



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101827604 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 200880104999. 7

(22) 申请日 2008. 07. 02

(30) 优先权数据

60/947, 892 2007. 07. 03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 03. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/069085 2008. 07. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/006548 EN 2009. 01. 08

(73) 专利权人 诺诺公司

地址 加拿大安大略

(72) 发明人 A·塔斯克 T·杜塞特

M·蒂米安斯基 K·门多萨

M·P·贝尔马里斯 D·加曼

P·S·卢

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 38/04 (2006. 01)

C12P 21/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1747735 A, 2006. 03. 15, 摘要.

US 6723838 B1, 2004. 04. 20, 第2栏第11-16行, 第4栏第1-9, 47-50行, 第5栏第58-60行, 第8栏第57-58行, 第10栏第58-62行, 第16栏第58-61行, 第18栏第13, 56-58行, 第19栏第9-20, 24-25, 41-44行, 第30栏第51-54, 59-62行, 第31栏第17-20行.

审查员 吴永庆

权利要求书1页 说明书23页

序列表50页 附图1页

(54) 发明名称

焦虑治疗

(57) 摘要

本发明提供了治疗或预防患有或有危险患有焦虑症状的患者的方法, 其中给患者施用有效方案的活性剂, 所述活性剂抑制 PSD95 与 NMDA 受体的特异性结合。

1. 活性剂在制备用于在患有或有危险患有焦虑症状的患者中治疗或预防焦虑的药物中的用途,其中所述活性剂抑制 PSD95 与 NMDA 受体的特异性结合,且所述活性剂包括活性肽,具有由 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO :9) 或 YGRKKRRQRRRL SSIESDV (SEQ ID NO : 11) 组成的氨基酸序列。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述患者没有除焦虑之外的需要用所述拮抗剂治疗的疾病。

3. 权利要求 1 的用途,其中所述患者没有除焦虑之外的由兴奋性神经毒性介导的疾病。

4. 权利要求 1 的用途,其中所述患者没有中风。

5. 权利要求 1 的用途,其中所述患者没有由兴奋性神经毒性介导的疾病。

6. 权利要求 1 的用途,其中所述活性剂响应于已经历过促焦虑事件的患者而施用。

7. 权利要求 1 的用途,其中所述患者有急性焦虑发作。

8. 权利要求 1 的用途,其中所述患者正在经历惊恐症。

9. 权利要求 1 的用途,其中所述患者患有恐怖症并且正暴露于或将暴露于该恐怖。

10. 权利要求 1 的用途,其中所述患者患有社交焦虑症,并且正暴露于或将暴露于将触发所述病症的社交情形。

11. 权利要求 1 的用途,其中所述患者患有强迫症,且正表现出所述病症的症状。

12. 权利要求 1 的用途,其中所述患者有焦虑的身体感觉。

13. 权利要求 12 的用途,其中所述身体感觉包括心悸、恶心、胸痛、呼吸短促和 / 或紧张性头痛。

14. 权利要求 1 的用途,其中所述患者患有创伤后应激综合征。

15. 权利要求 1 的用途,其中所述患者患有分离焦虑。

16. 权利要求 1 的用途,其中所述活性剂响应于经历未来事件焦虑的患者而施用。

17. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗或预防包括给所述患者施用有效方案的活性剂,所述有效方案响应于患者的焦虑诊断而施用。

18. 权利要求 1 的用途,其中患者还施用对于治疗焦虑或预防焦虑有效的第二方案。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述第二方案包括施用第二活性剂。

20. 权利要求 18 的用途,其中所述第二方案包括施用谈话疗法。

21. 权利要求 1 的用途,其中所述患者是人。

22. 权利要求 1 的用途,其中所述活性剂通过静脉内输注或皮下施用。

23. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗或预防包括给所述患者施用有效方案的活性剂,所述有效方案在所述患者的焦虑症状诊断后施用,以缓解症状、或阻止或抑制症状的进一步发展。

24. 权利要求 1 的用途,其中所述活性剂连同药学上可接受的载体一起用于制备所述药物。

25. 权利要求 1 的用途,其中所述治疗包括:监测所述患者,以评估治疗对焦虑的症状和 / 或体征的作用。

26. 权利要求 1 的用途,其中所述活性剂为嵌合肽,其中该嵌合肽以 0.05-500mg 的剂量施用。

焦虑治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2007 年 7 月 3 日提交的 USSN 60/947,892 的利益,所述 USSN 60/947,892 为了所有目的整体引入作为参考。

[0003] 对以计算机可读格式提交的“序列表”、表或计算机程序列表的引用

[0004] 写在文件 026372000210PC_SeqList.txt 中的序列表是 40,504 字节,于 2008 年 6 月 30 日创建,用于随同提交的本申请,Tasker 等人“TREATMENTFOR ANXIETY”。这个文件中包含的信息在此引入作为参考。

[0005] 发明背景

[0006] 焦虑和抑郁是主要的精神病病症,具有重要的临床和社会经济意义。临床抑郁一般与焦虑一起呈现,并且反之亦然。患者罕有仅呈现一种或另一种的症状的。

[0007] 在一般群体中,这些病症影响日常行为且与冲动控制、经济行为、物质滥用和组织相关。焦虑是涉及情绪的复杂组合的不愉快状态,所述情绪包括害怕、忧虑和烦恼。它通常伴随着诸如心悸、恶心、胸痛、呼吸短促或紧张性头痛等身体感觉。焦虑症是一个总括性术语,涵盖几种不同形式的异常,病理性焦虑、害怕、恐惧、以及神经病状,其可能突然出现(急性焦虑)和/或经数年而逐渐出现(慢性),并可能损害或阻止从事正常的日常行为。焦虑症通常是衰弱性慢性病症,其可能自早年就呈现出来或可能在触发事件后突然开始。它们易于在高压下爆发。

[0008] 焦虑通常描述为具有认知的、身体的、情绪的和行为的成分(Seligman, Walker 和 Rosenhan, 2001)。认知成分引起对扩散性和不确定性危险的预期。在身体上,机体使生物预备着应付威胁(称为应急反应):血压和心率增加,出汗增加,主要肌群的血流量增加,免疫和消化系统功能受抑。外在地,焦虑的身体体征可以包括皮肤苍白、出汗、发抖和瞳孔扩大。在情绪上,焦虑引起害怕或惊恐感,并且在身体上引起恶心和寒战。在行为上,可能出现针对逃避或回避焦虑来源的自发和非自发行为。这些行为是频繁的且通常是不利于适应的,在焦虑症中是最极端的。然而,焦虑并非总是病理性的或不利于适应的:它是与害怕、愤怒、悲伤和快乐一起的常见情绪,并且它具有与存活相关的非常重要的功能。

[0009] 涉及杏仁核和海马的神经回路被认为是焦虑的基础(Rosen 和 Schulkin, Psychol. Rev., 105(2):325-350, 1998)。当面临不愉快和潜在有害的刺激例如恶臭或味道时, PET-扫描显示在杏仁核中增加的血流量(Zald 和 Pardo, PNAS, 94(8):4119-4124, 1997; Zald, Hagen 和 Pardo, J. Neurophysiol., 87(2):1068-1075, 2002)。在这些研究中,参与者也报告了中度焦虑。这可能说明,焦虑是一种设计以防止生物从事潜在有害行为的保护性机制。

[0010] 焦虑的常规治疗包括行为疗法、生活方式改变和/或药物治疗(用药)。用于治疗这些病症的大多数药物已知具有可能限制其使用,或引起成瘾和依赖性的负面副作用。

[0011] 突触后致密物-95 蛋白质(postsynaptic density-95, PSD-95)使 NMDARs 与介导兴奋性毒性和缺血性脑损害的途径偶联(Aarts 等人, Science 298, 846-850 (2002))。这种偶联通过用肽转导神经元而破坏,所述肽与 PSD-95/NMDAR 相互作用复合物之两侧上的模

块结构域结合。这种治疗减弱下游 NMDAR 信号传导而不阻断 NMDAR 活性,保护培养的皮质神经元免遭兴奋性毒性损害、并在遭受暂时病灶性脑缺血的大鼠中减少脑梗塞的体积。这个结果已导致提议使用 PSD-95/NMDAR 的肽拮抗剂治疗中风和由兴奋性神经毒性介导的其他疾病。在一种此种拮抗剂的 I 期试验中未观察到显著的副作用。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供了治疗或预防患有或有危险患有焦虑症状的患者的方法,所述方法包括给患者施用有效方案的活性剂,所述活性剂抑制 PSD95 与 NMDA 受体的特异性结合。任选地,活性剂是包括与内化肽连接的活性肽的嵌合肽,所述活性肽具有由 3-25 个氨基酸组成的氨基酸序列,所述氨基酸序列来自 NMDA 受体的 C 末端或来自 PSD-95 受体的 PDZ 结构域 1 和 / 或 2。任选地,活性肽具有包括 [E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L] (SEQ ID NO :1) 的氨基酸序列。任选地,活性肽包括选自 ESDV (SEQ ID NO :2)、ESEV (SEQ ID NO :3)、ETDV (SEQ ID NO :4)、ETEV (SEQ ID NO :5)、DTDV (SEQ ID NO :6)、DTEV (SEQ ID NO :7) 的氨基酸序列。任选地,活性肽具有包括 KLSSIETDV (SEQ ID NO :8) 的氨基酸序列。任选地,嵌合肽具有包括 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO :9) 的氨基酸。任选地,嵌合肽具有由 YGRKKRRQRRRLSSIETDV (SEQ ID NO :9) 组成的氨基酸序列。任选地,活性肽具有包括 KLSSIESDV (SEQ ID NO :10) 的氨基酸序列。任选地,嵌合肽具有包括 YGRKKRRQRRRLSSIESDV (SEQ ID NO :11) 的氨基酸序列。任选地,氨基酸序列由 YGRKKRRQRRRLSSIESDV (SEQ ID NO :11) 组成。

[0014] 任选地,患者没有除焦虑之外的需要用拮抗剂治疗的其它疾病。任选地,患者没有除焦虑之外的由兴奋性神经毒性介导的其它疾病。任选地,患者没有中风。任选地,患者没有由兴奋性神经毒性介导的疾病。任选地,活性剂响应于已经遭遇过促焦虑事件的患者而施用。任选地,患者有急性焦虑发作。任选地,患者正在经历惊恐症 (panic disorder)。任选地,患者患有恐怖症 (phobic disorder) 并且正暴露于或将暴露于恐怖。任选地,患者患有社交焦虑症,并且正暴露于或将要暴露于将触发该病症的社交情形。任选地,患者患有强迫症且正表现出该病症的症状。任选地,患者有焦虑的身体感觉。任选地,身体感觉包括心悸、恶心、胸痛、呼吸短促和 / 或紧张性头痛。

[0015] 任选地,患者患有创伤后应激综合征。任选地,患者患有分离焦虑。任选地,活性剂响应于经历未来焦虑的患者而施用。任选地,有效方案响应于患者的焦虑诊断而施用。任选地,该方法还包括施用对于治疗焦虑或预防焦虑有效的第二方案。任选地,第二方案包括施用第二活性剂。任选地,第二方案包括施用谈话疗法。在某些方法中,患者是人。任选地,活性剂通过静脉内输注或皮下施用。任选地,有效方案在患者的焦虑症状诊断后施用,以减轻症状、或阻止或抑制症状的进一步发展。任选地,活性剂连同药学上可接受的载体一起作为药物组合物施用。

[0016] 某些方法进一步包括监测患者,以评估治疗对焦虑的症状和 / 或体征的作用。任选地,嵌合肽以 0.05-500mg、任选 0.1-100mg、0.5-50mg 或 1-20mg 的剂量施用。

[0017] 本发明进一步提供了用于预防或治疗患者的焦虑症状的药物组合物,其包括药学上可接受的载体和如上定义的活性剂。任选地,药物组合物带有说明用于治疗或预防焦虑症状的适宜性的标签。

[0018] 本发明进一步提供了如上定义的活性剂在制造用于治疗焦虑或预防焦虑的药物

中的用途。

[0019] 本发明进一步提供了治疗或预防患者的焦虑症状的方法,所述患者患有焦虑或有焦虑的危险,所述方法包括给患者施用有效方案的与内化肽连接的 tSXV 肽。

[0020] 附图简述

[0021] 图 1 显示在高架十字迷宫实验过程中的平均习惯化得分 (meanhabituation score) ($\pm$ SEM)。

[0022] 图 2 显示在开放场实验过程中的平均习惯化得分 ($\pm$ SEM)。

[0023] 定义

[0024] “嵌合肽”指由通常不在单个氨基酸序列中融合在一起的 2 个 (或更多个) 不同的异源多肽组成的复合多肽,即单个连续氨基酸序列。

[0025] 术语“PDZ 结构域”指约 90 个氨基酸的模块蛋白质结构域,其特征在于与脑突触蛋白质 PSD-95、果蝇分隔连接蛋白 (septate junction) Discs-Large (DLG)、和上皮紧密连接蛋白质 ZO1 (ZO1) 的显著序列同一性 (例如,至少 60%)。PDZ 结构域也称为 Discs-Large 同源重复 (“DHRs”) 和 GLGF 重复。PDZ 结构域一般地似乎维持核心共有序列 (Doyle, D. A., 1996, Cell 85:1067-76)。示例性含 PDZ 结构域蛋白质和 PDZ 结构域序列公开于 US 2006-0148711 A1 中,所述 US 2006-0148711A1 整体引入本文作为参考。

[0026] 术语“PL 蛋白质”或“PDZ 配体蛋白质”指与 PDZ 结构域形成分子复合物的天然蛋白质,或指这样的蛋白质,其羧基末端,当与全长蛋白质分开表达时 (例如,作为 3-25 个残基的肽片段,例如 3、4、5、8、10、12、14 或 16 个残基),形成此分子复合物。分子复合物可以使用例如在 US2006-0148711 A1 中描述的“A 测定法”或“G 测定法”在体外观察或在体内观察。

[0027] “PL 基序”指 PL 蛋白质 C 末端的氨基酸序列 (例如, C 末端 3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、20 或 25 个连续残基) (“C 末端 PL 序列”) 或指已知结合 PDZ 结构域的内部序列 (“内部 PL 序列”)。

[0028] “PL 肽”是包括与 PDZ 结构域特异性结合的 PL 基序、或由该 PL 基序组成、或基于该 PL 基序的肽。

[0029] 术语“NMDA 受体”或“NMDAR”指已知与 NMDA 相互作用的膜结合蛋白质。该术语因此包括本申请中描述的各种亚基形式。此种受体可以是人或非人的 (例如,小鼠、大鼠、兔、猴)。

[0030] 术语“分离的”或“纯化的”意指目的物 (例如,肽) 已从存在于样品中的杂质中纯化出来,所述样品例如是得自包含目的物的天然来源的样品。如果目的物是分离或纯化的,那么它是存在于样品中的主要大分子 (例如,多肽) (即,在摩尔基础上,它比组合物中的任何其他单种物都更丰富),并且优选地,目的物包括存在的所有大分子的至少约 50% (在摩尔基础上)。一般地,分离的、纯化的或基本上纯的,包括组合物中存在的所有大分子的 80% 至 90% 以上。最优选地,目的物纯化至基本同质 (即,通过常规检测方法在组合物中无法检测出杂质),其中该组合物基本上由单种大分子组成。

[0031] “拟肽” (peptidomimetic) 指具有本发明肽的基本上相同的结构和 / 或功能特征的合成化学化合物。拟肽可以完全地包含氨基酸的合成非天然类似物,或是部分天然肽氨基酸和部分非天然氨基酸类似物的嵌合分子。拟肽还可以掺入任何数量的天然氨基酸保守

置换,只要此种置换基本上不改变模拟物的结构和 / 或抑制活性或结合活性。多肽模拟组合物可以包含非天然结构组分的任何组合,所述非天然结构组分一般来自 3 个结构组:a) 非天然酰胺键(“肽键”)连接的残基连接基团;b) 代替天然存在的氨基酸残基的非天然残基;或 c) 诱导二级结构模拟,即诱导或稳定二级结构,例如 β 转角、 γ 转角、 β 折叠、 α 螺旋构象等,的残基。

[0032] 术语“特异性结合”指 2 种分子例如配体和受体之间的结合,其特征在于一种分子(配体)即使在许多其他不同分子的存在下也与另一种特定分子(受体)结合的能力,即在异质的分子混合物中显示出对一种分子优先于其它分子的结合。配体与受体的特异性结合也可以通过在过量未标记配体的存在下可检测标记的配体与受体结合的减少得以证明(即,结合竞争测定法)。

[0033] 统计上显著的,指 p 值 < 0.05 、优选 < 0.01 且最优选 < 0.001 。

[0034] “患者”指人、驯养动物(例如,猫、犬)、农场动物(例如,鸡、牛、绵羊、马、猪)、和实验室动物(例如,大鼠、小鼠)。

[0035] 术语抗体包括完整抗体及其结合片段。一般地,片段与它们所来自的完整抗体以及与其他抗体竞争与抗原特异性结合。

[0036] 术语“活性剂”用于描述具有或可能具有药理学活性的化合物。活性剂包括已经为已知药物的化合物、药理学活性已得以鉴定但正在经历进一步的治疗评估的化合物、和作为待筛选药理学活性的集合和文库的成员的化合物。该术语包括有机或无机化学品例如肽,包括抗体、蛋白质和小分子(小于 500D)以及天然产物。

[0037] 术语“症状”或“临床症状”指由患者感知到的疾病的主观迹象,例如恶心感。“体征”指由医生观察到的疾病的客观迹象,例如升高的血压。症状与体征不一定相互排斥。

[0038] 发明详述

[0039] I. 概要

[0040] 本发明提供了对于治疗焦虑症状或预防焦虑症状有用的活性剂。本发明部分基于在实施例中描述的结果,即,发现 PSD95 与 NMDAR 2B 的特异性结合的拮抗剂可以在这种病症的大鼠模型中减少焦虑。焦虑不同于已提议可以使用此种拮抗剂的其他疾病,差异在于不知道焦虑是兴奋性神经毒性的结果。尽管机制的理解不是实践本发明所需的,但本发明此活性剂被认为至少部分地通过抑制 NMDARs(特别是 NAR2A、2B、2C 和 D)与突触后致密物 95 蛋白质的相互作用起作用(即,PSD-95 抑制剂)。该活性剂还可以抑制 PSD-95 和 nNOS(GenBank NM_008712)之间的相互作用。该活性剂还可以抑制 PSD95 家族成员 SAP102(Muller, Neuron 17,255-265(1996))、SAP97(GenBank NM_007862)、和 PSD93(GenBankNM_0011807)以及含 PDZ 蛋白质 TIP1(GenBank NM_029564)的相互作用。由于一种或多种此种抑制,该活性剂被认为可以在 CNS 中抑制兴奋性 NDMA 介导的神经传递,以及起因于此种传递的焦虑体征和 / 或症状。尽管本发明的方法可以用于任何形式的焦虑,但它们对于焦虑的急性发作例如惊恐发作(其通常是已发生或预期即将发生的触发事件的结果)特别有用。

[0041] 在本方法中使用的活性剂先前已报告在治疗中风中 useful,并且已经历了这种适应症的 I 期临床试验而无严重副作用。用于治疗中风的剂量和方案也可以用于焦虑,特别是焦虑的急性发作。较慢性的焦虑形式可能需要较长时期的活性剂施用。

[0042] II. 活性剂

[0043] 活性剂包括具有至少 2 种组分的嵌合肽和拟肽。第一种组分是具有氨基酸序列的活性肽,所述氨基酸序列包括或基于 NMDA 受体的 PL 基序(即,PL 肽)或 PSD95 的 PDZ 结构域。在本发明中有用的活性肽抑制突触后致密物-95 蛋白质(PSD-95)(由 Stathakism, Genomics 44(1):71-82(1997)提供的人氨基酸序列)的 PDZ 结构域 1 和 2 与一种或多种 NMDA 受体 2 亚基的 C 末端 PL 序列之间的相互作用,所述 NMDA 受体 2 亚基包括神经元 N-甲基-D-天冬氨酸受体的 NR2B 亚基(Mandich 等人,Genomics 22,216-8(1994))。NMDAR2B 具有 GenBank ID 4099612,C 末端 20 个氨基酸 FNGSSNGHVYEKLSSIESDV(SEQ ID NO:12)和 PL 基序 ESDV(SEQ ID NO:2)。活性肽优选抑制人形式的 PSD-95 和人 NMDAR 受体。然而,也可以自这些蛋白质的物种变体显示抑制。可以使用的 NMDA 和谷氨酸受体的列表在下文显示:

[0044] 表 1:具有 PL 序列的 NMDA 受体

[0045]

名称	GI 或 Acc#	C- 末端 20mer 序列	C- 末端 4mer 序列	PL ?	内部 PL ID
NMDAR1	307302	HPTDITGPLNLDPSVSTVV (SEQ ID NO :13)	STVV (SEQ ID NO :27)	X	AA216
NMDAR1-1	292282	HPTDITGPLNLDPSVSTVV (SEQ ID NO :13)	STVV (SEQ ID NO :27)	X	AA216
NMDAR1-4	472845	HPTDITGPLNLDPSVSTVV (SEQ ID NO :13)	STVV (SEQ ID NO :27)	X	AA216
NMDAR1-3b	2343286	HPTDITGPLNLDPSVSTVV (SEQ ID NO :13)	STVV (SEQ ID NO :27)	X	AA216
NMDAR1-4b	2343288	HPTDITGPLNLDPSVSTVV (SEQ ID NO :13)	STVV (SEQ ID NO :27)	X	AA216
NMDAR1-2	11038634	RRATREEGQLQCSRHRES (SEQ ID NO :14)	HRES (SEQ ID NO :28)		
NMDAR1-3	11038636	RRATREEGQLQCSRHRES (SEQ ID NO :14)	HRES (SEQ ID NO :28)		

[0046]

NMDAR2C	6006004	TQGFGPGCTWRRISSESEV (SEQ ID NO :15)	ESEV (SEQ ID NO :3)	X	AA180
---------	---------	--	------------------------	---	-------

NMDAR3	560546	FNGSSNGHVYEKLSSIESDV (SEQ ID NO :12)	ESDV (SEQ ID NO :2)	X	AA34. 1
NMDAR3A	17530176	AVSRKTELEEQRTSRTCES (SEQ ID NO :16)	TCES (SEQ ID NO :)		
NMDAR2B	4099612	FNGSSNGHVYEKLSSIESDV (SEQ ID NO :12)	ESDV (SEQ ID NO :29)	X	
NMDAR2A	558748	LNSCSNRRVYKKMPSTIESDV (SEQ ID NO :17)	ESDV (SEQ ID NO :2)	X	AA34. 2
NMDAR2D	4504130	GGDLGTRRGSAHFSSLESEV (SEQ ID NO :18)	ESEV (SEQ ID NO :2)	X	
谷氨酸 受体 δ 2	AF009014	QPTPTLGLNLGNDPDRGTSI (SEQ ID NO :19)	GTSI (SEQ ID NO :30)	X	
谷氨酸 受体 1	128953	MQSIPCMSSHSGMPLGATGL (SEQ ID NO :20)	ATGL (SEQ ID NO :31)	X	
谷氨酸 受体 2	L20814	QNFATYKEGYNVYGIESVKI (SEQ ID NO :21)	SVKI (SEQ ID NO :32)	X	
谷氨酸 受体 3	AF167332	QNYATYREGYNVYGTESVKI (SEQ ID NO :22)	SVKI (SEQ ID NO :32)	X	
谷氨酸 受体 4	U16129	HTGTAIRQSSGLAVIASDLP (SEQ ID NO :23)	SDLP (SEQ ID NO :33)		
谷氨酸 受体 5	U16125	SFTSILTCHQRRTQRKETVA (SEQ ID NO :24)	ETVA (SEQ ID NO :34)	X	
谷氨酸 受体 6	U16126	EVINMHTFNDRLPGKETMA (SEQ ID NO :25)	ETMA (SEQ ID NO :35)	X	
谷氨酸 受体 7	U16127	RRLPGKDSMACSTSLAPVFP (SEQ ID NO :26)	PVFP (SEQ ID NO :36)		

[0047] 某些活性肽抑制 PSD-95 和多重 NMDAR 亚基之间的相互作用。在此种情况下,对肽的使用不一定需要理解不同 NMDARs 对兴奋性神经传递的各自贡献。其他活性肽特异于单一 NMDAR。

[0048] 活性肽可以包括或基于来自任何上述亚基的 C 末端的 PL 基序,并且具有包括 [S/T]-X-[V/L] 的氨基酸序列。这个序列优选存在于本发明肽的 C 末端。优选肽在其 C 末端具有包括 [E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L] (SEQ ID NO :1) 的氨基酸序列。示例性肽

包括:ESDV(SEQ ID NO:2)、ESEV(SEQ ID NO:3)、ETDV(SEQ ID NO:4)、ETEV(SEQ ID NO:5)、DTDV(SEQ ID NO:6)和DTEV(SEQ ID NO:7)作为C末端氨基酸。2种特别优选的肽是KLSSIESDV(SEQ ID NO:10)和KLSSIETDV(SEQ ID NO:8)。无内化肽的本发明肽通常具有3-25个氨基酸,优选5-10个氨基酸的肽长度(也无内化肽),并且特别是9个氨基酸。在某些此种活性肽中,所有氨基酸均来自NMDA受体的C末端。

[0049] 其他活性肽包括PSD-95的PDZ结构域1和/或2或其能够抑制PSD-95和NMDA受体例如NMDA 2B之间的相互作用的任何子片段。此种活性肽包括来自PSD-95的PDZ结构域1和/或PDZ结构域2的至少50、60、70、80或90个氨基酸,所述氨基酸存在于由Stathakism, Genomics 44(1):71-82(1997)(人序列)或NP_031890.1, GI:6681195(小鼠序列)提供的PSD-95的约氨基酸65-248内或其他物种变体的相应区域内。

[0050] 本发明的任何肽都可以,优选地在其N末端,与内化肽连接,所述内化肽促进跨细胞质膜的转运。这些肽的例子包括来自HIV的tat(Vives等人,1997, J. Biol. Chem. 272:16010;Nagahara等人,1998, Nat. Med. 4:1449)、来自果蝇的antennapedia(Derossi等人,1994, J. Biol. Chem. 261:10444)、来自单纯疱疹病毒的VP22(Elliot和D'Hare,1997, Cell 88:223-233)、抗DNA抗体的互补决定区(CDR)2和3(Avrameas等人,1998, Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A., 95:5601-5606)、70KDa热休克蛋白(Fujihara,1999, EMBO J. 18:411-419)和transportan(Pooga等人,1998,FASEB J. 12:67-77)。例如,可以使用HIV TAT内化肽YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:37)。包括这种HIV Tat内化肽和活性肽的2种优选肽是YGRKKRRQRRRKLSSIETDV(SEQ ID NO:9, Tat-NR2B9_{c(TDV)})、和YGRKKRRQRRRKLSSIESDV(SEQ ID NO:11, Tat-NR2B9_{c(SDV)})。

[0051] 还可以使用标准tat序列YGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:37)的变体。2007年3月2日提交的共同未决申请60/904507报告标准tat肽与N型钙通道结合且抑制N型钙通道,所述结合可导致各种副作用。尽管本发明的实践不依赖于机制的理解,但认为tat的跨膜和与N型钙通道结合的能力由该肽中异乎寻常高频率出现的带正电荷残基Y、R和K所赋予。在本发明中使用的变体肽应保留促进细胞摄取的能力,但具有减少的结合N型钙通道的能力。某些合适的内化肽包括氨基酸序列XGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:38)或由氨基酸序列XGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:38)组成,其中X是除Y外的氨基酸或不存在(在这种情况下G是游离N末端残基)。优选tat变体具有由F置换N末端Y残基。因此,包括FGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:39)或由FGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:39)组成的tat变体是优选的。另一种优选的变体tat内化肽由GRKKRRQRRR(SEQ ID NO:40)组成。如果存在侧接XGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:38)的另外残基(除活性肽外),那么该残基可以是例如来自tat蛋白质的侧接这个区段的天然氨基酸、一般用于连接2个肽结构域的间隔物或接头氨基酸,例如gly(ser)₄(SEQ ID NO:41)、TGEKP(SEQ ID NO:42)、GGRRGGGS(SEQ ID NO:43)或LRQRDGERP(SEQ ID NO:44)(参见例如,Tang等人(1996), J. Biol. Chem. 271,15682-15686;Hennecke等人(1998), Protein Eng. 11,405-410),或可以是这样的任何其他氨基酸,所述氨基酸不会可检测地减少赋予不含侧接残基的变体的摄取能力,并且相对于不含侧接残基的变体不会显著增加对N型钙通道的抑制。优选地,除活性肽外的侧接氨基酸的数目在XGRKKRRQRRR(SEQ ID NO:38)的任一侧上不超过10个。优选地,不存在侧接氨基酸,内化肽在其C末端直接与活性肽连接。

[0052] 可以用于允许摄取本发明任何活性肽以抑制PSD-95相互作用而不抑制N型钙通

道的其他 tat 变体包括下表 2 中呈现的那些。建议筛选这些内化肽以证实期望的摄取以及缺乏对 N 型钙通道的抑制。这些序列在本文中预期维持转运能力而不抑制 N 型钙通道,并且因此允许针对焦虑治疗的更大治疗指数。

[0053] 表 2

[0054]

	SEQ ID NOs
X- <u>FGRKKRRQRRRKLSSIESDV</u> (F-TatNR2B9c)	45, 64, 65, 66
X-GKKKKKKQKKKKLSSIESDV	46, 67, 68, 69
X- <u>RKKRRQRRRKLSSIESDV</u>	47, 70, 71, 72
X- <u>GAKRRQRRRKLSSIESDV</u>	48, 73, 74, 75
X- <u>AKRRQRRRKLSSIESDV</u>	49, 76, 77, 78
X- <u>GRKARRQRRRKLSSIESDV</u>	50, 79, 80, 81
X- <u>RKARRQRRRKLSSIESDV</u>	51, 82, 83, 84
X- <u>GRKKARQRRRKLSSIESDV</u>	52, 85, 86, 87
X- <u>RKKARQRRRKLSSIESDV</u>	53, 88, 89, 90
X- <u>GRKKRRQARRKLSSIESDV</u>	54, 91, 92, 93
X- <u>RKKRRQARRKLSSIESDV</u>	55, 94, 95, 96
X-GRKKRRQARKLSSIESDV	56, 97, 98, 99
X-RKKRRQRARKLSSIESDV	57, 100, 101, 102
X- <u>RRPRRRPRRKLSSIESDV</u>	58, 103, 104, 105
X- <u>RRARRARRRKLSSIESDV</u>	59, 106, 107, 108
X- <u>RRRARRRARRKLSSIESDV</u>	60, 109, 110, 111
X- <u>RRRPRRRPRRKLSSIESDV</u>	61, 112, 113, 114
X- <u>RRPRRRPRRKLSSIESDV</u>	62, 115, 116, 117
X- <u>RRARRARRKLSSIESDV</u>	63, 118, 119, 120

[0055] X 可以代表游离氨基末端、生物素分子或其他封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基(脂肪族)、焦谷氨酸、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生

物素、(5,6)-FAM。封端基团与 N 末端肽的化学偶联可以通过酰胺化学、硫酰胺化学、砒化学、烷基化化学实现。此外, X 还可以是除酪氨酸外的氨基酸。

[0056] 内化肽通常与活性肽作为融合肽连接,但也可以通过化学连接而连接。此 2 个组分的偶联可以经由偶联剂或缀合剂来完成。众多此种试剂是商购可得的,并且由 S. S. Wong, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking, CRC Press (1991) 综述。交联剂的某些例子包括 J-琥珀酰亚胺基 3-(2-吡啶二硫)丙酸酯 (SPDP) 或 N, N'-(1,3-亚苯基)二马来酰亚胺; N, N'-亚乙基-二-(碘乙酰胺)或具有 6 至 11 个碳亚甲基桥的其他此种试剂(其对于巯基相对特异);和 1,5-二氟-2,4-二硝基苯(其与氨基和酪氨酸基团形成不可逆连接)。其他交联剂包括 p, p'-二氟-m, m'-二硝基二苯砒(与氨基和酚基形成不可逆交联);己二亚胺酸二甲酯(对于氨基是特异的);苯酚-1,4-二磺酰氯(主要与氨基反应);六甲撑二异氰酸酯或二异硫氰酸酯、或偶氮苯基-p-二异氰酸酯(主要与氨基反应);戊二醛(与几种不同侧链反应)和二偶氮联苯胺 (disdiazobenzidine)(主要与酪氨酸和组氨酸反应)。

[0057] 肽例如刚刚描述的那些可以任选被衍生化(例如,乙酰化、磷酸化和/或糖基化),以改善抑制剂的结合亲和力,改善抑制剂的跨细胞膜转运能力,或改善稳定性。作为特定例子,对于自 C 末端起第三个残基是 S 或 T 的抑制剂,这个残基可以在肽使用前进行磷酸化。

[0058] 任选与内化结构域融合的本发明肽可以通过固相合成或重组方法进行合成。拟肽可以使用科学和专利文献中描述的各种操作和方法进行合成,例如 Organic Syntheses Collective Volumes, Gilman 等人(编辑) John Wiley 和 Sons, Inc., NY, al-Obeidi (1998) Mol. Biotechnol. 9:205-223; Hruby (1997) Curr. Opin. Chem. Biol. 1:114-119; Ostergaard (1997) Mol. Divers. 3:17-27; Ostresh (1996) Methods Enzymol. 267:220-234。

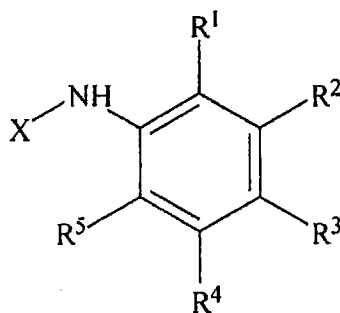
[0059] 无内化肽的本发明肽通常具有 3-25 个氨基酸,优选 5-10 个氨基酸的肽长度(也无内化肽),并且特别是 9 个氨基酸。

[0060] 需要时,可以使用实施例中描述的动物模型,验证肽或拟肽的合适药理学活性。任选地,肽或拟肽还可以使用例如 US 20050059597 中描述的测定法就抑制 PSD-95 和 NMDAR 2B 之间的相互作用的能力进行筛选,所述 US 20050059597 引入作为参考。有用的肽一般在此测定中具有小于 50 μ M、25 μ M、10 μ M、0.1 μ M 或 0.01 μ M 的 IC₅₀ 值。优选的肽一般具有 0.001-1 μ M、且更优选 0.05-0.5 或 0.05 至 0.1 μ M 的 IC₅₀ 值。

[0061] 肽例如刚刚描述的那些可以任选地被衍生化(例如,乙酰化、磷酸化和/或糖基化),以改善抑制剂的结合亲和力,改善抑制剂的跨细胞膜转运能力,或改善稳定性。作为特定例子,对于从 C 末端起第三个残基是 S 或 T 的抑制剂,这个残基可以在肽使用前进行磷酸化。

[0062] 活性剂还包括抑制 PSD95 和 NMDAR 2B 之间的相互作用和/或上文描述的其他相互作用的小分子。合适的小分子抑制剂在共同未决的国际申请号 PCT/US2006/062715 中描述,所述 PCT/US2006/062715 于 2005 年 12 月 29 日提交,整体引入本文作为参考。这些分子通过在芯片上 (in silico) 筛选化合物文库与 PSD95 的结合而鉴定,并且示例性化合物的结合经实验验证。合适的化合物包括具有 P₀-A-B-C-D-E 的通式结构的化合物,其中 D 和 E 是任选的,并且 P₀ 是:

[0063]



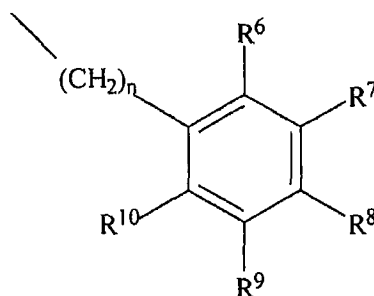
[0064] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一是 $-COOH$ ，并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的其余选自 F 、 H 、 OCH_3 和 CH_3 ；并且 X 是 $-A-B-C-D-E$ ，其中 A 、 B 、 C 、 D 和 E 通过单键连接，并且

[0065] A 选自 $C=O$ 、 NH 、 SO_2 和 $(CH_2)_m$ ，其中 $m=0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 ；

[0066] B 是：

[0067] $-OCH_2-$ 、 $C=O$ ，

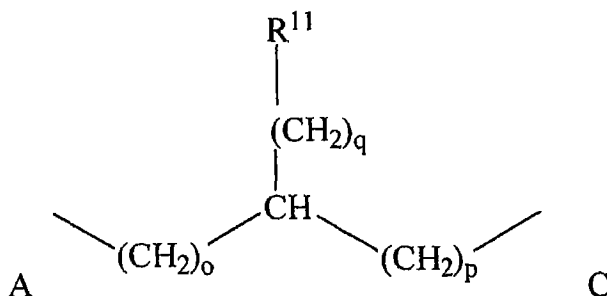
[0068]



[0069] 其中 R^6 – R^{10} 之一与 $-C-D-E$ 键合，并且其中 R^6 – R^{10} 的其余选自 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 OCH_3 ，并且 $n=0$ 或 1 ；或

[0070] 选自饱和或不饱和环烷基或杂环的环系统；或

[0071]

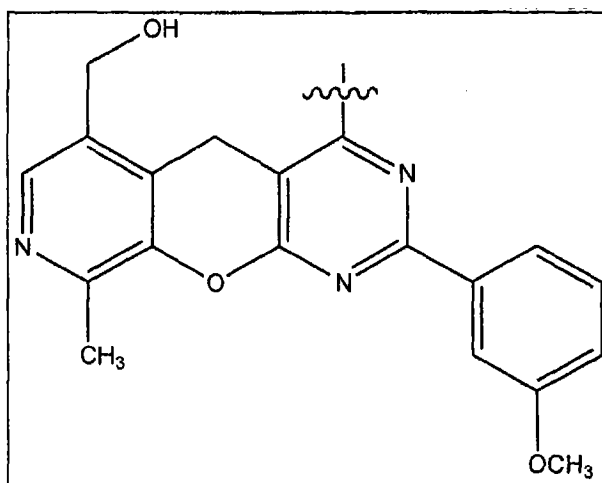


[0072] 其中 o 和 $p=0$ 或 1 ， $q=0, 1, 2, 3$ 或 4 ，并且 R^{11} 选自取代或未取代的低级烷基、酰胺、硫醚、苯基、苯酚、吡啶、咪唑、 $NH(NH_2)$ ($N(+)H_2$)、 $COOH$ 、 SH 、 OH 或 H ；

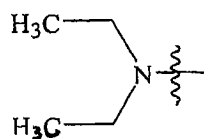
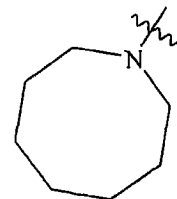
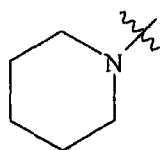
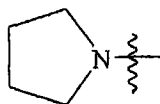
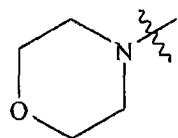
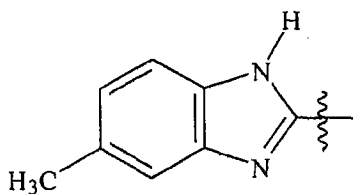
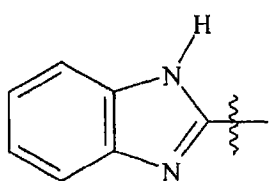
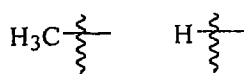
[0073] C 选自 $-O-$ 、 $C=O$ 、 NH 、 $CONH$ 、 S 、邻苯二酰胺、 CH_3 、 H 、 SO_2 和 $(CH_2)_r$ ，其中 $r=0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 ；

[0074] D 是任选的，当 C 非终端时， D 选自 $-CN-$ 、 $C=O$ 、 NH 、 S 、 O 、 SO_2 、 $(CH_2)_s$ ，其中 $s=0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 ，和 $(CH_2)_t-OH$ ，其中 $t=0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 ，和

[0075]



[0076]

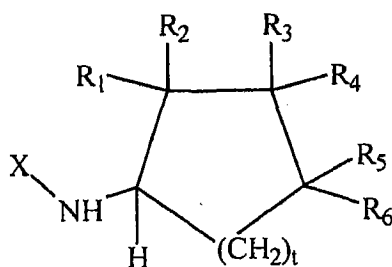


[0077] ;和

[0078] E 是任选的,当 D 非终端时, E 是环己基或苯基,由低级烷基、低级烷氧基、酮、OH、COOH、亚硝基、N-取代的二氢吡啶、或细胞膜转运肽取代;或 $-(\text{CH}_2)_u-(\text{CHR}^{12}\text{R}^{13})$, 其中 $u = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16$ 或 17 , 并且 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、OH、环己烷、环戊烷、苯基、取代的苯基、环戊二烯;或分支的低级烷基,包括异丙基、异丁基、1-异丙基-2-甲基-丁基、1-乙基-丙基;或 $-\text{NH}-\text{COR}^{14}$, 其中 R^{14} 是 $(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})_v\text{H}$, 其中 $v = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16$ 或 17 , 并且 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H、环己烷、苯基和细胞膜转移肽。

[0079] 可替代地, P_0 是:

[0080]



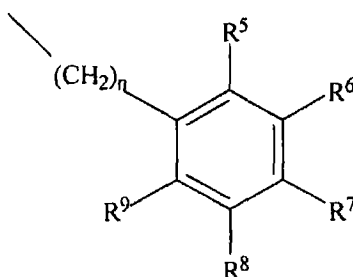
[0081] 其中 $t = 0, 1$ 或 2 , R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 或 R^6 是 COOH , 并且 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 中的其余选自 $\text{H}, \text{CH}_3, \text{F}$ 和 OCH_3 , 并且 X 是 $-\text{A}-\text{B}-\text{C}-\text{D}-\text{E}$, 其中 $\text{A}, \text{B}, \text{C}, \text{D}$ 和 E 通过单键连接, 并且

[0082] A 选自 $\text{C}=\text{O}, \text{SO}_2, \text{NH}$ 和 $(\text{CH}_2)_m$, 其中 $m = 0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 ;

[0083] B 是:

[0084] $-\text{OCH}_2-, \text{C}=\text{O}$; 或

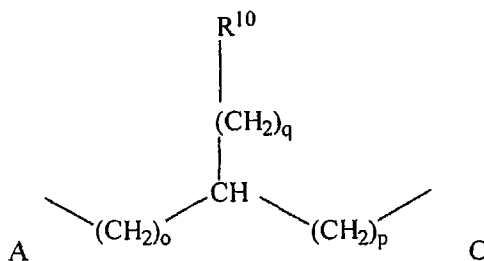
[0085]



[0086] 其中 R^5-R^9 之一与 $-\text{C}-\text{D}-\text{E}$ 键合, 并且其中 R^5-R^9 的其余选自 $\text{H}, \text{OH}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 OCH_3 , 并且 $n = 0$ 或 1 ; 或

[0087] 选自饱和或不饱和环烷基或杂环的环系统, 或

[0088]

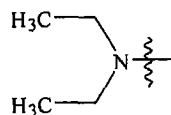
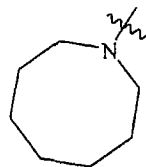
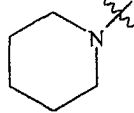
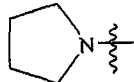
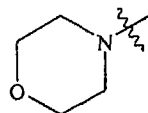
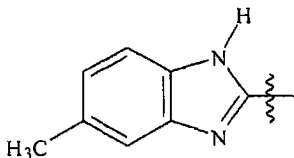
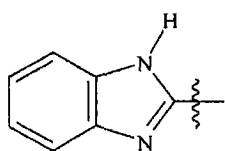
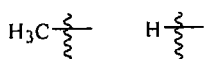
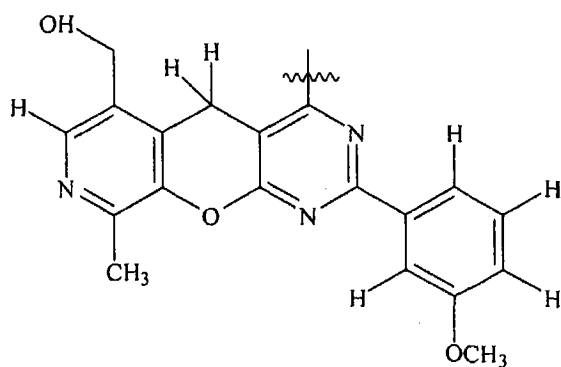


[0089] 其中 o 和 $p = 0$ 或 1 , 并且 R^{10} 选自取代或未取代的烷基、酰胺、硫醚、苯基、苯酚、吡啶、咪唑、 $\text{NH}(\text{NH}_2)$ ($\text{N}(+)\text{H}_2$)、 COOH 、 SH 、 OH 或 H ;

[0090] C 选自 $\text{C}=\text{O}, \text{NH}, \text{S}$ 、邻苯二酰胺、 $-\text{O}-$ 、 CH_3 、 H 、 SO_2 和 $(\text{CH}_2)_r$, 其中 $r = 0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 ;

[0091] D 是任选的, 并且当 C 不是终末时, D 选自 $\text{C}=\text{O}, -\text{CN}-, \text{NH}, \text{S}, \text{O}, \text{SO}_2, (\text{CH}_2)_s$, 其中 $s = 0, 1, 2, 3, 4$ 或 5 , 和

[0092]

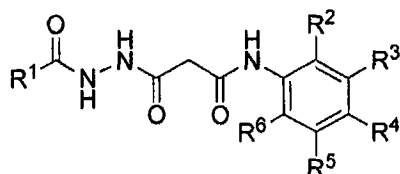


[0093] ;和

[0094] E 是苯基或环己基,由低级烷基、低级烷氧基、酮、OH、COOH、亚硝基、N-取代的二氢吡啶取代;或 $-(CHR^{11}R^{12})_u$, 其中 $u = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16$ 或 17 , 并且 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、OH、环己烷、环戊烷、苯基、取代的苯基、环戊二烯;或分支的低级烷基,包括异丙基、异丁基、1-异丙基-2-甲基-丁基、1-乙基-丙基;或 $-NH-COR^{11}$, 其中 R^{11} 是 $(CHR^{12}R^{13})_s$, 其中 $s = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16$ 或 17 , 并且 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、环己烷、苯基和细胞膜转运肽。

[0095] 某些优选化合物具有下述结构:

[0096]



[0097] 其中 R^1 是选自被 0-4 个 R^7 取代的环己基、被 0-4 个 R^7 取代的苯基、 $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$ 、分支的 C_{1-6} 烷基 (异丙基、异丁基、1-异丙基-2-甲基-丁基、1-乙基-丙基)、

和 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_v\text{H}$ 的成员:

[0098] 每个 R^7 独立地是选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)R^{12}$ 、OH、COOH、 $-NO$ 、N 取代的二氢吡啶和细胞膜转运肽的成员，

[0099] R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、OH、环己烷、环戊烷、苯基、取代的苯基（例如，由卤素、烷基和 / 或羟基取代）和环戊二烯；

[0100] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自 H、环己烷、苯基和细胞膜转运肽；

[0101] R^{12} 是选自 C_{1-6} 烷基和芳基的成员;和

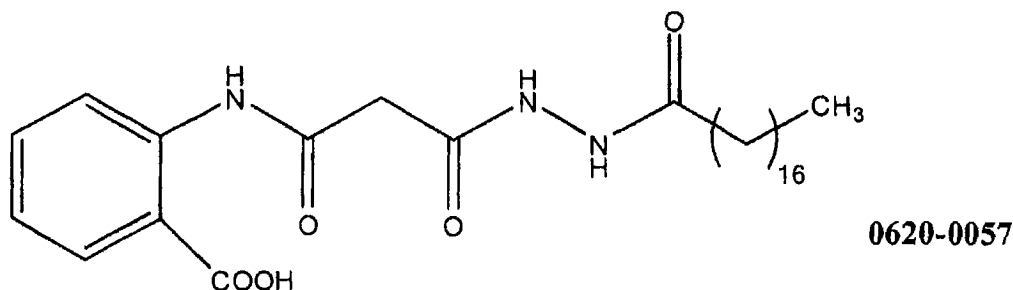
[0102] u 和 v 各自独立地为 0 至 20；

[0103] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 之一是 $-COOH$ ，并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的其余各自独立地选自 F 、 H 、 OCH_3 和 CH_3 。

[0104] 在一个实施方案中, R^1 是 $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$ 。在另一个实施方案中, R^1 是非 $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$ 的上文定义的 R^1 取代基。

[0105] 一种优选的活性剂具有下述结构

[0106]



[0107] 其他化合物可以从天然存在的或合成的分子中筛选。待筛选的活性剂还可以得自天然来源,例如海洋微生物、藻类、植物、真菌,也可以在肽或其他化合物的随机文库中筛选与 PSD95 的结合和抑制 PSD95 与 NMDARs 和 / 或上文部分 I 中描述的分子的相互作用的能力。可以产生许多类化合物的组合文库,这些化合物可以以逐步方式合成。这些化合物包括多肽、 β 转角模拟物、多糖、磷脂、激素、前列腺素、类固醇、芳香族化合物、杂环化合物、苯并二氮杂卓类、寡聚 N 取代的甘氨酸和寡聚氨基甲酸酯类。化合物的大型组合文库可以通过 Affymax, WO 95/12608, Affymax, WO 93/06121, Columbia University, WO 94/08051, Pharmacopeia, WO 95/35503 和 Scripps, WO 95/30642 中描述的编码合成文库 (encoded synthetic libraries, ESL) 方法进行构建 (所述专利各自为了所有目的引入作为参考)。肽文库还可以通过噬菌体展示法产生。参见例如 Devlin, WO 91/18980。构成 A- 结构域的多聚体的 Avimers 可以以类似于抗体的方式 (Silverman 等人 Nat. Biotechnol. 23, 1493-4 (2005))。具有上文描述的结合和抑制性质的化合物可以在焦虑的动物模型中进一步筛选。

[0108] 任选地,任何上述化合物都可以与药物赋形剂混合作为药物组合物。

[0109] III. 焦慮

[0110] 除非由上下文显而易见地有其它解释, 否则提及焦虑时包括 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第4版 (DSM-IV-TR) 和 / 或下文中定义的任何形式的焦虑。许多焦虑亚型的特征在于急性发作 (即, 相对短时期的相对众多和 / 或强烈

的疾病症状和体征,其被相对长时间间隔的较少或较不强烈的症状和体征(如果有的话)分隔开)。通常,急性发作常由已发生或预期即将发生的特定事件触发。焦虑及其亚型通常通过应用问卷调查确定患者是否符合 DSM-IV-TR 标准而进行诊断。

[0111] 广泛性焦虑症

[0112] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其影响的女性是男性的 2 倍,并且可以导致相当大的损害 (Brawman-Mintzer 和 Lydiard, J. Clin. Psychiatry, 57 (Suppl. 7) :3-8, 1996 ;Bull. Menninger Clin., 61 (2 suppl. A) :A66-A94, 1997 ;J. Clin. Psychiatry, 58 (suppl. 3) :16-25, 1997)。如名称暗示的,广泛性焦虑症的特征在于不集中于任何特定物体或情形的持久焦虑。换言之,它是非特异性或自由浮动性的。患有这种病症的人感觉害怕某事物,但无法明确说明具体害怕的是什么。他们时常烦躁并且很难控制他们的烦恼。因为持续的肌紧张和自发的害怕反应,他们可能出现头痛、心悸、眩晕和失眠。这些身体不适与强烈的长期焦虑组合使得难以应付正常日常活动。

[0113] 惊恐症

[0114] 在惊恐症中,人遭遇短暂的强烈惊吓和忧虑发作,引起发抖和颤抖、意识错乱、眩晕、恶心、呼吸困难、和感觉到迫近的厄运或令人困窘的情形。美国精神病协会 (American Psychiatric Association) (2000) 将惊恐发作定义为突然发生且在 10 分钟或更短时间内达到顶点并且偶尔可以持续数小时的害怕或不适。

[0115] 尽管惊恐发作有时看起来无处不发生,但它们一般在令人恐惧的经历后或在长期压力或甚至锻炼后发生。惊恐发作的许多人(特别是他们的第一次发作)认为他们正在经历心脏病发作,并且常常结束于医生或急诊室。即使测试全都恢复正常,此人也仍然忧虑,具有焦虑的身体表现,该表现仅加强他们对他们身体出现问题的害怕。惊恐发作的个体将注意到提高的对人体正常功能的任何改变的知觉(过度警觉),并且将之解释为可能危及生命的疾病。

[0116] 例如当攀登一段楼梯时,心跳的正常改变将被惊恐患者注意到,并且导致他们认为他们的的心脏有问题或他们将出现再一次惊恐发作。某些人开始过分忧虑并且甚至辞职或拒绝离家以避免未来的发作。当几次明显自发的发作导致对未来发作的持续关注时,可以诊断为惊恐症。

[0117] 广场恐怖

[0118] 惊恐症的常见并发症是广场恐怖——对处于难以逃跑或令人局促不安的场所或情形中的焦虑 (Craske, 2000 ;Gorman, 2000)。该词的定义已扩展至指受害者通常发展的回避行为。例如,如果惊恐发作的受害者似乎会在开车时有惊恐发作时,那么他或她将回避开车,缓解焦虑,并且由于行为强化,随后使得将来的开车变得更困难。

[0119] 恐怖症

[0120] 这个类别涉及强烈的、非理性恐惧和回避物体或情形。个体知道害怕是非理性的,然而仍然焦虑。恐怖症不同于广泛性焦虑症和惊恐症,因为存在引发强烈害怕反应的特定刺激或情形。患有蜘蛛恐怖症的人可能被蜘蛛惊吓到他或她将设法跳出高速行驶的车子以逃离蜘蛛。

[0121] 具有恐怖症的人具有特别强大的想象力,因此他们会生动地预期来自遭遇此种可怕物体如刀、桥、血、封闭场所、特定动物或情形的可怕后果。这些个体一般认识到他们的害

怕是过度和不合理的,但一般无法控制他们的焦虑。

[0122] 社交焦虑症

[0123] 社交焦虑症也称为社交恐怖症。具有这种病症的个体强烈地害怕受到其他人的负面评价或由于冲动性动作而公开受窘。当在人群前讲话或表演时,几乎每个人都会经历“怯场”。由于偶而地有患有社交焦虑的艺术家或表演者能够在无明显焦虑的情况下公开表演,所以他们对表现和实践其艺术的热爱可能减少其焦虑。但是,有社交恐怖症的人通常会变得焦虑,以致于如果他们不是天生的表演者,例如从年幼起演奏乐器的儿童时,表演是不可能的。事实上,他们对公众监督和潜在羞辱的害怕变得如此普遍,以致正常生活变得不可能 (den Boer 2000 ;Margolis 和 Swartz,2001)。另一种社交恐怖症是爱情害羞症 (love-shyness),其最为负面地影响某些男性。患者发现他们自己无法开始亲密的成人关系 (Gilmartin 1987)。

[0124] 强迫症

[0125] 强迫症是主要特征在于强迫观念和 / 或强迫行为的一类焦虑症。强迫观念是个体常常明知是无意义的、令人痛苦的、反复的闯入性想法或想象。强迫行为是个体为缓解焦虑而感觉被迫进行的反复性行为。OCD 思维模式可以被比作迷信:如果实现了 X,那么,当 Y 甚至是开始的真实威胁时,Y 将不发生——尽管可能实现 X 将实际地阻止 Y 是多么不可能。这种行为的一个常见例子是门没锁的强迫性想法,这可能导致强迫性不断检查和重新检查门。通常该过程看起来十分缺乏逻辑。例如,以特定模式步行的强迫性行为可以用于减轻坏事将发生的强迫性观念。光和其他家居物品也是常见的强迫症物体。

[0126] 创伤后应激障碍

[0127] 创伤后应激障碍是起因于创伤经历的焦虑症,例如涉及战斗、强奸、人质,或涉及严重事故的创伤经历。受害者可能出现闪回 (flashback)、回避行为和其他症状。创伤后应激障碍 (PTSD) 是有关暴露于或遭遇个体经历的高创伤性应激事件后的某些严重心理学后果的术语。临床上,此种事件涉及实际死亡或死亡威胁、严重的身体损伤、或对身体和 / 或心理完整性的威胁,达到通常的心理防御无法应付该影响的程度。它有时被称为创伤后应激反应,以强调它是创伤经历的结果而不是预先存在的心理状况的表现。PTSD 应答的存在受该经历的强度、持续时间和所涉及的影响。

[0128] PTSD 可被一种或多种外界因素触发。它的症状可以包括下述:梦魇、闪回、情感分离或麻木感(情感的自我禁欲或脱离)、失眠、避免回忆和当暴露于回忆(“触发物”)时极度痛苦、食欲缺乏、易激惹、过度警觉、记忆丧失(可能看起来难以专心)、过度的惊骇反应、临床抑郁和焦虑。患有 PTSD 的人还可能显示一种或多种其他共病精神病症;这些病症通常包括临床抑郁(或双相型病症)、广泛性焦虑症和各种成瘾。

[0129] 在创伤后第一个月内出现的症状根据 DSM-IV 称为急性应激病症而不是 PTSD。如果在这个时间段后症状没有改善,那么诊断为 PTSD。PTSD 具有 3 种亚形:急性 PTSD 在 3 个月的持续时间后减退。如果症状持续,那么诊断变成慢性 PTSD。第三种亚形称为迟发型 PTSD,这可能在事件后数月、数年或甚至数十年发生。

[0130] PTSD 在 1980 年首次出现在 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 中。战争退伍军人是最公认的 PTSD 受害者;在第一次世界大战退伍军人中正式观察到长期的精神疾病。PTSD 也已公认为社会内的边缘化群体的问题。一个此种群体

是澳大利亚土著居民,和全世界的其他原住民。在这些情况下,反复的儿童期和成人期创伤史,儿童自其家庭的走失、人与人之间的暴力和物质滥用、以及早逝,导致具有高水平 PTSD 的一代人。

[0131] PTSD 通常与创伤例如暴力犯罪、强奸和战争经历相关。然而,有越来越多的 PTSD 报告存在于癌症幸存者及其亲属中 (Smith 1999,Kangas2002)。大多数研究涉及乳腺癌幸存者 (Green 1998, Cordova 2000, Amir 和 Ramati, J. Anxiety Disord., 16(2) :195-206, 2002),以及儿童及其父母中的癌症 (Landolt 1998, Stuber 1998),并且显示 5 至 20% 的流行数字。特征性的闯入和回避症状已在具有损伤、治疗和死亡的创伤性记忆的癌症患者中得到描述 (Brewin 1998)。与癌症诊断和治疗相关的不同应激事件相联系的创伤是否事实上够资格为 PTSD 应激者,尚存在争议 (Green 1998)。癌症作为创伤是多面性的,包括可能引起痛苦的多重事件,并且与战争一样,通常特征在于长持续时间的复发可能性和各种直接的生命威胁 (Smith1999)。

[0132] 分离焦虑

[0133] 分离焦虑影响学龄儿童,其在主要的看护者不在的情况下努力进行或参加社会活动。分离焦虑可以类似学校恐怖症。

[0134] 暴露焦虑

[0135] 暴露焦虑在由孤独症患者作者 Donna Williams 的书 ExposureAnxiety ;The Invisible Cage 中首次描述,指与过于极端以致于不能忍受的自我存在感相关的焦虑。暴露焦虑描述为触发无意识回避,转移和报复反应的泛自我保护状态,导致‘作为自身’、‘独自’或‘单独’完成事情的挣扎。通过学习以‘非自我’做事,具有暴露焦虑的那些人有时仍可以通过接纳其他人物、角色和声音来完成事情。暴露焦虑在书 The Jumbled Jigsaw 中与回避性人格障碍、对立违抗性障碍和回避要求综合征进一步区分。

[0136] IV. 适于治疗的患者

[0137] 适于治疗的患者包括患有如上所述和/或如 Diagnostic and StatisticalManual (2000) (DSM IV TR) (ISBN 0-89042-024-6) (引入作为参考) 的标准定义的焦虑的人。某些此类患者长期有低水平的症状,其他人经历被无症状期或症状大大降低期分隔开的强烈症状急性发作。治疗可以为在症状呈现时进行治疗性施用,或在被认为有升高的症状出现危险的患者中在预期的症状出现前预防性施用,所述患者例如为将经历先前已触发过焦虑发作的事件的患者。患者还包括例如实施例中描述的焦虑的实验室动物模型,以及经历类似于人病症的焦虑的驯养和农场动物。

[0138] 尽管本发明的方法可以用于上文讨论的任何形式的焦虑,但它们最适用于具有急性发作的形式,例如惊恐症、恐怖症、社交焦虑症、强迫症、分离焦虑、和创伤后障碍、以及有身体感觉以及主观不适的其他急性病症。在这些病症中,患者可以在急性发作后不久进行治疗。在某些病症中,患者可以备选地或另外地在预期由触发事件导致的急性发作开始之前进行治疗。例如,患有未来事件(例如,飞行)恐怖症的患者可以在该未来事件变得足够迫切以触发焦虑发作之前进行治疗。

[0139] 某些患者患有与焦虑一起的共病抑郁。适于治疗的患者可以具有或不具有先前已提议用 PSD95-NMDAR 拮抗剂进行治疗的其他疾病或病症。这些疾病和病状包括兴奋性神经毒性介导的疾病、中风、癫痫、缺氧、与中风无关的 CNS 创伤性损伤,例如外伤性脑损伤和脊

髓损伤、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。在存在共患疾病的患者中，本发明的活性剂可以有效地对抗焦虑和该共患疾病。

[0140] VI. 治疗方法

[0141] 本发明的活性剂用于治疗患有或有危险出现如上所述的焦虑症状的患者。在具有急性发作的焦虑形式中，治疗通常在促发作的触发事件前开始或在发作开始后尽可能快地开始。如果治疗在发作已开始后施用，那么治疗通常在焦虑发作开始后 1 至 6 小时内施用。通常单一剂量的本发明活性剂是足够的。然而，也可以以 6-24 小时的间隔施用多个剂量。

[0142] 患者对治疗的应答可以通过根据 DSM-IV-TR 的标准确定焦虑及其亚型的体征和症状进行监测。

[0143] 本发明的方法可以与焦虑的常规疗法组合。此常规疗法包括行为疗法、生活方式改变和 / 或药物治疗。焦虑的主流疗法由抗焦虑药和 / 或抗抑郁药处方和 / 或安排认知行为治疗学家（例如，谈话疗法）组成。常规药物包括苯并二氮杂卓（例如阿普唑仑）和大多数主要类别的抗抑郁药（SSRI、TCAs、MAOIs）和喹硫平（quetiapine）。

[0144] VII. 药物组合物、剂量和施用途径

[0145] 本发明的肽和拟肽可以以药物组合物的形式进行施用。药物组合物在 GMP 条件下进行制造。药物组合物可以以包含下文所述任何剂量的单位剂量形式（即，用于单次施用的剂量）提供。药物组合物可以通过常规混合、溶解、制粒、制糖锭、研末、乳化、囊化、截留或冻干工艺进行制造。特别地，本发明的冻干肽或拟肽可以在下文描述的制剂和组合物中使用。

[0146] 药物组合物可以使用促进肽或拟肽加工成可以在药学上使用的制剂的一种或多种生理学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或辅助剂，以常规方式进行配制。合适的配制取决于选择的施用途径。

[0147] 施用可以是肠胃外、静脉内、口服、皮下、动脉内、颅内、鞘内、腹膜内、局部、鼻内或肌内。静脉内施用是优选的。

[0148] 用于肠胃外施用的药物组合物优选是无菌和基本上等渗的。对于注射，肽或拟肽可以配制在水溶液，优选生理学相容的缓冲液例如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水或乙酸盐缓冲液中（以减少注射部位的不适）。该溶液可以包含配制剂，例如悬浮、稳定和 / 或分散剂。

[0149] 可替代地，肽或拟肽可以为粉末形式，用于在使用前用合适媒介物例如灭菌无热原水重构。

[0150] 对于经粘膜施用，可以在制剂中使用对于待渗透的屏障合适的穿透剂。这种施用途径可以用于将化合物递送至鼻腔或用于舌下施用。

[0151] 对于口服施用，可以通过使肽或拟肽与药学上可接受的载体组合，将化合物配制为例如片剂、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆剂、浆、悬浮液等，用于由待治疗的患者口服摄取。对于口服固体制剂，例如，粉剂、胶囊和片剂，合适的赋形剂包括填充剂例如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇；纤维素制品例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和 / 或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）；粒化剂；和粘合剂。需要时，可以加入崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸盐。需要时，固体剂型可以使用标准技术进行糖包衣或肠包衣。对

于口服液体制剂例如悬浮液、酏剂和溶液，合适的载体、赋形剂或稀释剂包括水、甘油、油、醇。另外，可以加入调味剂、防腐剂、着色剂等。

[0152] 除先前描述的制剂外，化合物还可以配制为储库型制剂。此种长效制剂可以通过植入（例如皮下或肌内）或通过肌内注射施用。因此，例如化合物可以用合适的聚合或疏水材料（例如，作为在可接受油中的乳剂）或离子交换树脂进行配制，或配制为微溶性衍生物，例如微溶性盐。

[0153] 可替代地，可以采用其他药物递送系统。脂质体和乳剂可以用于递送肽和拟肽。也可以采用某些有机溶剂例如二甲基亚砜，但通常以更大的毒性为代价。另外，化合物可以使用持续释放系统进行递送，例如包含治疗剂的固体聚合物的半透性基质。

[0154] 依赖于其化学性质，持续释放胶囊可以释放肽或拟肽共数周直至超过 100 天。依赖于治疗剂的化学性质和生物稳定性，可以采用用于蛋白质稳定化的另外策略。

[0155] 因为本发明的肽或拟肽可以包含带电荷的侧链或末端，所以它们可以以游离酸或碱或药学上可接受盐的形式包括在任何上述制剂中。药学上可接受的盐是基本上保留游离碱的生物活性并可以通过与无机酸反应而制备的那些盐。药学盐趋于在水性和其他质子溶剂中比相应的游离碱形式更可溶。

[0156] 本发明的活性剂以有效达到预期目的的量使用。治疗有效量意指活性剂的量足以消除、减少目前正在经历焦虑症状的患者中的至少一种焦虑或其亚型的体征和 / 或症状，或抑制其恶化。例如，如果与对照未治疗患者群体比较，一个量显著减少在治疗的患者（人或动物）群体中的至少一种焦虑体征或症状，那么它被视为治疗有效的。如果治疗的患者个体达到比未通过本发明方法治疗的可比较患者的对照群体中的平均后果更有利的后果，那么该量也视为治疗有效的。活性剂的预防有效量意指活性剂的量足以延迟、抑制或阻止患者中的至少一种焦虑或其亚型的体征或症状的出现，其中所述患者目前尚未出现症状，但相对于一般群体有升高的出现此种症状的危险。例如，如果相对于未用活性剂治疗的对照群体，用活性剂治疗的有出现焦虑症状危险的患者群体出现减少的体征或症状，那么该量视为预防有效的。提及有效量意指治疗或预防有效量。提及有效方案意指达到如上所述的预期目的所需的有效量和给药频率的组合。

[0157] 优选的剂量范围包括在中风 6 小时内 0.001-20 μmol 活性剂 /kg 患者体重，任选 0.03-3 μmol 活性剂 /kg 患者体重至 μmol 活性剂 /kg 患者体重。在某些方法中，在 6 小时内施用 0.1-20 μmol 活性剂 /kg 患者体重。在某些方法中，在 6 小时内施用 0.1-10 μmol 活性剂 /kg 患者体重，更优选在 6 小时内约 0.3 μmol 活性剂 /kg 患者体重。在其他情况下，剂量范围是 0.005-0.5 μmol 活性剂 /kg 患者体重。剂量 /kg 体重可以通过除以 6.2 以补偿不同的表面积与质量比，从大鼠的转换成人的。剂量可以通过乘以肽的分子量从摩尔单位转换成克。用于在人中使用的本发明肽或拟肽的合适剂量可以包括 0.001-5mg/kg 患者体重，或更优选 0.005-1mg/kg 患者体重或 0.05-1mg/kg 或 0.09-0.9mg/kg。对于 75kg 患者，以绝对重量计，这些剂量可以换算成 0.075-375mg、0.375-75mg 或 3.75mg-75mg 或 6.7-67mg。四舍五入以包含例如患者体重中的变化，剂量通常在 0.05-500mg，优选 0.1-100mg、0.5-50mg 或 1-20mg 内。

[0158] 施用的活性剂的量依赖于待治疗的受试者、受试者的重量、疾患的严重度、施用方式和处方医生的判断。该治疗可以在症状可检测时或甚至在它们不可检测时，间歇地重复。

该治疗可以单独地或与其他药物组合提供。

[0159] 治疗有效剂量的活性剂可以提供治疗益处而不引起实质性毒性。肽或拟肽的毒性可以通过标准药理学操作在细胞培养物或实验动物中进行测定,例如通过测定 LD50(致死 50%群体的剂量)或 LD100(致死 100%群体的剂量)。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数。显示高治疗指数的肽或拟肽是优选的(参见例如, Fingl 等人, 1975, In :The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 1 章, 第 1 页)。

[0160] VIII. 筛选法

[0161] 本发明进一步提供了筛选具有治疗焦虑的有用活性的肽、拟肽和其他化合物的方法。可以将化合物施用于焦虑的动物模型。可以通过将动物例如大鼠放置在不熟悉的环境中并观察其反应(例如, 穿越网格线或选择开放或封闭管), 诱导焦虑, 例如实施例中描述的那样。

[0162] 适于在方法中筛选的化合物包括已知抑制 PSD-95 和 NDMAR 2B 的相互作用的肽、拟肽和小分子(即, 小于 500Da)。也可以筛选已知抑制表 1 中显示的其他 NDMAR 和 PDZ 结构域蛋白质对之间的相互作用的其他肽、拟肽和小分子。

[0163] 待筛选的化合物可以是天然存在的或合成的、有机的和无机的、并且包括聚合物(例如, 寡肽、多肽、寡核苷酸和多核苷酸)、小分子、抗体、糖、脂肪酸、核苷酸和核苷酸类似物、天然存在结构的类似物(例如, 拟肽、核酸类似物等)、和众多其他化合物。化合物可以从多样性文库制备, 例如随机或组合肽或非肽文库。文库包括化学合成的文库、重组体(例如, 噬菌体展示文库)和基于体外翻译的文库。化学合成文库的例子在下述参考文献中描述: Fodor 等人, 1991, Science 251:767-773; Houghten 等人, 1991, Nature 354:84-86; Lam 等人, 1991, Nature 354:82-84; Medynski, 1994, Bio/Technology 12:709-710; Gallop 等人, 1994, J. Medicinal Chemistry 37(9):1233-1251; Ohlmeyer 等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10922-10926; Erb 等人, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11422-11426; Houghten 等人, 1992, Biotechniques 13:412; Jayawickreme 等人, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:1614-1618; Salmon 等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11708-11712; WO 93/20242; 以及 Brenner 和 Lerner, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5381-5383。噬菌体展示文库的例子在下述参考文献中描述: Scott 和 Smith, 1990, Science 249:386-390; Devlin 等人, 1990, Science, 249:404-406; Christian, R. B., 等人, 1992, J. Mol. Biol. 227:711-718; Lenstra, 1992, J. Immunol. Meth. 152:149-157; Kay 等人, 1993, Gene 128:59-65; . 1994 年 8 月 18 日的 WO 94/18318。基于体外翻译的文库包括 WO 91/05058; 和 Mattheakis 等人, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:9022-9026 中描述的那些。作为非肽文库的例子, 苯并二氮杂卓文库(参见例如, Bunin 等人, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:4708-4712)可以适于使用。还可以使用类肽(peptoid)文库(Simon 等人, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9367-9371)。可以使用的文库的另一个例子由 Ostresh 等人(1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11138-11142)描述, 其中肽中的酰胺官能团已全甲基化以产生化学转化的组合文库。

实施例

[0164] 方法

[0165] 实验在重 250-325g 的雄性成年 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Laboratory, Canada) 中进行。所有操作遵守由 Canadian Council on Animal Care 建立的指南且得到 University of Prince Edward Island 动物管理委员会的批准。所有动物以 2-3 只动物的组饲养在可自由获取食物和水的笼中,并放置在具有 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 的环境温度和 12 : 12 小时光 / 暗周期的房间里。

[0166] 在异氟烷 / 氧麻醉下经由尾静脉注射 NA-1 (或盐水媒介物) 后 90 分钟,大鼠在开放场中进行测试,以确定唤醒 (arousal) 状态和习惯新环境的能力。此外,大鼠在高架十字迷宫中进行测试。这个迷宫用于评估大鼠的焦虑 / 情绪性 (emotionality)。迷宫由从中心平台延伸出的 4 个臂 (2 个开放,2 个闭合 :15cm 宽和 60cm 长) 组成,抬高距地板 1.5m。将大鼠放置在迷宫中心,并且给予进入任何臂的自由选择;操作上定义为在臂中具有头和前爪。在 10 分钟试验过程中记录在开放或闭合臂中花费的时间,并且根据从 2 个方向 (头上和水平) 同时记录的录像进行评分 (实验者盲)。

[0167] 结果

[0168] 图 1 显示在高架十字迷宫测试过程中的平均习惯化得分 ($\pm$ SEM)。在 10 分钟试验过程中,对于在开放臂中花费的总时间,未发现显著差异 (盐水 : 174.80 ± 43.23 ; NA1 127.46 ± 18.99)。 $t_{14} = 1.003, p = 0.333$ 。习惯化得分计算为在高架十字迷宫的后 5 分钟中在开放臂中花费的总时间 (秒) 减去在高架十字迷宫的前 5 分钟中在开放臂中花费的总时间。盐水 ($n = 8$); NA-1 (3nmol/克; $n = 8$)。 $t_{14} = -2.49, p = 0.026$ 。

[0169] 图 2 显示在开放场试验过程中的平均习惯化得分 ($\pm$ SEM)。在 10 分钟试验过程中,对于总的网格跨越数,未发现显著差异 (盐水 : 37.13 ± 6.4 ; NA-1 : 28.88 ± 6.62)。 $t_{14} = 0.896, p = 0.385$ 。习惯化得分计算为在开放场试验的后 5 分钟中跨越的网格总数减去在开放场试验的前 5 分钟中跨越的网格总数。盐水 ($n = 8$); NA-1 (3nmol/克; $n = 8$)。 $T_{14} = 3.373, p = 0.005$ 。

[0170] 由图 1 和 2 可以得出结论,用 NA-1 处理在 2 个分开试验中减少大鼠的焦虑 / 情绪性水平。在高架十字迷宫中的行为被量化为在“闭合”臂或“开放”臂中花费的平均时间量;正常地,大鼠趋于回避开放空间。在试验的前 5 分钟中,用 NA-1 处理的大鼠的表现类似于用盐水处理的大鼠。然而,在接下来的 5 分钟中,它们比盐水处理的大鼠显示出有更大量的时间在开放臂中 (在闭合臂中的时间减少),说明一旦它们习惯该试验后,它们将显示较低水平的焦虑 (图 1)。在施用 NA-1 后 90 分钟,大鼠也在开放场中进行测试,以确定唤醒状态和习惯新环境的能力。就在 10 分钟试验过程中总的网格跨越数 (grid crosses),对它们进行评分,作为可以转化成唤醒和习惯的探索行为的指数。与高架十字迷宫一样,在试验的前 5 分钟中,接受开放场试验的大鼠也显示出在对照 (盐水) 和 NA-1 处理组之间无差异。然而,其后与盐水处理的动物比较,用 NA-1 处理的大鼠显示改善的习惯化得分 (减少的网格跨越),说明它们更好地习惯于开放场环境。

[0171] 尽管前述发明已为了清楚理解的目的进行了详细描述,但显而易见的是,可以在后附权利要求的范围内实施某些变化。上文引用的所有出版物、文献、登录号等,为了所有目的,在此整体引入作为参考,就如同分别地注明引入一样。如果一个以上的序列版本在不同时间与相同登录号相关,那么提及该登录号意指在提交本申请时 (回溯至也包含该登录号的任何优选权申请) 与该登录号相关的版本。除非由上下文显而易见,否则任何步骤、特

征、元素或实施方案都可以与任何其他的步骤、特征、元素或实施方案组合使用。

序列表

<110> 诺诺公司 (NoNO, Inc.)

阿尔伯维塔公司 (Arbor Vita Corporation)

<120> 焦虑治疗

<130>026372-000210US

<140>US 00/000000

<141>2008-07-01

<150>US 60/947,892

<151>2007-07-03

<160>120

<170>PatentIn version 3.4

<210>1

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<220>

<221>MOD_RES

<222>(1).. (1)

<223>Xaa = Glu, Asp, Asn 或 Gln

<220>

<221>MOD_RES

<222>(2).. (2)

<223>Xaa = Ser 或 Thr

<220>

<221>MOD_RES

<222>(3).. (3)

<223>Xaa = Asp, Glu, Gln 或 Asn

<220>

<221>MOD_RES

<222>(4).. (4)

<223>Xaa = Val 或 Leu

<400>1

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210>2

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>2

Glu Ser Asp Val

1

<210>3

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>3

Glu Ser Glu Val

1

<210>4

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>4

Glu Thr Asp Val

1

<210>5

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>5

Glu Thr Glu Val

1

<210>6

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>6

Asp Thr Asp Val

1

<210>7

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>7

Asp Thr Glu Val

1

<210>8

<211>9

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>8

Lys Leu Ser Ser Ile Glu Thr Asp Val

1

5

<210>9

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的嵌合肽

<400>9

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1

5

10

15

Glu Thr Asp Val

20

<210>10

<211>9

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的活性肽

<400>10

Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp Val

1 5

<210>11

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的嵌合肽

<400>11

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>12

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>12

Phe Asn Gly Ser Ser Asn Gly His Val Tyr Glu Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>13

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>13

His Pro Thr Asp Ile Thr Gly Pro Leu Asn Leu Ser Asp Pro Ser Val

1 5 10 15

Ser Thr Val Val

20

<210>14

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>14

Arg Arg Ala Ile Glu Arg Glu Glu Gly Gln Leu Gln Leu Cys Ser Arg

1 5 10 15

His Arg Glu Ser

20

<210>15

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>15

Thr Gln Gly Phe Pro Gly Pro Cys Thr Trp Arg Arg Ile Ser Ser Leu

1 5 10 15

Glu Ser Glu Val

20

<210>16

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>16

Ala Val Ser Arg Lys Thr Glu Leu Glu Glu Tyr Gln Arg Thr Ser Arg

1 5 10 15

Thr Cys Glu Ser

20

<210>17

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>17

Leu Asn Ser Cys Ser Asn Arg Arg Val Tyr Lys Lys Met Pro Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>18

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>18

Gly Gly Asp Leu Gly Thr Arg Arg Gly Ser Ala His Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Glu Ser Glu Val

20

<210>19

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>19

Gln Pro Thr Pro Thr Leu Gly Leu Asn Leu Gly Asn Asp Pro Asp Arg

1 5 10 15

Gly Thr Ser Ile

20

<210>20

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>20

Met Gln Ser Ile Pro Cys Met Ser His Ser Ser Gly Met Pro Leu Gly

1 5 10 15

Ala Thr Gly Leu

20

<210>21

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>21

Gln Asn Phe Ala Thr Tyr Lys Glu Gly Tyr Asn Val Tyr Gly Ile Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile

20

<210>22

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>22

Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Arg	Glu	Gly	Tyr	Asn	Val	Tyr	Gly	Thr	Glu
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Ile												
			20												

<210>23

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>23

His	Thr	Gly	Thr	Ala	Ile	Arg	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Ala	Val	Ile	Ala
1				5				10					15		
Ser	Asp	Leu	Pro												
			20												

<210>24

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>24

Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Leu	Thr	Cys	His	Gln	Arg	Arg	Thr	Gln	Arg	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1	5	10	15
Glu Thr Val Ala			
	20		

<210>25

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>25

Glu Val Ile Asn Met His Thr Phe Asn Asp Arg Arg Leu Pro Gly Lys			
1	5	10	15
Glu Thr Met Ala			
	20		

<210>26

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 20mer 序列

<400>26

Arg Arg Leu Pro Gly Lys Asp Ser Met Ala Cys Ser Thr Ser Leu Ala			
1	5	10	15
Pro Val Phe Pro			
	20		

<210>27

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>27

Ser Thr Val Val

1

<210>28

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>28

His Arg Glu Ser

1

<210>29

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>29

Thr Cys Glu Ser

1

<210>30

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>30

Gly Thr Ser Ile

1

<210>31

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>31

Ala Thr Gly Leu

1

<210>32

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>32

Ser Val Lys Ile

1

<210>33

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>33

Ser Asp Leu Pro

1

<210>34

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>34

Glu Thr Val Ala

1

<210>35

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>35

Glu Thr Met Ala

1

<210>36

<211>4

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽 -C- 末端 4mer 序列

<400>36

Pro Val Phe Pro

1

<210>37

<211>11

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的 TAT 内化肽

<400>37

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210>38

<211>11

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的内化肽

<220>

<221>misc_feature

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 可以是任何天然氨基酸

<400>38

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210>39

<211>11

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的 tat 变体内化肽

<400>39

Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210>40

<211>10

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的 tat 变体内化肽

<400>40

Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
1				5					10

<210>41

<211>5

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>41

Gly	Ser	Ser	Ser	Ser
1				5

<210>42

<211>5

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>42

Thr	Gly	Glu	Lys	Pro
1				5

<210>43

<211>8

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>43

Gly Gly Arg Arg Gly Gly Gly Ser

1

5

<210>44

<211>9

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>44

Leu Arg Gln Arg Asp Gly Glu Arg Pro

1

5

<210>45

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>45

Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1

5

10

15

Glu Ser Asp Val

20

<210>46

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>46

Gly Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>47

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>47

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser
1 5 10 15
Asp Val

<210>48

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>48

Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>49

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>49

Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser
1 5 10 15
Asp Val

<210>50

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>50

Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>51

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>51

Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser
1 5 10 15
Asp Val

<210>52

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>52

Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1	5	10	15
Ser Asp Val			

<210>53

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>53

Arg	Lys	Lys	Ala	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu	Ser
1				5					10					15	
Asp Val															

<210>54

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>54

Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Ala	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu
1				5						10				15	
Ser Asp Val															

<210>55

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>55

Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Ala	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1	5	10	15
Asp Val			

<210>56

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>56

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1	5	10	15
Ser Asp Val			

<210>57

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>57

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1	5	10	15
Asp Val			

<210>58

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>58

Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

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

Glu Ser Asp Val
20

<210>59

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>59

Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile
1 5 10 15
Glu Ser Asp Val
20

<210>60

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>60

Arg Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>61

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>61

Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>62

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>62

Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp
1 5 10 15
Val

<210>63

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<400>63

Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp
1 5 10 15
Val

<210>64

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Phe。

<400>64

Xaa	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile
1				5				10				15			
Glu	Ser	Asp	Val												
				20											

<210>65

<211>21

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>65

Xaa	Phe	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser
1				5				10				15			
Ile	Glu	Ser	Asp	Val											
				20											

<210>66

<211>21

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>66

Xaa Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210>67

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Gly。

<400>67

Xaa Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210>68

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>68

Xaa Gly Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>69

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>69

Xaa Gly Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>70

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5,6)-FAM,修饰的 Arg。

<400>70

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210>71

<211>19

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>71

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210>72

<211>19

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>72

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>73

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Gly。

<400>73

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>74

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>74

Xaa Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>75

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>75

Xaa Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>76

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5,6)-FAM,修饰的Ala。

<400>76

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser
1 5 10 15
Asp Val

<210>77

<211>19

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>77

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>78

<211>19

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>78

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>79

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5,6)-FAM,修饰的 Gly。

<400>79

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>80

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>80

Xaa Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile
1 5 10 15
Glu Ser Asp Val
20

<210>81

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>81

Xaa Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile
1 5 10 15
Glu Ser Asp Val
20

<210>82

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5,

6)-FAM, 修饰
的 Arg。

<400>82

Xaa Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser
1 5 10 15
Asp Val

<210>83

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>83

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>84

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>84

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>85

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5,6)-FAM,修饰的 Gly。

<400>85

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>86

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>86

Xaa Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>87

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>87

Xaa Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>88

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5,6)-FAM,修饰

的 Arg

<400>88

Xaa Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1

5

10

15

Asp Val

<210>89

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>89

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1

5

10

15

Ser Asp Val

<210>90

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1).. (1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>90

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1	5	10	15
Ser Asp Val			
<210>91			
<211>19			
<212>PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的肽			
<220>			
<221>MISC_FEATURE			
<222>(1).. (1)			
<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Gly			
<400>91			
Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu			
1	5	10	15
Ser Asp Val			
<210>92			
<211>20			
<212>PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的肽			
<220>			
<221>MISC_FEATURE			
<222>(1).. (1)			
<223>Xaa 是焦谷氨酸			
<400>92			
Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile			
1	5	10	15

Glu Ser Asp Val
20

<210>93

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>93

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val
20

<210>94

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>94

Xaa Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser
1 5 10 15
Asp Val

<210>95

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>95

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>96

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>96

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu
1 5 10 15
Ser Asp Val

<210>97

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Gly

<400>97

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210>98

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>98

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>99

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>99

Xaa	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile
1				5				10				15			
Glu	Ser	Asp	Val												
				20											

<210>100

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>100

Xaa	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu	Ser
1				5				10			15				
Asp	Val														

<210>101

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>101

Xaa	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu
1				5				10						15	
Ser	Asp	Val													

<210>102

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>102

Xaa	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu
1				5				10						15	
Ser	Asp	Val													

<210>103

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>103

Xaa	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile
1				5					10				15		
Glu	Ser	Asp	Val												
				20											

<210>104

<211>21

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>104

Xaa	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser
1				5					10				15		
Ile	Glu	Ser	Asp	Val											
				20											

<210>105

<211>21

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>105

Xaa	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser
1				5					10					15	
Ile	Glu	Ser	Asp	Val											
				20											

<210>106

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>106

Xaa	Arg	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile
1				5					10					15	
Glu	Ser	Asp	Val												
				20											

<210>107

<211>21

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>107

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210>108

<211>21

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>108

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser

1 5 10 15

Ile Glu Ser Asp Val

20

<210>109

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>109

Xaa	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu
1				5						10					15
Ser	Asp	Val													

<210>110

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>110

Xaa	Arg	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile
1				5							10				15
Glu	Ser	Asp	Val												
				20											

<210>111

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>111

Xaa Arg Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>112

<211>19

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>112

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu

1 5 10 15

Ser Asp Val

<210>113

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>113

Xaa Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>114

<211>20

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>114

Xaa Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210>115

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>115

Xaa	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu	Ser	Asp
1				5				10					15		
Val															

<210>116

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>116

Xaa	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Lys	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu	Ser
1					5				10					15	
Asp Val															

<210>117

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>117

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1

5

10

15

Asp Val

<210>118

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是被生物素分子或其它封端部分,包括但不限于,H、乙酰基、苯甲酰基、烷基基团(脂肪族)、在末端具有环烷基基团的烷基、具有烷基间隔基的生物素、(5, 6)-FAM,修饰的 Arg

<400>118

Xaa Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp

1

5

10

15

Val

<210>119

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是焦谷氨酸

<400>119

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

<210>120

<211>18

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)..(1)

<223>Xaa 是非 Tyr 的氨基酸

<400>120

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser

1 5 10 15

Asp Val

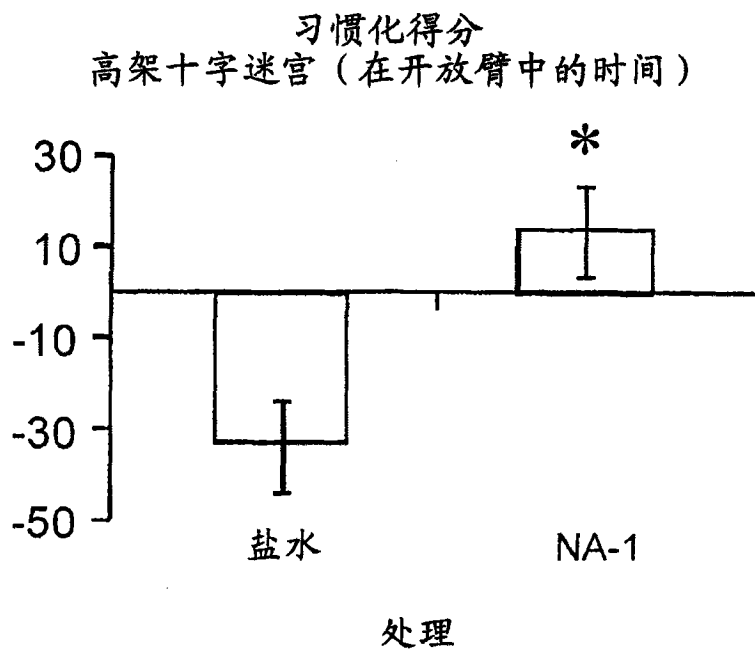


图 1

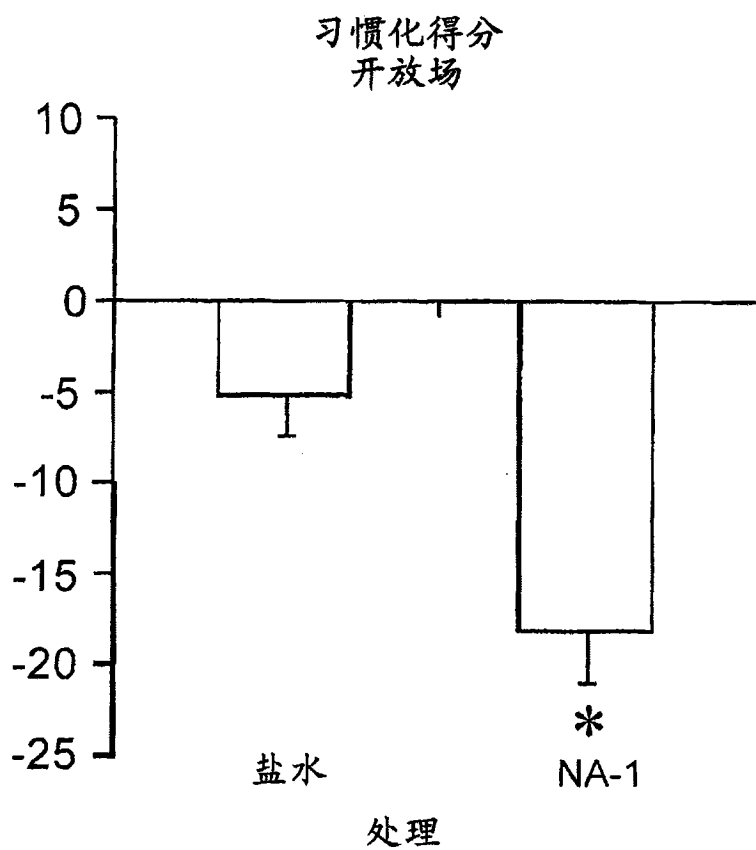


图 2