상기 물체가 코팅되는 것인 진균 및/또는 원생생물 오염을 방지 및/또는 처리하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항미생물 활성을 가지는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체, 및 그것을 코딩화하는 핵산에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 항진균 및/또는 항원생생물(antiprotist) 활성을 가지는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 폴리펩티드, 유도체, 유사체 또는 핵산의 의약으로서의 용도, 및 또한 치료 방법에 사용되는 용도를 제공한다. 본 발명은 나아가 폴리펩티드로 코팅된 물체 및 표면으로까지 확대된다.

배경기술

[0002] 항미생물 펩티드는 일반적으로 20 내지 40 아미노산을 함유하고, 전체적으로는 포지티브 전하를 가지며, 대부분은 지금까지 비-포유류 중에서 확인되어 온 고유의 면역 시스템의 핵심 성분이다. 이들 인자들은 둘 다 그것의 사람 또는 포유류에서의 치료제로서의 유용성을 제한한다. 그 이유는 그러한 큰 펩티드를 상업적으로 제조할 때의 어려움과 비-사람 기원의 펩티드로부터 유래하는 유해 효과의 위험 때문이다. 2006년에 Trieste 국제 항미생물 펩티드 데이터베이스 (<http://www.bbcm.units.it/~tossi/amsdb.html>)에 열거된 약 890개의 서열 중에서 단지 35개의 서열만이 사람 기원의 것이었고, 이들 중 단지 3개만이 20 아미노산 미만의 길이를 가지는 것이었다. 일부의 짧은 합성 항균 펩티드들이 또한 개발되었다. 그러나 이것들은 그것들의 비-사람 기원으로 인한 항원성 또는 독성 효과의 관련된 위험이 있다는 단점을 갖는다.

[0003] 그러한 펩티드들은 6개의 그룹으로 분류되는 것을 특징으로 하며 (Bradshaw, J.P., Biodrugs, 2003:17:235-240), 그 중에서도 다음의 세 부류에 대해 가장 잘 연구되어 있다 (Bowman H.G., Journal of Internal Medicine, 2003:254:197-215):

[0004] (i) 시스테인이 결핍되고 때로는 용액 중에서 α -나선 양친매성 구조를 가지는 선형 펩티드, 예를 들면 사람 LL-37 (SEQ ID No 1):-LLGDFRKSKEKIGKEFKRI VQRIKDFLRN LVPRTES;

[0005] (ii) 3개의 이황화물 결합을 가지며, 평평한 이량체 베타-시트형 구조의 펩티드를 제공하는 펩티드, 예를 들면 사람 α -데펜신:-HNP-1 (SEQ ID No.2):



[0006]

[0007] (iii) 특정 아미노산, 예컨대 프롤린, 아르기닌, 트립토판 또는 히스티딘에 비통상적인 경향을 가지는 펩티드, 예를 들면 돼지 PR-39 (SEQ ID No.3):-RRRPRPPYLP RPRPPPFPP RLPPRIIPGF PPRFPFRFP; 또는 소의 인돌리시딘 (SEQ ID No.4):- ILPWKPWWP WRR.

[0008] 어떤 펩티드들은 진균의 성장을 억제하는 능력을 가진다는 것이 발견되었다. 그러한 펩티드의 실험으로는 세크로핀, 부포린, 플레우오리딘, 피로코리신, 메탈니코윈, 세페린, AcAMP1 및 Ac-AMP2, 히스타틴, 타키펠레신 II, 안드록토닌, 프로테그린 I, α 데펜신 및 β 데펜신, 페나에이딘, 타키시틴, 헬리오미신, 데펜신 단백질 WT1, alfAFP 데펜신, So-d1-7, DmAMP1이 있다. 나아가 어떤 펩티드들은 추가로 원생동물을 억제하는 것으로 발견되었다 (예를 들면 메가이닌, 및 더마셉틴). 다른 것들은 진균과 원생동물을 둘 다 억제하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들면 감비신). 그러나 현재 그러한 제제가 그것들의 항진균 및/또는 항원생동물 활성을 부여하는 메커니즘에 대해서는 완전히 밝혀지지 않았다.

[0009] 과학에 관련된 문헌에서 설명된 많은 항박테리아 펩티드는 강력한 양이온성 특징을 가지며, 때로는 아르기닌과 라이신 잔기로 구성된다. 그러나 아르기닌과 라이신을 함유하는 모든 펩티드가 언제나 항미생물 활성을 갖는 것은 아니다. 예를 들면 아즈마 등은 (Azuma et al., Peptides, 21:327-330 (2000)) 아포리포단백질 E의 펩티드 유도체가 겐타마이신의 그것과 견줄만한 강력한 항박테리아 작용을 나타낸다고 보고하였다. 그러나 아즈마의 펩티드 apoE₁₃₄₋₁₅₁ (18 아미노산 길이)은 위치 142와 147에서 아르기닌을 함유함에도 불구하고 전혀 활성을 나타내지 않았다. 유사하게 아즈마는 펩티드 apoE₁₃₄₋₁₅₅ (22 아미노산 길이)가 매우 낮은 항박테리아 활성을 나타냈고,

펩티드 apoE₁₃₄₋₁₅₉ (26 아미노산 길이)가 크게 감소된 항박테리아 활성을 나타냈다고 증명하였다. 마지막으로 아즈마 등은 apoE 유도된 펩티드의 항박테리아 활성을 연구하였지만, 어떠한 다른 항미생물 효과, 예를 들면 진균 또는 원생생물에 대한 활성은 평가하지 못하였다.

[0010] 아즈마 등에 의해 수행된 연구로부터 뒤를 이어, 본 발명의 발명자는 아포리포단백질 B 및 E를 토대로 한 특정 폴리펩티드의 바이러스에 대한 작용을 연구조사하였다. 본 발명자는 특정 폴리펩티드가 항바이러스 활성을 가진다는 것을 수립하였다. 이 연구조사의 결과는 PCT/GB2004/005438 및 PCT/GB2004/005360에서 설명된다. 이들 항바이러스 폴리펩티드는 펩티드의 탠덤 반복부, 및 그것의 변이체: apoE₁₄₁₋₁₄₉ (LRKLRKRL-SEQ ID No.5) 및 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (RLTRKRGLK-SEQ ID No.6), 뿐만 아니라 SEQ ID No.5 또는 SEQ ID No.6의 밀접하게 관련된 변형의 반복부를 포함한다. 이들 펩티드는 아포리포단백질 E 및 B의 LDL 수용체/HSPG 수용체 결합 영역으로부터 유도되거나 그것들을 포함한다. 본 발명자는 어떠한 가설에 구속되는 것을 바라지는 않지만, 이들 항바이러스 폴리펩티드가 그것들의 항바이러스 작용을 많은 메커니즘에 의해 발휘하고, 그런 메커니즘은 바이러스 부착을 특히 선호하게 되도록 영향을 미친다고 여긴다. 본 발명자는 이들 아포리포단백질의 LDL 수용체/HSPG 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드 (탠덤 반복부 또는 그것의 변이체로서)의 이량체화가 항바이러스 효과에 중요하다는 것을 제시한다.

[0011] 항바이러스제가 그것들의 바이러스 및 박테리아에 대한 각각의 상이한 작용 방식으로 인해 항박테리아제와 무관함에도 불구하고, 본 발명자는 또한 상기에서 논의된 항바이러스 펩티드를 토대로, 폴리펩티드가 어떠한 항박테리아 특성을 가지는 지에 대해 연구조사하기로 결정하였다. 이 연구의 결과는 PCT/GB2005/000769에서 설명된다. 놀랍게도 본 발명자는 항바이러스 활성 외에 이들 폴리펩티드가 또한 항박테리아 활성도 나타낸다는 것을 발견하였다.

[0012] 본 발명의 발명자는 아포리포단백질 B 및 E를 토대로 한 이들 폴리펩티드에 대하여 연구를 계속하였다. 따라서 항바이러스제, 및 항박테리아제는 바이러스, 박테리아, 및 진균 각각에 대한 그것들의 상이한 작용방식으로 인해 항진균제 및 다른 미생물에 대하여 활성을 나타내는 체제들과 무관함에도 불구하고, 본 발명의 발명자는 또한 상기 논의된 항바이러스/항박테리아 펩티드를 토대로 폴리펩티드가 어떠한 항진균 특성을 가졌는지, 또는 어떠한 다른 미생물에 대해 어떠한 활성을 나타냈는지에 대해 연구하기로 결정하였다.

[0013] 구체적으로, 본 발명자는 이들 아포리포단백질의 LDL 수용체/HSPG 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부 (예컨대 탠덤 반복부)의 구성이, 예를 들면 진균 또는 다른 미생물, 예컨대 원생동물에 대하여 다른 항미생물 효과를 가질 수 있는지에 대해 의문을 가졌다. 특히 본 발명자는 apoE₁₄₁₋₁₄₉ 영역의 반복부가 예상외로 항진균 및/또는 항원생생물 활성을 나타낼 수 있는지에 대해 의문을 가졌다. 그런데 놀랍게도 아래에서 규정되는 바와 같이 폴리펩티드는 앞에서 증명되었던 항바이러스 및 항박테리아 활성 외에도 항진균 활성을 나타내고, 또한 다른 미생물에 대해서도 활성을 나타낸다는 것이 발견되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명에서는, 진균 및/또는 원생생물 감염의 치료를 위한 의약을 제조하기 위하여 사용되는, 아포리포단백질의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸(Heparan Sulphate Proteoglycan)(HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함하는 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의 용도가 제공된다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 첫 번째 측면에 따르면, 진균 및/또는 원생생물 감염의 치료를 위한 의약을 제조하기 위하여 사용되는, 아포리포단백질의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸(Heparan Sulphate Proteoglycan)(HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함하는 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의 용도가 제공된다.

[0016] 용어 "그것의 유도체 또는 유사체"란 그 안의 아미노산 잔기가 유사한 측쇄 또는 펩티드 골격 특성을 가지는 잔기들 (그것이 천연 아미노산이거나 비-천연 아미노산 또는 아미노산 모방물이든지간에)에 의해 교체되는 폴리펩티드를 의미한다. 또한 그러한 펩티드의 한쪽 단부 또는 양쪽 말단은 N 및 C-말단 보호기, 예를 들면 아세틸 또는 아미드 기와 유사한 특성을 가지는 기들에 의해 보호될 수 있다. 아미노산 서열은 일단 최종 폴리펩티드가

형성된 후에 또는 반복된 펩티드 (예컨대 9-량체)가 발생하는 동안에 변화되거나, 절단되거나 또는 변형될 수 있다.

[0017] 바람직하게는 본 발명의 폴리펩티드는 아포리포단백질의 HSPG 수용체 결합 영역으로부터 유도된 최소한 2개의 반복부를 포함한다. 폴리펩티드는 동일한 펩티드의 반복부 (즉 단일이량체 또는 동일한 펩티드의 중합체)를 포함할 수 있는 것으로 인식될 것이다. 또는 달리 폴리펩티드는 둘 또는 그 이상의 관련된 펩티드의 반복부 (즉 둘 또는 그 이상의 펩티드 단량체의 펩티드 유형을 포함하는 이종이량체 또는 중합체)를 포함할 수 있다. 만약 폴리펩티드가 상이한 펩티드를 포함한다면 그러한 펩티드들은 그것들이 본 발명의 첫 번째 측면에서 규정된 것과 같이 아포리포단백질의 HSPG 수용체 결합 영역이거나 그것으로부터 유도되었다는 특성을 공유하게 될 것임이 인지될 것이다.

[0018] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 당업자에게 탠덤 반복부로서 알려져 있는 방식으로 N 말단에서 C 말단으로 연결된 그러한 펩티드의 이량체 또는 중합체를 포함하는 것이 바람직하다. 따라서 다른 언급이 없는 한, 본원에서 "탠덤 반복부"라고 언급될 때에는 아포리포단백질의 HSPG 수용체 결합 영역이거나 그것으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 의미한다. 그러한 탠덤 반복부는 상기에서 논의된 것과 같이 단일이량체 (또는 단일 펩티드의 중합체)이거나 이종이량체 (또는 관련된 펩티드의 중합체)를 포함할 수 있다.

[0019] 본원에서 사용되는 용어 "로부터 유도된 펩티드"는 변형된 아포리포단백질의 HSPG 수용체 결합 영역으로부터의 펩티드를 설명하거나 포함하는 것으로 의도된다. 적당한 변형은 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함할 수 있다. 유도체 펩티드 또는 변형된 펩티드는 본 발명의 첫 번째 측면에 따라 탠덤 반복부로서 배열된다. 놀랍게도, 그리고 예상과는 완전히 대조적으로, 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체는 항진균 및/또는 항원생생물 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0020] 본원에서 용어 "그것의 절단물"이 사용될 때, 그것은 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 구성 펩티드가 하나 또는 그 이상의 아미노산의 제거 또는 결실에 의해 크기가 감소되는 것을 의미한다. 아미노산의 감소는 폴리펩티드의 C 또는 N 말단으로부터 잔기를 제거함으로써 일어나거나 또는 구성 펩티드 내부로부터 하나 또는 그 이상의 아미노산의 결실에 의해 일어날 수 있다.

[0021] 본 발명자들은 상기에서 규정된 것과 같은 폴리펩티드가 항바이러스 및 항박테리아 활성을 가지는 것을 이미 발견하였다. 그러나 발명자들에게는 놀랍게도, 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 진균 및 원생생물에 대해 시험되었을 때, 실시예에서 볼 수 있는 것과 같이, 또한 항진균 효과와 또한 원생생물에 대한 활성을 나타냈다. 그러므로 그것들은 이들 폴리펩티드에 대해 새로운 의학적 징조를 나타냈다는 것이 본 발명자의 믿음이다.

[0022] 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 의약은 사람의 의료적 치료에 또는 수의학적 용도로 사용될 수 있다. 의약은 바람직하게는 사람 및 다른 포유류의 진균 감염을 치료하기 위해 사용된다.

[0023] 진균 및/또는 원생생물 감염을 방지 또는 치료하기 위해 사용된 폴리펩티드는 바람직하게는 치료하고자 하는 대상과 같은 종으로부터 유도된다. 그 대상이 사람일 때는 폴리펩티드는 사람 아포리포단백질로부터 유도된 반복부를 토대로 하는 것이 바람직하다.

[0024] 용어 "진균 감염"은 진균으로 인한, 또는 진균에 의해 유발된 감염을 의미한다. 치료될 수 있는 감염으로는 분아진균증, 콕시디오이테스진균증, 효모균증, 히스토플라스마증, 스포로트리쿰증, 색소분아진균증, 로보진균증, 피부사상균증, 피부진균증(곰팡이성 피부염), 조갑진균증, 사모증, 발에 감염되는 진균증, 말피부사상균증, 어루러기, 수발 백선, 두부 백선, 체부 백선, 완선, 황선, 흑색 백선, 족부 백선 (무좀), 흑색 진균증, 리아노스포리둠증, 아스페르길루스증 (곰팡이성 폐렴), 진균성 각막염, 칸디다증이 있다.

[0025] 용어 "원생생물 감염"은 원생생물로 인한, 또는 원생생물에 의해 유발된 감염을 의미한다. 원생생물로 인한 감염에 의해 유발된 질병으로는 람블편모충증 및 다른 위장관 장애, 예컨대 아메바성 이질 및 설사, 피부 및 내장 레슈마니아증, 샤가스병, 콕시듐증, 익크(ick), 트리코모나스증, 아프리카 수면병, 적조, 톡소플라스마증, 말라리아, 및 미생물성 각막염, 예컨대 아칸타아메바 각막염이 있다.

[0026] 일반적으로, 항바이러스제, 예컨대 아시클로비어, 리바비린, 또는 엔부비르티드 (T-20)는 그것들의 완전히 상이한 작용 방식 때문에 항진균 감염에 대해서는 거의 유용하지 않다. 마찬가지로, 항진균제, 예컨대 부테나핀, 부토코나졸, 또는 나프티핀은 바이러스 감염에 대해 거의 유용하지 않다. 따라서 본 발명의 발명자는 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드가 항바이러스, 및 항박테리아 효과를 나타내고, 또한 진균 및/또는 원생생물 감염에 대해 활성을 나타낸 것에 대해 매우 놀라웠다. 본 발명에 따르는 펩티드가 계(kingdom)를 가로지르는 활성, 즉 모네라 계(박테리아 및 바이러스), 및 진균계, 및 또한 원생생물계에서 활성을 가지는 것은 완전히 예상

하지 못했던 것이었다. 본 발명자에게 본 발명에 따르는 펩티드가 그러한 다양성과 그러한 광범위한 활성을 가졌다는 것은, 이러한 일이 거의 일어나지 않기 때문에 놀라운 일이었다.

[0027] 본 발명자는 어떠한 가설에 의해 구속되는 것을 바라지는 않지만, 본 발명에 따르는 폴리펩티드에 의한 항진균/항원생생물 작용 메커니즘은 막을 통해 중재되거나 또는 진균 또는 원생생물 내에 있는 표적화 부위를 통하여 진균 또는 원생생물에 대한 직접적인 손상 효과를 포함할 수 있다고 제시하였다. 또한 세포내 기생충 (예컨대 플라스모디움)의 숙주 세포 안으로의 부착 또는 유입의 차단이 또한 가능하다. 아마도 이러한 이유들 때문에 놀랍게도 단지 적은 수의 펩티드 서열만이 (즉 발명의 첫 번째 측면에 의해 규정되는 것들) 진균 및/또는 원생생물에 대해 효과적인 것으로 발견되었다.

[0028] 본 발명에 따르는 대부분의 폴리펩티드는 놀랍게도 항진균 및/또는 항원생생물 제제로서 활성이었으며, 또한 항바이러스제와 항박테리아제로서도 활성을 나타냈다. 본 발명의 어떤 실시예에서, 상기 펩티드는 상기의 항미생물 활성의 조합을 나타내기도 한다. 예를 들어 상기 펩티드는 항진균 또는 항원생생물 활성 중 하나 (및 항박테리아 및 항바이러스 활성의 다양한 조합)를 나타내는 것이 가능하다. 첫 번째 측면에 따르는 바람직한 폴리펩티드는 항진균 및 항원생생물 활성을 나타내며 또한 항박테리아 활성 및/또는 항바이러스 활성을 나타낸다. 상기 폴리펩티드에 의해 나타난 이런 4중 활성은 그것들이 진균 감염, 원생생물 감염 및 또한 바이러스 및 박테리아 감염을 바람직하게는 동시에 방지 또는 치료하는 데 사용될 수 있기 때문에 대부분이 유익하다.

[0029] 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 사람 아포리포단백질 B 또는 사람 아포리포단백질 E의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함할 수 있다. 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 로우와 스코트에 의해 규정된 것과 같이, 아포리포단백질 B LDL 수용체 결합 도메인 클러스터 B로부터 유도된 (Law and Scott, J. Lipid Res. 1990, 31:1109-20), 또는 다르게는, 아포리포단백질 E LDL 수용체 결합 도메인 클러스터 B로부터 유도된 (J. Lipid Res. 1995, 36:1905-1918) 펩티드의 탠덤 반복 부 (상기 규정된 것과 같음)를 포함한다. 아포리포단백질 B LDL 수용체 결합 도메인 클러스터 B는 아포리포단백질 B의 HSPG 수용체 결합 영역 안에 위치할 수 있고, 아포리포단백질 E의 아포리포단백질 E LDL 수용체 결합 영역 도메인 클러스터 B는 아포리포단백질 E의 HSPG 결합 도메인 안에 위치할 수 있다.

[0030] 본 발명자는 상기 아포리포단백질로부터의 펩티드 및 그것의 유도체의 항진균 및 항원생생물 활성을 평가하기 위하여 집중적인 실험을 수행하였다. ApoE 및 ApoB로부터의 펩티드 및 유도체들은 특별한 초점이 되었다. 본 발명자는 apoE₁₄₁₋₁₄₉ 단량체 서열 (표 1 및 SEQ ID No.5 참조); apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (표 1 및 SEQ ID No.6 참조) 및 변형된 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (표 1 및 SEQ ID No.7 참조)은 검출할만한 항진균 활성을 갖지 않았음을 발견하였다. 그러나 놀랍게도, 발명자는 그러한 펩티드의 반복부 (즉 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드)는 항진균 및/또는 항원생생물 활성을 나타낸다는 것을 발견하였다. 하기 실시예 1 및 4는 발명에 따르는 폴리펩티드의 항진균 효능을 예시하고, 실시예 2 및 5는 발명에 따르는 폴리펩티드의 항원생생물 활성을 예시한다.

[0031] 어떠한 가설에 구속되기는 바라지는 않지만, 본 발명자는 apoE₁₄₁₋₁₄₉ 펩티드 (SEQ ID No.5를 토대로 함) 및 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ 펩티드 (SEQ ID No.6을 토대로 함) 및 변형된 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ 펩티드 (SEQ ID No.7을 토대로 함)에 있는 양이온성 아미노산 잔기가 탠덤 반복부 형태로 있을 때 항진균 활성 및 항원생생물 활성이 일어나는 것이 가능하다고 여긴다. 본 발명자는 또한 펩티드 서열의 변형 및 절단을 포함하는 이들 펩티드의 특정 유도체가 또한 항진균 및/또는 항원생생물 활성을 가진다고 정립하였다.

[0032] 본 발명자는 항진균 및 항원생생물 활성을 가지며 특히 아포리포단백질 B 또는 아포리포단백질 E의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 토대로 한 폴리펩티드에 대해 상세한 분석을 수행하였다. 발명자는 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 아미노산 (즉 SEQ ID No.5의 9-량체), apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇의 아미노산 (즉 SEQ ID No.6의 9-량체) 및 변형된 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇의 아미노산 (즉 SEQ ID No.7의 9-량체) 사이의 서열을 배열해 보았다. 그 서열 배열은 표 1에 제시한다. 이들 9-량체, 또는 그것들의 유도체는 본 발명에 따르는 폴리펩티드에서 반복되어 최소한 18-량체가 형성되고, 그것은 임의로 절단될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

표 1

[0033] 항진균/항원생생물 특성을 나타내는 효과적인 펩티드 서열의 분석

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
L	R	K	L	R	K	R	L	L	-	apoE(141-149)-SEQ ID No.5

-	R	L	T	R	K	R	G	L	K	apoB(3359-3367)-SEQ ID No.6
-	L	R	T	R	K	R	G	R	K	변형된 apoB(3359-3367)-SEQ ID No.7

- [0034] 표시된 잔기는 apoB 3359-3367 및 apoE (141-149)에서 동일한 잔기이다.
- [0035] 이 배열 데이터의 관점에서, 발명자는 아포리포단백질 B의 hepatan sulfatase 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역 (apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEQ ID No.6)), 또는 변형된 아포리포단백질 B의 그것 (apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEQ ID No.7)), 또는 아포리포단백질 E의 그것 (apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEQ ID No.5))으로부터 유도된 펩티드, 또는 그것들의 절단물의 탠덤 반복부를 포함하는 각각의 항진균성 폴리펩티드에서 다시 발생하는 (보존된) 아미노산 모티프(motif)가 있다는 것을 주지하였다. 이 모티프는 트리펩티드에 상응한다: 아르기닌-라이신-아르기닌 (RKR), 이것은 SEQ ID No.5, SEQ ID No.7, 및 SEQ ID No.6의 4,5,6으로 표시된 아미노산 잔기에서 발견된다. 본 발명자는 항진균 및/또는 항원생 생물 활성을 나타내는 본 발명에 따르는 모든 폴리펩티드가 이들 RKR 모티프를 포함하는 것을 주지하였다.
- [0036] 그러므로 특히 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 최소한 2개의 RKR 모티프를 포함하는 것이 바람직하다 (즉 폴리펩티드는 RKR 모티프를 포함하는 펩티드의 탠덤 반복부를 포함한다).
- [0037] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 최소한 둘 또는 그 이상의 RKR 모티프 (즉 반복부당 하나의 RKR 모티프)를 포함하는 것이 인식될 것이다. 폴리펩티드가 삼량체 (3×) 반복부, 또는 사량체 (4×) 반복부, 또는 그것보다 큰 수의 반복부를 포함하는 상황에서, 폴리펩티드는 바람직하게는 각각 최소한 3, 또는 최소한 4개의 RKR 모티프를 포함한다.
- [0038] 바람직한 펩티드는 2개의 RKR 모티프를 포함하고, 18 또는 그것보다 적은 수의 아미노산으로 구성된다.
- [0039] 본 발명의 한 실시예에서, 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 RKR 모티프를 포함하는 펩티드의 이량체 반복부를 포함할 수 있고, 바람직하게는 다음 식 I을 갖는다:
- [0040] {abcRKRxyz}+{a'b'c'RKRx'y'z'}
- [0041] 상기 식에서, a, b, c, a', b', c', x, y, z, x', y', z'는 아미노산 잔기이며, 폴리펩티드는 SEQ ID No.5, SEQ ID No.6 또는 SEQ ID No.7 및 그것들의 유도체의 반복부인 펩티드 abcRKRxyz와 펩티드 a'b'c'RKRx'y'z'를 포함한다. 그러한 유도체는 RKR 모티프 외에 그 펩티드의 최소한 하나의 아미노산 잔기가 아르기닌 (R), 티로신 (Y), 메티오닌 (M), 이소로이신 (I), 페닐알라닌 (F), 트립토판 (W), 시스테인 (C) 또는 그것들의 유도체에 의해 교체될 수 있는 SEQ ID No.5, SEQ ID No.6, 또는 SEQ ID No.7을 포함할 수 있다. 펩티드는 또한 히스티딘 (H) 치환을 포함할 수 있다.
- [0042] 아미노산 치환은 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F) 또는 트립토판 (W) 잔기로 이루어지는 것이 바람직하며, 가장 바람직하게는 트립토판 (W) 잔기 또는 그것의 유도체로 이루어지는 것이다.
- [0043] 적당하게는, 하나 또는 그 이상, 보다 적당하게는, 둘 또는 그 이상, 더욱 적당하게는, 셋 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 아르기닌 (R), 티로신 (Y), 메티오닌 (M), 이소로이신 (I), 페닐알라닌 (F), 트립토판 (W), 시스테인 (C) 또는 그것들의 유도체에 의해 교체될 수 있다. 발명의 한 구체예에서 4 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 5 또는 그 이상, 더욱 더 바람직하게는 6 또는 그 이상의 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 아미노산 잔기가 이들 아미노산 또는 그것들의 유도체에 의해 치환될 수 있는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 교체되거나 치환된 잔기는 식 I에 의해 규정된 펩티드의 첫 번째, 두 번째, 세 번째, 일곱 번째, 여덟 번째, 아홉 번째, 열 번째, 열한 번째, 열두 번째, 열여섯 번째, 열일곱 번째 또는 열여덟 번째 잔기이다.
- [0044] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 18개의 아미노산 (또는 그것들의 유도체)를 포함할 수 있고, 따라서 상기 논의된 치환이 있거나 없는 식 I에 의해 규정된 서열에 상응한다. 이 경우 아미노산 위치 1은 a에 해당하고; 위치 2는 b에 해당하며, 위치 3은 위치 c에 해당하고, 위치 4는 아미노산 R (RKR 모티프의)에 해당한다.
- [0045] 그러나 본 발명자는 놀랍게도 식 I을 토대로 하는 절단된 폴리펩티드가 또한 항진균제, 및/또는 항원생 생물 제제로서 효능을 가지는 것을 발견하였다. 따라서 바람직한 폴리펩티드 또는 그것의 유도체는 18 아미노산보다 짧을 수 있다. 예를 들어, 발명의 첫 번째 측면에 따르는 어떤 폴리펩티드는 길이가 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 또는 그것보다 적은 수의 아미노산일 수 있다. 결실은 식 I에 의해 규정된 폴리펩티드의 위치 1, 2, 8, 9, 10, 11, 17 및/또는 18에서 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0046] 본 발명자는 또한 놀랍게도 식 I을 토대로 하지만 추가의 아미노산 잔기를 가지는 폴리펩티드가 또한 항진균/항

원생생물 제제로서의 효능을 가진다는 것을 발견하였다. 따라서 바람직한 폴리펩티드 또는 그것의 유도체는 18보다 많은 수의 아미노산을 가질 것이다. 예를 들어 본 발명의 첫 번째 측면에 따르는 어떤 폴리펩티드들은 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 그 이상의 길이를 가지는 아미노산일 수 있다. 첨가는 폴리펩티드의 N 또는 C-말단에서 또는 중심에서 이루어질 수 있다. 첨가는 식 I에서 규정된 것과 같이, 잔기 'a' 앞에서 (즉 폴리펩티드의 N-말단 단부에서) 또는 'a' 앞에서 (즉 폴리펩티드의 중심에서) 이루어질 수 있다. 첨가는 식 I에서 규정된 것과 같이, 잔기 'z' 뒤에서 (즉 펩티드의 중심에서) 또는 'z' 뒤에서 (즉 펩티드의 C-말단 단부에서) 이루어질 수 있다.

[0047] 그러나 첨가는 식 I에 의해 규정된 펩티드의 위치 0, 1, 2, 8, 9, 10, 11, 17 및/또는 18에서 이루어지는 것이 바람직하다. 가장 바람직한 것은 첨가가 펩티드의 위치 0 앞에서 이루어지는 것, 즉 아미노산이 식 I에 의해 규정되는 잔기 'a'에 있는 첫 번째 아미노산 앞의 N-말단에 첨가되는 것이다.

[0048] 식 I에 따르는 폴리펩티드는 바람직하게는 다음의 아미노산을 포함한다:

[0049] a & a' = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0050] b & b' = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0051] c & c' = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 시스테인(C), 트레오닌(T)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0052] x & x' = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H), 시스테인(C), 글리신(G)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0053] y & y' = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 시스테인(C), 히스티딘(H)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0054] z & z' = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 시스테인(C), 히스티딘(H)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다.

[0055] 식 I의 폴리펩티드는 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 최소한 하나의 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직한 것은 추가의 아미노산이 식 I의 펩티드의 위치 'a'에 있는 아미노산 앞에, 즉 N-말단에 첨가되는 것이다.

[0056] 그러므로 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 {abcRKRxyz} 및 {a'b'c'RKRx'y'z'}의 18-량체 또는 그것의 절단물을 포함할 수 있음이 인식될 것이며, 식에서 abc, a'b'c', xyz 및 x'y'z'은 상기와 같이 규정된다. 예를 들어 a는 a'와 상이할 수 있고, b는 b'와 상이할 수 있으며, c는 c'와 상이할 수 있는 식이다.

[0057] 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 다음 식 II의 단일이량체인 것이 바람직하다:

[0058] {abcRKRxyz} + {abcRKRxyz}

[0059] 상기 식에서, a, b, c, x, y, 및 z는 상기 식 I에 대하여 정의된 것과 같다.

[0060] 상기 식 I의 폴리펩티드와 같이, 식 II의 폴리펩티드도 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 로이신(L), 라이신(K), 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 최소한 하나의 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직한 것은 추가의 아미노산이 식 II의 펩티드의 위치 'a'에 있는 아미노산 앞에, 즉 N-말단에 첨가되는 것이다.

[0061] 그러므로 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 {abcRKRxyz} 및 {abcRKRxyz}의 18-량체 또는 그것의 절단물을 포함할 수 있음이 인식될 것이며, 상기 식에서 abc 및 xyz는 상기와 같이 규정된다.

[0062] 상기 식 II에 의해 규정된 폴리펩티드는 바람직하게는 다음의 아미노산을 포함한다:

[0063] a = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0064] b = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 시스테인

(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0065] c = 독립적으로 페닐알라닌(F), 또는 트립토판(W), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0066] x = 독립적으로 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0067] y = 독립적으로 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다;

[0068] z = 독립적으로 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 시스테인(C)으로부터 선택되거나, 또는 결실된다.

[0069] 이들 바람직한 폴리펩티드는 페닐알라닌(F) 또는 트립토판(W) 또는 로이신(L)일 수 있는 최소한 하나의 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직한 것은 추가의 아미노산이 상기 식 II의 폴리펩티드의 위치 'a'에 있는 아미노산 앞에, 즉 N-말단에 첨가되는 것이다.

[0070] 본 발명자는 또한 아포리포단백질 B 또는 아포리포단백질 E의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 탠덤 이량체 (2x) 반복부보다 큰 것, 또는 그것의 절단물을 포함하는 폴리펩티드가 본 발명에 따라 사용될 수 있다는 것을 인지하였다. 예를 들어 아포리포단백질 B 또는 아포리포단백질 E의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 삼량체 (3x) 반복부, 또는 사량체 (4x) 반복부, 또는 그것보다 더 큰 수의 반복부를 포함하는 폴리펩티드가 유용한 항진균 및/또는 항원생생물 제제로서 사용될 수 있다.

[0071] 따라서 폴리펩티드는 다음 식 III을 가지는 것이 바람직하다:

[0072] $\{abcRKRxyz\}^n$

[0073] 식에서, a, b, c, x, y, 및 z는 상기 식 I 또는 II와 관련하여 규정된 것과 같고, n은 2, 3, 4 또는 5, 또는 그 이상이다.

[0074] 다른 바람직한 폴리펩티드는 상기 식 I에 의해 규정된 18-량체 펩티드의 반복부 (또는 그것의 절단물) (예컨대 식 I의 펩티드를 포함하는 9-량체의 이중이량체의 반복부)를 포함할 수 있다.

[0075] 첫 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 apoE₁₄₁₋₁₄₉(SEQ ID No.5)의 반복부 또는 그것의 유도체 및 절단물을 포함하는 가장 바람직하다. 그러한 펩티드는 본 발명의 중요한 실시예를 나타낸다. 그러므로 두 번째 측면으로, 본 발명에는 펩티드 apoE₁₄₁₋₁₄₉(SEQ ID No.5)의 반복부 또는 그것의 절단물; 또는 최소한 하나의 로이신(L) 잔기가 트립토판(W), 아르기닌(R), 라이신(K), 티로신(Y), 시스테인(C) 또는 페닐알라닌(F)에 의해 대체되는 펩티드 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 변이체의 반복부를 포함하는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체의, 진균 및/또는 원생생물 감염, 또는 오염을 치료하기 위한 의약의 제조를 위해 사용되는 용도가 제공된다.

[0076] "펩티드 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 반복부"는 펩티드 서열: LRKLKRLL (SEQ ID NO.5)의 반복부, 즉 9-량체를 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 폴리펩티드는 바람직하게는 SEQ ID NO.5의 탠덤 반복부 이량체인 아미노산 서열: LRKLKRLLLRKLKRLL (SEQ ID NO. 8), 즉 18-량체를 포함한다. SEQ ID NO.8은 또한 본원에서 GIN 1 또는 GIN1p (p는 N 말단 보호 (예컨대 아세틸 기에 의한) 및 C 말단 보호 (예컨대 아미드 기에 의한)를 나타낸다)로서 언급된다. GIN 1p는 또한 본원에서 MU10으로서 언급된다.

[0077] "그것의 절단물"이란 반복부 (예컨대 SEQ ID No.8의 18량체)가 아미노산의 제거에 의해 크기가 감소하는 것을 의미한다. 아미노산의 감소는 C-및/또는 N-말단으로부터 잔기의 제거에 의해 이루어지거나, 또는 폴리펩티드의 중심으로부터 하나 또는 그 이상의 아미노산의 결실에 의해 이루어질 수 있다(예컨대 SEQ ID No.8의 아미노산 2 내지 17).

[0078] 본 발명자는 트립토판(W), 아르기닌(R), 라이신(K), 티로신(Y), 시스테인(C) 또는 페닐알라닌(F)이 apoE₁₄₁₋₁₄₉ 탠덤 반복부에서 로이신 대신 치환될 수 있고, 그러한 폴리펩티드는 놀라운 항진균/항원생생물 활성을 가진다는 것을 확인하였다.

[0079] 본 발명의 두 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 SEQ ID No.8의 이량체의 최소한 하나의 로이신(L) 잔기가 트립토판(W), 또는 페닐알라닌(F) 잔기에 의해 교체되는 것을 특징으로 하는, apoE₁₄₁₋₁₄₉의 이량체 반복부 또는 그것의 절단물을 포함하는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체를 포함하는 것이 보다 바람직하다.

- [0080] SEQ ID No.8의 이량체의 최소한 하나의 로이신(L) 잔기는 트립토판(W) 잔기에 의해 교체되는 것이 가장 바람직하다.
- [0081] 아래에서 보다 상세하게 논의되는 것과 같이, SEQ ID No.8은 항진균 및/또는 항원생생물 활성을 가지는 폴리펩티드를 제조하기 위하여 많은 상이한 치환 및 결실을 이용하며 조작될 수 있다. 본 발명의 두 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 트립토판(W), 아르기닌(R), 라이신(K), 티로신(Y), 시스테인(C) 또는 페닐알라닌(F) 치환으로부터 독립적으로 선택되는 최소한 2개의 치환을 가지는 것이 바람직하며, 3 또는 그 이상의 치환을 가지는 것이 보다 바람직하다. 이들 다중 치환은 트립토판(W), 아르기닌(R), 라이신(K), 티로신(Y), 또는 페닐알라닌(F)으로 인한 것이 바람직하며, 가장 바람직한 것은 트립토판(W)을 사용하는 다중 치환이다.
- [0082] K, R, Y, F, C 또는 F를 이용한 하나 또는 그 이상의 L 치환 외에, 최소한 하나의 추가의 아미노산 (바람직하게는 최소한 하나의 추가의 로이신 잔기)이 아르기닌(R), 티로신(Y), 메티오닌(M), 이소로이신(I), 페닐알라닌(F), 또는 트립토판(W)으로 교체되는 것이 바람직하다. 그러한 추가의 치환은 F 또는 W인 것이 특히 바람직하다.
- [0083] 본 발명자는 또한 ApoE₁₄₁₋₁₄₉의 이량체 탠덤 반복부 또는 그것의 절단물 또는 변이체보다 큰 것을 포함하는 폴리펩티드가 본 발명에 따라 사용될 수 있다는 것을 인지하였다. 예를 들어 삼량체 또는 사량체 또는 그것보다 큰 수의 반복부는 항진균 및/또는 항원생생물체로서 사용될 수 있다.
- [0084] 두 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 추가의 아미노산이 거기에 첨가되도록 합성될 수 있다. 예를 들어 하나, 둘, 셋 또는 그 이상의 아미노산은 SEQ ID No.8의 펩티드 또는 상기에서 규정된 것과 같은 그러한 펩티드의 유도체의 C 또는 N 말단에 첨가될 수 있다. 또는 달리 폴리펩티드는 SEQ ID No.5의 9 아미노산보다 큰 펩티드의 탠덤 반복부를 포함할 수 있다. 그러한 펩티드는 SEQ ID No.8의 N 말단, C 말단 및/또는 9번째와 10번째 아미노산 사이에 첨가되는 아미노산을 가질 수 있다. 가장 바람직한 것은 아미노산이 SEQ ID No.8의 C 말단 및 9번째와 10번째 아미노산 사이에 첨가되는 것이다. 그러한 펩티드는 SEQ ID No.8로부터 유도된 폴리펩티드에 대해 상기에서 설명된 것과 같이 나중에 변형될 수 있다는 것이 인식될 것이다.
- [0085] 치환된 폴리펩티드는 18개의 아미노산 (또는 그것의 유도체)을 포함할 수 있고, 그로써 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 이량체 탠덤 반복부의 전 길이에 상응한다. 그러나 본 발명자는 놀랍게도 SEQ ID No.8을 토대로 한 어떤 선택된 절단된 폴리펩티드가 또한 항진균 및/또는 항원생생물 제체로서 효능을 가진다는 것을 발견하였다. 따라서 바람직한 폴리펩티드 또는 그것의 유도체는 18 아미노산보다 짧을 수 있다. 예를 들어 본 발명의 두 번째 측면에 따르는 어떤 폴리펩티드는 길이가 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10이거나 또는 그것보다 짧은 아미노산일 수 있다.
- [0086] W, Y, R, K, C 또는 F의 변형된 형태는 당해 기술분야에 숙련된 사람들에게 공지된 아미노산 변이체를 다수개 가지는 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 탠덤 반복부로 치환될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 그러한 폴리펩티드는 그 변형이 그것의 화학적 특성을 유의할만하게 변경하지 않는다면, 여전히 항진균 및/또는 항원생생물 활성을 가질 것이다. 예를 들어 R 또는 K의 측쇄 아민에 있는 수소는 메틸렌기로 교체될 수 있다 ($-NH_2 \rightarrow -NH(Me)$ 또는 $-N(Me)_2$).
- [0087] 본 발명의 두 번째 측면에 따르는 다른 바람직한 폴리펩티드 (apoE₁₄₁₋₁₄₉로부터 유도된 펩티드의 탠덤 반복부를 포함함)는 다음의 아미노산 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0088] (a) WRKWRKRWWRKWRKRW (SEQ ID No.9). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 트립토판 잔기로 치환되어 있는 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN7 또는 MU4로서 표시된다.
- [0089] (b) WRKWRKRWKWRK (SEQ ID No.10). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 트립토판 잔기로 치환되고 아미노산 9, 10, 17, 및 18의 절제에 의해 절단된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복(SEQ ID No.8)부에 상응하며, 14-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN32로서 표시된다.
- [0090] (c) WRKWRKRWLRLKRL (SEQ ID No.11). 이 폴리펩티드는 하위세트의 로이신이 트립토판 잔기로 치환된 하위세트를 가지며 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하고, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN34로서 표시된다.
- [0091] (d) YRKYRKRYYYRKRY (SEQ ID No.12). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 티로신 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN41

또는 MU6으로서 표시된다.

- [0092] (e) LRKLRKRLRKLRKR (SEQ ID N).13). 이 폴리펩티드는 아미노산 9, 10, 17, 및 18의 절제에 의해 절단된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 14-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 8로서 표시된다.
- [0093] (f) LRKRLLRKLRKRL (SEQ ID No.14). 이 폴리펩티드는 아미노산 1, 2, 및 3의 절제에 의해 절단된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 15-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 2로서 표시된다.
- [0094] (g) FRKFRKRFFFRKFRKRFF (SEQ ID No.15). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU7로서 표시된다.
- [0095] (h) WRKWRKRWRKWRKRWW (SEQ ID No.16). 이 폴리펩티드는 위치 9에 있는 W 잔기가 결실된 SEQ ID No.9에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU58로서 표시된다.
- [0096] (i) WRKWRKRWRKWRKRW (SEQ ID No.17). 이 폴리펩티드는 위치 9, 10 및 18에 있는 W 잔기가 결실된 SEQ ID No.9에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU59로서 표시된다.
- [0097] (j) WRKWRKRWWFRKWRKRWW (SEQ ID No.18). 이 폴리펩티드는 위치 10에 있는 W 잔기가 F 잔기로 치환된 SEQ ID No.9에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU60으로서 표시된다.
- [0098] (k) WRKWRKRFFWRKWRKRFF (SEQ ID No.19). 이 폴리펩티드는 위치 9, 10, 17 및 18에 있는 W 잔기가 F 잔기로 치환된 SEQ ID No.9에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU61로서 표시된다.
- [0099] (l) WRKRWWWRKRWW (SEQ ID No.20). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU81로서 표시된다.
- [0100] (m) LRKLRKRLRLRKLRKRLR (SEQ ID No.21). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU82로서 표시된다.
- [0101] (n) WRKWRKRWWWRKWRKRWW (SEQ ID No.22). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU83으로서 표시된다.
- [0102] (o) LRKLRKRLWRKWRKRWW (SEQ ID No.23). 이 폴리펩티드는 위치 10, 13, 17 및 18에 있는 L 잔기가 W 잔기로 치환된 SEQ ID No.8에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU111로서 표시된다.
- [0103] (p) LRKLRKRLLRKLRKRWW (SEQ ID No.24). 이 폴리펩티드는 위치 17 및 18에 있는 L 잔기가 W 잔기로 치환된 SEQ ID No.8에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU112로서 표시된다.
- [0104] (q) LRKLRKRLWRKWRKRLL (SEQ ID No.25). 이 폴리펩티드는 위치 10 및 13에 있는 L 잔기가 W 잔기로 치환된 SEQ ID No.8에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU113으로서 표시된다.
- [0105] (r) WRKWRKRLLRKLRKRLL (SEQ ID No.26). 이 폴리펩티드는 위치 1과 4에 있는 L 잔기가 W 잔기로 치환된 SEQ ID No.8에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU114로서 표시된다.
- [0106] (s) WRKLRKRLLRKLRKRLL (SEQ ID No.27). 이 폴리펩티드는 위치 1에 있는 L 잔기가 W 잔기로 치환된 SEQ ID No.8에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU115로서 표시된다.
- [0107] (t) WRKWRKFFFRKWRKRWW (SEQ ID No.28). 이 폴리펩티드는 위치 8, 9 및 10에 있는 W 잔기가 F 잔기로 치환되고 위치 7에 있는 R 잔기가 결실된 SEQ ID No.9에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU116으로서 표시된다.
- [0108] (u) WRKWRKRWWFRKFRKRFF (SEQ ID No.29). 이 폴리펩티드는 위치 10, 13, 17 및 18에 있는 W 잔기가 F 잔기로 치환된 SEQ ID No.9에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU117로서 표시된다.
- [0109] (v) CRKCRKRCCCRKCRKRCC (SEQ ID No.30). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 시스테인 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU12로서 표시된다.
- [0110] (w) RRKRRKRRRRKRRKRRR (SEQ ID No.31). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 아르기닌 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU16으로서 표시된다.
- [0111] (x) MRKMRKRMMMRKMRKRMM (SEQ ID No.32). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 메티오닌 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의

전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU5로서 표시된다.

[0112] (y) IRKIRKRIIRKIRKRII (SEQ ID No.33). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 이소로이신 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU8로서 표시된다.

[0113] (z) HRKHKRKHHRKHKRHH (SEQ ID No.34). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 히스티딘 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응하며, 18-량체이다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU19로서 표시된다.

[0114] 가장 바람직한 실시예에서, 본 발명의 두 번째 측면에 따르는 폴리펩티드 (apoE₁₄₁₋₁₄₉로부터 유도된 펩티드의 탠덤 반복부를 포함함)는 다음의 아미노산 서열 중 하나를 포함한다:

[0115] (i) WRKWRKRWWWRKWRKRW (SEQ ID No.9). 이 폴리펩티드는 모든 로이신이 트립토판 잔기로 치환된 apoE₁₄₁₋₁₄₉의 전 길이의 탠덤 이량체 반복부(SEQ ID No.8)에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN7 또는 MU4로서 표시된다;

[0116] (ii) FRKFRKRFFFRKFRKRFF (SEQ ID No.15). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU7로서 표시된다;

[0117] (iii) LRKLRLRLRLRLRLRL (SEQ ID No.8). 즉 SEQ ID No.4의 탠덤 반복부 이량체인 18-량체. SEQ ID No.8은 또한 본원에서 GIN 1 또는 GIN1p (p는 N 말단 보호 (예컨대 아세틸 기에 의한) 및 C 말단 보호 (예컨대 아미드 기에 의한)를 나타낸다)로서 언급된다. GIN 1p는 또한 본원에서 MU10으로서 언급된다;

[0118] (iv) WRKWRKRLRLRLRLRL (SEQ ID No.26). 이 폴리펩티드는 위치 1 및 4에 있는 L 잔기가 W 잔기로 치환된 SEQ ID No.4에 상응한다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU14로서 표시된다.

[0119] 나아가 단지 하나의 RKR 모티프를 함유하는 QSTEELRVRLASHLRKLRLRL (SEQ ID No.35)는 유용한 항진균제인 것으로 밝혀졌다. 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 11로서 표시된다.

[0120] 본 발명의 첫 번째 측면의 또 다른 실시예에 따르면, 바람직한 폴리펩티드는 아포리포단백질 B의 HSPG 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부, 또는 그것의 변이체 또는 절단물을 포함한다. 그러므로 세 번째 측면으로, 본 발명에서는 진균 및/또는 원생생물 감염, 또는 오염을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위하여 사용되는, 아포리포단백질 B의 HSPG 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함하는 폴리펩티드, 또는 그것이 유도체 또는 유사체의 용도가 제공된다.

[0121] 바람직하게는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체는 아포리포단백질 B LDL 수용체 결합 도메인 클러스터 B로부터 유도된 반복부를 포함한다. 바람직하게는 폴리펩티드, 그것의 유도체 또는 유사체는 펩티드 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEQ ID No.6)의 반복부, 또는 그것의 절단물 또는 변이체를 포함한다.

[0122] 본 발명의 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 아미노산 서열: RLTRKRLKRLTRKRLK를 가지는 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEQ ID No.6)의 탠덤 이량체 반복부, 즉 18-량체 (SEQ ID No.36)일 수 있다.

[0123] 본 발명의 세 번째 측면에 따르는 펩티드는 또한 본원에서 규정된 것과 같이 절단될 수 있다. 아미노산의 감소는 C- 및/또는 N-말단으로부터의 잔기의 제거에 의해, 또는 펩티드의 내부에서 하나 또는 그 이상의 아미노산의 결실에 의해 이루어질 수 있다(즉 SEQ ID No.36의 아미노산 2 내지 17).

[0124] 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 최소한 2개의 RKR 모티프를 포함하고, 또는 폴리펩티드가 삼량체, 사량체 또는 그 이상이라면 더 많은 모티프를 포함하는 것이 바람직하다.

[0125] 세 번째 측면에 따르는 바람직한 폴리펩티드는 펩티드 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇의 탠덤 이량체 반복부 (즉 SEQ ID No.36의 폴리펩티드) 또는 그것의 절단물을 포함하며, 그것은 RKR 모티프 이외의 최소한 하나의 아미노산 잔기가 글리신(G), 트레오닌(T), 히스티딘(H), 트립토판(W), 아르기닌(R) 또는 로이신(L) 잔기 또는 그것의 유도체에 의해 치환되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0126] 적절하게는 하나 또는 둘, 보다 적절하게는 둘 또는 그 이상, 더욱 더 적절하게는 셋 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 글리신(G), 트레오닌(T), 히스티딘(H), 트립토판(W), 아르기닌(R) 또는 로이신(L) 잔기 또는 그것의 유

도체에 의해 교체되는 것이 좋다. 바람직하게는 넷 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 5 또는 그 이상, 더더욱 바람직하게는 6 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 이들 아미노산 또는 그것들의 유도체에 의해 교체되는 것이 좋다. 바람직하게는 교체되거나 치환된 잔기는 SEQ ID No.36의 첫 번째, 두 번째, 세 번째, 일곱 번째, 여덟 번째, 아홉 번째, 열 번째, 열한 번째, 열두 번째, 열여섯 번째, 열일곱 번째, 또는 열여덟 번째 잔기이다.

[0127] 바람직하게는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 SEQ ID No.36의 폴리펩티드, 또는 그것의 절단물을 포함하며, 그것은 최소한 하나의 아미노산 잔기가 트립토판(W), 아르기닌(R) 또는 로이신(L) 잔기 또는 그것들의 유도체에 의해 교체되어 있는 것이 특징이다.

[0128] 적절하게는 하나 또는 둘, 보다 적절하게는 둘 또는 그 이상, 더욱 더 적절하게는 셋 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 트립토판(W), 아르기닌(R) 또는 로이신(L) 잔기 또는 그것의 유도체에 의해 교체되는 것이 좋다. 바람직하게는 넷 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 5 또는 그 이상, 더더욱 바람직하게는 6 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 트립토판(W), 아르기닌(R) 또는 로이신(L) 잔기 또는 그것들의 유도체에 의해 교체되는 것이 좋다. 바람직하게는 교체되거나 치환된 잔기는 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇의 반복된 아미노산 서열, 또는 그것의 조합의 첫 번째, 두 번째, 세 번째, 일곱 번째, 여덟 번째, 및/또는 아홉 번째 잔기이다.

[0129] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 18개의 아미노산 (또는 그것의 유도체)을 포함할 수 있고, 그로써 상기에서 논의된 치환이 있거나 없는 SEQ ID No.36의 전 길이에 상응한다. 그러나 본 발명자들은 놀랍게도 SEQ ID No.36을 토대로 한 절단된 폴리펩티드가 또한 항진균 및/또는 항원생생물 제제로서의 효능을 가지는 것을 발견하였다. 따라서 바람직한 폴리펩티드 또는 그것의 유도체는 18 아미노산 보다 적은 수의 아미노산을 가질 수 있다. 예를 들어 본 발명의 세 번째 측면에 따르는 어떤 폴리펩티드들은 길이가 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10이거나 또는 그것보다 짧은 아미노산일 수 있다. 결실은 바람직하게는 SEQ ID No.36의 위치 1, 2, 8, 9, 10, 11, 17 및/또는 18에서 일어날 수 있다.

[0130] 바람직한 실시예에서, 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 바람직하게도 다음의 식 IV를 갖는다:

[0131] {abcRKRxyz} + {a'b'c'RKRx'y'z'}

[0132] 상기 식에서,

[0133] a & a' = 독립적으로 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기; 로이신(L); 트립토판(W)로부터 선택되거나; 또는 결실된다;

[0134] b & b' = 독립적으로 로이신(L); 아르기닌(R); 라이신(K)으로부터 선택되거나; 또는 결실된다;

[0135] c & c' = 독립적으로 트레오닌(T); 트립토판(W); 또는 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택되거나; 또는 결실된다;

[0136] x & x' = 독립적으로 글리신(G); 트립토판(W); 로이신(L); 또는 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택된다;

[0137] y & y' = 독립적으로 로이신(L); 또는 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택되거나; 또는 결실된다;

[0138] z & z' = 독립적으로 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택되거나; 또는 결실된다.

[0139] 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드는 또한 바람직하게는 다음 식 V를 갖는다:

[0140] {abcRKRxyz}+{abcRKRxyz}

[0141] 상기 식에서,

[0142] a = 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기; 로이신(L); 트립토판(W)으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 결실된다;

[0143] b = 독립적으로 로이신(L); 아르기닌(R); 라이신(K)으로부터 선택되거나; 또는 결실된다;

[0144] c = 독립적으로 트레오닌(T); 트립토판(W); 또는 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택된다;

[0145] x = 독립적으로 글리신(G); 트립토판(W); 로이신(L); 또는 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부

터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택된다;

- [0146] y = 독립적으로 로이신(L); 또는 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택되거나; 또는 결실된다;
- [0147] z = 독립적으로 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기; 또는 로이신(L)로부터 선택되거나; 또는 결실된다.
- [0148] 식 V의 폴리펩티드는 다음의 아미노산을 포함하는 것이 더 바람직하다:
- [0149] a = 독립적으로 트립토판(W); 아르기닌(R); 로이신(L)으로부터 선택되거나; 또는 결실된다;
- [0150] b = 독립적으로 로이신(L); 아르기닌(R) 또는 라이신(K)으로부터 선택되거나; 또는 결실된다;
- [0151] c = 독립적으로 트립토판(W); 트레오닌(T); 라이신(K)으로부터 선택된다;
- [0152] x = 독립적으로 트립토판(W); 글리신(G); 로이신(L); 아르기닌(R)으로부터 선택된다;
- [0153] y = 독립적으로 로이신(L); 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기로부터 선택되거나; 또는 여기서 절단된다;
- [0154] z = 독립적으로 아르기닌(R) 또는 라이신(K) 또는 히스티딘(H)으로부터 선택될 수 있는 양전하 잔기; 또는 로이신(L)로부터 선택되거나; 또는 여기서 절단된다.
- [0155] 본 발명자들은 또한 apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEQ ID No.36)의 탠덤 이량체 반복부 또는 그것의 변이체 또는 절단물보다 조금 큰 것을 포함하는 폴리펩티드가 본 발명에 따라 사용될 수 있는 것을 인지하였다. 예를 들어 SEQ ID No.6의 반복부의 삼량체, 또는 사량체, 또는 더 큰 수의 반복부를 포함하는 폴리펩티드들이 항진균/원생생물 제제로서 유용하게 사용될 수 있다.
- [0156] 따라서 폴리펩티드는 다음 식 VI를 가지는 것이 바람직하다:
- [0157] $\{abcRKRxyz\}^n$
- [0158] 상기 식에서 a , b , c , x , y , 및 z 는 상기에서 식 IV 또는 V와 관련하여 정의된 것과 같고, n 은 2, 3, 4 또는 5, 또는 그 이상이다. 단량체 펩티드 $\{abcRKRxyz\}$ 는 동일하거나 상기에서 규정된 것과 같이 다를 수 있다는 것이 인식될 것이다.
- [0159] 다른 바람직한 폴리펩티드는 상기 식 IV 또는 V에 의해 규정된 18량체의 반복부(또는 그것의 절단물)를 포함할 것이다 (예컨대 식 IV에 의해 규정된 9량체 펩티드의 이중이량체의 반복부).
- [0160] 본 발명의 세 번째 측면에 따르는 다른 바람직한 폴리펩티드는 다음의 아미노산 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0161] (a) RTRKGRGRTRKGR (SEQ ID No.37). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 36으로 표시된다.
- [0162] (b) LRKRKRLRLKRKRL (SEQ ID No.38). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 37로 표시된다.
- [0163] (c) LRKRKRLRKLKRKRLRK (SEQ ID No.39). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 38로 표시된다.
- [0164] (d) WRWRKRWKWRWRKRWK (SEQ ID No.40). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 GIN 33으로 표시된다.
- [0165] (e) LLRKRLKRLRLKRKRL (SEQ ID No.41). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 24로 표시된다.
- [0166] (f) RRWRKRWKWRWRKRWK (SEQ ID No.42). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 28로 표시된다.
- [0167] (g) KRWRKRWKWRWRKRWK (SEQ ID No.43). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 29로 표시된다.
- [0168] (h) LRWRKRWKWRWRKRWK (SEQ ID No.44). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 30으로 표시된다.
- [0169] (i) HRWRKRWKWRWRKRWK (SEQ ID No.45). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 31로 표시된다.
- [0170] (j) RWRKRWKWRWRKRWK (SEQ ID No.46). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 32로 표시된다.
- [0171] (k) RRWRKRWKRWRWRKRWK (SEQ ID No.47). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 33으로 표시된다.

- [0172] (l) LRWRKRWRKLRWRKRWRK (SEQ ID No.48). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 35로 표시된다.
- [0173] (m) HRWRKRWRKHRWRKRWRK (SEQ ID No.49). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 36으로 표시된다.
- [0174] (n) RWRKRWRKRWRKRWRK (SEQ ID No.50). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 37로 표시된다.
- [0175] (o) RWRKRGRKRWRKRGRK (SEQ ID No.51). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 69로 표시된다.
- [0176] (p) RWRKRWRKRWRKRWRK (SEQ ID No.52). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 71로 표시된다.
- [0177] (q) RKRGRWRKRGRGWK (SEQ ID No.53). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 73으로 표시된다.
- [0178] (r) RLTRKRGRLTRKRK (SEQ ID No.54). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 74로 표시된다.
- [0179] (s) WRWRKRWRKWRWRKRWRK (SEQ ID No.55). 이 폴리펩티드는 본원에서 언급될 때 MU 27로 표시된다.
- [0180] 본 발명에 따르는 폴리펩티드의 유도체는 진균 및/또는 원생생물 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 유도체는 폴리펩티드의 생체 내 반감기를 증가 또는 감소시킬 수 있다. 본 발명에 따르는 폴리펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있는 유도체의 실례로는 폴리펩티드의 펩타이드 유도체, 폴리펩티드의 D-아미노산 유도체, 및 펩티드-펩타이드 하이브리드가 있다.
- [0181] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 많은 방법 (예컨대 생물학적 시스템에서의 프로테아제 활성화)에 의해 분해될 수 있다. 그러한 분해는 폴리펩티드의 생체내 활용성을 제한할 수 있고, 따라서 폴리펩티드의 생물학적 기능을 달성하는 능력을 제한할 수 있다. 생물학적 맥락에서 증진된 안정성을 가지는 유도체가 디자인되고 생성될 수 있는 광범위한 기법들이 잘 수립되어 있다. 그러한 폴리펩티드 유도체는 프로테아제 매개 분해에 대한 증가된 내성의 결과로서 개선된 생체내 활용성을 가질 수 있다. 바람직하게는 본 발명에 따라 사용하기에 적당한 유도체 또는 유사체는 그것이 유도되는 펩티드보다 프로테아제에 대해 더 내성적이다.
- [0182] 바람직하게는, 상기 폴리펩티드는 N 및/또는 C 말단을 보호함으로써 프로테아제에 대해 더 내성이 될 수 있다. 예를 들어 N 말단은 아세틸기에 의해, 또는 알킬 또는 아릴기, 또는 알킬-CO- 또는 아릴-CO-기에 의해 보호될 수 있고, 이들 기는 각각 임의로 치환될 수 있다. C 말단은 아미드기에 의해 또는 치환된 아미드기에 의해 보호될 수 있다.
- [0183] 상기 폴리펩티드 유도체 및 그것으로부터 유도된 폴리펩티드의 프로테아제-내성은 잘 알려져 있는 단백질 분해 분석에 의해 평가될 수 있다. 그런 다음 폴리펩티드 유도체 및 폴리펩티드에 대한 프로테아제 내성의 상대적 값이 비교될 수 있다.
- [0184] 본 발명의 폴리펩티드의 펩타이드 유도체는 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드의 구조에 대한 지식으로부터 쉽게 디자인될 수 있다. 상업적으로 유용한 소프트웨어가 잘 수립된 프로토콜을 따라 펩타이드 유도체를 개발하기 위해 사용될 수 있다.
- [0185] 레트로펩타이드 (모든 아미노산이 역 순서로 펩타이드 잔기에 의해 교체됨)는 또한 아포리포단백질로부터 유도된 항박테리아성 폴리펩티드를 모방할 수 있다. 레트로펩타이드는 리간드-결합 그루브(groove)에서, 하나의 펩타이드 잔기를 함유하는 펩티드 또는 펩타이드-펩티드 하이브리드와는 대조적으로 반대 방향으로 결합할 것으로 예상된다. 그 결과로서 펩타이드 잔기의 측쇄는 원래의 펩티드의 측쇄와 동일한 방향으로 나타날 수 있다.
- [0186] 본 발명에 따르는 폴리펩티드의 변형된 형태의 추가의 실시예는 폴리펩티드의 D-아미노산 형태를 포함한다. L-아미노산보다 오히려 D-아미노산을 사용하는 펩티드의 제조는 정상적인 대사 과정에 의한 그러한 제제의 어떠한 원치 않는 파괴를 크게 감소시키며, 따라서 투여될 필요가 있는 제제의 양과 함께 그것의 투여 횟수를 감소시킨다.
- [0187] 상기 폴리펩티드 서열의 다른 변형, 즉 아세틸화, 아미드화, 카르복실화, 인산화, 단백질 가수분해성 절단 또는 리간드와의 연결에 의해 번역 중이나 번역 후에 일어날 수 있는 것들을 또한 생각해볼 수 있고, 그것들은 청구된 발명의 범주에 포함된다.
- [0188] 본 발명자는 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체가 어떠한 진균 또는 원생생물 감염을 방지 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여긴다. 본 발명의 바람직한 한 실시예에 따르면, 의료적으로 중요한 종 (예컨대 동물 및 사람)은 진균에 의한 감염을 방지 또는 치료하기 위하여 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따라 치료될 수 있다. 용어 "진균"이란 진균 계의 수많은 진행 유기체 중 하나를 의미한다. 이것들은 염록소가 없고, 단세포로부터 다세포까지 다양할 수 있으며, 때로 자실체를 생성하는 분지된 실 모양의 균사일 수 있다.

그러므로 진균은 실 모양일 수 있다.

- [0189] 의학적으로 중요한 진균 감염을 일으키고 (예컨대 사람 또는 수의학적 상황에서), 본 발명에 따르는 펩티드에 의해 치료될 수 있는 진균 종의 실례는 통곰팡이문(Chytridiomycota); 접합균문(Zygomycota); 자낭균문(Ascomycota); 담자균 문(Basidiomycota); 지의문(Lichenes); 불완전균문(Deuteromycotina); 미토스포리디아(Mitosporidia), 및 스트라미니필라(Straminipila)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0190] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 통곰팡이문은 네오칼리마스티칼레스(Neocallimasticales); 후벽낭균목(Blastocladales); 호상균목(Chytridiales); 스피젤로미세탈레스(Spizellomycetales); 및 홀초리털물곰팡이목(Monoblepharidales)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0191] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 접합균문은 털곰팡이목(Mucorales), 또는 파리곰팡이목(Entomophthorales)로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0192] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 담자균문은 스포리디알레스(Sporidiales), 및 모균강(Hymenomycetes)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직한 스포리디알레스는 크립토크쿠스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans)가 있고, 바람직한 모균강은 말라세지아(Malassezia) 종이 있다.
- [0193] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 털곰팡이목은 털곰팡이과(Mucoraceae), 활털곰팡이속(Absidia), 아포피소미세스(Apophysomyces), 털곰팡이속(Mucor), 리조뮤코(Rhizomucor), 신케팔라스트라세아에(Syncephalastraceae), 모르티에렐라세아에(Mortierellaceae), 사크세나에아세아에(Saksenaeaceae), 탐니디아세아에(Tamnidiaceae), 및 쿠닝하멜라탈라세아에(Cunninghamellaceae)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0194] 본 발명에 따른 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 털곰팡이과로는 리조푸스, 예를 들면 리조푸스 아리주스(Rhizopus arrhizus)가 있다. 바람직한 활털곰팡이속으로는 아브시디아 코림비페라(A. corymbifera)가 있다. 바람직한 아포피소미세스로는 아포피소미세스 엘레간스(A. elegans)가 있다. 바람직한 신케팔라스트라세아에로는 신케팔라스트룸 라세모숨(Syncephalastrum racemosum)이 있다. 바람직한 사크세나에아세아에는 사크세나에아 바시포르미스(S. vasiformis)가 있다. 바람직한 탐니디아세아에로는 코케로미세스 레쿠르바투스(Cokeromyces recurvatus)가 있다. 바람직한 쿠닝하멜라세아에로는 쿠닝하멜라 베르톨레티아에(C. bertholletiae)가 있다.
- [0195] 본 발명에 따른 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 파리곰팡이목으로는 바시디오볼라세아에(Basidiobolaceae); 파리곰팡이과(Entomophthoraceae); 콤플레토리아세아에(Completoiriaceae); 안실리스타세아에(Ancylistaceae); 메리스타크라세아에(Meristacraceae); 및 네오지기타세아에(Neozygitaceae)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직한 바시디오볼라세아에로는 바시디오볼루스 라나룸(Basidiobolus ranarum) 및 라카지아 로보이(Lacazia loyai)가 있다. 바람직한 안실리스타세아에로는 코니디오볼루스 코로나투스(Conidiobolus coronatus) 및 코니디오볼루스 인콘그루우스(Conidiobolus incongruus)가 있다.
- [0196] 본 발명에 따른 펩티드가 활성을 나타내는 바람직한 자낭균문으로는 독립적으로 자낭균강(Ascomycetes) 및 엔도미에테스(Endomyetes)로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0197] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 자낭균강은 오니게날레스(Onygenales); 히스토플라스마 종(Histoplasma spp.); 오니게나세아에(Onygenaceae); 충생자낭균강(Laboulbeniomycetes); 원생자낭균강(Protoascomycetes); 진정자낭균강(Euascomycetes); 카에토티리알레스(Chaetothyriales); 자낭균아문(Ascomycotina); 파라코시디오이테스(Paracoccidioides); 클라도스포리움(Cladosporium); 엔도미세테스(Endomycetes); 효모균목(Saccharomycetales); 쌍발자낭균과(Dipodascaceae); 및 효모균과(Saccharomycetaceae)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0198] 바람직한 오니게날레스는 아르트로더마타세아에(Arthrodermataceae), 예를 들면 에피더모피톤 종(Epidermophyton spp.); 마이크로스포룸 종(Microsporium spp.) 및 트리코피톤 종(Trichophyton spp.)을 포함한다. 바람직한 히스토플라스마 종은 히스토플라스마 카프슐라툼(H. capsulatum)을 포함한다. 바람직한 진정자낭균강은 비폴라리스 종(Bipolaris spp.), 블라스토미세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 코치디오이 드 이미티스(Coccidioides immitis), 코치디오이드 포사다시(C. posadasii), 쿠르블라리아 종(Curvularia spp.), 폰세아에아(Fonsecaea), 렙토스파에리아 종(Leptosphaeria spp.), 마두렐라(Madurella), 네오테스투디나 종(Neotestudina spp.), 피알로포라(Phialophora), 피에드라이아 종(Piedraia spp.), 슈달레쉬에리아

(*Pseudallescheria*), 피레노카에타(*Pyrenochaeta*), 세도스포리움 종(*Scedosporium* spp.), 스코폴라리옵시스 종(*Scopulariopsis* spp.) 및 스포로트릭스 쉐네키(*Sporothrix schenckii*)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직한 카에토티리알레스로는 엑소피알라 종(*Exophiala* spp.) 및 완지엘라 종(*Wangiella* spp.)이 있다. 바람직한 자낭균아문으로는 아크레모니움 종(*Acremonium* spp.)이 있다. 바람직한 파라코치디오이드로는 파라코치디오이데스 브라질리엔시스(*P. brasiliensis*)가 있다. 바람직한 엔도미세스로는 효모균목, 이를테면 쌍발자낭균과(*Dipodascaceae*) 및 효모균과(*Saccharomycetaceae*)가 있다. 바람직한 쌍발자낭균과로는 디포다스쿠스(*Dipodascus*) 및 아트로코니디아(*arthroconidia*)가 있다.

[0199] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 가장 바람직한 효모균과에는 칸디다, 유로티알레스(*Eurotiales*), 및 히포크레알레스(*Hipocreales*)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0200] 본 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 칸디다 종의 실례로는 칸디다 트로피칼리스(*C. tropicalis*), 칸디다 글라브라타(*C. glabrata*), 칸디다 파라프실로시스(*C. parapsilosis*), 칸디다 크루세이(*C. krusei*), 칸디다 루시타니아에(*C. lusitaniae*)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 가장 바람직하게는 칸디다 알비칸스(*C. albicans*)이다. 가장 바람직한 칸디다 알비칸스는 칸디다 알비칸스 6862이다.

[0201] 바람직한 유로티알레스는 아스페르길루스 종을 포함한다. 그것에 대해 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 아스페르길루스는 아스페르길루스 플라부스(*A. flavus*), 아스페르길루스 푸미가투스(*A. fumigatus*), 아스페르길루스 글라우쿠스(*A. glaucus*), 아스페르길루스 니둘란스(*A. nidulans*), 아스페르길루스 니거(*A. niger*), 및 아스페르길루스 테레우스(*A. terreus*)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 가장 바람직한 아스페르길루스 푸미가투스는 AF293이다.

[0202] 바람직한 히포크레알레스는 푸사리움 종을 포함한다. 그것에 대해 발명에 따르는 펩티드가 활성을 나타낼 수 있는 바람직한 푸사리움은 푸사리움 솔라니(*F. solani*), 푸사리움 옥시스포룸(*F. oxysporum*), 및 푸사리움 클라미도스포룸(*F. chlamydosporum*)으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 가장 바람직한 푸사리움 종은 푸사리움 종 5889 또는 푸사리움 종 6507이다.

[0203] 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체는 어떠한 원생생물, 또는 원생생물 감염, 또는 그것들의 조합을 치료하는 데 사용될 수 있다. 용어 "원생생물"이란 일반적으로 원생생물계의 수많은 단세포 진핵 유기체 중 하나를 의미한다. 그러나 일부 원생생물은 다세포라는 것이 인식될 것이다. 원생생물은 원생동물일 수 있다. 원생생물 중 어떤 형태는 질병, 특히 사람에게서의 질병을 유발한다.

[0204] 예를 들어 그것에 대해 본 발명에 따르는 펩티드가 효과적인 바람직한 원생생물 (또는 *Protocista*)은 클로로피타(*Chlorophyta*, 녹조류); 파예오피타(*Phaeophyta*, 갈조류); 피로피타(*Pyrrophyta*, 편모조류(*Dinoflagellates*)), 크리소피타(*Chrysophyta*, 황색조류, *Diatoms*), 로도피타(*Rhodophyta*, 홍조류), 카로피타(*Charophyta*, 윤조식물(*Stoneworts*)), 및 유글레노피타(*Euglenophyta*, 녹충류)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0205] 바람직한 원생생물의 추가의 실례로는 정단복합체충문(Phylum *Apicomplexa*)에 속하는 것들, 예를 들면 콕시디아(*Coccidia*), 헤모그레가리나 종(*Hemogregarina* spp.), 아이메리아(*Eimeria*), 이소스포라(*Isospora*), 도축우심장근육내 포자충(*Sarcocystis cruzi*), 톡소플라스마 종(*Toxoplasma* spp.), 크립토스포리디움 종(*Cryptosporium* spp.), 및 원포자충(*Cyclospora cayetanensis*)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 유기체가 있다.

[0206] 추가로 바람직한 실례는 헤모스포로이나(*Haemosporina*)이다. 가장 바람직한 헤모스포로이나는 플라스모디움 종(*Plasmodium* spp.)이다. 플라스모디움 종은 연간 수백만명의 죽음을 유발하는 질병인 말라리아를 운반하고 전파하는 원인이 되는 원생생물임이 인식될 것이다. 바람직한 플라스모디움 종은 플라스모디움 비박스(*P. vivax*), 플라스모디움 말라리아에(*P. malariae*), 플라스모디움 오발레(*P. ovale*)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 가장 바람직한 것은 플라스모디움 팔시파룸(*P. falciparum*)이다.

[0207] 바람직한 이소스포라는 이소스포라 벨리(*Isospora belli*)를 포함한다. 바람직한 톡소플라스마 종은 톡소플라스마 곤디이를 포함한다. 바람직한 크립토스포리디움 종은 크립토스포리디움 파르븀을 포함한다.

[0208] 그것에 대해 본 발명에 따르는 펩티드가 효과적인 원생생물의 추가의 바람직한 실례는 점액포자충문(Phylum *myxozoa*)에 속하는 유기체, 예를 들면 므소볼루스 세레브랄리스(*Myxobolus cerebralis*)이다.

[0209] 그것에 대해 본 발명에 따르는 펩티드가 효과적인 원생생물의 추가의 바람직한 실례는 유모충문(Phylum

Ciliophora)에 속하는 유기체일 수 있다. 그것에 대해 본 발명에 따르는 펩티드가 효과적인 바람직한 유모충은 백점충(Ichthyophthirius multifiliis), 및 트리코디나 종(Trichodina sp.) 및 대장성모충(Balantidium coli)을 포함하는 리토스토마테아류(Litostomatea)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0210] 그것에 대해 본 발명에 따르는 펩티드가 효과적인 원생생물의 추가의 바람직한 실례는 육질편모충문(Phylum Sarcomastigophora)에 속하는 유기체를 포함한다. 이들 유기체는 (i) 편모충아문(subphylum Mastigophora)(편모충류)에 속하는 것; 및 (ii) 육질충아문(subphylum Sarcodina)에 속하는 것을 포함할 수 있다.

[0211] 상기 편모충아문에 속하는 유기체의 바람직한 실례는 메닐편모충(Chilomastix mesnili), 이핵아메바(Dientamoeba fragilis), 질편모충(Trichomonas vaginalis), 람블편모충(Giardia lamblia), 크립토비아 살모시티카(Cryptobia salmositica), 레이슈마니아 종, 및 트리파노소마 종, 예컨대 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0212] 상기 육질충아문에 속하는 유기체의 바람직한 실례는 이질아메바(Entamoeba histolytica), 및 독립 생활을 하는 아메바, 예컨대 나에글레리스 파울레리(Naegleris Fowleri), 발라뮤티아 만드릴라리스(Balamuthia mandrillaris), 및 아칸타아메바 종으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 본 발명에 따르는 펩티드가 효과적이 될 수 있는 바람직한 아칸타아메바 종으로는 아칸타아메바 아스트로닉시스(A. astronyxis), 아칸타아메바 코만도니(A. comandoni), 아칸타아메바 디비오넨시스(A. divionensis), 아칸타아메바 그리피니(A. griffini), 아칸타아메바 하체티(A. hatchetti), 아칸타아메바 헤알리(A. healyi), 아칸타아메바 제이콥시(A. jacobsi), 아칸타아메바 렌티큘라타(A. lenticulata), 아칸타아메바 쿨베르소니(A. culbertsoni), 아칸타아메바 루그두넨시스(A. lugdunensis), 아칸타아메바 마우리타니엔시스(A. mauritaniensis), 아칸타아메바 팔레스티넨시스(A. palestinensis), 아칸타아메바 페아르세이(A. pearcei), 아칸타아메바 폴리파가(A. polyphaga), 아칸타아메바 푸스툴로사(A. pustulosa), 아칸타아메바 퀴나(A. quina), 아칸타아메바 리소데스(A. rhysodes), 아칸타아메바 로이레바(A. royreba), 아칸타아메바 테리콜라(A. terricola), 아칸타아메바 트리안굴라리스(A. triangularis), 아칸타아메바 튜비아쉬(A. tubiashi), 아칸타아메바 폴리파가(A. polyphaga) 및 아칸타아메바 카스텔라니이(A. castellanii)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있는 유기체를 포함할 수 있다.

[0213] 본 발명자는 시험 진균인 아스페르길루스 푸미가투스 AF293, 아스페르길루스 니거, 아스페르길루스 테레우스, 칸디다 알비칸스 6862, 포사리움 종 5889, 및 푸사리움 종 6507에 대한 항진균 활성을 측정하기 위한 실험 (실시예 1)을 수행하였다. 본 발명에 따르는 폴리펩티드의 항진균 활성은 표 2에서 찾아볼 수 있다. 그러므로 바람직하게는 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 최소한 하나, 바람직하게는 최소한 2, 보다 바람직하게는 모든 아스페르길루스 종, 칸디다 종, 및 푸사리움 종에 대하여 항진균 활성을 나타낸다. 바람직하게는 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 모든 아스페르길루스, 칸디다 알비칸스 6862, 푸사리움 종 5889, 및 푸사리움 종 6507에 대하여 항진균 활성을 나타낸다.

[0214] 본 발명자들은 MU4, MU10, 및 MU114가 특히 아스페르길루스 종, 특히 아스페르길루스 푸미가투스 AF293, 아스페르길루스 니거, 및 아스페르길루스 테레우스에 대하여 활성이라는 것을 발견하였다. 또한 본 발명자들은 MU4, MU10, 및 MU114가 특히 칸디다 종, 및 특히 칸디다 알비칸스에 대해 효과적이라는 것을 발견하였다. 나아가 본 발명자들은 MU4, MU10, 및 MU114가 특히 푸사리움 종, 및 특히 푸사리움 그라미나리움에 대하여 효과적이라는 것을 발견하였다.

[0215] 본원에서 진균을 죽이는 것으로 개시된 폴리펩티드의 활성을 시험하는 것 외에, 본 발명자는 또한 시험 원생생물, 즉 아칸타아메바 폴리파가(Acanthamoeba polyphaga)(트로이조이트(trophozoites))에 대한 항원생생물 활성을 측정하기 위한 실험 (실시예 2)을 수행하였다. 하기 표 3으로부터 알 수 있는 것과 같이, 발명에 따르는 모든 세 개의 펩티드 (시험된 MU4, MU10, 및 MU114)는 아칸타아메바, 및 특히 아칸타아메바 폴리파가에 대해 반응하였다.

[0216] 추가의 바람직한 항진균 및 항원생생물 적용은 각각 하기의 실시예 4와 5에서 설명된다.

[0217] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 진균 및/또는 원생생물 감염을 치료하기 위해 단일 치료법으로서 (즉 단지 항균제로서의 폴리펩티드의 용도), 또는 항진균 또는 항원생생물 치료법에 사용되는 다른 화합물 또는 치료제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어 폴리펩티드는 종래의 항진균제, 예컨대 아모로폴린, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀, 플루시토신, 플루코나졸, 부토코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 보리코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸, 옥시코나졸, 술코나졸, 테르코나졸, 티오코나졸, 니코마이신 Z, 카스포푼진, 미카푼진(FK463), 아니둘라푼진(LY303366), 암포테리신 B (AmB), AmB 지질 복합체, AmB 콜로이드상 분산액, 리

포솜성 AmB, AmB 경구용 현탁액, 리포솜성 니스타틴, 국소용 니스타틴, 피마리신, 그리세오폴빈, 시클로피록솔라민, 할로프로진, 톨나프타테, 운데실레나테와 조합될 수 있다.

[0218] 또는 달리 폴리펩티드는 종래의 항원생생물 제제, 예컨대 프로파미딘 이세티오네이트, 브롤린, 이미다졸 (예컨대 미코나졸), 국소용 아미노글리코시드 (예컨대 네오마이신), 및 국소용 방부제 (예컨대 폴리헥사메틸렌 비구아니드), 클로르헥시딘 프로파미딘, 클로로퀸, 판시다르 (피리메타민, 술과독신), 아모디아퀸 퀴닌/퀴니딘, 할로판트린, 메플로퀸, 아르테메테르/아르테수네이트, 말라론, 클로로퀸, 프로구아닐, 및 독시사이클린과 조합될 수 있다.

[0219] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 특히 폴리펩티드가 사용되는 방식에 따라 많은 상이한 형태를 가지는 조성물로 제형될 수 있다. 그러므로 조성물은 예를 들면 분말, 정제, 캡슐, 액체, 연고, 크림, 젤, 하이드로젤, 에어로솔, 분무제, 미셀, 경피용 패치, 리포솜 또는 사람 또는 동물에 투여될 수 있는 어떠한 다른 적당한 형태로 존재할 수 있다. 발명의 조성물의 비히클(vehicle)은 그것이 제공되는 대상이 잘 허용할 수 있는 것이라야 하고, 바람직하게는 표적 조직에 폴리펩티드 또는 유도체의 전달을 가능하게 할 수 있는 것이라야 한다는 것이 인지될 것이다.

[0220] 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 제제, 핵산 또는 유도체를 포함하는 조성물은 많은 방법으로 사용될 수 있다. 예를 들어 경구용 투여는, 예를 들면 정제, 캡슐 또는 액체의 형태로 경구로 섭취될 수 있는 화합물이 조성물 내에 함유될 수 있는 경우에 필요할 수 있다. 또는 달리 조성물은 혈류 안으로의 주사에 의해 전신적으로 투여될 수 있다. 주사는 정맥내로 (거환(bolus) 또는 주입) 또는 피하로 (거환 또는 주입) 이루어질 수 있다. 화합물은 흡입에 의해 (예컨대 비강내로) 투여될 수 있다.

[0221] 본 발명에 따르는 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 경구로 투여되거나 또는 전신적으로 투여될 수 있다. 나아가 조성물은 에어로솔에 의해, 예를 들면 코로 투여될 수 있는 분무기를 사용하여, 또는 폐를 통한 흡입기에 의해 투여될 수 있다. 또는 달리 조성물은 국소적으로, 예를 들면 크림 또는 젤의 형태로 적용될 수 있다. 국소적 투여는 치료하고자 하는 대상이 박테리아성 피부 감염에 걸려 있을 때 유용하다. 조성물은 질 내로 (예를 들면 만약 성적으로 전염되는 질병으로부터 대상이 보호될 필요가 있을 때), 또는 직장으로 적용될 수 있다.

[0222] 폴리펩티드 및 그것의 유도체는 또한 느리거나 지연된 방출 장치 내에 통합될 수 있다. 그러한 장치는 예를 들면 피부 위에 또는 아래에 삽입될 수 있고, 화합물은 여러 주 또는 여러 달에 걸쳐 방출될 수 있다. 그러한 장치는 특히 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체로 장기간 치료가 필요할 때 유용하며, 정상적으로는 여러 번 투여하는 것을 필요로 할 것이다 (예컨대 최소한 매일 주사).

[0223] 필요한 폴리펩티드 또는 유도체의 양은 그것의 생물학적 활성 및 생체 내 활용성에 의해 결정되며, 그것은 다시 투여 방식, 사용된 폴리펩티드, 제제, 핵산 또는 유도체의 생리화학적 특성 및 폴리펩티드, 제제, 핵산 또는 유도체가 단일치료법으로써 또는 조합된 치료법으로 사용되는지의 여부에 따라 결정된다는 것이 인지될 것이다. 투여 횟수는 또한 상기 언급된 인자들 및 특히 치료하고자 하는 대상 내에서의 폴리펩티드, 제제, 핵산 또는 유도체의 반감기에 의해 영향을 받을 것이다.

[0224] 투여될 수 있는 최적의 단위용량은 당업자에 의해 결정될 수 있고, 특히 사용중인 폴리펩티드, 제제의 강도, 투여 방식, 치료 또는 방지하고자 하는 감염의 유형 및 질병 상태의 진전에 따라 달라질 것이다. 치료하고자 하는 특정 대상에 따라 좌우되는 다른 인자들은 대상의 연령, 체중, 성별, 식이요법, 및 투여 시간을 포함하여 단위용량을 조정하기 위한 필요를 초래할 것이다.

[0225] 당업자는 폴리펩티드에 대한 IC_{50} 을 아는 것이 그 또는 그녀가 특정 제형 내의 폴리펩티드의 농도 및 또한 치료가 필요한 대상에게 투여하여야 할 폴리펩티드의 양을 계산하는 것을 가능하게 할 것이라는 것을 인지할 것이다. 본 발명자는 발명에 따르는 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체가 IC_{50} 값이 약 $75\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 바람직하게는 약 $60\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 보다 바람직하게는 약 $50\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 더욱 바람직하게는 약 $40\mu\text{M}$ 또는 그 이하가 되도록 진균 성장을 억제하는 효능을 갖는 것이 바람직하다는 것을 발견하였다. 그러나 IC_{50} 값은 약 $30\mu\text{M}$ 또는 그 이하인 것이 바람직하고, 더 바람직하게는 약 $20\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 가장 바람직하게는 약 $10\mu\text{M}$ 또는 그 이하인 것이 좋다. 실제로 발명에 따르는 펩티드의 최소한 일부의 경우에, 본 발명자는 약 $5\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 심지어 약 $2.5\mu\text{M}$ 또는 그 이하의 IC_{50} 값을 얻을 수 있다는 것에 (예컨대 MU4) 가장 놀라웠다. 숙련된 기술자는 진균에 대해 IC_{50} 값을 계산할 수 있는 방법을 인식할 것이다.

- [0226] 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 및 그것의 유도체는 바람직하게는 그것의 IC_{50} 값이 약 $250\mu\text{M}$ 또는 그 이하가 되도록 원생생물 성장을 억제하기 위한 효능을 가진다. 원생생물의 성장을 억제하기 위한 IC_{50} 값은 약 $100\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 바람직하게는 약 $50\mu\text{M}$ 또는 그 이하, 가장 바람직하게는 약 $40\mu\text{M}$ 또는 그 이하인 것이 바람직하다. 상기와 같이 숙련된 당업자는 원생생물에 대한 IC_{50} 값이 어떻게 계산될 수 있는지를 알 것이다.
- [0227] 공지된 과정, 예컨대 종래 약제학 산업에서 사용된 것과 같은 과정(생체 내 실험, 임상 실험 등)이 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체의 특이한 제형 및 정확한 치료 계획 (예컨대 투여의 매일 용량 및 빈도)을 세우기 위해 사용될 수 있다.
- [0228] 일반적으로, 어떤 특정 폴리펩티드, 제제, 핵산 또는 유도체가 사용되는지에 따라, 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체의 체중 1kg 당 $0.01\mu\text{g}$ ($0.01\mu\text{g}/\text{kg}$) 내지 체중 1kg 당 $0.5\mu\text{g}$ ($0.5\mu\text{g}/\text{kg}$)의 하루 용량이 바이러스 감염의 방지 및/또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 보다 바람직하게는 하루 용량은 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ 내지 $200\text{mg}/\text{kg}$ 이 좋고, 가장 바람직하게는 대략 $1\text{mg}/\text{kg}$ 내지 $100\text{mg}/\text{kg}$ 이다.
- [0229] 하루 용량은 단일 투여로서 제공될 수 있다 (예컨대 매일 1회 주사). 또는 사용된 폴리펩티드 또는 그것의 유도체는 하루에 2회 또는 그 이상의 투여를 필요로 할 수 있다. 실례로서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 25mg 내지 7000mg (즉 70kg 의 체중을 가정할 때)의 하루 용량을 하루에 2회로 (또는 상태의 심각성에 따라 더 많은 횟수로) 투여될 수 있다. 치료를 받는 환자는 아침에 일어날 때 첫 번째 용량을 투여받은 후 저녁에 두 번째 용량을 투여받을 수 있으며 (하루 2회 처방 계획이라면), 또는 그런 다음 3 또는 4시간 간격으로 투여받을 수 있다. 또는 그와 달리 반복된 용량의 투여가 필요없는 환자에게 최적 용량을 제공하기 위해서는 서방성 장치가 사용될 수 있다.
- [0230] 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체와 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 한 실시예에서 폴리펩티드 또는 그것의 유도체의 양은 약 0.01mg 내지 약 800mg 의 양이다. 다른 실시예에서, 상기 폴리펩티드, 제제, 핵산 또는 유도체의 양은 약 0.01mg 내지 약 500mg 이다. 또 다른 실시예에서, 상기 폴리펩티드 또는 유도체의 양은 약 0.01mg 내지 약 250mg 이다. 또 다른 실시예에서, 상기 폴리펩티드 또는 유도체의 양은 약 0.1mg 내지 약 60mg 이다. 또 다른 실시예에서, 상기 폴리펩티드 또는 유도체의 양은 약 0.1mg 내지 약 20mg 이다.
- [0231] 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 그것의 유도체와 약제학적으로 허용되는 부형제를 조합하여 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다. "치료적으로 유효한 양"은 대상에게 투여될 때 진균 및/또는 원생생물 감염의 방지 및/또는 치료를 제공하는 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체의 어떠한 양이다. "대상"은 척추동물, 포유류, 가축용 동물 또는 사람일 수 있다.
- [0232] 본원에서 언급되는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 약제학적 조성물의 제형에 유용한 당업자에게 공지되어 있는 어떠한 생리적 부형제이다.
- [0233] 바람직한 실시예에서, 약제학적 부형제는 액체이고 약제학적 조성물은 용액의 형태이다. 다른 실시예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 고체이고, 조성물은 분말 또는 정제의 형태이다. 추가의 실시예에서, 약제학적 부형제는 겔이고 조성물은 크림 등의 형태이다.
- [0234] 고체 부형제는 하나 또는 그 이상의 물질을 포함할 수 있고, 그것은 또한 풍미제, 윤향제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 유동화제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제-붕괴제로서도 작용할 수 있으며, 또한 캡슐화 물질일 수 있다. 분말에서, 부형제는 미세하게 분할된 활성 폴리펩티드 또는 유도체와 혼합 형태로 미세하게 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 폴리펩티드 또는 유도체는 적절한 비율로 필요한 압축 특성을 가지는 부형제와 혼합되고 원하는 모양과 크기로 압축된다. 분말과 정제는 바람직하게는 99%까지의 활성 폴리펩티드 또는 유도체를 함유한다. 적절한 고체 부형제는 예를 들면 인산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다.
- [0235] 액체 부형제는 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽, 엘릭시르 및 가압된 조성물을 제조하는 데 사용된다. 활성 폴리펩티드 또는 유도체는 약제학적으로 허용되는 액체 부형제, 예컨대 물, 유기 용매, 이 두 가지의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방에 용해되거나 현탁될 수 있다. 액체 부형제는 다른 적절한 약제학적 첨가제, 예컨대 가용화제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 풍미제, 현탁제, 농축제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제를 함유할 수 있다. 경구용 및 비경구용 투여에 적절한 액체 부형제의 실례로는 물 (부분적으로 상기와 같은 첨가제, 예컨대 셀룰로오스 유도체, 바람직하게는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 용액을

함유함), 알코올 (일가 알코올 및 다가 알코올, 예컨대 글리콜 포함) 및 그것들의 유도체, 및 오일 (예컨대 분획화된 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구 투여를 위해서는 부형제는 또한 유상 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 멸균 액체 부형제는 비경구 투여를 위한 멸균 액체 형태 조성물에 유용하다. 가압된 조성물을 위한 액체 부형제는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약제학적으로 허용되는 추진제일 수 있다.

[0236] 멸균 용액 또는 현탁액인 액체 약제학적 조성물은 예를 들면 근육내, 기관지내, 경막외, 복강내, 정맥내 및 특히 피하, 대뇌 안 또는 뇌실 안으로의 주사에 의해 활용될 수 있다. 폴리펩티드 또는 유도체는 멸균수, 식염수, 또는 다른 적절한 멸균 주사가 가능한 매질을 사용하여 투여시에 용해되거나 현탁될 수 있는 멸균 고체 조성물로서 제조될 수 있다. 부형제는 필수 및 비활성 결합제, 현탁제, 유희제, 풍미제, 감미제, 보존제, 염료 및 코팅을 포함하는 것으로 의도된다.

[0237] 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체는 다른 용질 또는 현탁제 (예컨대 용액을 등장성으로 만들기 위해 충분한 식염수 또는 글루코오스), 담즙산 염, 아카시아, 젤라틴, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 80 (소르비톨의 올레에이트 에스테르 및 그것의 에틸렌 옥사이드와 공중합된 무수물) 등을 함유하는 멸균 용액 또는 현탁액의 형태로 경구로 투여될 수 있다.

[0238] 상기 폴리펩티드는 또한 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여에 적당한 조성물은 고체 형태, 예컨대 환약, 캡슐, 과립, 정제, 및 분말, 및 액체 형태, 예컨대 용액, 시럽, 엘릭시르, 및 현탁액을 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태로는 멸균 용액, 에멀션, 및 현탁액을 포함한다.

[0239] 상기 폴리펩티드 또는 유도체는 어떠한 포유동물, 예컨대 사람, 가축, 애완동물을 치료하기 위해, 감염 발생을 방지하기 위해 사용될 수 있다.

[0240] 실례로서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체는 칸디다 감염을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 이런 경우에 의약은 크림으로서 제형될 수 있고, 그것은 페서리(pessary)의 형태로 사용될 수 있다.

[0241] 추가의 실례로서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체는 "무좀"의 감염을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 이런 경우 의약은 크림으로서 제형될 수 있고, 영향을 받은 피부 영역에 적용될 수 있다.

[0242] 추가의 실례로서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체는 말라리아를 방지 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다. 감염을 방지하기 위해 사용될 때에는 치료적으로 유효한 양의 폴리펩티드 (예컨대 약 10mg의 폴리펩티드)가 환자의 피부에 적절한 조성물로, 예를 들면 크림, 로션 또는 에어로솔에 의해 투여되는 것이 바람직하다. 사람에게서 말라리아를 방지하거나 치료할 목적의 방법이 존재한다는 것이 인식될 것이다. 그러한 한 가지 치료 방법 (또는 처방 계획)은 화합물 킨을 환자에게 정맥 내로 투여하는 것으로 구성된다. 부하량은 약 10mg/kg 정상 식염수 또는 5% 텍스트로오스 중의 대략 15mg/kg 킨 염기이며, 약 4시간의 주기에 걸쳐 대상에게 주사된다. 그런 다음 계속해서 유지할 수 있는 양인 약 8.3mg/kg의 킨 염기가 환자 또는 대상에게 4시간에 걸쳐, 매 8시간마다, 경구 킨의 투여가 가능할 때까지 주입된다. 72시간 이상의 정맥내 치료가 필요한 환자에게서 용량은 매 8시간마다 제공된다면 kg당 약 5.6mg 염기로 감소될 수 있다. 본 발명의 발명자는 본 발명에 따르는 펩티드가 그것 자체로서, 또는 기존의 말라리아 치료 계획과 조합하여, 또는 그것에 대한 보충물로서, 사용될 수 있다고 여긴다. 예를 들어 치료적으로 유효한 양 (예컨대 약 10mg)의 본 발명에 따르는 펩티드가 대상에게 주사될 킨의 용액에 첨가될 수 있다. 본 발명에 따르는 펩티드는 경구로 투여될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 그러나 상기 펩티드는 경구로 투여되지 않는 것이 바람직하다.

[0243] 본 발명의 네 번째 측면에 따르면, 본원에는 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 유도체, 유사체 또는 핵산의 치료적으로 유효한 양을 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것으로 이루어지는, 진균 및/또는 원생생물 감염을 방지 및/또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0244] 본 발명의 네 번째 측면에 따르는 방법은 본 발명의 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 측면과 관련하여 논의된 어떠한 의약 및 어떠한 용도를 사용할 수 있다.

[0245] 진균 및 원생생물 감염은 원예 및/또는 농업에 중요한 식물에서 문제가 될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 그러므로 상기에서 논의된 펩티드의 제형은 식물에 적용하기 위해 개조될 수 있다. 따라서 본 발명의 다섯 번째 측면에 따르면, 식물의 진균 및/또는 원생생물 감염을 방지 또는 치료하는 방법이 제공되며, 그 방법은 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에서 규정된 것과 같은 폴리펩티드를 그러한 치료가 필요한 식물에 적용하는 것을 포함한다.

- [0246] 상기에서 규정된 것과 같은 폴리펩티드는 곡물 등에 분무하기 위한 항균제로써 사용될 수 있다. 예를 들어 상기 펩티드는 또한 식물 종의 진균 감염, 이를테면 곡물의 진균 오염, 저장된 곡류의 진균 오염, 감자 잎마름병 및 포도의 노균병을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0247] 농업적으로 중요한 진균 감염을 유발하고 (예를 들어 식물에서), 발명에 따르는 펩티드에 의해 치료될 수 있는 진균 종의 실례는 에리시페(Erisyphe), 푸치니아(Puccinia), 랩토샤에리아(Leptoshaeria), 타나테포루스(Thanatephorus), 피리클라리아(Pyricularia), 파이토포토라(Phytophthora), 플라스모파라(Plasmopara), 알테르나리아(Alternaria), 구이그나르디아(Guignardia), 슈도세로코스포렐라(Pseudocercospora), 벤츨리아(Venturia), 모놀리니아(Monolinia), 및 우스틸라고(Ustilago)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있는 자낭균강을포함한다. 또한 농업적으로 중요한 진균의 추가의 실례로는 보트리오티니아 종(Botryotinia spp.), 및 코킬로부스 종(Cochilobus spp.)이 있고, 가장 바람직하게는 마그나포르테 종(Magnaporthe spp.)이 있다. 바람직한 마그나포르테 종으로는 마그나포르테 그리세아(M. grisea)가 있다.
- [0248] 상기 폴리펩티드는 진균 또는 원생생물로 감염되어 있는 어떠한 식물 종을 처리하기 위해 사용될 수 있다. 당업자는 농업적 또는 원예적 용도를 위한 정확한 제형 및 단위용량이 사용된 펩티드, 처리될 식물의 유형, 처리될 식물의 크기 및 또한 필요한 처리의 규모 (예를 들면 여러 에이커 또는 한 식물이 처리될 필요가 있는지)에 따라 좌우될 것임을 인식할 것이다. 일반적으로 단일 감자 식물을 치료하기 위해 효과적인 폴리펩티드의 양은 약 0.01 내지 100mg이다. 약 10mg의 폴리펩티드가 적절한 제형으로, 예를 들면 액체 또는 분무에 의해 식물 위에 직접 또는 식물의 뿌리에 투여되는 것이 보다 바람직하다.
- [0249] 본 발명의 다섯 번째 측면에 따라 사용된 폴리펩티드는 식물을 처리하기 위해 사용된 기존의 제형, 예를 들면 살충제, 제초제 등에 첨가될 수 있다. 예를 들어 Ridomil Gold MZ는 감자역병균(Phytophthora infestans)에 의해 유발된 감자 식물의 잎마름병을 제어하기 위해 감자의 잎에 적용될 수 있다. 시즌 초기에 1.2kg의 Ridomil Gold MZ가 에이커당 곡물에 적용될 수 있다. 보존을 위한 처리는 상태가 질병에 더 유리할 때 (즉 바람직하게는 감염 전에) 시작된다. 14일의 간격을 두고 3회까지의 적용이 수행될 수 있다. 본 발명자는 감자 잎마름병을 방지하기 위한 그러한 계획이 본 발명에 따르는 펩티드를 Ridomil Gold MZ 용액에 통합함으로써 보충될 수 있고, 놀랍게도 개선될 수 있다고 여긴다.
- [0250] 본 발명자는 본 발명에 따르는 폴리펩티드가 또한 다른 많은 항균 용도 (그것이 임상적 맥락에서는 아니든 간에)를 가지고 있음을 알게 되었다. 예를 들어 폴리펩티드를 환자, 동물 또는 식물에 투여하는 것 외에 그것들은 진균 및/또는 원생생물 오염을 방지 또는 치료하기 위해 표면과 물체를 코팅하기 위해 사용될 수 있다.
- [0251] 그러므로 여섯 번째 측면으로 본 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드의 진균 및/또는 원생생물을 죽이거나 성장을 방지하기에 효과적인 양으로 그럴 필요가 있는 대상 또는 물체를 코팅하는 것을 포함하는, 진균 및/또는 원생생물 오염을 방지 및/또는 치료하는 방법이 제공된다.
- [0252] 상기 폴리펩티드는 특히 무균상태가 되는 것이 필요한 표면 또는 물체를 코팅하는 데 유용할 수 있다는 것이 인지될 것이다. 상기에서 논의된 것과 같이, 많은 상기 폴리펩티드는 그것들이 항진균, 항원생생물, 및 이에 더하여 또한 항바이러스 및 항박테리아성이라는 장점을 가진다. 따라서 상기 폴리펩티드는 여러 계에 걸쳐 매우 광범위한 항미생물 효과를 가질 것이다. 나아가 아래에서 더욱 상세하게 논의되는 것과 같이, 상기 폴리펩티드는 표면에 접촉될 수 있고, 그로써 더 긴 시간 기간 동안 효과적이다.
- [0253] 상기 폴리펩티드는 생물학적 또는 의학적 상황에서 사용되는 어떠한 물체 또는 장치, 예컨대 의료 장비를 코팅하기 위하여 사용될 수 있고, 환자에게서 어떠한 감염을 유도할 수도 있는 진균 또는 원생생물 오염을 방지하기 위하여 중요할 수 있다. 본 발명의 여섯 번째 측면에 따라 코팅될 수 있는 의료 장비의 실례로는 렌즈, 콘택트 렌즈, 카테터, 스텐트, 상처 치료용 붕대, 피임용구, 수술용 이식편 및 대체 관절이 있다.
- [0254] 상기 폴리펩티드는 생체 물질 및 그것으로부터 제조된 물체와 장비를 코팅하는데 특히 유용하다. 생체 물질의 진균 또는 원생생물 오염/감염은 진균 또는 원생생물이 그러한 물질을 성장을 위한 기질로서 사용할 수 있기 때문에 특히 문제가 될 수 있다. 생체 물질 (예컨대 콜라겐 및 다른 생물학적 중합체)은 인공 관절의 표면에 사용될 수 있다. 또는 특정 이식편은 실질적으로 그러한 생체 물질을 포함할 수 있다.
- [0255] 상기 폴리펩티드는 무균상태가 되는 것이 필요한 환경에서 표면을 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 상기 폴리펩티드는 의료 환경에서 사용될 수 있다. 상기 폴리펩티드는 병원의 병동을 청결하게 유지하기 위해 사용될 수 있다. 그것들은 수술실 벽 및 마루뿐만 아니라 수술실의 장비 (예컨대 수술대)의 표면을 청결하게 하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명자들은 상기 폴리펩티드가 일반적으로 멸균성을 개선시키는데 유용할 것이라 여긴다.

다.

- [0256] 상기 폴리펩티드는 물체 및 표면을 청결하게 하기 위한 용액으로 제형될 수 있다. 예를 들어 그것들은 생리적 용액의 기본적인 구성성분일 수 있다 (예컨대 생리 식염수의 구성성분과 같이).
- [0257] 실시예 3은 본 발명에 따르는 폴리펩티드가 콘택트렌즈에 얼마나 잘 점착하는지를 나타낸다. 그러므로 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 그것들이 생물학적 환경에 사용된 물품 또는 표면에 강력하게 점착하는 것으로 나타났기 때문에 매우 유용하다.
- [0258] 본 발명에 따르는 폴리펩티드가 적용될 수 있는 물체 및 표면의 상기 목록은 모든 것을 나타내지 않는다는 것이 인식될 것이다. 따라서 상기 폴리펩티드는 진균 또는 원생생물이 오염되기 쉬운 어떠한 표면, 예를 들면 주방 및 욕실의 표면 및 제품, 예컨대 변기 시트, 또는 변기 그 자체에 적용될 수 있다.
- [0259] 바람직한 실시예에서, 상기 폴리펩티드는 콘택트렌즈를 보관하기 위해 사용된 식염수 용액에 포함될 수 있다.
- [0260] 본 발명에 따르는 바람직한 폴리펩티드는 매우 강하게 포지티브로 하전된다. 이것은 상기 폴리펩티드를 광범위한 진균 및 원생생물의 성장을 방지하기 위하여 표면 및 물체를 코팅하기 위해 특히 적당하도록 만든다. 실시예 3 및 도 3과 4는 넓은 범위의 상이한 표면, 즉 유리 (커버 슬립), 생체물질 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLGA)로 사전에 코팅된 유리, 및 콘택트렌즈에 본 발명에 따르는 폴리펩티드가 얼마나 잘 점착하는지를 분명하게 나타낸다.
- [0261] 바람직하게는, 물체 또는 표면의 코팅은 본 발명에 따르는 폴리펩티드에 적절한 pH 및 온도에서 수용액을 제조함으로써 수행될 수 있다. 물체 또는 표면은 적절한 양의 상기 폴리펩티드가 물체 또는 그것의 표면에 고정되거나 흡수되는 것을 가능하게 하기 위해 또는 진균 또는 원생생물을 죽이기에 충분한 시간을 허용하기 위해 충분한 시간 동안 상기 용액에 노출된다.
- [0262] 본 발명의 여섯 번째 측면의 바람직한 실시예에서, 본 발명에 따르는 폴리펩티드의 충분히 농축된 용액이 제조되고, 적당한 시간 동안 코팅될 물체와 접촉된다. 숙련된 당업자는 필요한 농도의 폴리펩티드 용액을 제조하는 방법을 잘 인식할 텐데, 왜냐하면 그것은 사용되는 특정 폴리펩티드 및 처리될 진균 또는 원생생물 및 코팅될 표면에 따라 좌우될 것이기 때문이다. 예를 들어 물체는 용액 (예컨대 약 40 μ M의 폴리펩티드를 포함함)에 삽입되고 약 15분 동안 약 20°C에서 방치될 수 있다. 상기 폴리펩티드에 노출된 후에, 상기 물체는 예를 들면 적당한 완충액, 예컨대 PBS로 세척될 수 있다. 상기 물체는 세척 완충액에 밤새 들어있을 필요가 있을 수 있다. 세척 후에 상기 폴리펩티드는 상기 물체에 점착되었고, 보호성 폴리펩티드로 코팅된 상기 물체는 사용할 준비가 완료된다.
- [0263] 본 발명의 일곱 번째 측면에 따르면, 본 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드로 적어도 부분적으로 코팅된 콘택트렌즈가 제공된다. 상기 콘택트렌즈의 표면에 적용된 상기 폴리펩티드는 사용자의 눈에 발생하는 감염을 초래할 수 있는 진균 및/또는 원생생물 오염 발생을 방지한다.
- [0264] 한 실시예에서, 상기 렌즈는 1일용 1회용 렌즈 (즉 하루 착용한 후 버림)일 수 있고, 그 경우 상기 렌즈가 사용되기 전에 및 또한 그것의 포장지에서 제거될 때 진균 또는 원생생물 오염이 미연에 방지된다. 따라서 상기 렌즈는 상기 폴리펩티드로 사전 처리될 수 있고 및/또는 상기 폴리펩티드를 함유하는 용액 중에 포장될 수 있다. 상기 폴리펩티드로 코팅된 렌즈는 콘택트렌즈를 착용하는 동안 발생할 수 있는 것보다 사용자에게서 일어날 수 있는 진균 감염의 가능성을 감소시킨다.
- [0265] 또는 그와 달리 렌즈는 1일 기준으로 여러 달 또는 여러 해 동안 반복적으로 착용될 수 있지만, 벗은 후에 세척되고 용액 중에 밤새 담겨질 수 있다. 이런 경우 상기 렌즈 위의 (첫 번째 사용 전) 폴리펩티드 코팅 및/또는 바람직하게는 렌즈 세척 용액 내의 폴리펩티드의 사용은 상기 렌즈가 착용되는 동안 일어나는 사용자의 진균 또는 원생생물 감염의 가능성, 또는 밤새 보관되고 세척되는 동안 렌즈가 감염될 가능성을 크게 감소시킨다.
- [0266] 다른 실시예에서, 렌즈는 연장된 시간 기간 동안, 예를 들면 하루 이상, 여러 날 이상, 일주일 이상 또는 심지어 한 달 또는 그 이상의 기간 동안 눈에 항상 착용되는 장기간 착용 렌즈일 수 있다. 그러한 콘택트렌즈의 사용자는 진균 또는 원생생물 감염이 발생할 위험이 크다. 그러므로 이런 경우 상기 폴리펩티드는 상기 렌즈가 처음 사용되기 전에 상기 렌즈를 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 코팅된 렌즈의 사용은 상기 렌즈가 그러한 연장된 시간동안 착용되고 있는 동안에 발생하는 진균 또는 원생생물 감염 발생의 가능성을 크게 감소시킬 것이다.
- [0267] 바람직한 실시예에서, 콘택트렌즈는 본 발명에 따르는 폴리펩티드로 코팅되고, 필요에 따라 상기 폴리펩티드를

포함하는 용액 중에서 보관되고 및/또는 세척된다.

- [0268] 본 발명에 따르는 폴리펩티드 또는 유도체 또는 유사체의 활성을 증가시키는 제제가 그러한 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체의 활성을 “간접적으로” 증가시키기 위하여 사용될 수 있음이 인식될 것이다. 그러므로 본 발명의 여덟 번째 측면에 따르면, 진균 및/또는 원생생물 감염을 치료하기 위한 의약으로서 사용하기 위하여, 본 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체의 생물학적 활성을 증가시킬 수 있는 제제가 제공된다.
- [0269] 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체의 생물학적 활성을 증가시킬 수 있는 작용제는 많은 방법에 의해 그것들의 효과를 이룰 수 있다. 예를 들어 그러한 제제는 그러한 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체의 발현을 증가시킬 수 있다. 또는 (또는 그 외에) 그러한 작용제는 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체의 생물학적 시스템에서의 반감기를, 예를 들면 상기 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체의 턴오버를 감소시킴으로써, 증가시킬 수 있다.
- [0270] 본 발명자는 추가로 본 발명에 따르는 여러 폴리펩티드 또는 제제가 조합되어 광범위한 진균 또는 원생생물 감염/오염 (및 바이러스 및 박테리아 감염/오염)을 방지하기 위해 사용될 수 있다는 것을 수립하였다. 예를 들어 본 발명의 첫 번째, 두 번째, 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드, 예컨대 MU4, MU7, MU10 또는 MU114로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 폴리펩티드의 조합으로 진균 또는 원생생물 감염/오염이 치료되는 것이 바람직할 수 있다. 그러나 폴리펩티드의 상이한 조합은 상이한 진균 또는 원생생물 감염을 방지 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 인식될 것이다.
- [0271] 나아가 본 발명에 따르는 폴리펩티드 및 제제는 보존제로서, 또는 보존제와 함께 사용됨으로써 진균 또는 원생생물 오염 또는 성장을 최소화, 방지 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그러므로 상기 폴리펩티드 및 제제는 식료품의 보존제로서 사용될 수 있다. 또한 상기 폴리펩티드 및 제제는 배양 중의 진균 또는 원생생물 성장을 최소화 또는 방지하기 위해, 예를 들면 조직 배양 작업에서 항생물질 및 다른 항진균/항원생생물 제제를 보충 또는 대체하기 위해 사용될 수 있다. 또한 상기 폴리펩티드는 진단제로서, 예를 들면 배양 배지 중의 진균 또는 원생생물 성장에 대한 진단제와 같이 선택적인 제제로서 사용될 수 있다. 예를 들어 첫 번째 폴리펩티드는 특히 첫 번째 진균류에 대해 활성인 배지에 첨가될 수 있고, 두 번째 폴리펩티드는 특히 두 번째 진균류에 대해 활성인 배지에 첨가될 수 있다. 유사한 방법이 원생생물을 진단하기 위해 사용될 수 있을 것이다.
- [0272] 본 발명의 폴리펩티드, 유사체, 또는 유도체는 생물학적 세포에 의해 유익하게 발현될 수 있는 생성물을 나타낸다. 그러므로 본 발명은 또한 아홉 번째 측면으로 본 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체를 코드화하는 핵산 서열을 제공한다.
- [0273] 본 발명의 아홉 번째 측면에 따르는 바람직한 핵산은 다음의 것들로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다:
- SEQ ID No.56(cttcgtaaaccttcgtaaacgtcttctt), SEQ ID No.57(cgtcttactc gtaaacgtggtctttaa), SEQ ID No.58(cttcgtaaacgtcttcttcttcgtaaaccttcgtaaacgtcttctt), SEQ ID No.59(caatctactgaagaacttcgtgttcgtcttgcctagtcatttcgtaaaccttcgtaaacgtcttctt), SEQ ID No.60(cttcgtgttcgtcttgcctagtcatttcgtaaaccttcgtaaacgtcttcttcgtgatgctgatgatttcaaaaacgtcttgctgtttatcttcgtgttcgtcttgcctagtcatttcgtaaaccttcgtaaacgtcttcttcgtgatgctgatgatttcaaaaacgtcttgctgtttat), SEQ ID No.61(cttcgtaaaccttcgtaaacgtcttcttcttcgtaaaccttcgtaaacgtcttctt), SEQ ID No.62(tggcgtaaatggcgtaaacgttggtggcgtaaatggcgtaaacgttggtgg), SEQ ID No.63(tggcgtaaatggcgtaaacgttggtggcgtaaatggcgtaaacgttggt), SEQ ID No.64(tggcgtaaatggcgtaaacgttggtggcgtaaaccttcgtaaacgtcttctt), SEQ ID No.65(tatcgtaaatatcgtaaacgttattattatcgtaaatatcgtaaacgttattat), SEQ ID No.66(cttcgtaaaccttcgtaaacgtcttcgtaaaccttcgtaaacgt), SEQ ID No.67(cgtcttactcgtaaacgtggtcttaaacgtcttactcgtaaacgtggtctttaa), SEQ ID No.68(cgtactcgtaaacgtggtcgtcgtactcgt aaacgtggcgt), SEQ ID No.69(cttcgtaaacgtaacgtcttcttcgtaaacgtaacgtctt), SEQ ID No.70(cttcgtaaacgtaacgtcttcgtaaaccttcgtaaacgtaacgtcttcgtaaa), SEQ ID No.71(tggcggtggcgtaaacgttggtggcgtaaatggcgtaaacgttggtgg), SEQ ID No.72(MU4)(tggcgtaaatggcgtaaacgttggtggcgtaaatggcgtaaacgttggtgg), SEQ ID No.73(MU7)(tttcgtaaattcgtaaacgttttttttttcgtaaattcgtaaacgttttttt), SEQ ID No.74(MU10)(ttacgtaaatatcgtaaacgtttattattacgtaaatatcgtaaacgtttatta), 및 SEQ ID

No.75(MU114)(tgccgtataatggcgtaaacgtttattattacgtaaatgtaaacgtttatta).

- [0274] 바람직한 핵산은 추가로 본 발명에 따르는 어떠한 바람직한 폴리펩티드를 코드화하는 그러한 상응하는 DNA 분자를 포함한다.
- [0275] 유전자 코드의 중복성 때문에 본 발명에 따르는 핵산 서열은 본 발명의 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 측면에 따르는 폴리펩티드, 유도체 또는 유사체를 코드화하는 코돈을 제공하는 자연 발생 서열 (예컨대 ApoB 또는 ApoE 유전자의)과 다를 수 있다는 것이 인식될 것이다.
- [0276] 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 유도체 및 유사체는 그러한 분자를 코드화하는 핵산 서열의 세포 발현을 포함하는 기술에 의해 투여되기에 좋은 제제를 나타낸다는 것이 인식될 것이다. 그러한 세포 발현 방법은 폴리펩티드, 유도체 및 유사체의 치료적 효과가 장기간에 걸쳐 필요하게 되는 의료적 용도에 특히 적합하다.
- [0277] 그러므로 본 발명의 열 번째 측면에 따르면, 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 이전 측면에 따르는 핵산 서열이 제공된다.
- [0278] 열한 번째 측면에 따르면, 본원에서는 진균 및/또는 원생생물 감염을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 상기 핵산의 용도가 제공된다.
- [0279] 상기 핵산은 바람직하게는 분리된 또는 정제된 핵산 서열일 수 있다. 상기 핵산 서열은 바람직하게는 DNA 서열일 수 있다.
- [0280] 상기 핵산 서열은 추가로 그것의 발현을 조절 및/또는 증진시킬 수 있는 요소를 포함할 수 있다. 상기 핵산 분자는 적당한 벡터 안에 함유되어 재조합 벡터를 형성할 수 있다. 상기 벡터는, 예를 들면 플라스미드, 코스미드 또는 파지일 수 있다. 그러한 재조합 벡터는 상기 핵산 분자를 사용하여 세포를 형질전환하기 위한 전달 시스템으로서 매우 유용하다.
- [0281] 재조합 벡터는 다른 기능적 요소를 포함할 수 있다. 예를 들어 재조합 벡터는 상기 벡터가 자발적으로 세포 내에서 복제하도록 디자인될 수 있다. 이 경우 핵산 복제를 유도하는 요소는 상기 재조합 벡터 내에 필요할 것이다. 또는 이와 달리 상기 재조합 벡터는 상기 벡터와 재조합 핵산 분자가 세포의 게놈 안으로 통합되도록 디자인될 수 있다. 이 경우 (예컨대 동종 재조합에 의하여) 표적화된 통합을 선호하는 핵산 서열이 바람직하다. 재조합 벡터는 또한 클로닝 과정에서 선택적인 마커로서 사용될 수 있는 유전자를 코드화하는 DNA를 포함할 수 있다.
- [0282] 상기 재조합 벡터는 또한 추가로 필요에 따라 상기 유전자의 발현을 제어하기 위한 프로모터 또는 조절자를 포함할 수 있다.
- [0283] 상기 핵산 분자는 (반드시 그런 것은 아니지만) 치료하고자 하는 대상의 세포의 DNA에 통합되는 것일 수 있다. 분화되지 않은 세포는 유전적으로 변형된 딸 세포의 생성에 이르면서, 안정하게 형질전환이 될 수 있다(그런 경우 예컨대 특정 전사 인자 또는 유전자 활성화제를 사용하여 대상에서의 발현의 조절이 요구될 수 있다). 또는 이와 달리 상기 전달 시스템은 치료하고자 하는 상기 대상에서 분화된 세포의 불안정한 또는 일시적인 형질전환을 우선시하도록 디자인될 수 있다. 이런 경우, 발현의 조절은 상기 DNA 분자의 발현이 상기 형질전환된 세포가 죽거나 상기 단백질 발현을 중지할 때 (이상적으로는 필요한 치료적 효과가 이루어졌을 때) 중지될 것이기 때문에 덜 중요할 것이다.
- [0284] 전달 시스템은 벡터에서 통합되는 일 없이 상기 대상에게 상기 핵산 분자를 제공할 수 있다. 예를 들어 상기 핵산 분자는 리포솜 또는 바이러스 파티클 내에 통합될 수 있다. 또는 이와 달리 “벌거벗은(naked)” 핵산 분자는 대상의 세포에 적당한 수단, 예컨대 직접적인 세포속이입 흡수(endocytotic uptake)에 의해 삼입될 수 있다.
- [0285] 상기 핵산 분자는 트랜스펙션, 감염, 마이크로주사, 세포 융합, 원형질 융합 또는 비행성 폭발 (ballistic bombardment)에 의해 치료하고자 하는 대상의 세포에 전달될 수 있다. 예를 들어 전달은 코팅된 금 입자(gold particle), 핵산 분자를 함유하는 리포솜, 바이러스 벡터 (예컨대 아데노바이러스) 및 핵산 분자를 직접 적용함으로써 직접적으로 핵산 흡수를 제공하는 수단(예컨대 세포이물 흡수)을 사용하는 비행성 형질전환에 의해 이루어질 수 있다.
- [0286] 발명의 구체예는 오직 실시예에 의해, 다음의 실시예와 도면을 참고로 하여 한층 더 깊이 설명될 것이다.

발명의 효과

[0287] 본 발명에 따르면, 진균 및/또는 원생생물 감염의 치료를 위한 의약을 제조하기 위하여 사용되는, 아포리포단백질의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸(Heparan Sulphate Proteoglycan)(HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된 펩티드의 반복부를 포함하는 폴리펩티드, 또는 그것의 유도체 또는 유사체의 용도가 제공될 수 있다.

[0288] 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 항진균 및/또는 항원생생물 제제로서 활성이며, 또한 항바이러스제와 항박테리아제로서도 활성을 나타낸다. 본 발명의 펩티드는 항진균 또는 항원생생물 활성 중 하나 (및 항박테리아 및 항바이러스 활성의 다양한 조합)를 나타내는 것이 가능하다. 본 발명의 폴리펩티드에 의해 나타난 이런 4중 활성은 그것들이 진균 감염, 원생생물 감염 및 또한 바이러스 및 박테리아 감염을 바람직하게는 동시에 방지 또는 치료하는 데 사용될 수 있기 때문에 대부분이 유익하다.

도면의 간단한 설명

[0289] 도 1은 전형적인 질량 분광학 데이터를 도시하며 펩티드가 95%보다 더 큰 순도를 가지는 것을 설명한다.

도 2는 전형적인 HPLC 데이터를 도시하고, 펩티드가 95%보다 더 큰 순도를 가지는 것을 설명한다.

도 3은 실시예 3에서 논의되는 것과 같이 15분 동안 40 μM GIN 1p (형광 태그를 가지는 시스테인 잔기가 첨가되어 합성된 것임)로 처리된 후, 25ml의 PBS에서 밤새 침지되는 것을 포함하여 4회 세척된 존슨 앤 존슨 아큐브 콘택트렌즈를 도시한다.

도 4는 실시예 3에서 논의되는 것과 같이 15분 동안 40 μM GIN 1p (형광 태그를 가지는 시스테인 잔기가 첨가되어 합성된 것임)로 처리된 후, 25ml의 PBS에서 밤새 침지되는 것을 포함하여 4회 세척된, 유리 커버 슬립 (BG), 또는 사전에 생체물질 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLGA)로 코팅되어 있는 커버 슬립을 도시한다.

도 5는 실시예 5에서 논의되는 것과 같이, (A) 플라스모디움 및 펩티드와 함께 인큐베이트된 세포 및 (B) 플라스모디움과 함께 인큐베이트되고, 세척된 후 펩티드가 첨가된 세포에 대해, 본 발명에 따르는 펩티드에 의해 매개된 플라스모디움 중에 의한 간세포 침입의 억제력을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0290] 본 발명자는 본 발명에 따르는 폴리펩티드의 항진균 및 또한 항원생생물 활성을 연구조사하기 위하여 많은 실험을 수행하였다. 폴리펩티드의 활성은 상이한 많은 진균(실시예 1 및 4) 및 원생생물에 대하여 (실시예 2 및 5) 시험되었다. 또한 본 발명자는 다양한 표면, 예를 들면 콘택트렌즈, 유리 및 생체물질 "PLGA"로 코팅된 표면에 상기 폴리펩티드가 점착되고, 그로써 진균 또는 원생생물 오염을 방지하는 능력을 연구조사하였다 (실시예 3).

[0291] 펩티드

[0292] 펩티드 (본 발명에 따르는 폴리펩티드를 포함하여)를 동결건조된 형태로 상업적 공급업체 (AltaBioscience, University of Birmingham)로부터 얻었고, 5 마이크로몰 규모로 제조하였다. 숙련된 전문가들은 일단 아미노산 서열이 활용가능하게 되면, 펩티드를 합성하기 위해 활용할 수 있는 표준 기법을 알고 있을 것이다. N-말단을 아세틸기를 첨가함으로써 보호하고, C-말단을 아미드기를 첨가함으로써 보호하였다. 소량의 펩티드를 0.4mM의 저장 용액을 제조하기 위해, 충분한 PBSA를 첨가하기 전에 멸균 에펜도르프 튜브에서 무게를 측정하고, -85°C에서 분취하여 냉동하였다.

[0293] 펩티드의 분자량을 비행 시간형 질량 분석기인 Finnigan LASERMAT 2000MALDI 또는 과학적 분석 그룹 MALDI-TOF 질량 분광기를 사용하여 레이저 탈착 질량 분광학에 의해 확인하였다. 펩티드의 HPLC 정제는 Vydac 분석용 C-4 역상 칼럼을 사용하여, 0.1%의 TFA 및 0.1%의 TFA/80%의 아세토니트릴을 용매로서 사용하여, 또는 어떤 펩티드에 대해서는 ACE C18 역상 칼럼을 사용하여, 0.05%의 TFA와 60%의 아세토니트릴을 용매로서 사용하여 수행하였다. 펩티드 GIN 1p에 대한 전형적인 질량 분광학 데이터와 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 결과 (순도>95%)를 도 1과 2에 도시한다.

[0294] 실시예 1 - 펩티드의 항진균 활성을 시험하기 위한 실험

[0295] 4가지 화합물을 400 μM의 수용액으로서 공급받았다. 종래의 항진균 약물인 암포테리신 B인 대조표준 외에 각 시험 펩티드의 연속적인 희석액을 제조하였다. 암포테리신 B는 Invitrogen 또는 Melford 실험실로부터 얻는다.

[0296] 시험한 펩티드는 다음과 같았다:

[0297] (i) MU4 - WRKWRKRWWWKWRKRWW (SEQ ID No.9);

- [0298] (ii) MU10 - LRKLRKRLLLRKLRL (SEQ ID No.8); 및
- [0299] (iii) MU114 - WRKWRKRLLLRKLRL (SEQ ID No.26).
- [0300] 상기 펩티드의 초기 시험은 다음의 유기체에 대해 수행하였다:
- [0301] 1) 아스페르길루스 푸미가투스 AF293 (컬처 콜렉션 균주 NCPF7367)
- [0302] 2) 칸디다 알비칸스 6862 (임상 분리주)
- [0303] 3) 푸사리움 종 5889 (임상 분리주)
- [0304] 4) 푸사리움 종 6507 (임상 분리주)
- [0305] 5) 아스페르길루스 테레우스 (임상 분리주)
- [0306] 6) 아스페르길루스 니거 (임상 분리주)
- [0307] 7) 스타필로코쿠스 아우레우스(황색포도상구균) (옥스포드 균주, MIC 시험에 사용된 표준 참조 균주).
- [0308] 박테리아 스타필로코쿠스 아우레우스(황색 포도상구균)을 대조표준으로서 각각의 펩티드와 함께 시험하였다. 적절한 성장 배지 중의 각 유기체의 현탁액을 상기 펩티드의 희석액에 첨가하여 각 펩티드에 대한 농도 범위가 40 μ M 내지 0.04 μ M이 되게 하고, 암포테리신 B에 대해서는 64 내지 0.025 μ g/ml이 되도록 하였다. 진균 균주를 RPMI 배지에서 시험하였다. RPMI는 표준 Roswell Park Memorial Institute 배지이다 (Morton, H.C., (1970) 상업적으로 활용할 수 있는 조직 배양 배지의 개관. In Vitro 6:89-108).
- [0309] 스타필로코쿠스 아우레우스를 Isosensitest 배양액에서 시험하였다. Isosensitest 한천배지는 디스크 확산 방법을 사용하여 박테리아 MIC에 대해 많은 병원 실험실에서 사용되는 표준 MIC 배지이다. 참조 표준은 Oxoid CM471이다. 또한 박테리아 배양액 희석 분석 방법에 대해 배양액 형태로 활용할 수 있는 것은 CM473이다. NCCLS ref M7-A4. 인용된 두 가지 NCCLS 방법은 둘 다 표준 방법이다.
- [0310] 스타필로코쿠스 아우레우스에 대한 최종 접종물은 5×10^4 cfu/ml이었다. 칸디다 알비칸스에 대한 최종 접종물은 2×10^3 cfu/ml이었다. 아스페르길루스 푸미가투스 및 푸사리움 종에 대한 최종 접종물은 2×10^4 cfu/ml이었다.
- [0311] 칸디다와 스타필로코쿠스 아우레우스 플레이트를 인큐베이션 24시간 후에 판독하였고, 아스페르길루스와 푸사리움 균주를 48시간 후에 판독하였다. MIC를 약물 유리 대조표준과 비교한 성장에서 80%보다 큰 감소를 유발한 가장 낮은 약물 또는 화합물 농도로서 행하였다.

표 2

- [0312] 펩티드의 항진균 효과

	암포테리신 MIC, μ g/ml	MU_4 MIC, μ M	MU_10 MIC, μ M	MU_114 MIC, μ M
칸디다 알비칸스 6862	0.6	10	>40	>40
아스페르길루스 푸미가투스	0.6	2.5	>40	>40
푸사리움 종 5889	2.5	2.5	10	5
푸사리움 종 6507	1.25	10	>40	40
아스페르길루스 테레우스	1.25	>40	>40	>40
아스페르길루스 니거	0.15	1.25	>40	20
스타필로코쿠스 아우레우스(옥스포드)	>40	5	>40	40

- [0313] 상기 표 2로부터, 펩티드 MU4는 시험한 4가지 모든 진균 종에 대해, 또한 놀랍게도 스타필로코쿠스 아우레우스 (그람 양성 박테리아)에 대해 활성을 가지는, 시험된 펩티드 중 가장 큰 활성을 나타냈다. 펩티드 MU4는 또한 아스페르길루스 니거에 대해서도 활성이다. 그러나 MU4는 다양한 항진균 약물에 대해 내성이 있는 것으로 알려져 있는 아스페르길루스 테레우스에 대해서는 더 낮은 활성을 나타낸다.
- [0314] MU10과 MU114도 또한 MU4보다는 그 크기가 더 작긴 해도 항진균 활성을 나타냈다. 그러나 MU10과 MU114는 푸사리움 종에 대해서는 항진균 활성을 나타냈다. 상기 펩티드의 활성은 그것이 아스페르길루스 종에 대해서보다는 푸사리움 종에 대해 더 활성이 크다는 점에서 놀라웠다.

- [0315] 결론
- [0316] 표준 항진균 시험 방법을 사용하여, 본 발명에 따르는 펩티드는 항진균 활성을 가지는 것으로 나타난다. 또한 놀랍게도 일부의 항박테리아 활성이 또한 존재한다. 펩티드 MU4는 특히 아스페르길루스 푸미가투스, 아스페르길루스 니거 및 푸사리움 중에 대해 강력하다. 다른 펩티드 (MU10 및 MU114)는 덜 활성이긴 하지만, 역시 항진균 활성을 나타냈다.
- [0317] 실시예 2 - 펩티드의 항원생생물 활성을 시험하기 위한 실험

- [0318] 마이크로 플레이트 분석 과정을 사용하여 아칸타아메바 종의 임상 분리주의 영양체에 대하여 시험 화합물을 선별하였다. 유기체는 아칸타아메바 폴리파가였다 (사용한 균주 및 방법론에 대한 더 상세한 설명은 Hughes, R. & Kilvington, S. (2001) 참조. 아칸타아메바 폴리파가에 대한 과산화수소 콘택트렌즈 소독 시스템 및 용액의 비교. Antimicrob. Agents Chemother. 45:2038-2043). 아칸타아메바 폴리파가 Ros 균주를 이 연구 과정 전체에 사용하였다. 상기 균주는 1994년 영국에서 아칸타아메바성 각막염의 미공개된 경우로부터 처음으로 분리하였다.
- [0319] 마이크로 플레이트 분석의 사용으로 최소 아메바 살충성 영양체 농도 (MATC)와 최소 억제성 영양체 농도 (MITC)의 측정이 가능하게 되었는데, MATC ($\mu\text{g/ml}$)는 영양체 공격을 줄이는 가장 낮은 농도이고, MITC($\mu\text{g/ml}$)는 영양체가 분할되는 것을 막거나 집단의 약 50%를 죽게하는 가장 낮은 농도이다. 그 값은 나중에 아칸타아메바 죽음의 역학을 연구하기 위한 시간 경과-죽음 실험(time-kill experiment)에 사용하기 위한 약물 농도를 선택하기 위해 사용될 수 있다.
- [0320] 시험한 펩티드는 다음과 같았다:
- [0321] (i) MU4 - WRKWRKRWWWRKWRKWW (SEQ ID No.9);
- [0322] (ii) MU7 - FRKFRKRFFFRKFRKRFF (SEQ ID No.15).
- [0323] (iii) MU10 - LRKLRKRLRLRKLRL (SEQ ID No.8); 및
- [0324] (iv) MU114 - WRKWRKRLRLRKLRL (SEQ ID No.26).

표 3

- [0325] 펩티드의 항원생생물 효과

값, μM		
약물	MITC	MATC
MU4	20.8	41.7
MU7	NR	93.1
MU10	NR	207.1
MU114	NR	98.7

- [0326] MITC = 최소 억제성 영양체 농도 (μM)
- [0327] MATC = 최소 아메바 살충성 영양체 농도 (μM)
- [0328] NR = MITC가 관찰되지 않은 것으로서 기록된 것이 없음.

- [0329] 결론
- [0330] 상기 표 3을 참조하면, MU4가 가장 큰 항원생생물 활성을 나타냈고, 아칸타아메바 폴리파가를 죽음으로써 가장 낮은 MITC 및 MATC 값을 가졌음을 알 수 있다. MU7 및 MU114는 그것들이 각각 93.1과 98.8의 MATC를 보인 것과 같이 아칸타아메바 폴리파가에 대해 양호한 활성을 나타냈다. 마지막으로 MU10 또한 207.1의 MATC를 가지는 항원생생물 활성을 나타냈다.
- [0331] 실시예 3 - 항진균/항원생생물 폴리펩티드를 사용한 의료 장비의 코팅

- [0332] 본 발명에 따르는 폴리펩티드를 사용하여 진균 또는 원생생물로 오염되기 쉬운 의료 장비를 코팅할 수 있다. 그러한 의료 장비의 실례로는 렌즈, 카테테르, 스텐트, 상처 치료용 붕대 및 피임 기구가 있다. 상기 폴리펩티드는 또한 의료 환경의 표면, 이를테면 수술실에서 사용하기 위한 장비의 표면에도 적용될 수 있다. 본 발명의 발명자들은 본 발명에 따르는 폴리펩티드가 콘택트렌즈, 유리 및 생체물질 "PLGA"로 코팅된 표면에 점착하는 것을

발견하였다.

- [0333] 표면을 코팅하는 것은 특정 폴리펩티드에 대한 적절한 pH (예컨대 pH 7.4)에서 폴리펩티드의 농축된 수용액 (예를 들면 200 μ M)을 제조함으로써 수행될 수 있다. 그런 다음 표면은 적당한 온도 (예컨대 37°C)에서 상기 폴리펩티드의 적당한 양이 그 표면에 고정되거나 흡수되는 것을 허용하기에 충분한 시간 (예컨대 2시간) 동안 상기 수용액에 노출된다.
- [0334] 본 발명에 따르는 펩티드가 생체물질 또는 다른 표면에 고정될 수 있는지를 시험하기 위하여, 발명자들은 GIN1p의 형광 표지된 형태를 얻었다 (Advanced Biomedical, Oldham, UK). 이 표지된 폴리펩티드의 40 μ M 저장 용액을 PBS에서 제조하고, 24-웰 마이크로플레이트의 각 웰에 250 μ l의 분취액을 넣었다. 그런 다음 발명자들은 여러 물질을 이들 펩티드 용액에 넣었는데, 그것들은 다음과 같았다: (i) 존슨 앤 존슨 아큐브 콘택트 렌즈; (ii) 원판 유리 커버슬립; 또는 (iii) 사전에 생체물질 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLGA)로 코팅된 커버슬립 (맨체스터 대학 물리학부, Jian Lu 교수에게서 받은 코팅된 슬라이드).
- [0335] 그것들을 20°C에서 15분 동안 상기 펩티드 용액 중에서 인큐베이션한 후에 상기 물질을 옮겨서, 1ml의 PBS에 넣음으로써 세척하였다. 그런 다음 상기 물질을 형광 분광기에 의해 (Chroma 35002v2 필터가 장착된 올림포스 IX70 도립 현미경을 사용하여) 조사하고, 그 결과를 사진으로 기록하였다. 그런 다음 상기 물질을 1ml의 PBS로 2회 더 세척하고, 마지막으로 37°C의 25ml의 PBS에 밤새 담가두었다. 각 세척 후의 형광 수준을 관찰하고, 기록한 후, 다시 현미경 관찰과 사진을 상기와 같이 반복하였다.
- [0336] 도 3을 참조하면, 15분 동안 40 μ M의 GIN1p (즉 MU10)(형광 태그를 포함하도록 합성됨)으로 처리된 후 25ml의 PBS에 밤새 담겨지는 것을 포함하여 4회 세척된 존슨 앤 존슨 아큐브 콘택트 렌즈가 도시된다. 도 3(a)는 백색광 또는 올림포스 IX70 현미경을 사용하는 GFP 형광을 사용한 조명 하에 있는 미처리 렌즈와 GIN1p-처리된 렌즈(4회 세척 후의)를 도시한다. 그러므로 반복된 세척 후에도, 상기 렌즈는 상당한 양의 펩티드를 보유하며, 따라서 형광은 도 3(b)에서처럼 눈으로도 볼 수 있다. 상기 이미지를 캡처하는 EOS300D 디지털 카메라를 사용하여 ISO1600 필름 세팅을 사용하여, 형광 이미지에 대한 노출 시간을 0.3초로 하여 포착하였다.
- [0337] 도 4를 참조하면, 15분 동안 40 μ M의 GIN1p (형광 태그를 포함하도록 합성됨)으로 처리된 후 25ml의 PBS에 밤새 담겨지는 것을 포함하여 4회 세척된 유리 커버 슬립 (BG), 또는 사전에 생체물질 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLGA)로 코팅된 커버 슬립이 도시된다. 형광 수준을 올림포스 IX70 현미경을 사용하여 각 샘플에 대해 각각의 세척 후에 (W1, W2, W3 및 W4) 관찰하였다. 따라서 어떠한 세척 후에도 형광 수준이 주의할만한 정도로 감소하지 않았고, 그것은 표면의 전 범위에 폴리펩티드가 단단하게 집착되었음을 시사한다. 상기 이미지를 캡처하는 EOS300D 디지털 카메라를 사용하여 ISO1600 필름 세팅을 사용하여, 형광 이미지에 대한 노출 시간을 5초로 하여 포착하였다.
- [0338] 따라서 도 3 및 4는 집중적인 세척에도 불구하고, 세 가지 유형의 물질이 모두 유사한 수준의 GIN1p를 보유하는 것으로 나타났음을 도시하고, 그것은 상기 폴리펩티드가 다양한 표면을 코팅하는 데 적합하다는 것을 시사한다 (도 1a, 및 도 4에서 알 수 있는 것과 같이). 특히 콘택트 렌즈는 상당한 양의 상기 폴리펩티드를 흡수하는 것으로 나타났고 (아마도 그것의 큰 표면적 때문에), 따라서 네 번째로 밤새 세척한 후에도 도 3b에서 알 수 있는 것과 같이 형광을 육안으로도 분명하게 볼 수 있었다.
- [0339] 결론
- [0340] 상기 표 2로부터, 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 평가한 6개의 상이한 진균 균주 중에서 둘이나 셋이 아니라면 최소한 하나에 대해 항진균 활성을 나타내는 것을 알 수 있다. 특히 MU4, MU10, 및 MU114가 특히 효과적이다. 가장 활성인 펩티드 중 하나는 MU4인데, 그것은 칸디다 알비칸스 6862, 아스페르길루스 푸미가투스, 푸사리움 종 5889, 푸사리움 종 6507, 아스페르길루스 테레우스, 및 아스페르길루스 니거에 대해 활성이다.
- [0341] 상기 표 3으로부터, 본 발명에 따르는 폴리펩티드는 또한 아칸타아메바 폴리파가에 대해 항원생생물 활성을 나타내는 것을 알 수 있다. 특히 MU4, MU7, MU10, 및 MU114가 특히 효과적이다.
- [0342] MU4는 놀랍게도 진균과 원생생물에 대하여 활성이라는 것은 주지할만하다.
- [0343] 본 발명에 따르는 이들 폴리펩티드는 각각 아포리포단백질 E의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 수용체 결합 영역으로부터 유도된다. 또한 각 폴리펩티드는 탠덤 반복부이며, 두 개의 RKR 모티프를 포함한다. 상기 데이터는 본 발명에 따르는 탠덤 반복부가 효과적인 항진균 및 항원생생물 제제라는 놀라운 특성을 설명한다.

[0344] **실시예 4 - 많은 진균에 대한 항진균 효능**

[0345] 본 발명자는 실시예 1에서 수행한 작업을, 본 발명에 따르는 폴리펩티드를 추가로 평가하기 위하여 아포리포단 백질 B 또는 아포리포단백질 E로부터 유도된 펩티드의 확대된 라이브러리를 시험함으로써 확대시켰다. 이들 실험은 다음의 진균 종을 사용하여 수행하였다;

[0346] 푸사리움 솔라니 1 (FS1);

[0347] 푸사리움 솔라니 2 (FS2);

[0348] 푸사리움 솔라니 3 (FS3);

[0349] 푸사리움 솔라니 4 (FS4);

[0350] 아스페르길루스 푸미가투스 293 (AF); 및

[0351] 칸디다 알비칸스 (CA).

[0352] FS1 내지 FS4를 브리스톨 PHLS (British Public Health Laboratory Service UK)로부터 얻었다. 아스페르길루스 푸미가투스 293은 킬퀴 콜렉션 군주 NCPF7367로서 쉽게 이용할 수 있다 (National Collection of Pathogenic Fungi Public Health Laboratory, Mycological Reference Laboratory Myrtle Road, Kingsdown, Bristol BS2 8EL). 칸디다 알비칸스는 표준 방법에 의해 얻어진 임상 분리주였다.

[0353] 각 펩티드에 대하여 IC₅₀ 값을 측정하기 위하여 사용된 방법은 상기 실시예 1에서 설명된 것과 같다. 약 40 μM 또는 그 이하의 IC₅₀ 값을 양호한 항진균 활성으로 채택하였다.

[0354] 표 4는 apoE로부터 유도된 펩티드에 대한 데이터이다.

표 4

[0355] apoE로부터 유도된 펩티드의 6가지 진균 종에 대한 MIC 값 (>80% 감소)

펩티드	SEQ ID No.	서열	FS1	FS2	FS3	FS4	AF	CA
MU_1 (GIN6)	SEQ ID No.76	ERKERKREERKERKREE	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_2 (GIN39)	SEQ ID No.77	ARKARKRAAARKARKRAA	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_3	SEQ ID No.78	DRKDRKRDDDRKDRKRDD	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_4 (GIN7)	SEQ ID No.9	WRKWRKRWWWRKWRKRWW	0.3	0.3	0.3	0.3	1.25	2.5
MU_5 (GIN40)	SEQ ID No.32	MRKMRKRMMMRKMRKRMM	10	20	20	40	>40	>40
MU_6 (GIN41)	SEQ ID No.12	YRKYRKRYYYRKYRKRY	10	5	5	20	>40	>40
MU_7	SEQ ID No.15	FRKFRKRFFFRKFRKRFF	5	2.5	5	20	>40	>40
MU_8	SEQ ID No.33	IRKIRKRIIRKIRKRIIR	40	20	20	40	>40	>40
MU_9	SEQ ID No.79	QRKQRKRQQQRKQRKRQQ	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_10 (GIN1p)	SEQ ID No.8	LRKLRKRLLLRKLRKRLL	2.5	5	2.5	5	>40	>40
MU_11	SEQ ID No.80	NRKNRKRNNNRKNRKRNN	>40	>40	40	>40	>40	>40
MU_12	SEQ ID No.30	CRKCRKRCCCRKCRKRCC	2.5	5	10	5	40	>40
MU_13	SEQ ID No.81	SRKSRKRSSSRKSRKRSS	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_14	SEQ ID No.82	VRKVRKRVVVRKVRKRVV	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_15	SEQ ID No.83	TRKTRKRRTTRKTRKRRT	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_16	SEQ ID No.31	RRKRRKRRRRRKRRKR	1.25	1.25	1.25	2.5	40	10
MU_17	SEQ ID No.84	GRKGRKRGGGRKGRKRGG	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_18	SEQ ID No.85	KRKKRKRKKKKRKRKR	2.5	10	2.5	>40	>40	>40
MU_19	SEQ ID No.34	HRKHKRHHHRKHKRHH	20	>40	40	10	>40	>40
MU_20	SEQ ID No.86	PRKPRKRPPPRKPRKRPP	>40	>40	>40	>40	>40	>40
GIN34	SEQ ID No.11	WRKWRKRWWLRKLRKRLL	1.25	0.6	1.25	2.5	40	10

Invitrogen, Carlsbad, CA)로 1시간 동안 28℃에서 사전 인큐베이션한 후, 10%의 소 태아 혈청을 함유하는 DMEM (완전 배지)에서 억제제의 지속적인 존재 내에 있는 세포 위에서 평판 배양하였다. 37℃에서 1시간 후에 부착되지 않은 종충과 폴리펩티드를 함유하는 배지를 제거하고, 완전 배지로 교체하였다. 40시간 후에 세포를 저온 메탄올로 고정하고, 적혈구 외 단계 (EEF)를 mAb 2E6 (Tsuiji, M., D. Mattei, R. S. Nussenzweig, D. Eichinger, and F. Zavala. 1994. 말라리아 기생충의 종충 단계에서 열-충격 단백질 70의 증명. *Parasitology Research* 80:16-21)으로 염색한 후 FITC에 포함된 항-마우스 면역글로불린으로 염색하였다. 각 웰에서의 EEF의 수를 니콘 형광 현미경 상에서 40X 대물 렌즈로 계수하였다. 다른 실험에서, Hepa1-6 세포를 완전 배지 중의 50 $\mu\text{g/ml}$ 의 폴리펩티드로 1시간 동안 사전 처리하고, 세척한 다음, 폴리펩티드가 없는 완전 배지에 종충을 첨가하고, 분석을 상기에서 설명한 것과 같이 계속하였다.

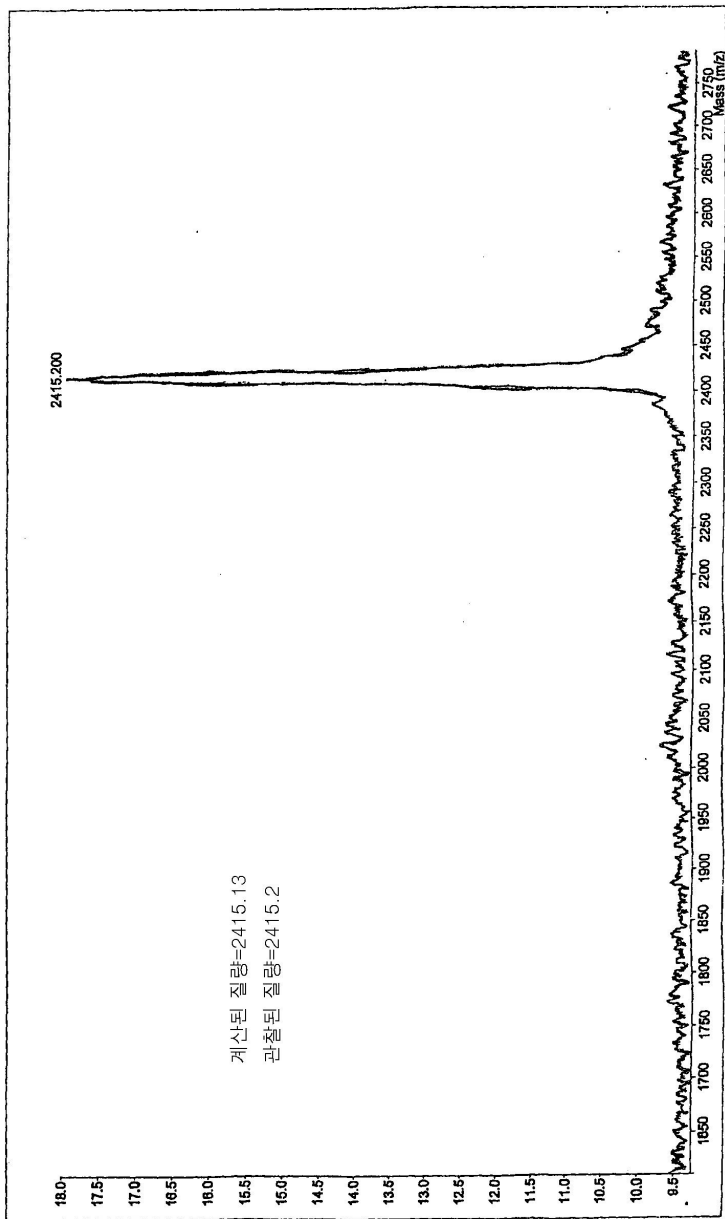
[0367] **결과**

[0368] 도 5는 MU10과 MU4가 둘 다 플라스모디움 베르게이가 Hep 1-6 세포에 유입되는 것을 억제한다는 것을 도시한다. 세포가 이들 펩티드로 처리되고, 플라스모디움 베르게이로 최종 공격 전에 세포 배양 배지로 세척된 추가의 실험에서, MU4는 그것의 플라스모디움 베르게이 유입을 차단하는 능력을 유자하였고, 그것은 이 화합물이 이들 세포의 표면에 비가역적으로 결합할 수 있고, 그것은 나중에 기생충의 유입을 방지하게 되는 역할을 한다는 것을 시사한다. 이 설치류 모델은 플라스모디움이 간에 유입되는 것을 연구하기 위해 광범위하게 사용된다; 본원에서 증명된 것과 같은 활성은 거의 확실하게 플라스모디움 팔시파룸 (및 다른 플라스모디움 종)이 간에 유입되는 것이 유사하게 방지될 수 있을 것이라는 것을 의미한다.

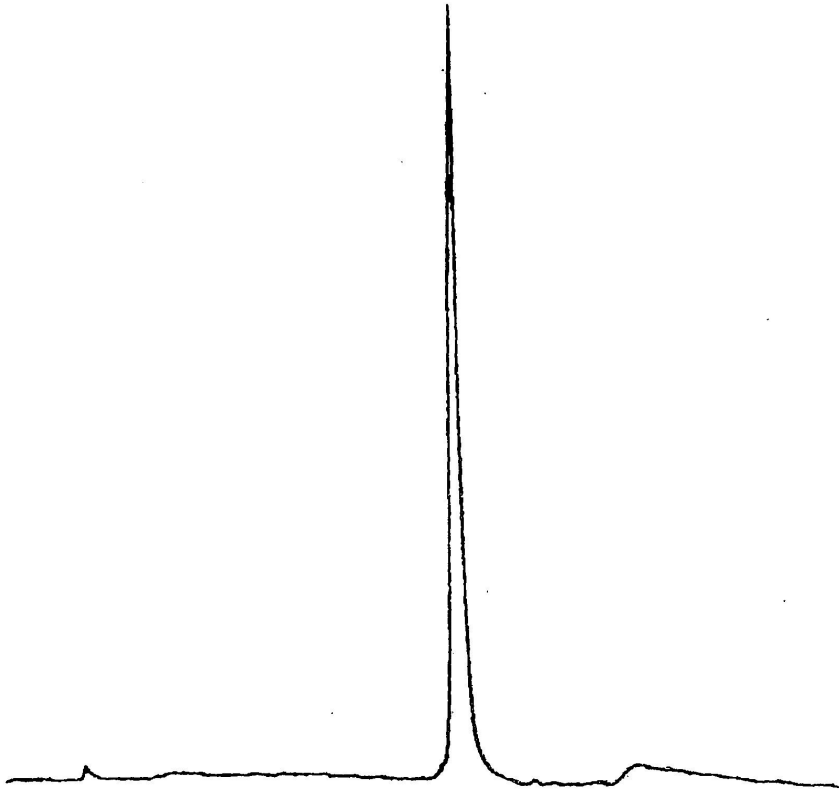
[0369] 이들 데이터는 본 발명에 따르는 펩티드가 말라리아 및 다른 원생생물 감염을 치료하는 데 사용될 수 있음을 예시한다.

도면

도면1



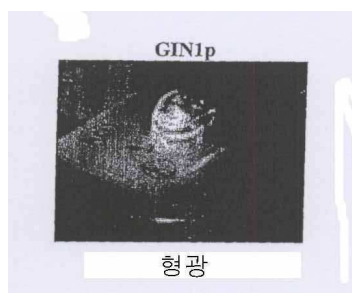
도면2



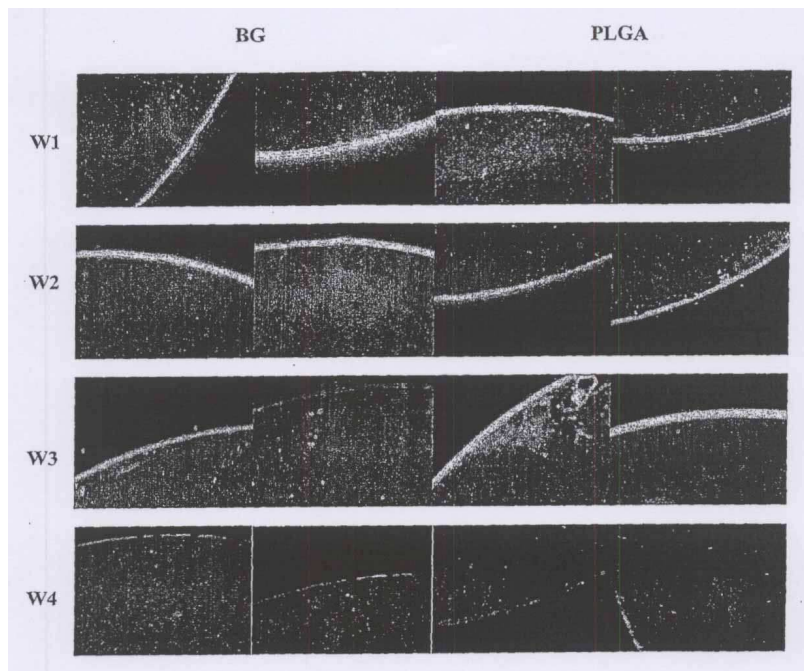
도면3a



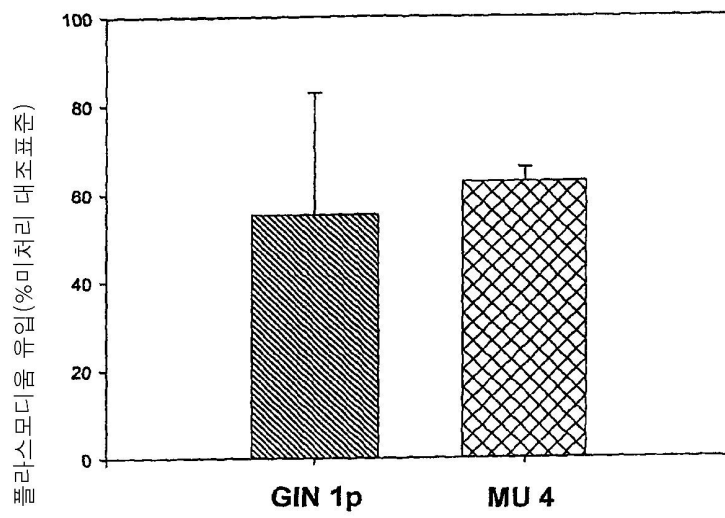
도면3b



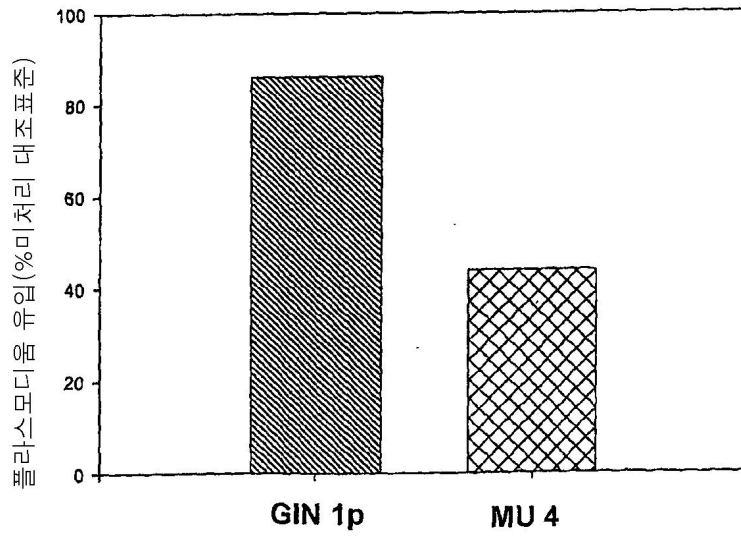
도면4



도면5a



도면5b



서열 목록

<110> AI2 LIMITED

<120> TREATMENT OF FUNGAL AND/OR PROTIST INFECTIONS

<140> 10-2008-7002160

<141> 2008-01-25

<150> 0513096.8

<151> 2005-06-28

<160> 89

<170> Kopatent In 1.71

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu

1 5 10 15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val

20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser

35

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr

1 5 10 15

Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys

20 25 30

<210> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Sus sp.

<400> 3

Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

35

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Bos sp.

<400> 4

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg

1 5 10

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence based on residues of human apoB

<400> 7

Leu Arg Thr Arg Lys Arg Gly Arg Lys

1 5

<210> 8

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tandem repeat of Sequence ID No.5

<400> 8

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Leu Leu

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 7 or MU 4

<400> 9

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg

1 5 10 15

Trp Trp

<210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 32

<400> 10
 Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg
 1 5 10

<210> 11
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 34

<400> 11
 Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg
 1 5 10 15
 Leu Leu

<210> 12
 <211> 18
 <212>
 PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 41 or MU 6

<400> 12
 Tyr Arg Lys Tyr Arg Lys Arg Tyr Tyr Tyr Arg Lys Tyr Arg Lys Arg
 1 5 10 15
 Tyr Tyr

<210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 8

<400> 13

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 2

<400> 14

Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu

1 5 10 15

<210> 15

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU7

<400> 15

Phe Arg Lys Phe Arg Lys Arg Phe Phe Phe Arg Lys Phe Arg Lys Arg

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU58

<400> 16

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Trp

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU59

<400> 17

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

<210> 18

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU60

<400> 18

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Phe Arg Lys Trp Arg Lys Arg

1 5 10 15

Trp Trp

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU61

<400> 19

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Phe Phe Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU81

<400> 20

Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg

1 5 10
 <210> 21
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated MU82
 <400> 21
 Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Arg Leu Arg Lys Leu Arg Lys

1 5 10 15
 Arg Leu Leu Arg
 20

<210> 22
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated MU83
 <400> 22
 Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg Trp Arg Lys Trp Arg Lys
 1 5 10 15

Arg Trp Trp Arg
 20
 <210> 23
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated MU111
 <400> 23
 Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg

1 5 10 15
 Trp Trp
 <210> 24
 <211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU112

<400> 24

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Trp Trp

<210> 25

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU113

<400> 25

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg

1 5 10 15

Leu Leu

<210> 26

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU114

<400> 26

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Leu Leu

<210> 27

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU115

<400> 27

Trp Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Leu Leu

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU116

<400> 28

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Phe Phe Phe Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Trp

<210> 29

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU117

<400> 29

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Phe Arg Lys Phe Arg Lys Arg

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 30

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU12

<400> 30

Cys Arg Lys Cys Arg Lys Arg Cys Cys Cys Arg Lys Cys Arg Lys Arg

1 5 10 15

Cys Cys

<210> 31

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU16

<400> 31

Arg Arg Lys Arg Arg Lys Arg Arg Arg Arg Arg Lys Arg Arg Lys Arg

1 5 10 15

Arg Arg

<210> 32

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU5

<400> 32

Met Arg Lys Met Arg Lys Arg Met Met Met Arg Lys Met Arg Lys Arg

1 5 10 15

Met Met

<210> 33

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU8

<400> 33

Ile Arg Lys Ile Arg Lys Arg Ile Ile Ile Arg Lys Ile Arg Lys Arg

1 5 10 15

Ile Ile

<210> 34

<211> 18

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated MU19
 <400> 34

His Arg Lys His Arg Lys Arg His His His Arg Lys His Arg Lys Arg
 1 5 10 15
 His His

<210> 35
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated GIN 11
 <400> 35

Gln Ser Thr Glu Glu Leu Arg Val Arg Leu Ala Ser His Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Leu Arg Lys Arg Leu Leu
 20

<210> 36
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial 18-mer based on sequence ID NO.6
 <400> 36

Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly
 1 5 10 15
 Leu Lys

<210> 37
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated GIN 36

<400> 37

Arg Thr Arg Lys Arg Gly Arg Arg Thr Arg Lys Arg Gly Arg

1 5 10

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 37

<400> 38

Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu

1 5 10

<210> 39

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 38

<400> 39

Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 40

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated GIN 33

<400> 40

Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 41

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 24

<400> 41

Leu Leu Arg Lys Arg Leu Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Arg Leu Lys

1	5	10	15
Arg Leu			

<210> 42

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 28

<400> 42

Arg Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1	5	10	15
Arg Lys			

<210> 43

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 29

<400> 43

Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1	5	10	15
Arg Lys			

<210> 44

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 30

<400> 44

Leu Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 31

<400> 45

His Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 32

<400> 46

Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 33

<400> 47

Arg Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 48

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 35

<400> 48

Leu Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Leu Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 49

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 36

<400> 49

His Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys His Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 50

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 37

<400> 50

Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys

1 5 10 15

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 69

<400> 51

Arg Trp Arg Lys Arg Gly Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Gly Arg Lys

1 5 10 15

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 71

<400> 52

Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys

1 5 10 15

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 73

<400> 53

Arg Lys Arg Gly Trp Lys Trp Arg Lys Arg Gly Trp Lys Trp

1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 74

<400> 54

Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly

1 5 10

<210> 55

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 27

<400> 55

Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 56

<211> 27

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

cttcgtaaac ttcgtaaacg tcttctt 27

<210>

> 57

<211> 27

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

cgtcttactc gtaaactgtg tcttaaa 27

<210> 58

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention

<400> 58

cttcgtaaac gtcttcttct tcgtaaactt cgtaaacgtc ttctt 45

<210> 59

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention

<400> 59

caatctactg aagaacttcg tggtcgtctt gctagtcac ttcgtaaact tcgtaaact 60

cttctt 66

<210> 60
 <211> 180
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 60
 ctctcgtgttc gtcttgctag tcattcttcgt aaacttcgta aacgtcttct tcgtgatgct 60
 gatgatcttc aaaaacgtct tgctgtttat ctctcgtgttc gtcttgctag tcattcttcgt 120
 aaacttcgta aacgtcttct tcgtgatgct gatgatcttc aaaaacgtct tgctgtttat 180
 180

<210> 61
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 61
 ctctcgtaaac ttcgtaaacg tcttcttctt cgtaaacttc gtaaacttct tctt 54

<210> 62
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 62
 tggcgtaaata ggcgtaaacg ttggtgggtgg cgtaaattggc gtaaactgtg gtgg 54

<210> 63
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 63
 tggcgtaaata ggcgtaaacg ttggtggcgt aaatggcgta aacgttgg 48

<210> 64
 <211> 54

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 64
 tggcgtaa at ggcgtaa acg ttggtggc tt cgtaaact tc gtaaactc tt tctt 54
 <210> 65
 <211> 54

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 65
 tatcgtaa at atcgtaa acg ttattatt at cgtaaata tc gtaaactg ta ttat 54
 <210> 66
 <211> 42

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 66
 cttcgtaa ac ttcgtaa acg tcttcgtaa c cttcgtaa ac gt 42
 <210> 67
 <211> 54

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 67
 cgtcttac tc gtaaactg gg tcttaa acgt cttactcg ta aacgtggc tt taaa 54
 <210> 68
 <211> 42

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention
 <400> 68
 cgtactcg ta aacgtggc tc tcgtactc gt aaacgtgg tc gt 42

<210> 69
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention

<400> 69
 cttcgtaaac gtaaacgtct tcttcgtaaa cgtaaacgtc tt 42

<210> 70
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention

<400> 70
 cttcgtaaac gtaaacgtct tcgtaaacgtt cgtaaacgta aacgtcttcg taaa 54

<210> 71
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide of the invention

<400> 71
 tggcgttggc gtaaacgttg gcgtaaatgg cgttggcgta aacgttggcg taaa 54

<210> 72
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide designated MU 4

<400> 72
 tggcgtaaat ggcgtaaacg ttggtggtgg cgtaaatggc gtaaacgttg gtgg 54

<210> 73
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide designated MU 7

<400> 73

tttcgtaaatt ttcgtaaacg tttttttttt cgtaaatttc gtaaactgtt tttt 54

<210> 74

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide designated MU 10

<400> 74

ttacgtaaatt tacgtaaacg tttattatta cgtaaattac gtaaactgtt atta 54

<210> 75

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial nucleic acid encoding polypeptide designated MU 114

<400> 75

tggcgtaaatt ggcgtaaacg tttattatta cgtaaattac gtaaactgtt atta 54

<210> 76

<211> 18

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 1

<400> 76

Glu Arg Lys Glu Arg Lys Arg Glu Glu Glu Arg Lys Glu Arg Lys Arg

1 5 10 15

Glu Glu

<210> 77

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 2

<400> 77

Ala Arg Lys Ala Arg Lys Arg Ala Ala Ala Arg Lys Ala Arg Lys Arg

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 3

<400> 78

Asp Arg Lys Asp Arg Lys Arg Asp Asp Asp Arg Lys Asp Arg Lys Arg

1 5 10 15

Asp Asp

<210> 79

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 9

<400> 79

Gln Arg Lys Gln Arg Lys Arg Gln Gln Gln Arg Lys Gln Arg Lys Arg

1 5 10 15

Gln Gln

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 11

<400> 80

Asn Arg Lys Asn Arg Lys Arg Asn Asn Asn Arg Lys Asn Arg Lys Arg

1 5 10 15

Asn Asn

<210> 81
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated MU 13
 <400> 81

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

<210> 82
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial polypeptide designated MU 14
 <400> 82

Val Arg Lys Val Arg Lys Arg Val Val Val Arg Lys Val Arg Lys Arg
 1 5 10 15
 Val Val

<210> 83
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 15
 <400> 83

Thr Arg Lys Thr Arg Lys Arg Thr Thr Thr Arg Lys Thr Arg Lys Arg
 1 5 10 15
 Thr Thr

<210> 84
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 17

<400> 84

Gly Arg Lys Gly Arg Lys Arg Gly Gly Gly Arg Lys Gly Arg Lys Arg

1 5 10 15

Gly Gly

<210>

> 85

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 18

<400> 85

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Lys Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg

1 5 10 15

Lys Lys

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 20

<400> 86

Pro Arg Lys Pro Arg Lys Arg Pro Pro Pro Arg Lys Pro Arg Lys Arg

1 5 10 15

Pro Pro

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 45

<400> 87

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp

1 5

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 25

<400> 88

Trp Arg Trp Arg Arg Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Arg Arg Trp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 89

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial polypeptide designated MU 26

<400> 89

Trp Arg Trp Lys Lys Lys Trp Arg Lys Trp Arg Trp Lys Lys Lys Trp

1 5 10 15

Arg Lys