



[11] رقم البراءة: ١٤٩٩  
[45] تاريخ المنح ١٠/٠٩/١٤٢٧هـ  
الموافق: ٣١/١٠/٢٠٠٦م

[19] المملكة العربية السعودية SA  
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

## [12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي <sup>٧</sup> : <b>Int. Cl.<sup>7</sup> : C12N 15/09, A61K 38/00</b>	[72] اسم المخترع: روبرت جوزيف اسفورت ، ويسلام آدم مزور
[56] المراجع: طلب دولي ٩٧٣٢٨٩٨ ١٢/٠٩/١٩٩٧م	[73] مالك البراءة: ذي بروكتر آند جاميل كومباني عنوانه: وان بروكتر آند جاميل بلازا، سينسناتي ، أوهايو ٤٥٢٠٢، أمريكا
اسم الفاحص : محمد بن ناصر الذروي	[74] الوكيل: ناصر علي كدسة [21] رقم الطلب: ٠٣٢٣٠٥٦٥ [22] تاريخ الإيداع : ٢٨/١٢/١٤٢٣ هـ الموافق : ٠١/٠٣/٢٠٠٣ م

[54] اسم الاختراع: محفزات مستقبل عامل إطلاق

الكورتيكوتروبيين - ٢

[57] الملخص: يتم توفير مشتقات من عامل إطلاق

الكورتيكوتروبيين، وأحماض نووية تحمل شفرتها، والتي  
تكون فعالة في علاج أمراض يتوسط فيها مستقبل عامل  
إطلاق الكورتيكوتروبيين - ٢ (CRF<sub>2</sub>R) مثل اضطراب  
النمو العضلي.

٢١ عناصر حماية

## محفزات مستقبل عامل اطلاق الكورتيكوتروبيين ٢-

### الوصف الكامل

#### خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع باستخدام ببتيدات جديدة، وأحماض عضوية تحمل شفرتها، لعلاج الاضطرابات التي يتوسط فيها  $CRF_2R$ .

#### **CRFR والليجانادات**

وهناك على الأقل اثنين من مستقبلات عامل اطلاق الكورتيكوتروبيين (CRF) المعروفة حاليا وهما  $CRF_1R$  و  $CRF_2R$  والذان ينتميان لعائلة المستقبل المتحد مع البروتين G- (GPCR) ويؤدي التنشيط بمحفز  $CRF_1R$  أو  $CRF_2R$  إلى تحفيز  $G\alpha s$  لإنزيم أدينيلات سيكليز. ويحفز إنزيم أدينيلات سيكليز تكوين cAMP، والذي له بدوره العديد من التأثيرات وتتضمن تنشيط بروتين كينيز أ، إطلاق الكالسيوم داخل الخلايا وتنشيط بروتين كينيز المنشط بميتوجين (MAP كينيز). وفي دراسات أخرى، يشير التحسن في تخليق ثالث فوسفات إينوسيتول داخل الخلايا بعد التنشيط بمحفز مستقبلات CRF، إلى أن CRFRs تتحد أيضا مع  $G\alpha q$ .

وقد تم استنساخ  $CRF_1R$  و  $CRF_2R$  من الانسان، الجرذان، الفئران، الدجاج، الابقار، سمك القبط، الضفادع، والأغنام. وكل من  $CRF_1R$  و  $CRF_2R$  له نمط توزيع فريد. وفي الانسان تم استنساخ ثلاثة صور متناظرة، ألفا وبيتا وجاما، من المستقبل  $CRF_2R$ . ومماثلت ألفا وبيتا  $CRF_2R$  تم التعرف عليها في الفئران.

وهناك العديد من ليجانادات / محفزات CRFRs المعروفة وتشمل عامل اطلاق الكورتيكوتروبيين (أو هرمون اطلاقه، CRF أو CRH)، يوروكورتين I، يوروكورتين II (أو الببتيد المرتبط بسترسكوبين)، يوروكورتين III (أو سترسكوبين)، يوروتسين I، سوفاجين وغيرها من الببتيدات المتعلقة بذلك. ويرتبط CRF مع وينشط  $CRF_1R$  و  $CRF_2R$ . و CRF هو معدل رئيسي لاستجابة الجسم للاجهاد. ويتحكم هذا الببتيد ذو ٤١ حمضا أمينيا في مجموعة كبيرة من العمليات العصبية، الهرمونية، والمناعية بصفته المعامل التنظيمي الرئيسي في المحور

الهرموني الغدة التحت مهادية - الغدة النخامية - الغدة الكظرية (محور HPA).  
وعلاوة على ذلك، هناك تماثل أساسي في التتابع بين كل ليجاندات CRFR المعروفة.  
وعلاوة على ذلك، تم تحديد اثنين من ليجاندات CRF<sub>2</sub>R الانتقائية، يوروكورتين II  
(او الببتيد المتعلق بسترسكوبين) ويوروكورتين III (سترسكوبين). وقد تم تحديد هذه  
الببتيدات من عدة طوائف من الثدييات والاسماك. ٥

ويمكن تمييز CRFRs عن المستقبلات التي ليست CRFR، فارماكولوجيا  
عن طريق استخدام محفزات او مثبطات انتقائية للمستقبل. وتفيد هذه المحفزات  
والمثبطات الانتقائية إلى جانب الفئران المنزوع منها CRFR، في تحديد أي مستقبل  
CRF يتوسط في استجابة بيولوجية محددة.

وقد تم اثبات دور CRF<sub>1</sub>R بوضوح. وتظهر الفئران التي ازيل منها جين  
CRF<sub>1</sub>R (منزوعة CRF<sub>1</sub>R) إعاقة في الاستجابة للاجهاد وسلوك مخفض مماثل  
للتوتر العصبي. و CRF<sub>1</sub>R هو عامل وسيط رئيسي في محور HPA. وتحديدًا، يقوم  
CRF، الذي يتم إطلاقه من الغدة التحت مهادية ونقله إلى الغدة النخامية الامامية عن  
طريق النظام التحت مهادي - النخامي الناقل، بالتفاعل مع CRF<sub>1</sub>R الموجود على  
الخلايا الموجودة في الغدة النخامية الامامية. والتحفيز بمحفز CRF<sub>1</sub>R يتسبب في  
اطلاق ACTH من خلايا الغدة النخامية الامامية إلى الدورة الدموية. ويرتبط  
ACTH الذي تم إطلاقه مع مستقبل ACTH الموجود على خلايا قشرة الغدة  
الكظرية، مما ينتج عنه إطلاق الهرمونات الكظرية وتتضمن الكوريتكوستيرويدات.  
وتتوسط الكوريتكوستيرويدات في العديد من التأثيرات وتشمل دون تحديد، تثبيط  
الجهاز المناعي عن طريق آلية تتضمن ضمور الغدة التيموسية والطحال. ولذلك  
يتسبب تنشيط CRF<sub>1</sub>R بشكل غير مباشر في التنظيم التنازلي للجهاز المناعي عن  
طريق محور HPA. ١٥ ٢٠

ودور CRF<sub>2</sub>R هو أقل وضوحًا. وفي الفئران التي ازيل منها جين CRF<sub>2</sub>R  
(منزوعة CRF<sub>2</sub>R) تم توضيح أن هناك إعاقة أو انخفاض في مستوى التغذية بعد  
التحفيز بواسطة يوروكورتين، نقص التمدد الوعائي، ولكن الاستجابة للاجهاد كانت  
طبيعية. وأظهرت التجارب على CRF<sub>2</sub>R أن CRF<sub>2</sub>R مسؤل عن تأثيرات محفزات  
٢٥

CRFR الخافضة لضغط الدم / الموسعة للاوعية وعن الانخفاض في مستوى التغذية  
الملاحظ بعد معالجة الفئران بمحفزات CRFR.

### ضمور وتضخم العضلات الهيكلية

وعلاوة على ذلك، يدخل CRF<sub>2</sub>R في تعديل ضمور العضلات الهيكلية  
وتحفيز تضخمها. والعضلات الهيكلية هي نسيج مرن، يتكيف بسهولة مع التغيرات ٥  
تبعاً للمتطلبات الفسيولوجية أثناء الحركة او تبعاً للمتطلبات الأيضية. ويشير التضخم  
إلى زيادة في حجم وكتلة العضلات الهيكلية بينما يشير الضمور إلى نقص الكتلة  
العضلية. وينتج الضمور العضلي الهيكلي الحاد عن عدة اسباب تشمل دون تحديد،  
عدم استخدام العضلات عقب الجراحة، الراحة السريرية، او كسور العظام، قطع  
الاعصاب/ تلف الأعصاب نتيجة إصابة الحبل الشوكي، أمراض المناعة الذاتية، او ١٠  
الأمراض المعدية، استخدام الجلوكوكورتيكويد لحالات مرضية أخرى؛ التقطيع  
الجرثومي نتيجة العدوى او اسباب أخرى؛ نقص التغذية نتيجة المرض او قلة الطعام؛  
والسفر في الفضاء. ويحدث الضمور العضلي الهيكلي عن طريق عمليات بيولوجية  
طبيعية، ومع هذا وفي بعض الحالات الطبية تتسبب هذه العملية البيولوجية الطبيعية  
في مستوى عالي من الضمور العضلي على سبيل المثال، يمثل الضمور العضلي ١٥  
الهيكلي الحاد عائقاً واضحاً عند إعادة تأهيل المرضى بعد فترات عدم الحركة والتي  
تشمل جون تحديد؛ تلك المصاحبة لعمليات العظام. وفي هذه الحالات، تكون فترة  
التأهيل المطلوبة لعكس الضمور العضلي غالباً أطول بكثير من الفترة الزمنية  
المطلوبة لاصلاح الإصابة الاساسية. ويمثل هذا الضمور الحاد نتيجة عدم الاستخدام  
مشكله واضحة في كبار السن، والذين قد يعانون بالفعل من نقص واضح في وظيفة ٢٠  
وحجم العضلات نتيجة لتقدم السن، لأن هذا الضمور يمكن ان يؤدي إلى إعاقة  
مستديمة وحدوث وفيات مبكرة.

وقد ينتج ضمور العضلات الهيكلية أيضاً من حالات مرضية مزمنة مثل  
الهزال المصاحب للسرطان، الالتهاب المزمن، هزال الايدز، مرض الانسداد الرئوي  
المزمن (COPD)، هبوط القلب الاحتقاني، الاضطرابات الجينية (الوراثية) مثلاً ٢٥  
اضطرابات النمو العضلي، امراض الضمور العصبي، ونقص الحجم العضلي

(المرتبط يتقدم السن) وفي هذه الحالات المرضية المزمنة، يمكن أن يؤدي الضمور العضلي الهيكلي إلى فقدان مبكر للقدرة على الحركة، مما يضيف إلى خطوة حدوث الأمراض المصاحبة للمرض.

و هناك القليل معروف عن العمليات الجزيئية التي تتحكم في ضمور تضخم العضلات الهيكلية. وبينما تختلف إشارة بدء الضمور العضلي الهيكلي في مختلف أنواع الاحداث الضمورية الأولية، تحدث عدة تغيرات حيوية كيميائية معروفة في الليفة العضلية المصابة، وتتضمن نقص في تخليق البروتين وزيادة في تكسيره وتغيرات في كلا من أيزوزايمات البروتين الإنزيمي الانقباضي والأیضي بالتي تتميز بتغير الالياف البطئ (أيض اكسدة عالي / صور متماثلة من البروتين الانقباضي البطئ) إلى السريع (أيض تحلل جلوكوزي عالي / صور متماثلة من البروتين الانقباضي السريع). والتغيرات الأخرى التي تحدث في العضلات الهيكلية، تشمل فقدان التغذية الدموية وتعديل تركيب النسبي البيني خارج الخلايا. وكلا من التغير العضلي السريع والبطئ يظهران ضمور في الظروف المناسبة، حيث يعتمد فقدان العضلي النسبي على محفز أو حالة ضمورية محددة. والأهم من ذلك، يتم تنظيم كل هذه التغيرات بشكل متناسق ويتم حدوثها تبعاً للتغيرات في الاحتياجات الفسيولوجية والأیضية.

والعمليات التي تتسبب في الضمور والتضخم العضلي ملاحظة في طوائف الثدييات المختلفة. وأظهرت عدة دراسات ان العمليات الجرئية، الخلوية والفسيولوجية الرئيسية نفسها تحدث أثناء الضمور في كلا من القوارض والانسان. ولذلك تم وبنجاح استخدام نماذج الضمور العضلي الهيكلي في القوارض لفهم وتوضيح استجابة الضمور في الانسان. على سبيل المثال، الضمور الناتج عن مختلف الاسباب في القوارض والانسان يتسبب في تغيرات متماثلة في الصفات التشريحية العضلية وتركيبها النسيجي. وعلاوة على ذلك، اظهرت عدة عوامل انها تقوم بتنظيم الضمور العضلي الهيكلي في كلا من القوارض والانسان. وهذه العوامل تتضمن الستيرويدات البنائية، هرمون، عامل النمو I المماثل للانسولين، محفزات البيتا الادرينالينية،

ومحفزات CRF<sub>2</sub>R. ومعا توضح هذه البيانات أن الضمور العضلي الهيكلي تنتج عن آليات متماثلة في كلا من القوارض والإنسان.

وبينما اتضح ان هناك بعض العوامل التي تنظم الضمور الهيكلي والتي تستخدم في الانسان لهذا الغرض، فإن هذه العوامل لها تأثيرات جانبية غير مرغوبة مثل تضخم عضلة القلب، الأورام، النمو الزائد لشعر الجسم، وظهور صفات ذكورة لدى النساء، زيادة معدل الأمراض والوفيات، تلف الكبد، نقص جلوكوز الدم، آلم العظام والعضلات، زيادة تضخم الانسجة، تسارع ضربات القلب، والاستسقاء (الأوديما). وحاليا، لا توجد علاجات شديدة الفعالية وانتقائية لعلاج أيا من الضمور العضلي الهيكلي الحاد او المزمن.

#### ١٠ اضطرابات النمو العضلي

تتضمن اضطرابات النمو العضلي مجموعة من الاضطرابات العضلية الموروثة التقدمية، والتي تتميز إكلينيكيًا بتوزيع انتقائي للوهن العضلي. والصورتين الشائعتين من اضطراب النمو العضلي هما اضطراب دوشين (Duchenne) وبيكر (Becker)، وكلاهما ينتج عن وراثة طفرة في جين، "ديستروفين"، والموجود في الموقع Xp21. والاضطرابات الأخرى تشمل دون تحديد، اضطراب النمو العضلي على مستوى حزام الذراعين والذي ينتج عن طفرة في عدة موائع وراثية جينية وتشمل p94 كالبين، أدهالين، جاما- ساركوجلايكان، وبيتا - ساركوجلايكان؛ الاضطراب العضلي الوجهي - اللوحي - العضدي (Landouzy-Dejerine) اضطراب النمو العضلي التوتري، واضطراب Emery-Dreifuss العضلي. وأعراض اضطراب Duchenne العضلي والتي تظهر تحديدا وبشكل حصري تقريبا في الذكور، تشمل المشية المتهداية، المشي على اصابع القدمين، انحناء الظهر للامام، السقوط المتكرر، وصعوبة الوقوف من الجلوس وارتقاء السلام. وتبدأ الأعراض عند سن ٣-٧ أعوام ويصبح المرضى مقعدين عن الحركة في المقاعد المتحركة عند سن ١٠-١٢ عام وقد يتوفون عند سن ٢٠ عام تقريبا نتيجة لمضاعفات في الجهاز التنفسي. والعلاج المتوفر حاليا لهذا الاضطراب يشمل إعطاء بريدينيزون (كورتيكوستيرويد)، والذي مع كونه علاج غير شفاي، فهو يبطئ من الانخفاض في

القوة العضلية ويؤخر الاعاقة. ويعتقد أن الكورتيكوستيرويدات مثل البريدنيزون تعمل بتثبيط تنشيط الخلايا المناعية وغزوها والذان ينتجان عن تلف الألياف العضلية الناتج عن المرضى. ولسوء الحظ، يتسبب العلاج بالكورتيكوستيرويد هو الآخر في ضمور العضلات الهيكلية والذي يلغي بعض التأثير المفيد المحتمل لتثبيط الاستجابة المناعية في هؤلاء المرضى. ولذلك، ما تزال هناك حاجة ملحة للتعرف على عوامل علاجية ٥ تبطئ تلف الألياف العضلية وتؤخر ظهور الاعاقة في مرضى اضطرابات النمو العضلي، وتكون في الوقت نفسه ذات درجة أقل من الضمور العضلي الهيكلي من العلاجات الحالية.

### الوصف العام للاختراع

١٠ يوفر هذا الاختراع ببتيدات مفصولة تعمل كمحفزات CRF<sub>2</sub>R. وبالتحديد، يوفر الاختراع ببتيدي مفصول، أو حمض نووي يحمل شفرته، والذي يكون CRF، يوروكورتين I، يوروكورتين II، يوروكورتين III، سوفاجين، يوروتتسين I، أو مشتقات ببتيدي متعلقة بها. ويوفر الاختراع كذلك تركيبة صيدلية تشتمل على كمية آمنة وفعالة من ببتيدي المفصول ومادة مسوغة مقبولة صيدليا. ويوفر ١٥ الاختراع أيضا مجموعة معملية تشتمل على ببتيدي مفصول في صورة وحدة جرعة وتعليمات لاستخدامها.

ويكون إعطاء ببتيدي، أو حمض نووي يحمل شفرته، أو تركيبة صيدلية، أو مجموعة معملية لهذا الاختراع، لشخص يحتاج لذلك، فعلا في علاج أمراض يتوسط CRF<sub>2</sub>R فيها مثل ضمور العضلات. ويوفر الاختراع كذلك جسم مضاد خاص بببتيدات الاختراع. واخيرا، يوفر الاختراع استخدام ببتيدي الاختراع، أو الحمض ٢٠ النووي الذي يحمل شفرته، في تصنيع دواء لعلاج اضطراب يتوسط CRF<sub>2</sub>R فيه في شخص يحتاج له.

يتضمن هذا الاختراع بببتيدات مفصولة غير أصلية لها الصيغة (I):

ألفا - بيتا - جاما - دلتا - إبسيلون - زيتا - إيوتا - ثيتا

حيث فيها:

- (أ) ألفا تتضمن تتابع الصيغة  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$  وفيه  
مختارة كلا من المجموعة المتكونة من  $X_1, X_2, X_3$  مختارة كلا من المجموعة المتكونة من  $nil, A, E, D, G$ ،  
 $N, P, Q, S, T$  و  $Z$ ؛  
 $X_4$  مختارة من المجموعة المتكونة من  $F, I, L, P, T, V$ ؛  
 $X_5$  مختارة من المجموعة المتكونة من  $A, I, P, S, T, V$ ؛  
 $X_6$  مختارة من المجموعة المتكونة من  $I, L, M, N$ ؛
- (ب) بيتا تتضمن تتابع الصيغة  $SX_8DX_{10}$ ؛ حيث  $X_8$  و  $X_{10}$  مختارتان على حدة من  
 $I, L$  و  $V$ ؛
- (ج) جاما تتضمن تتابع الصيغة  $X_{11}X_{12}X_{13}$ ؛ حيث:  $X_{11}$  مختارة من  $P, T, V$ ، و  
 $S, X_{12}$  و  $X_{13}$  مختارتان كل على حدة من  $A$ ، نافثيل ألانين (وتمثله  $B$ )،  $C, D$ ،  
 $E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, y$ ؛
- (د) دلتا تتضمن تتابع له الصيغة  $X_{14}X_{15}X_{16}$  حيث  
 $X_{14}$  مختارة من  $I, L$  و  $M$ ؛  
 $X_{15}$  مختارة من  $L$  و  $M$ ؛  
 $X_{16}$  مختارة من  $N, S, Q$  و  $R$ ؛
- (هـ) إبسيلون تتضمن تتابع له الصيغة  $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}$ ، حيث  
 $X_{17}$  مختارة من  $I, V, L, T, E, K, N, Q$ ؛  
 $X_{18}$  مختارة من  $A, V, M, L, T$ ؛  
 $X_{19}$  مختارة من  $I, F, L, M$ ؛  
 $X_{20}$  مختارة من  $D, E, N, H$ ؛  
 $X_{21}$  مختارة من  $L, V, I, Q, M, R$ ؛
- (و) زيتا يتضمن تتابع الصيغة  $X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}$ ، حيث:  
 $X_{22}$  مختارة من  $nit, A, D, E, S, T$ ؛  
 $X_{23}$  مختارة من  $nit, K, R$ ؛  
 $X_{24}$  مختارة من  $nit$  (لا شيء)،  $A, H, M, N, Q, T, Y$ ؛  
 $X_{25}$  مختارة من  $nit, E, D, I, K, N, Q, R$ ؛

(ز) ايتا يتضمن تتابع الصيغة  $X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ ، حيث:

$X_{26}$  مختارة من A، D، G، H، K، N، Q و S؛

$X_{27}$  مختارة من A، E، I، L، M، و Q؛

$X_{28}$  مختارة من A، H، K، Q، R و V؛

$X_{29}$  مختارة من A، E، K، N، M و Q؛ ٥

$X_{30}$  مختارة من H، K، N، Q و R؛

$X_{31}$  مختارة من A و K؛

(ح) ثيتا تتضمن تتابع الصيغة  $X_{32}X_{33}NX_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{41}$ ، حيث:

$X_{32}$  مختارة من A، E، H و T؛

$X_{33}$  مختارة من A، D، E، I، N، Q، R، S و T؛ ١٠

$X_{35}$  مختارة من A و R

$X_{36}$  مختارة من E، H، I، K، L، N، Q و R؛

$X_{37}$  مختارة من F، I، L، M و Y؛

$X_{38}$  مختارة من L، F و M؛

$X_{39}$  مختارة من A، D، E، N، Q؛ ١٥

$X_{40}$  مختارة من A، D، E، H، I، K، N، Q، R، S و T؛

$X_{41}$  مختارة من A، F، I و V؛ وبديلاتها.

كل الوثائق المذكورة في هذا الاختراع، تدخل في أجزاء المهمة، كمراجع في

هذا الوصف، ولا يعتبر ذكر أي من هذه الوثائق اعترافا بأسبقيتها فيما يتعلق بمجال

هذا الاختراع. ٢٠

قائمة التتابعات

يوضح جدول ١ - مختلف البروتينات وتتابعات قطعة البروتين التي ترتبط مع

مستقبلات CRF. وتدخل هذه التتابعات المختارة ضمن رقم (أرقام) الموقع في

Genbank أو Derwent المناظرة وأنواع الحيوانات المذكورة منها، وكذلك أرقام

المواقع لتتابعات النيوكليوتيد المرتبطة بها والتي تحمل شفرة تتابعات حمض أميني ٢٥

متطابقة أو متطابقة إلى حد كبير. ويتم توضيح هذه التتابعات المعروفة والتتابعات الجديدة للاختراع في هذه القائمة.

أرقام الموقع GB أو (D) المتعلقة بها	رقم موقع Genbank (GB)، أو Swiss-Prot (SP) أو (D) Derwent لتتابع النيوكليوتيد	الطائفة	رقم تتابع الحمض الاميني	وصف التتابع
AC 109828 (GB) AX 015619 (GB) AV 708591 (GB) AV 708591 (GB) AAZ 35707 (D) AAT 73432 (D)	قطعة من شقوق AF038633 (GB) للحمض الاميني ٨٣ - ١٢٢	Homo Sapiens	٢	قطعة يوروكوريتين I
	قطعة من شقوق AF320560 (GB) للحمض الاميني ٧٢ - ١٠٩	Homo Sapiens	٤	قطعة يوروكوريتين II
AY 026949 (GB)	قطعة من شقوق AF361943 (GB) للحمض الاميني ١١٨ - ١٥٧	Homa Sapiens	٦	قطعة يوروكوريتين III
AC 090195 (GB) AC 090196 (GB) BC 002599 (GB) AC 021240 (GB) E 00245 (GB)	قطعة من شقوق V00571 (GB) للحمض الاميني ١٥٤ - ١٩٤	Homo Sapiens	٨	قطعة هرمون اطلاق كورتيكوتروبين
J 00803 (GB) M 22853 (GB)	E 00212 (GB)	طائفة Ovis	١٠	قطعة عامل اطلاق كورتيكوتروبين
	P01144 (SP)	Phyllomedusa sa souvagei	١١	سوفاجين

## الوصف التفصيلي

### التعريفات

- فيما يلي قائمة بالتعريفات وللعبارات المستخدمة في هذا الوصف.
- ٥ "محفز" تعني أي مركب ويتضمن دون تحديد، أجسام مضادة، يقوم بتثبيط مستقبل ما. علي سبيل المثال، محفزات CRFR تشمل دون تحديد CRF، يوروكورتين، يوروكورتين II، يوروكورتين III، يوروتسين I، سوفاجين ومماثلاتها.
- ١٠ "جسم مضاد" في صورة النحوية المختلفة، يعني جزيئات جلوبولين مناعي وأجزاء نشيطة مناعيا منها، أي جزيئات تحتوي علي موقع ارتباط بالانتيجين والذي يرتبط بشكل خاص مع الانتيجين. وهذا الوصف "جسم مضاد مفصول" يعني جسم مضاد تم فصله جزئيا أو كليا من البروتينات والجزيئات العضوية الطبيعية المرتبطة بها في الطبيعة.
- ١٥ "قابلية الارتباط" تعني ميل ليجاند للتفاعل مع مستقبل ما وتتناسب عكسيا مع ثابت الانحلال (التفكك) لتفاعل الليجاند CRF - CRFR محدد. ويمكن قياس ثابت الانحلال مباشرة بطرق الارتباط بالتشبع، بالتنافس أو بالحركيات أو بشكل غير مباشر عن طريق طرق تتضمن تحاليل وظيفية ونقاط نهائية.
- ٢٠ "جسم مضاد مخلوق" تعني جسم مضاد يحتوي عناصر تركيبية من اثنين أو أكثر من جزيئات جسم مضاد، أي من طوائف حيوانية مختلفة. والاجسام المضادة المختلفة تشمل دون تحديد، أجسام مضادة تعرف باسم "اجسام مضادة محولة بشريا" والتي تشمل دون تحديد أجسام مضادة مخلقة محضرة بطريقة تعريف باسم ترقيع منطقة تحديد التكامل.
- "CRF" يعني عامل اطلاق الكورتيكوتروبين وهو نفسه CRH (هرمون اطلاق الكورتيكوتروبين). وأمثلة بببتيدات CRF تشمل CRF r/ h و CRF ضائي (انظر البراءة الامريكية رقم ٤,٤١٥,٥٥٨) وما شابه ذلك.
- ٢٥ "مماثل CRF" تعني مواد تعمل كليجانادات للمستقبلات CRFR. ويمكن الحصول علي مماثلات CRF مناسبة من طوائف فقارية مختلفة وتشمل دون تحديد،

- مواد مثل سوفاجين (انظر مثلا البراءة الامريكية رقم ٤,٦٠٥,٦٤٢، يوروتتسين  
(البراءتان الامريكيتان رقمي ٤,٩٠٨,٣٥٢؛ و ٤,٥٣٣,٦٥٤)، يوروكورتين II  
الفأري، البيبتيد المرتبط باليوروكورتين البشري (Reyes T. M. وزملاؤه في: Proc.  
Natl Acad. Sci. ٩٨: ٢٨٤٣-٢٨٤٨ (٢٠٠١))، يوروكورتين (انظر مثلا،  
٥ البراءة الدولية ٠٠٠٦٣ / ٩٧)، يوروكورتين II البشري (البيبتيد المتعلق  
بسترسكوبين)، يوروكورتين III البشري (سترسكوبين)، URP1 من الاسماك  
البالونية، URP II من الاسماك البالونية، يوروتتسين I، ومماتلات CRF الموصوفة  
في البراءة الامريكية أرقام ٤,٤١٥,٥٥٨؛ ٤,٤٨٩,١٦٣؛ ٤,٥٩٤,٣٢٩؛  
٤,٦٠٥,٦٤٢؛ ٥,١٠٩,١١١؛ ٥,٢٣٥,٠٣٦؛ ٥,٢٧٨,١٤٦؛ ٥,٤٣٩,٨٨٥؛  
١٠ ٥,٤٩٣,٠٠٦؛ ٥,٦٦٣,٢٩٢؛ ٥,٨٢٤,٧٧١؛ ٥,٨٤٤,٠٧٤؛ و ٥,٨٦٩,٤٥٠.  
ومماتلات CRF المحددة تشمل h Ucn I (يوروكورتين I البشري، AF 038633)؛  
hUroII (يوروكورتين II البشري أو البيبتيد المتعلق بسترسكوبين) (AF 320560)؛  
hUROIII (يوروكورتين III البشري أو سترسكوبين، AF 361943)؛  
(عامل اطلاق كورتيكوتروبين البشري، (GB) 0071 (V)؛ oCRF (عامل اطلاق  
١٥ كورتيكوتروبين الضاني، (GB) 00212 (E)؛ Svg (سوفاجين، (SP)).  
"محفز CRFR يعني مركب أو جزئ له القدرة علي تنشيط CRF<sub>1</sub>R،  
CRF<sub>2</sub>R أو كلاهما.  
"CRFR" يعني CRF<sub>1</sub>R أو CRF<sub>2</sub>R. و "CRFR" يشمل أيضا بروتينات  
منزوعة و/ أو متحولة فيها تم حذف أو تغيير جزئ المستقبل الغير مطلوب للارتباط  
٢٠ بليجانداً أو للإشارة.  
"CRF<sub>1</sub>R" يعني أي صورة مماثلة من CRF<sub>1</sub>R من اي طائفة حيوانية.  
وأشير إلي CRF<sub>1</sub>R سابقا باسم CRF-RA، PC-CRF، CRF، Perin M. H.)  
وزملاؤه، Endocrinology ١٣٣: ٣٠٥٨-٣٠٦١ (١٩٩٣)، Chen R. وزملاؤه،  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA ٩٠: ٨٩٦٧-٨٩٧١ (١٩٩٣)، Chang C-P،  
٢٥ وزملاؤه Neuron ١١: ١١٨٧-١١٩٥ (١٩٩٣)، Kishimoto T. وزملاؤه،

Proc. Acad. Sci. USA ٩٢: ١١٠٨-١١١٢ (١٩٩٥)، و Vita N. وزملاؤه  
FEBS Lett. ٣٣٥: ١-٥ (١٩٩٣) أو مستقبل CRH.

وتعريف CRF<sub>1</sub>R يشمل دون تحديد، تلك المستقبلات التي تم وضع oDNA  
أو تتابع جينومي لها يحمل شفرة المستقبل في قاعدة بيانات تتابعية. وهذه التتابعات  
تشمل أرقام المواقع: X 72304، E11431، L23332، I92584، T37068،  
T28968، Q81952، L23333، NM-004382، AF180301، T28970،  
L25438، L24096، I92586، Q81954، AH006791، NM-007762،  
X72305، AF054582، Y14036، AF229359، AF229361، AB055434،  
و L41563. وتتابعات النيوكليوتيد والبروتين لهذه المستقبلات توفرها Genbank أو  
Derwent ١٠.

"CRF<sub>2</sub>R" تعني أي صورة من CRF<sub>2</sub>R من أي طائفة حيوانية. و CRF<sub>2</sub>R  
أشير إليه كذلك باسم CRF-HM، CRF-RB، (Kishimoto وزملاؤه، Proc.  
Notl. Acad. USA ٩٢: ١١٠٨-١١١٢ (١٩٩٥) و Perin M. وزملاؤه  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA ٩٢: ٢٩٦٩-٢٩٧٣ (١٩٩٥)).

وتعريف CRF<sub>2</sub>R يشمل دون تحديد تلك المستقبلات التي تم ادخال تتابع  
DNA الذي يحمل شفرتها في قاعدة بيانات التتابع. وهذه التتابعات تشمل أرقام  
المواقع: U34587، E12752، NM-001883، T12247، T66508،  
AF011406، AF019381، U16253، T12244، T28972، U17858، NM-  
009953، Y14037 و AF229360. وتتابعات النيوكليوتيد والبروتين لهذه  
المستقبلات توفرها Genbank أو Derwent ٢٠.

"يثبط" تعني مع جزئي أو كلي لعملية أو نشاط محدد. علي سبيل المثال، يثبط  
مركب ما بالضمور العضلي الهيكلي اذا قام بمنع ضمور العضلات جزئيا أو كليا.  
"ببتيد مفصول" يعني جزئ ببتيد يتم "فصله" عندما تستخدم طرق فيزيائية،  
ميكانيكية أو كيميائية لازالة الببتيد من المكونات الخلوية المرتبطة عادة مع البروتين.  
ويمكن لذي الخبرة بسهولة استخدام طرق التنقية القياسية للحصول علي ببتيد مفصول. ٢٥

"حمض نووي مفصول" يعني جزئ حمض نووي مفصول اساسا من جزيئات حمض نووي مخالف تحمل شفرة عديد ببتيديات وطرق تنقية وتحديد التتابعات معروفة جيدا في المجال.

وفي هذا الوصف، يشار إلي تتابعين DNA بأنهما "مرتبطين وظيفيا" اذا كانت طبيعة الارتباط بينهما (١) لا تتسبب في ادخال طفرة معدلة للهيكل، (٢) لا تتدخل في قدرة منطقة المحفز علي توجيه الوصف الجيني للتتابعات الشفرية، أو (٣) لا تتدخل في قدرة ناتج وصف RNA المناظر علي الترجمة إلي بروتين. علي سبيل المثال، يرتبط تتابع شفري وتتابعات تنظيمية وظيفيا عندما يرتبطان تساهميا بحيث يكون الوصف الجيني للتتابع الشفري تحت سيطرة أو تحت تأثير التتابعات التنظيمية. ولذلك، ترتبط منطقة محفز وظيفيا مع تتابع شفري عندما تكون منطقة المحفز قادرة علي احداث الوصف الجيني لتتابع DNA هذا بحيث يمكن ترجمة ناتج الوصف الجيني إلي الببتيد المطلوب.

"محفز انتقائي" يعني أن المحفز له بوجه عام نشاط أكبر، ويفضل أكبر بشكل واضح، تجاه مستقبل معين مقارنة مع مستقبلات أخرى، وهذا لا يعني أنه غير فعال بشكل تام تجاه هذه المستقبلات الاخرى.

"هوية التتابع" أو "التجانس" عند مستوي تتابع حمض أميني أو نيوكليوتيد يتم تحديده بواسطة تحليل BLAST (Bosci Local Alignment Search Tool) باستخدام مخططات بارمج blastx، blastn، tblastx و tblastn (Altshul وزملاؤه (١٩٩٧)، Nucleic Acids Res. ٢٥، ٣٣٨٩-٣٤٠٢ و Karlin وزملاؤه (١٩٩٠) Proc. Natl. Acad. Sci. USA ٨٧، ٢٢٦٤-٢٢٦٨).

والمصممة لبحث التماثل في التتابعات. والطريقة التي يستخدمها برنامج BLAST هي اولا هي تحديد القطع المتماثلة، مع الفجوات (غير متجاورة) وبدون الفجوات (متجاورة)، بين تتابع غير معروف وتتابع قاعدة بيانات، ثم تقييم الأهمية الاحصائية لكل المتماثلات التي تم تحديدها وأخيرا وتلخيص المتماثلات فقط التي لها المستوى المختار من الأهمية. ولوصف المواضيع الرئيسية في بحث تماثل قواعد

بيانات التتابع، انظر: Altschul وزملاؤه (١٩٩٤) Nature Genetics ٦، ١١٩ -  
١٢٩. ومعايير بحث الرسم النسيجي، والوصف، والتنظيم، المتوقع (اي، المستوى الهام  
الاحصائي لتحديد التماثلات مقارنة بقاعدة البيانات)، التوقف، المادة الرئيسية  
والمرشح (تركيب أقل تعقيدا) هي عند مستويات ضبطها العادية. ومادة القياس العادية  
التي يستخدمها blastp، blastx، tblastn و tblast، هي مادة BLOSUM62  
٥ (Henikoff وزملاؤه، (١٩٩٢)، Proc. Natl. Acad. Sci. USA، ٨٩، ١٠٩١٥-  
١٠٩١٩)، والموصي بها لتحديد التتابعات الغير معروفة على مدى طولي مقداره ٨٥  
نيوكليوتيد أو حمض أميني.

وبالنسبة إلى blastn، يتم ضبط مادة القياس بنسبة M (اي، القياس الايجابي  
١٠ لزوج من الشقوق المتماثلة) إلى N (اي؛ قياس العقوبة الغير متماثلة)، حيث تكون قيم  
M و N العادية هي +٥ و -٤، على الترتيب. وتم ضبط ٤ قياسات blastn كما يلي:  
Q = ١٠ (عقوبة ظهور الفجوات)؛ R = ١٠ (عقوبة امتداد الفجوة)؛ W = ١  
(يعطي كلمات تطابق لكل وضع wink على مدى التساؤل)؛ و gapw = ١٦ (يُضبط  
عرض النافذة التي يتم فيها توليد الصفوف ذات الفجوات). وكانت قياسات Blastp،  
١٥ المكافئة هي Q = ٩؛ R = ٢؛ W = ١؛ و gapw = ٣٢. ومقارنة Bestfit بين  
التتابعات والمتوفرة في نسخة التعبئة GCG رقم ١٠،٠، تستخدم قياسات GAP  
DNA = ٥٠ (عقوبة ظهور فجوة) و LEN = ٣ (عقوبة امتداد الفجوة) والقياسات  
المكافئة في مقارنات البروتين هي GAP = ٨ و LEN = ٢.

"تضخم العضلات الهيكلية" يعني زيادة في الكتلة او الوظيفة العضلية او  
٢٠ كلاهما.

ضمور العضلات الهيكلية" يعني نقص في الكتلة او الوظيفة العضلية او  
كلاهما.

وفي وصف تركيب ووظيفة البروتين، تتم الإشارة إلى الأحماض الأمينية  
المكونة للبروتين. وقد يشار إلى الأحماض الأمينية كذلك باختصاراتها التقليدية  
٢٥ كالتالي: A = Ala = ألانين؛ T = Thr = ثريونين، V = Val = فالين؛ C = Cys  
= سستاين؛ L = Leu = ليوسين؛ Y = Tyr = تيروزين؛ I = Ile = أيزوليوسين؛ N

= Phe = F؛ جلوتامين = Gln = Q؛ برولين = Pro = P؛ أسباراجين = Asn =  
= Glu = E؛ تريبتوفان = Trp = W؛ حمض أسبارتيك = Asp = D؛  
حمض جلوتاميك = Met = M؛ ميثيونين = Lys = K؛ لايسين = Gly = G؛  
جلايسين = Arg = R؛ أرجنين = Ser = S؛ سيرين = His = H؛ هستيدين.  
ويستخدم الحرف Glx = Z = بيروليدون حمض كربوكسيليك، ليشير إلى حمض  
جلوتاميك ذو طرف أميني أو جلوتامين والذي قام بتكوين لاكتام حلقي داخلي. وقد تم  
وصف ذلك في قائمة التتابع تحت خاصية "MODIFIED-RES" حسب الطلب.  
ويستخدم الحرف B في وصف نافثيل ألانين، وهو تعديل ألانين في بعض الببتيدات  
والذي اشير إليه في قائمة التتابع تحت "خاصية متنوعة" في قائمة التتابع في التتابعات  
الببتيدية التي يظهر فيها. وتم استخدام الاختصار "Ac" للإشارة إلى الطرف NH<sub>2</sub>  
المعدل المعالج استيليا في الوصف والذي تم وصفه تحت خاصية "MODIFIED-  
RES" حسب الطلب. ويتم كذلك تعديل ببتيديات الاختراع لتحتوي على مجموعة اميد  
عند الطرف الكربوكسي. وهذا يشار إليه في قائمة التتابع تحت خاصية  
"MODIFIED-RES". ولتحديد حذف أو غياب حمض اميني ضمن المتماثل  
الطبيعي، تستخدم "nil" أو "-" في هذا الوصف.

وإن لم يذكر غير ذلك، فإن كل العبارات التقنية والعلمية المستخدمة في هذا  
الوصف لها نفس المعاني المعروفة بشكل شائع لدى ذوي الخبرة في مجال كيمياء  
البروتينات، علم الأدوية، أو البيولوجيا الجزيئية. ولا يعتزم ان تكون الطرق. والمواد  
والأمثلة في هذا الوصف قاصرة. ويمكن استخدام طرق ومواد أخرى مماثلة أو مكافئة  
لتلك الموضحة في هذا الوصف عند تطبيق أو اختبار هذا الاختراع.

#### الببتيدات

يتضمن هذا الاختراع ببتيديات غير أصلية مفصولة لها الصيغة (I):

ألفا - بيتا - جاما - دلتا - إبسيلون - زيتا - إيٹا - ثيتا

(I)

في الصيغة (I)، ألفا تتضمن تتابع الصيغة X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>؛ حيث: X<sub>1</sub>،  
X<sub>2</sub> و X<sub>3</sub> كل على حدة مختارة من nil، A، E، D، G، N، P، Q، S، T و Z؛

X<sub>4</sub> مختارة من F، I، L، P، T و V؛ X<sub>5</sub> مختارة من A، I، P، S، T و V؛ و X<sub>6</sub> مختارة من I، L، M و N؛ وفي أحد جوانب الاختراع ألفا تتضمن تتابع له الصيغة X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>؛ حيث: X<sub>1</sub> هي nil، و X<sub>2</sub> مختارة من D، E و Z؛ و X<sub>3</sub> مختارة من D، G و N؛ و X<sub>4</sub> مختارة من L و P؛ و X<sub>5</sub> مختارة من P و S؛ و X<sub>6</sub> مختارة من I، L، M و N. وفي أحد التجسيمات تشتمل ألفا أيضا على التتابع المختار من EDLPL (التتابع رقم: ٣٨٨)، -DNPSL (التتابع رقم: ٣٨٩)، -DDPPL (التتابع رقم: ٣٩٠)، -ZGPPI (التتابع رقم: ٣٩١)، ...PSL و IVL...، حيث “-“ تعني nil (غير موجود). وفي تجسيم آخر، تتضمن ألفا التتابع -ZGPPI.

٥ وفي تجسيم آخر تشتمل ألفا على التتابع IVL...، وفي تجسيم آخر تتضمن ألفا التتابع PSL.....

١٠ وفي جانب آخر من الاختراع ألفا تتضمن تتابع له الصيغة X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>؛ حيث: X<sub>1</sub> هي nil، و X<sub>2</sub> هي nil؛ X<sub>3</sub> هي nil، و X<sub>4</sub> مختارة من F، I، L، P، و V؛ و X<sub>5</sub> مختارة من A، I، S، T و V؛ و X<sub>6</sub> مختارة من L. وفي أحد التجسيمات، تتضمن ألفا تتابع مختار من IVL.....، FTL.....، ...LTL...، FAL.....، VIL..... و PSL..... وفي تجسيم آخر، تتضمن ألفا التتابع IVL.....

١٥ وفي جانب آخر للاختراع تتضمن ألفا تتابع مختار من المجموعة المتكونة من SQEPI (التتابع رقم: ٣٩٢)، SEPI (التتابع رقم: ٣٩٣)، -DNPSL، IVL...، TKFTL- (التتابع رقم: ٣٩٤)، -ZGPPI، SQEIVL (التتابع رقم: ٣٩٥)، SEEIVL (التتابع رقم: ٣٩٦)، DNPIVL (التتابع رقم: ٣٩٧)، TKIVL (التتابع رقم: ٣٩٨)، ZGIVL (التتابع رقم: ٣٩٩)، SDNPSL (التتابع رقم: ٤٠١)، STKFTL (التتابع رقم: ٤٠٢)، SZGPPI (التتابع رقم: ٤٠٣)، و NDDPPI (التتابع رقم: ٤٠٤).

٢٠ وفي جانب آخر للاختراع، قد تكون ألفا مسبوقه بواسطة عديد هستيدين HHHHHH (التتابع رقم: ٤٠٠)، او يمكن استخدام علامة ببتيديية أخرى في تنقية والكشف عن ببتيديات الاختراع.

وفي الصيغة (I)، بيتا تتضمن تتابع له الصيغة  $SX_8DX_{10}$ ، حيث  $X_8$  و  $X_{10}$  مختارتان من المجموعة المتكونة من I، L و V. وفي أحد التجسيمات، بيتا تتضمن التابع المختار من المجموعة المتكونة من SIDL (التتابع رقم: ٤٠٥)، SLDV (التتابع رقم: ٤٠٦)، SLDL (التتابع رقم: ٤٠٧)، SIDI (التتابع رقم: ٤٠٨)، SIDV (التتابع رقم: ٤٠٩). وفي تجسيم آخر تتضمن بيتا التابع المختار هو الآخر من SIDL و SLDV. وفي تجسيم آخر، بيتا تتضمن التابع SIDL. وفي تجسيم آخر بيتا تتضمن SLDV. وفي تجسيم آخر بيتا تتضمن SIDV.

وفي الصيغة (I)، جاما تتضمن تتابع له الصيغة  $X_{11}X_{12}X_{13}$ ، حيث  $X_{11}$  هي PT، V، او S؛ و  $X_{12}$  و  $X_{13}$  مختارتان من المجموعة A، B (نافثيل ألانين)، C، D، E، F، G، H، I، K، L، M، N، P، Q، R، S، T، V، W و Y. وفي احد تجسيمات الاختراع  $X_{11}$  هي P. وفي تجسيم آخر، جاما تتضمن التابع المختار من PAB، PAF، PAH، PAQ، PAY، PFB، PFE، PFF، PFG، PFH، PHI، PFI، PFL، PFQ، PFV، PFW، PFY، PGY، PHB، PHF، PHH، PHQ، PHQ، PHQ، PHY، PIA، PIB، PID، PIE، PIF، PIG، PIH، PII، PIL، PIQ، PIR، PIT، PIV، PIW، PIY، PKY، PLB، PLE، PLF، PLG، PLH، PLI، PLL، PLQ، PLV، PLW، PLY، PLY، PNY، PQB، PQF، PQH، PQI، PQL، PQQ، PQV، PQW، PQY، PRY، PSY، PTB، PTE، PTF، PTH، PTI، PTL، PTV، PTW، PTY، PVB، PVY، PWH، PWF، PWQ، PWY، PYB، PYF، PYH، PYI، PYL، PYT، PYV، PYW، PYY، SLE، SLG، SIG و VIG. وفي تجسيم آخر للاختراع، تتضمن جاما التابع المختار من PFE، PFG، PFH، PFQ، PFY، PLE، PLG، PLH، PLQ، PLY، PLY، PTE، PTH، PTY، PIE، PIH، PIQ، PIY، PIG، PTN و PTS. وفي تجسيم آخر، تتضمن جاما التابع المختار من PFE، PFG، PFH، PFQ، PFY، PLE، PLG، PLH، PLQ، PLY، PLY، PTE، PTH، PTY، PIE، PIH، PIQ، PIY، PIG، PTN و PTS. وفي تجسيم آخر، تتضمن بيتا التابع المختار من PAB، PAF، PAH، PAQ، PAY، PFB، PFE، PFF، PFG، PFH، PHI، PFI، PFL، PFQ، PFV، PFW، PFY، PGY، PHB، PHF، PHH، PHQ، PHQ، PHY، PIA، PIB، PID، PIE، PIF، PIG، PIH، PII، PIL، PIQ، PIR، PIT، PIV، PIW، PIY، PKY، PLB، PLE، PLF، PLG، PLH، PLI، PLL، PLQ، PLV، PLW، PLY، PLY، PNY، PQB، PQF، PQH، PQI، PQL، PQQ، PQV، PQW، PQY، PRY، PSY، PTB، PTE، PTF، PTH، PTI، PTL، PTV، PTW، PTY، PVB، PVY، PWH، PWF، PWQ، PWY، PYB، PYF، PYH، PYI، PYL، PYT، PYV، PYW، PYY، SLE، SLG، SIG و VIG. وفي تجسيم آخر بيتا تتضمن SLDV. وفي تجسيم آخر بيتا تتضمن SIDL. وفي تجسيم آخر بيتا تتضمن SIDV.

آخر، جاما تتضمن التتابع المختار من PIG، PTN، PTS و PIG. في تجسيم آخر، جاما تتضمن التتابع المختار من PFQ، PYW، PLQ، PLY، PUY، PIG، PLL، PLF، PFF. وفي تجسيم آخر تتضمن جاما التتابع PIG. وفي تجسيم آخر جاما تتضمن PFQ.

٥ وفي الصيغة (I)، دلنا تتضمن تتابع له الصيغة  $X_{14}X_{15}X_{16}$ ، حيث  $X_{14}$  مختارة من I، L و M؛  $X_{15}$  مختارة من L و M؛ و  $X_{16}$  مختار من S، N، Q و R. وفي أحد التجسيمات، دلنا تتضمن تتابع مختار من ILS، IMN، LLQ، LLR و MLR. وفي أحد التجسيمات، دلنا تتضمن التتابع LLQ او LLR.

١٠ وفي الصيغة (I)، إيسيلون تشمل تتابع له الصيغة  $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}$  حيث  $X_{17}$  مختارة من V، I، L، T، K، E، N و Q؛  $X_{18}$  مختارة من L، M، V، A و T؛  $X_{19}$  مختارة من I، F، L و M؛  $X_{20}$  مختارة من D، E، N و H؛ و  $X_{21}$  مختارة من L، V، I، Q، M و R.

١٥ وفي أحد التجسيمات، إيسيلون تشمل التتابع المختار من VLIDL (التتابع رقم: ٤١٠)، VLFDV (التتابع رقم: ٤١١)، VLIEI (التتابع رقم: ٤١٢)، ILFNI (التتابع رقم: ٤١٣)، LLIEI (التتابع رقم: ٤١٤)، LLFNI (التتابع رقم: ٤١٥)، ILIEI (التتابع رقم: ٤١٧)، ILLEI (التتابع رقم: ٤١٨)، TLLEL (التتابع رقم: ٤١٩)، KMIEI (التتابع رقم: ٤٢٠)، KVIEI (التتابع رقم: ٤٢١)، EVLEM (التتابع رقم: ٤٢٢)، EMIEI (التتابع رقم: ٤٢٣)، EVIEI (التتابع رقم: ٤٢٤)، EAIEI (التتابع رقم: ٤٢٥)، ETIEI (التتابع رقم: ٤٢٦)، EIIEI (التتابع رقم: ٤٢٧)، ELIEI (التتابع رقم: ٤٢٨)، NMIEM (التتابع رقم: ٤٢٩)، NMIHR (التتابع رقم: ٤٣٠)، NMIHM (التتابع رقم: ٤٣١)، QMMEM (التتابع رقم: ٤٣٢)، LLFNI (التتابع رقم: ٤٣٣). وفي أحد تجسيمات الاختراع، تشمل إيسيلون التتابع المختار من VLIDL، VLFDV، ILFNI، LLFNI، ILLEQ، TLLEL و KMIEI. وفي تجسيم آخر، تشمل إيسيلون التتابع المختار من VLIDL، VLFDV، ILFNI، ILLEQ. وفي تجسيم آخر، تشمل إيسيلون التتابع المختار من KMIEI و ILLEQ. وفي تجسيم آخر، تشمل إيسيلون التتابع KVIEI،

٢٥

ILLEI، KMIEI و ILLEQ، او TLLEL. وفي تجسيم آخر، تشمل إيسيلون  
التتابع ILLEQ.

وفي الصيغة (I)، زيتا تشمل تتابع له الصيغة  $X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}$ ، حيث:  $X_{22}$   
مختارة من nit، A، D، E، S و T؛  $X_{23}$  مختارة من nit، K و R؛  $X_{24}$  مختارة  
من nit، A، H، M، N، Q، T و Y؛ و  $X_{25}$  مختارة من nit، E، D، I، K، N،  
Q و R. وفي أحد تجسيمات الاختراع، زيتا تشمل تتابع له الصيغة  
 $X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}$ ، حيث:  $X_{22}$  مختارة من nit، D، E؛ و  $X_{23}$  مختارة من nit، K  
و R؛  $X_{24}$  مختارة من nit، A، H، M، N، Q، T و Y؛ و  $X_{25}$  مختارة من nit، E،  
D، I، K، N، Q و R. وفي تجسيم آخر، زيتا تشمل تتابع مختار من SRAE  
10 (التتابع رقم: ٤٣٤)، EKAR (التتابع رقم: ٤٣٥)، ERAR- (التتابع رقم: ٤٣٦)،  
EKQE (التتابع رقم: ٤٣٧)، TKDR (التتابع رقم: ٤٣٨)، TKAD (التتابع رقم:  
٤٣٩)، AKAR (التتابع رقم: ٤٤٠)، AKQR (التتابع رقم: ٤٤١)، ERQR  
(التتابع رقم: ٤٤٢)، AKAE (التتابع رقم: ٤٤٣)، ERAE (التتابع رقم: ٤٤٤)،  
ARQR (التتابع رقم: ٤٤٥)، EKOR (التتابع رقم: ٤٤٦)، TKAN (التتابع رقم:  
٤٤٧)، TKAR (التتابع رقم: ٤٤٨)، EAAR (التتابع رقم: ٤٤٩)، ERQE  
(التتابع رقم: ٤٥٠)، ARAD (التتابع رقم: ٤٥١)، EKTQ (التتابع رقم: ٤٥٢)،  
ARAR (التتابع رقم: ٤٥٣)، ARAE (التتابع رقم: ٤٥٤)، ARQE (التتابع رقم:  
٤٥٥)، AKQE (التتابع رقم: ٤٥٦)، TRAD (التتابع رقم: ٤٥٧)، AKAD  
(التتابع رقم: ٤٥٨)، TRAR (التتابع رقم: ٤٥٩)، EKQQ (التتابع رقم: ٥٢٠)،  
20 ،R... ،AA... ،AAR... ،R... ،-RAR ،A... ،..AR ،ARA ،... -R-R،  
،A-AR ،A-A- ،A... ،ARA ،----

وفي تجسيم آخر، تشمل زيتا تتابع مختار من EKAR، ERAR، EKQE و  
TKDR. وفي تجسيم آخر، تشمل زيتا التتابع EKQE، EKTQ، ARAR، أو  
EKAR.

وفي الصيغة (I)، إيتا تشمل تتابع له الصيغة  $X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ ، حيث:  $X_{26}$   
مختارة من A، D، G، H، K، N، Q و S؛  $X_{27}$  مختارة من A، E،

- I، L، M، و Q؛ X<sub>28</sub> مختارة من A، H، K، Q، R و V؛ X<sub>29</sub> مختارة من A، E، K، N، M و Q؛ X<sub>30</sub> مختارة من H، K، N، Q و R؛ X<sub>31</sub> مختارة من A و K؛ وفي أحد التجسيمات إيتا تشمل تتابع مختار من AAREQA (التتابع رقم: ٤٦٠)؛ KEKKRK (التتابع رقم: ٤٦١)؛ SQRERA (التتابع رقم: ٤٦٢)؛ KEKQQA (التتابع رقم: ٤٦٣)؛ و QLAQQA (التتابع رقم: ٤٦٤)؛ AARNQA (التتابع رقم: ٥٢١)؛ KERNQA (التتابع رقم: ٥٢٢)؛ KEKNQA (التتابع رقم: ٥٢٣)؛ KQRERA (التتابع رقم: ٥٢٤)؛ KERERA (التتابع رقم: ٥٢٥)؛ KEKERA (التتابع رقم: ٥٢٦)؛ KEKQRA (التتابع رقم: ٥٢٧)؛ AEAAAK (التتابع رقم: ٥٢٨)؛ AAHAAA (التتابع رقم: ٥٢٩)؛ و HAHABA (التتابع رقم: ٥٣٠). وفي تجسيم آخر، تتضمن إيتا تتابع مختار من المجموعة المتكونة AAREQA، و KEKKRE. وفي تجسيم آخر، تشمل إيتا التتابع AAREQA. وفي تجسيم آخر، تشمل إيتا تتابع مختار من SQRERA و KEKQQA. وفي تجسيم آخر، تشمل إيتا التتابع KEKQQA.
- وفي الصيغة (I): ثبُتَا تشمل تتابع له الصيغة X<sub>32</sub>X<sub>33</sub>N<sub>34</sub>X<sub>35</sub>X<sub>36</sub>X<sub>37</sub>X<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>X<sub>41</sub> حيث: X<sub>32</sub> مختارة من A، E، H و T؛ X<sub>33</sub> مختارة من A، D، E، I، N، Q، R، S و T؛ X<sub>35</sub> مختارة من A و R؛ X<sub>36</sub> مختارة من E، H، I، K، L، N، Q و R؛ X<sub>37</sub> مختارة من F، I، L، M و Y؛ X<sub>38</sub> مختارة من L، F و M؛ X<sub>39</sub> مختارة من A، D، E، N و Q؛ X<sub>40</sub> مختارة من A، D، E، H، I، K، N، Q، R، S و T؛ X<sub>41</sub> مختارة من A، F، I و V. وفي أحد تجسيمات الاختراع، ثبُتَا تشمل تتابع له الصيغة X<sub>32</sub>X<sub>33</sub>N<sub>34</sub>X<sub>35</sub>X<sub>36</sub>X<sub>37</sub>X<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>X<sub>41</sub> وفيها: X<sub>32</sub> مختارة من A، E، و T؛ X<sub>33</sub> مختارة من A، D، E، I، N، Q، R، S و T؛ X<sub>35</sub> مختارة من A و R؛ X<sub>36</sub> مختارة من H، I، K، L، N، Q و R؛ X<sub>37</sub> مختارة من F، I، L، M و Y؛ X<sub>38</sub> مختارة من L، F و M؛ X<sub>39</sub> مختارة من A، D، E، N و Q؛ X<sub>40</sub> مختارة من A، D، E، H، I، K، N، Q، R، S و T؛ X<sub>41</sub> مختارة من I و V.

- وفي تجسيم آخر، ثبنا تشمل تتابع مختار من AANRLLLDTV (التتابع رقم: ٤٦٥)؛ AAQEQLAHV (التتابع رقم: ٤٦٦)؛ ANNAELLA EI (التتابع رقم: ٤٦٧)؛ ANNAHLLAHI (التتابع رقم: ٤٦٨)؛ ANNAKLLAKI (التتابع رقم: ٤٦٩)؛ ANNALLLATI (التتابع رقم: ٤٧٠)؛ ANNALLLDTI (التتابع رقم: ٤٧١)؛ ANNANLLANI (التتابع رقم: ٤٧٢)؛ ANNAQLLAHI (التتابع رقم: ٤٧٣)؛ ANNAQLLAQI (التتابع رقم: ٤٧٤)؛ ANNARILAEV (التتابع رقم: ٤٧٥)؛ ANNARLLARI (التتابع رقم: ٤٧٦)؛ ANNARLLDTI (التتابع رقم: ٤٧٧)؛ ANNARLLATI (التتابع رقم: ٤٧٨)؛ ANNARLLDTI (التتابع رقم: ٤٧٩)؛ EQNAHIFAHV (التتابع رقم: ٤٨٠)؛ EQNAQIFAHV (التتابع رقم: ٤٨١)؛ EQNARIFARV (التتابع رقم: ٤٨٢)؛ EQNRIFDSV (التتابع رقم: ٤٨٣)؛ ETNARILARV (التتابع رقم: ٤٨٤)؛ HAQAHILAHV (التتابع رقم: ٤٨٥)؛ HSNRKLIDIA (التتابع رقم: ٤٨٦)؛ HSNRKLDDIA (التتابع رقم: ٤٨٧)؛ HSNRKLMEII (التتابع رقم: ٤٨٨)؛ HTNARILARV (التتابع رقم: ٤٨٩)؛ TNNRLLLATV (التتابع رقم: ٤٩٠)؛ TNNRLLLDTI (التتابع رقم: ٤٩١)؛ TSNRKLMEII (التتابع رقم: ٤٩٢)؛ TTNARILARN (التتابع رقم: ٤٩٣)؛ TTNARILARV (التتابع رقم: ٤٩٤)؛ TTNARLLATV (التتابع رقم: ٤٩٥)؛ TTNARLLDRV (التتابع رقم: ٤٩٦)؛ TTNARLLDTV (التتابع رقم: ٤٩٧)؛ TTNRLLLARV (التتابع رقم: ٤٩٨)؛ TTNRLLLATV (التتابع رقم: ٤٩٩)؛ TTNRLLLDTV (التتابع رقم: ٥٠٠)؛ TTQARILARV (التتابع رقم: ٥٠١)؛ و TTVARILARV (التتابع رقم: ٥٠٢)؛ وفي تجسيم آخر، تشمل ثبنا تتابع مختار من ANNALLLATI، ANNALLLDTI، TTNARILARV، TTNARLLDTV و TTNARLLDRV. وفي تجسيم آخر، ثبنا تشمل التتابع ANNALLLDTI، ANNARLLARI، ANNARLLDTI، TTNARILARV، TTBARLLDDV، ANNALLLATI، EQNAHIFAHV، EQNARIFARV، ANNARLLLDTI ٢٥

و EQNAAQIFAHV. وسيُتضح بسهولة لذي الخبرة ان ثبوتا تتضمن الطرف C- من الببتيد.

وقد تم كذلك وصف ببتيديات الاختراع بأنها ببتيدي من ٤١ حمض أميني ذات تتابعات مفضلة. والأمثلة الخاصة بسلاسل الببتيد هي كما يلي: ZGPPISIDL (التتابع رقم: ٥٠٣)؛ للشقوق  $X_{11}-X_2$ ، LLRK (التتابع رقم: ٥٠٤)؛ للشقوق  $X_{17}-X_{14}$  (التتابع رقم: ٥٠٥)؛ للشقوق  $X_{31}-X_{19}$ ، PLSID (التتابع رقم: ٥٠٦)؛ للشقوق  $X_9-X_4$ ، و LLRTLLELEKTQSQRERAEQNA (التتابع رقم: ٥٠٧)؛ للشقوق  $X_{35}-X_{14}$ .

والبدايل من الببتيديات المذكورة، وتتابعات النيوكليوتيد التي تحمل شفرتها، تدخل كذلك في مجال هذا الاختراع. و"بدايل" تعني تلك الببتيديات، عديد الببتيديات، او البروتينات، أو تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل شفرتها والتي تكون مماثلة اساسا لتلك الببتيديات الموضحة بالصيغة (I) والتي قد تستخدم كمحفزات  $CRF_2R$  ويمكن تغيير ببتيدي الصيغة (I) بعدة طرق للحصول على بديل لها يدخل ضمن هذا الاختراع ويشمل استبدال، حذف، قطع، إدخال وتعديل الأحماض الأمينية. وطرق هذه التغييرات معروفة بشكل عام في المجال. على سبيل المثال يمكن تحضير بدائل بتعديل تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل الشفرة. وطرق التعديل الجيني وتغييرات تتابع النيوكليوتيد معروفة جيدا في المجال. أنظر، مثلا Kunkel (١٩٨٥) : Proc. Natl Acad. Sci. USA : ٨٢ : ٤٨٨ - ٤٩٢ ؛ Kunkel وزملاؤه (١٩٨٧) ، ٨٧٣ ، ١٩٢ ، ١٥٤ Methods in Enzymol : ٣٦٧ - ٣٨٢ ؛ البراءة الأمريكية رقم ١٩٢ ، ٨٧٣ ، ٤٠ Walker و Gaastra (١٩٨٣) Techniques in Moleular Biology (شركة Mac Millan للنشر، نيويورك). والمراجع الموجودة. وفي أحد تجسيمات البديل، تكون استبدالات ببتيدي الصيغة (I) محافظة في أنها تغير بشكل قليل الخصائص الكيميائية الحيوية للبديل. ولذلك، عندما يتم إدخال التغييرات لاستبدال شقوق الحمض الأميني، يفضل استبدال الشقوق موجبة الشحنة (H، K، و R) بشقوق موجبة الشحنة، ويفضل استبدال الشقوق سالبة الشحنة (D و E) بشقوق سالبة الشحنة؛ والشقوق المتعادلة الغير قطبية (A، F، I، L، M، P، V و W) يفضل استبدالها

- بشقوق متعادلة غير قطبية. وفي تجسيم آخر للبديل، يمكن تغيير الشحنة الكلية، التركيب أو الخصائص الكارهة / المحبة للماء للبيتيد بدون التأثير سلبيا على تحفيز CRF<sub>2</sub>R. وفي تجسيم آخر، يكون البديل هو قطعة نشيطة من بيتيد الصيغة (I). وفي تجسيم آخر للبديل، يتم تعديل بيتيد الصيغة (I) بالمعالجة الاستيائية، الكربوكسيلية، الفوسفورية، الجلايكوزية، الانتشار، والتميز بعلامة، سواء تم إجراء ذلك بالمعالجة الانزيمية داخل الجسم الحي أو معمليا للبروتين أو بتخليق البيتيد استخدام أحماض امينية معدلة. والأمثلة الشائعة الغير محددة للتعديلات للأحماض الأمينية تشمل المعالجة الفوسفورية لشقوق تيروزين، سيرين، وثريونين؛ المعالجة المثيائية لشقوق لاييسين؛ المعالجة الاستيائية لشقوق الاييسين؛ المعالجة الهيدروكسيلية لشقوق برولين ولايسين؛ المعالجة الكربوكسيلية لشقوق حمض جلوتاميك؛ المعالجة الجلايكوزيلية لشقوق سيرين؛ ثريونين أو أسباراجين؛ وانتشار شقوق اللايسين. وقد يشمل البديل كذلك بدائل أخرى مثل علامات المحددات الانتيجينية وعلامات His (مثلا قد يكون البيتيد هو بروتين التحام)
- وفي تجسيم آخر، تدخل المحاكيات البيبتيدية لبيتيد الصيغة (I) في تعريف البديل. وتعني "محاكيات" في هذا الوصف، حمض أميني أو مماثل حمض أميني له نفس الخصائص الوظيفية للحمض الأميني. ولذلك، على سبيل المثال، قد يكون مماثل ارجينين هو محاكي للارجينين إذا كان المماثل المحتوي على سلسلة جانبية ذات شحنة موجبة عند الأس الفسيولوجي، كما تتميز بذلك المجموعة النشيطة لسلسلة جوانيدينيوم الجانبية للارجينين. وأمثلة الجزيئات العضوية المناسبة كمحاكيات موجودة في الجدول ١ - في البراءة الأمريكية رقم ٥,٨٠٧,٨١٩. وبوجه عام، يتمثل البديل، أو تتابع الحمض النووي الذي يحمل شفرته، لهذا الاختراع بنسبة ٧٠% على الأقل، وبوجه عام ٨٠% ويفضل حتى ٩٠%، ويفضل ٩٥%، ويفضل ٩٨%، والأفضل حتى ٩٩% في هوية التتابع مع تتابع الحمض الأميني الأصلي المناظر له. ولا يجب أن يتم تكوين بروتينات التحام، أو الامتداد، الحذف، أو الإدخال عند الطرف - N، أو الطرف - C أو الداخلي في تتابع البيتيد، بحيث يؤثر على التجانس.

## استخدام ببتيدات الاختراع كمحفزات CRF<sub>2</sub>R

تفيد ببتيدات الاختراع في علاج عدة أمراض، اضطرابات وحالات مرضية مختلفة يتوسط فيها CRF<sub>2</sub>R أو نشاط CRF<sub>2</sub>R. وعبارات "مرض"، "اضطراب" و"حالة مرضية" بالتبادل. وعبارة "يتوسط فيها CRF<sub>2</sub>R" أو "يتوسط فيها نشاط CRF<sub>2</sub>R" تشير إلى حمض مرض، اضطراب أو حالة مرضية يكون فيها نشاط CRF<sub>2</sub>R وسيلة فعالة لتخفيف المرض أو واحد أو أكثر من الأغراض الحيوية له؛ أو يتدخل مع واحدة أو أكثر من النقاط في السلسلة الحيوية إما التي تؤدي للمرض أو المسؤولة عن حدوثه؛ أو يخفف واحد أو أكثر عن أعراض المرض. ولذلك؛ الأمراض المعرضة "للتوسط" تشمل تلك التي فيها: (١) نقص نشاط CRF<sub>2</sub>R هو "سبب" هذا المرض أو واحد أو أكثر من أعراضه، سواء تم تغيير النشاط جينياً، بالعدوى، بالحث، أو بمحفز داخلي أو بسبب آخر؛ (٢) يتم تخفيف المرض أو الاضطراب أو اعراضه بنشاط CRF<sub>2</sub>R (لا يرتبط نقص نشاط CRF<sub>2</sub>R بالضرورة بحدوث المرض أو الاضطراب أو أعراضه)؛ (٣) يتدخل نشاط CRF<sub>2</sub>R في جزء من السلسلة الكيميائية الحيوية أو الخلوية التي تتسبب في أو تتعلق بحدوث المرض أو الاضطراب. وفيما يتعلق بذلك، يغير نشاط CRF<sub>2</sub>R السلسلة، وبالتالي يتحكم في المرض، الاضطراب، أو الحالة المرضية.

وفي احد تجسيمات الاختراع، لا يكون لببتيدات الاختراع أي أو لها نشاط ضعيف محفز للمستقبل CRF<sub>1</sub>R. ولذلك، تفيد ببتيدات الاختراع كذلك تحديداً في علاج أمراض يتوسط فيها CRF<sub>2</sub>R. وأحد هذه الأمراض هو الضمور العضلي الهيكلي. وقد يستحث الضمور العضلي الهيكلي بواسطة سوء الاستخدام نتيجة للجراحة، الراحة السريرية، كسور العظام؛ تلف أو قطع التغذية العصبية نتيجة لاصابة الحبل الشوكي؛ أمراض المناعة الذاتية؛ العدوى؛ استخدام الجلوكوكورتيكويد لحالات مرضية أخرى، النقيح الجرثومي نتيجة العدوى أو اسباب أخرى؛ النقص الغذائي نتيجة للمرض أو المجاعة؛ هزال السرطان؛ الالتهاب المزمن؛ متلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS)؛ الهزال المرضي؛ مرضى الانسداد الرئوي المزمن

(COPD)؛ هبوط القلب الاحتقاني؛ الوهن العضلي والأمراض الوراثية مثلًا اضطرابات النمو العضلي، أمراض الضمور العصبي.

وفي تجسيم آخر، ينتج عن علاج مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  زيادة الحجم العضلي والوظيفة العضلية. والأمراض التي تؤثر على حجم ووظيفة العضلات الهيكلية تشمل دون تحديد، الضمور أو الوهن العضلي والذي يشمل الضمور / الوهن الناتج عن سوء الاستخدام نتيجة للجراحة، الراحة السريرية، كسور العظام؛ تلف أو قطع التغذية العصبية نتيجة لاصابة الحبل الشوكي؛ أمراض المناعة الذاتية؛ العدوى؛ استخدام الجلوكورتيكويد لحالات مرضية أخرى، التقيح الجرثومي نتيجة العدوى أو اسباب أخرى؛ النقص الغذائي نتيجة للمرض أو المجاعة؛ هزال السرطان؛ الالتهاب المزمن؛ متلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS)؛ الهزال المرضي؛ مرضى الانسداد الرئوي المزمن (COPD)؛ هبوط القلب الاحتقاني؛ الوهن العضلي والأمراض الوراثية مثلًا اضطرابات النمو العضلي، أمراض الضمور العصبي.

وفي تجسيم آخر، علاج مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  يشمل أمراض تؤثر على العظام. والأمراض التي تؤثر على العظام تشمل دون تحديد، فقدان كثافة العظام الناتج عن المرض، الجراحة، الراحة السريرية أو الحوادث؛ تلف الأعصاب نتيجة إصابة الحبل الشوكي، أمراض المناعة الذاتية، أو العدوى المرضية، استخدام الجلوكورتيكويد لحالات أخرى؛ التقيح الجرثومي نتيجة العدوى أو اسباب أخرى؛ النقص الغذائي نتيجة للمرض أو المجاعة؛ والسفر إلى الفضاء. ويشمل كذلك فقدان كثافة العظام المتعلقة بتقدم السن وبالهرمونات (هشاشة العظام).

وفي تجسيم آخر، علاج أمراض يتوسط فيها  $CRF_2R$  تشمل أمراض تؤثر على القلب والأوعية وتشمل دون تحديد ارتفاع ضغط الدم، هبوط القلب الاحتقاني، تلف عضلة القلب نتيجة الذبحة الصدرية، الإصابة بعد إعادة التغذية بعد الاسكيميا، السكتة الدماغية، الصداع النصفي، فقدان الذاكرة، مرض ألزهايمر، العته، وما شابه ذلك.

وفي تجسيم آخر، علاج مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  يشمل أمراض تؤثر على المفاصل وتتضمن دون تحديد التهاب المفاصل وبالتحديد خشونة المفاصل والتهاب المفاصل الروماتويدي.

وفي تجسيم آخر، علاج مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  يشمل أمراض أيضية وتتضمن السمنة والبول السكري. ٥

وفي تجسيم آخر، علاج مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  يشمل: تقليل الالم؛ تقليل التورم؛ تفاعلات الحساسية، تقليل حرارة الجسم، تثبيط الشهية؛ هبوط القلب الاحتقاني؛ التوتر العصبي؛ تغيير المستويات المنخفضة الغير مرغوب فيها لإفراز الهرمون المحفز للكورتيكوستيرويد الكظري (ACTH)؛ التحكم في وظائف الشهية، الحث والادراك؛ ومع التأثيرات طويلة المدى للتوتر مثل اضطرابات التوتر العصبي، فقدان الشهية العصبي واكتئاب المنخوليا (الاكتئاب الجنوني) ١٠

وعبارة "علاج" في هذا الوصف تعني، بحد أدنى، أن إعطاء ببتيد الاختراع الذي يخفف مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  في الثدييات، ويفضل الانسان. ولذلك عبارة "علاج" تشمل: منع حدوث مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$  في الثدييات، وتحديدًا عندما تكون الثدييات عرضة للإصابة بالمرض، ولكنها لم يتم تشخيصها بعد؛ تثبيط مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$ ؛ و/ أو تخفيف أو عكس مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$ . وحتى هذه اللحظة حيث تتوجه طرق الاختراع لمنع مرض يتوسط فيه  $CRF_2R$ ، يجب فهم ان عبارة "يمنع" لا تعني بالضرورة إيقاف المرض بالكامل (أنظر قاموس Webster's Ninth Collegiate Dictionary). وبدلاً من ذلك تشير عبارة ١٥

"منع" إلى قدرة الخبرة في المجال على تحديد الأشخاص المعرضين للإصابة بأمراض يتوسط فيها  $CRF_2R$ ، بحيث يتم إعطاء ببتيديات الاختراع قبل ظهور أعراض هذه الأمراض. والأشخاص المعرضون للإصابة بمرض محدد يتوسط فيه  $CRF_2R$  يمكن بسهولة التعرف عليهم. على سبيل المثال، الأشخاص المعرضون للإصابة باضطراب النمو العضلي يمكن تحديدهم بتحديد الطفرات الجينية الخاصة بهذا المرض. على سبيل المثال، كما سبق الوصف، اضطرابات Buchenne و Becher ينتجان عن ٢٠

وراثة طفرة في جين ديستروفين، والموجود في الموقع Xp21. وهؤلاء الأشخاص ٢٥

الذين يمتلكون هذه الطفرات معرضون للإصابة بالضمور العضلي. ولذلك يمكن تحديد الأشخاص المصابون وإعطائهم تركيبة أو صورة وحدة جرعة من المجموعة المعملية لهذا الاختراع قبل تقدم المرض. ولذلك، يمكن "منع" تقدم الضمور أو الضعف العضلي في هؤلاء الأشخاص.

#### ٥ جزيئات الحمض النووي

يوفر هذا الاختراع كذلك جزيئات حمض نووي تحمل شفرة ببتيدات الصيغة (I) وبدائلها، ويفضل في صورة مفصولة. وعبارة "حمض نووي" في هذا الوصف تعني RNA أو DNA يحمل شفرة ببتيد هذا الاختراع كما سبق التعرف، أو يكون مكملًا للتتابع حمض نووي يحمل شفرة هذه الببتيدات. ويشمل تحديداً DNA الجينومي، cDNA، mRNA، والجزيئات المضادة للانتاج، وكذلك أحماض نووية معتمدة على هياكل بديلة أو تشمل قواعد بديلة سواء مشتقة من مصادر طبيعية أو مخلقة.

ويوفر الاختراع كذلك قطعة من جزيء حمض نووي شفري. وتشير قطعة من جزيء حمض نووي في هذا الوصف إلى جزء صغير من التتابع الكلي الذي يحمل شفرة البروتين. ويتم تحديد حجم الطبقة تبعاً للاستخدام المعتزم. على سبيل المثال، إذا تم اختيار القطعة بحيث تحمل شفرة جزء نشيط من ببتيد هذا الاختراع، تحتاج القطعة لأن تكون كبيرة بشكل كافي لتحمل شفرة المناطق الوظيفية من الببتيد.

والقطع من جزيئات الحمض النووي الشفري لهذا الاختراع (أي أوليجونيوكلوتيدات تخليقية) المستخدمة كمجسات أو برايمرات محددة لتفاعل سلسلة بوليميريز (PCR)، أو لتخليق تتابعات جينية تحمل شفرة ببتيدات الاختراع، يمكن تخليقها بسهولة بطرق كيميائية، مثلاً، طريقة الاستر الثلاثي الفوسفوري باسم Matteuci وزملاؤه، J. Am. Chem. Soc. ١٠٣ : ٣١٨٥ - ٣١٩١ (١٩٨١) أو باستخدام طرق تخليقية أوتوماتيكية. وعلاوة على ذلك، يمكن بسهولة تحضير قطع DNA أكبر بطرق معروفة جيداً، مثلاً تخليق مجموعة من أوليجونيوكلوتيدات تحدد عدة قطع تعديلية من الجين، متبوعاً بربط الأوليجونيوكلوتيدات لبناء الجين المعدل الكامل.

ويمكن كذلك تعديل جزيئات الحمض النووي الشفري لهذا الاختراع بحيث يحتوي على علامة يمكن الكشف عنها لأغراض تشخيصية. وهناك العديد من هذه العلامات معروفة في المجال ويمكن استخدامها بسهولة مع الجزيئات الشفريّة في هذا الوصف. والعلامات المناسبة تشمل دون تحديد، بيوتين، نيوكليوتيدات مشعة وما شابه ذلك. ويمكن لذوي الخبرة في المجال بسهولة استخدام أي من هذه العلامات للحصول على بدائل مميز بعلامات، من بدائل جزيئات الحمض النووي لهذا الاختراع. ويمكن عمل تعديلات على التركيب الأساسي نفسه بحذف، إضافة أو تغيير الأحماض الأمينية الموجوة في تتابع البروتين أثناء الترجمة، بدون تدمير نشاط البروتين. وهذه الاستبدالات أو التغييرات الأخرى ينتج عنها بروتينات ذات تتابع حمض أميني تحمل شفرته حمض نووي يدخل ضمن مجال هذا الاختراع.

#### تحضير الببتيدات أو الخلايا المنتجة للببتيدات

يمكن تحضير ببتيدات الاختراع لعدة استخدامات، وتشمل دون تحديد، الاستخدام ككواشف صيدلية لعلاج أمراض يتوسط  $CRF_2R$  فيها. وسيوضح لذي الخبرة في المجال أنه بالنسبة لبعض تجسيمات الاختراع يفضل استخدام ببتيدات نقية، بينما في تجسيمات أخرى تفضل الخلايا المنتجة للببتيدات.

ونظراً لأن ببتيدات الصيغة (I) هي عديد ببتيدات قصيرة، سيوضح لذي الخبرة أنه يمكن تخليق ببتيدات هذا الاختراع بالتخليق المباشر، بدلاً من الاستنساخ، باستخدام طرق معروفة في المجال. أنظر؛ Bodanszky، Principles of Peptide Synthesis، Springer-Verlag، هيدلبرج (١٩٨٤)؛ ومثلاً عن طريق التخليق ذو الطور الصلب، انظر مثلاً؛ Merrifield، J. Am. Chem. Soc. ٨٥: ٢١٤٩-٥٤ (١٩٦٣)؛ Barany وزملاؤه، Int. J. Peptide Protein Res. ٣٠: ٧٣٩-٧٠٥ (١٩٨٧)؛ والبراءة الأمريكية رقم ٣٩٨، ٤٢٤، ٥. على سبيل المثال، يمكن تخليق الببتيدات إما بواسطة ABI (Applied Biosystem Inc.) جهاز تخليق اوتوماتيكي موديل ٤٣٣ أو جهاز تخليق متعدد المتفاعلات (الموديل Symplany™) من شركة PTI (Protein Technology Inc.). وكما هو الحال في الببتيدات المخلفة بواسطة جهاز تخليق ABI، يتم شراء كل المتفاعلات من ABI (باستثناء شراء بيريدين من

(Aldrich). ويتم شراء الأحماض الأمينية Fmoc من ABI (باستثناء شراء Fmoc-L-Ryr من Chem-Impek). ويتم شراء راتينجات أميد Rink من شركة NOVA للكيمواويات. وتستخدم كيمياء FastMoc ٠,١ مللي مول وقياسه ذات الاتحاد الواحد. ومنهج كيمياء Fmoc العام تجاه SPPS (التخليق الببتيدي ذو الطور الصلب) يشمل: (١) شطر مجموعات الحماية Fmoc بواسطة بيريدين؛ (٢) تنشيط مجموعة الكربوكسيل في الأحماض الأمينية؛ و(٣) اتحاد الأحماض الأمينية المنشطة مع الطرف الأميني لسلسلة الببتيد المتحددة بالراتنج لتكوين روابط ببتيد. ويتم تنشيط الأحماض الأمينية بواسطة سادس فلوروفوسفات ٢- (1H- بنزو ثالث أزل -١- يل) ١، ١، ٣، ٣- رابع مثيل يورونيوم (HBTU). ويذاب حمض اميني جاف ذو حماية في كارتريديج (١,٠ مللي مول) في محلول من HBTU، N، N - ثاني أيزوبروبيل اثيل امين (DIEA)، و١- هيدروكسي بنزو ثالث أزل (HOBt) في N، N - ثاني فورماميد (DMF) مع إضافة N- مثيل بيروليديون (NMP). ويتكون الحمض الأميني Fmoc المنشط في الحال تقريبا. ويتم نقل المحلول مباشرة إلى وعاء التفاعل. وتتم مراقبة خطوة إزالة حماية Fmoc والتحكم فيها بقياس التوصيل. ويتم بناء سلسلة الببتيد على راتنج أميد Rink، بما أن الأמיד ذو الطرف C- مطلوب ويتم غسل الناتج النهائي بغزارة بواسطة NMP وثاني كلوروميثان (DCM).

وبالنسبة للببتيدات المخلفة بجهاز التخليق المتعدد PTI، يتم شراء كل الأحماض الأمينية Fmoc من NovaBiochem (باستثناء شراء Fmoc-Pyr من Chem-Impek). وتستخدم مناهج تخليق Fmoc ٠,٠٥ مللي مول القياسية للتخليقات. تذاب الأحماض الأمينية Fmoc (٠,٤ مللي مول) في محلول من HBTU (٢٠٠ مللي مول)، N- مثيل مورفولين (NMM، ٠,٤ مل) و DMF مع إضافة NMP. ويتكون الحمض الأميني Fmoc المنشط على الفور ويتم نقل المحلول مباشرة لوعاء التفاعل. ويتم إجراء نزع حماية Fmoc مرتين. ويتم بناء سلسلة الببتيد على راتنج أميد Rink، بما أن الأמיד ذو الطرف C- مطلوب ويتم غسل الناتج النهائي بغزارة بواسطة NMP وثاني كلوروميثان (DCM).

وتتم إزالة حماية الببتيدات المخلفة حديثا. ويتم إخراج الراتينجات المحتوية على الببتيدات المخلفة من جهاز التخليق وتجفيفها بالهواء لمدة قصيرة. وباستخدام ١,٥ - ٢,٠ مل من كوكتيل الانشطار (المشتمل على ٩٥% من حمض ثالث فلورو خليك (TFA)، ٢,٥% من إيثانو ثاني ثيول، ٢,٥% من ثيو أنيسول، ٢,٥% من فينول (وزن / حجم، في الماء) لمدة ٤ ساعات في حرارة الغرفة، ويتم شطر الببتيدات من الراتينج وفي نفس الوقت تزال مجموعة الحماية في السلسلة الجاذبية (اورثو- ثلاثي - بيوتيل (OtBu)) بالنسبة إلى Asp، Glu، Tyr، Thr، و Ser؛ خامس مثل كرومان -٦- سلفونيل (Pmc) بالنسبة إلى Arg، ثلاثي - بيوتوكسي كربونيل (Boc) بالنسبة إلى Trp و Lys؛ ثريبتيل (Trt) بالنسبة إلى His، Asn و Gln) في ظروف إزالة الحماية. ويتم فصل محلول الانشطار من الراتينج بالترشيح. ثم يتم تخفيف ناتج الترشيح بواسطة ١٥ مل من الماء. ويتم إجراء الاستخلاص الإثيري ٦ مرات لتنظيف الناتج الببتيدي. وتتم جلفدة الببتيد وتخزينه في درجة -٢٠م قبل التفتية.

وتتم تنقية الببتيدات منزوعة الحماية وتمييزها. ويذاب مسحوق الببتيد في ١٥ ٥٠% من محلول حمض الخليك ويتم حقنه على عمود Vydac C-8 قطره ١ سم وطوله ٢٥ سم بحجم جزئي ٥ ميكرومتر، وحجم مسامي ٣٠٠ انجستروم للتنقية. ويستخدم نظام كروماتوجرافيا السائل عالية الأداء (HPLC) من Beckman System مع جهاز كشف بالأشعة فوق البنفسجية ثنائي الطول الموجي (٢٢٠ نانومتر و ٢٨٠ نانومتر). وتتم برمجة التدرج الخطي للاسيتونيتريل وإدخاله إلى العمود لفصل الناتج الببتيدي من المواد الأخرى. ويتم تجميع ناتج الترويق بجهاز تجزيئي من Pharmacia، وتعرض أجزاء الفصل المنفردة لكلا من HPLC التحليلية و MALDI-TOF MS (زمن التأين بالتحلل الليزري المساعد بواسطة مادة رئيسية للقياس الطيفي الكتلي الطائر) لتحديد الببتيدات والتأكد على هويتها ونقاؤها.

ويعتزم أيضا استخدام تقنية استنساخ DNA في تحضير الببتيدات، او الخلايا المنتجة لها. ومثل هذه الطرق معروفة في المجال. وطرق تحضير جزيئات rDNA معروفة في المجال، انظر مثلا: Sambrook وزملاؤه في

Molecular Cloning – A Laboratory Manual، مطابع Cold Spring Harbor Laboratory (١٩٨٩). ولانتاج ببتيدات الاختراع المستسخة، يتم تحضير ناقل وراثي انتاجي يشتمل على حمض نووي يحمل شفرة عديد الببتيد المطلوب تحت سيطرة واحد او اكثر من العناصر التنظيمية. ويمكن اشتقاق تتابع الأحماض الأمينية التي تحمل شفرة ببتيدات الاختراع من تتابعات الببتيدات المذكورة في الوصف او عناصر الحماية.

وبطرق معروفة في المجال، يمكن ربط جزئ الحمض النووي المفصول الذي يحمل شفرة الببتيد المطلوب في ناقل وراثي انتاجي مناسب. وأنظمة الناقل الوراثي - العائل التي يمكن استخدامها في هذا الاختراع تشمل دون تحديد: ميكروبات مثل البكتريا (مثلا: إي كولاي، ب سبتيليس) المحولة بواسطة نواقل DNA بكتريوفاج مستسخ، DNA بلازميد، او DNA كوزميد، تحتوي على تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل شفرة ببتيدات هذا الاختراع؛ خمائر (مثلا؛ سكارومييسيز، بيكيا) المحولة بنواقل خميرة مستسخة محتوية على تتابعات نيوكليوتيد تحمل شفرة ببتيدات الاختراع؛ أنظمة خلايا حشرية مصابة بنواقل فيروسية مستسخة (مثلا؛ باكيولوفيروس) محتوية على تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل على شفرة هذا الاختراع؛ أنظمة خلايا نباتية مصابة بنواقل فيروسية مستسخة (مثلا؛ الفيروس الحلزوني المتراكب، فيروس الطباقي المتراكب) او المحولة بنواقل بلازميد مستسخة (مثلا؛ بلازميد Ti) محتوية على تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل شفرة ببتيدات الاختراع؛ أو أنظمة خلايا ثديية (مثلا؛ COS، CHO، HEK293، NIH3T3) تحمل تركيبات انتاجية مستسخة محتوية على محفزات مشتقة من جينوم الخلايا الثديية (مثلا؛ محفز ميتالوثيونين) او من فيروسات ثديية (مثلا؛ ريتروفيروس LTR) والمحتوية أيضا على تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل شفرة ببتيدات الاختراع.

وفي الأنظمة البكتيرية، يمكن اختيار عدد من النواقل الانتاجية المفضلة بناء على الاستخدام المعتزم للببتيد المراد انتاجه. على سبيل المثال عندما يكون مطلوبا انتاج كمية كبيرة من هذا البروتين، تستخدم نواقل توجه انتاج مستويات عالية من النواتج البروتينية. ويستطيع ذو الخبرة في المجال تحضير هذه النواقل وتنقية

البروتينات بعدة طرق مختلفة تشمل طرق التنقية الانتقائية مثل أعمدة انتقائية لبروتين الالتحام أو أعمدة الجسم المضاد، وطرق التنقية الغير انتقائية.

وفي نظام الانتاج الحشري للبروتين، يستخدم الباكيلوفيروس AcNPV، كناقل لانتاج الجينات الغريبة في خلايا من . فروجي بدرا. وفي هذه الحالة يتم استنساخ تتابعات النيوكليوتيد التي تحمل شفرة ببيبتات الاختراع في مناطق غير اساسية من الفيروس ووضعها تحت سيطرة محفز AcNPV. ثم تستخدم الفيروسات المستنسخة لإصابة الخلايا التي بها يتم انتاج الجين وتتم تنقية البروتين بأحدى الطرق الكثيرة المعروفة لذوي الخبرة في المجال.

وفي خلايا العائل الثديية، يستخدم عدد من الأنظمة الانتاجية الفيروسية. واستخدام مثل هذه الانظمة الانتاجية تتطلب غالبا خلق إشارات بدء محددة في النواقل للترجمة الفعالة لتتابعات النيوكليوتيد بها. وهذا مهم تحديدا إذا كان جزء من تتابع النيوكليوتيد المستخدم لا يحتوي على إشارة بدء داخلية. ووضع إشارة البدء هذه، مع منطقة الشفرة من في تتابع النيوكليوتيد، وكذلك إضافة عناصر تحسين الوصف الجيني والترجمة الجينية وتنقية البروتين المستنسخ، يتم إجراؤها بوحدة من العديد من الطرق المعروفة في المجال. ومن المهم كذلك في خلايا العائل الثديية اختيار نوع خلية مناسب والذي يكون قادرا على التعديلات الضرورية بعد الترجمة للبروتين المستنسخ. وهذه التعديلات، مثل الانشطار، المعالجة الفوسفورية، المعالجة الجلايكوزيلية، المعالجة الاسيتيلية، الخ تتطلب اختيار خلية العائل المناسبة التي تحتوي على إنزيمات التعديل. وهذه الخلايا تشمل دون تحديد، CHO، HEK293، NIH3T3، COS، الخ. ويعرفها ذوو الخبرة في المجال.

وبالنسبة للانتاج العالي طويل المدى للبروتينات المستنسخة، يفضل الانتاج الثابت. على سبيل المثال، يمكن تصنيع خلايا تنتج ببيبتات الاختراع بشكل ثابت بواسطة الهندسة الوراثية. ويمكن لذي الخبرة في المجال باستخدام الطرق المعروفة مثل الازاحة الكهربائية، التطعيم بفوسفات الكالسيوم، او التطعيم بالجسم الدهني، تحضير خلايا تنتج ببيبتات الاختراع بشكل ثابت. وهذا يتم غالبا بتطعيم الخلايا باستخدام نواقل انتاجية تحتوي على عناصر التحكم الانتاجية المناسبة (مثلا؛ تتابعات

محفز، تتابعات محسن، تتابعات إنهاء الوصف الجيني، مواقع معالجة أدينوية متعددة، مواقع بدء الترجمة، الخ)، دليل انتقائي، والجين المطلوب. والدليل الانتقائي قد يوجد داخل الناقل نفسه على هيئة الجين المطلوب، او في ناقل منفصل، والذي يتم تطعيمه بشكل مصاحب مع الناقل المحتوي على التتابع الذي يحمل شفرة الببتيد. والدليل الانتقائي في الناقل الانتاجي قد يضيف مقاومة للانتقاء ويسمح للخلايا بالإدخال الثابت للناقل في كروموسوماتها وبأن تنمو لتقوم بتكوين مواقع يمكن بالتالي استنساخها وتوسيعها في خطوط خلوية. وكبدل، قد يسمح الناقل الانتاجي باختيار الخلية المنتجة للدليل الانتقائي باستخدام علامة فيزيائية للدليل، أي انتاج GFP (البروتين الومضي الأخضر) يسمح باختيار الخلايا المنتجة للدليل باستخدام تحليل FACS (فصل الخلية المنشطة ومضيا).

ويستطيع ذو الخبرة اختيار نوع خلية مناسب للتطعيم ليسمح باختيار الخلايا الذي يتم فيها إدخال التتابع المرغوب، بنجاح. على سبيل المثال، عندما يكون الدليل الانتقائي هو إنزيم ثايميدين كينيز، او هيوزانثين - جوانين فوسفورايبوزيل ترانسفيراز او أدنين فوسفورايبوزيل ترانسفيراز فيروس هيريس البسيط، فإن النوع الخلوي المناسب يكون هو خلايا tk، hgprt او aprt بالترتيب. أو يمكن استخدام خلايا عادية حيث يكون الدليل الانتقائي هو dhfr، gpt، neo او hygro والذي يضيف مقاومة ضد ميتوتريكسات، حمض ميكوفينوليك، G-418 أو هيجروميسين بالترتيب.

#### تحضير الاجسام المضادة

الاجسام المضادة التي تتعرف على واحدة أو اكثر من المحددات الانتيجينية لبيبتيدات الاختراع تدخل الأخرى في مجال الاختراع. وهذه الاجسام المضادة تشمل مثلا؛ اجسام مضادة متعددة النسخ، اجسام مضادة أحادية النسخة، اجسام مضادة مخلقة، اجسام مضادة بشرية، اجسام مضادة فردية السلسلة، قطع Fab، قطع  $F(ab')_2$ ، الجزيئات المنتجة باستخدام مكتبة انتاج Fab، اجسام مضادة بشرية (متعددة أو احادية النسخ) المنتجة في الفئران المحولة جينيا وقطع الارتباط بالمحدد الانتيجيني في أي مما سبق.

ويمكن استخدام أجسام مضادة متحدة مع طرق العلاج الجيني لتقييم مثلاً، إنتاج ببتيدات الاختراع إما في الخلايا أو مباشرة في أنسجة المريض التي تم فيها إدخال هذه الجينات.

وبالنسبة لإنتاج الأجسام المضادة، يمكن تطعيم عدة حيوانات عائلة بحقن ببتيدات هذا الاختراع، جسم مضاد للبيتيد، جسم مضاد مماثل للجسم المضاد للبيتيد، أو قطع مناعية منها، بطرق معروفة في المجال. ولتحضير الجسم المضاد النوع الذاتي يكون المحفز المناعي هو جسم مضاد للبيتيد أو جسم مضاد مماثل له. ويتم وصف إنتاج اجسام مضادة للنوع الذاتي مثلاً في البراءة الأمريكية رقم ٤,٦٩٩,٨٨٠. والحيوانات العائلة المناسبة تشمل دون تحديد، الأرانب، الفئران، الماعز، الأغنام والخيول. وطرق التطعيم معروفة في المجال. ويمكن تنقية الاجسام المضادة متعددة النسخ من مصل الحيوانات المطعمة، أو يمكن تحضير أجسام مضادة أحادية النسخ بالطرق المعروفة في المجال.

وهذه الطرق تشمل دون تحديد، طرق الورم الهجين المعروفة باسم Kohler و Mitsein، طرق ورم الخلية البائية الهجين البشري، وطريقة الورم الهجين من EBV. وقد تكون الاجسام المضادة أحادية النسخ من أي نوع من الجلوبيولين المناعي، ويشمل IgG، IgE، IgM، IgA، و IgD المحتوية إما على سلاسل كابا أو لامدا الخفيفة. وطرق إنتاج استخدام الاجسام المضادة المخلفة معروفة في المجال ويتم وصفها مثلاً في البراءات الأمريكية أرقام ٥,٨٠٧,٧١٥، ٤,٨١٦,٣٩٧، ٤,٨١٦,٥٦٧، ٥,٥٣٠,١٠١، ٥,٥٨٥,٠٨٩، ٥,٦٩٣,٧٦١، ٥,٦٩٣,٧٦٢، ٦,١٨٠,٣٧٠ و ٥,٨٢٤,٣٠٧.

### تحاليل تحديد انتقائية CRF<sub>2</sub>R

يمكن تحديد النشاط الدوائي وانتقائية ببتيدات الاختراع باستخدام طريقة اختبارية منشورة مثلاً، في طلب البراءة الأمريكية رقم ٠٩/٧٩٩٩٧٨. ونظراً لأن CRF<sub>1</sub>R و CRF<sub>2</sub>R هي بروتينات. متجانسة، فمن المتوقع أن نسبة معينة من محفزات CRF<sub>2</sub>R تعمل أيضاً كمحفزات CRF<sub>1</sub>R. وكما سبق الوصف، يحدث تنشيط CRF<sub>1</sub>R تنشيط المحور HPA بما أن زيادة إنتاج الكورتيكوستيرويد تؤدي الي

ضمور العضلات الهيكلية. وفي معظم الحالات التي فيها يكون مطلوباً زيادة حجم أو وظيفة العضلات، ليس من المفضل تنشيط المحور HPA. وعند اختيار ببتيد يفيد في علاج مرض يتوسط CRF<sub>2</sub>R فيه، والذي لا يرتبط باضطراب في نمو العضلات، يفضل أن يكون الببتيد انتقائياً تجاه CRF<sub>2</sub>R. ويفضل أن يظهر الببتيد انتقائية تجاه ٥ CRF<sub>2</sub>R ١٠ أضعاف تلك الخاصة تجاه CRF<sub>1</sub>R (أي، نشيط تجاه CRF<sub>2</sub>R بمقدار ١٠ أضعاف النشاط تجاه CRF<sub>1</sub>R)، والأفضل ١٠٠ ضعف والأفضل ١٠٠٠ ضعف. وكما أوضحت الدراسات المنشورة فائدة استخدام الكورتيكوستيرويد في علاج اضطرابات النمو العضلي، قد يكون من المفيد أن يحتفظ محفز CRF<sub>2</sub>R ببعض النشاط المحفز للمستقبل CRF<sub>1</sub>R عند استخدامه لعلاج اضطرابات النمو العضلي. ولذلك، لعلاج اضطرابات النمو العضلي، يفضل ببتيد ذو انتقائية أقل يقوم بتنشيط ١٠ CRF<sub>2</sub>R وكذلك CRF<sub>1</sub>R، علي مدي مماثل من التركيز، ويفضل أن يكون الببتيد انتقائياً بمقدار ١٠٠ ضعف تجاه CRF<sub>2</sub>R مقارنة بالمستقبل CRF<sub>1</sub>R، والأفضل ١٠ أضعاف، والأفضل غير انتقائي تجاه CRF<sub>2</sub>R مقارنة مع CRF<sub>1</sub>R (أي، نشاط المركب المرشح متماثل تجاه CRF<sub>2</sub>R و CRF<sub>1</sub>R). وأيضاً، وفي هذه الحالة، قد يفضل أن يكون الببتيد محفزاً كاملاً للمستقبل CRF<sub>2</sub>R وفي نفس الوقت يكون محفزاً جزئياً للمستقبل CRF<sub>1</sub>R. ولذلك يكون هذا الببتيد ذو حد أدنى للدرجة القصوي من ارتفاع الكورتيكوزول واحتمالية ضمور العضلات، بينما يمكن تحسن التأثير المضاد للضمور من خلال CRF<sub>2</sub>R بزيادة الجرعة، ويستطيع ذو الخبرة بسهولة تحديد ما إذا كان الببتيد محفزاً كاملاً أو جزئياً للمستقبل CRF<sub>1</sub>R أو CRF<sub>2</sub>R باستخدام طرق معروفة في المجال. ٢٠

ونظراً لأنه من المفضل التمييز بين الارتباط مع CRF<sub>2</sub>R ومع CRF<sub>1</sub>R، يمكن إجراء التحليل السابق باستخدام خلية أو غشاء خلوي تقوم بإنتاج CRF<sub>2</sub>R فقط أو يمكن إجراء التحاليل بواسطة مصدر CRF<sub>2</sub>R مستنسخ. ويمكن تعديل إنتاج الخلايا المنتجة لكلا الصورتين من CRFR باستخدام استنساخ متماثل لتنشيط أو تثبيط جين CRF<sub>1</sub>R. وكبديل، إذا كان مصدر CRFR يحتوي علي أكثر من نوع CRFR واحد، يجب استبعاد الإشارة الخلفية الناتجة عن المستقبل الغير مرغوب من الإشارة ٢٥

النتيجة في التحليل. ويمكن تحديد الاستجابة الخلفية بعدة طرق، تشمل التخلص من الإشارة من CRFR الغير مرغوب باستخدام مضادات إنتاج، أجسام مضادة أو مثبطات انتقائية. ومثبطات CRFR المعروفة تشمل دون تحديد، أنتالارمين (CRF<sub>1</sub>R) انتقائي)، أنتي سوفاجين -٣٠ (CRF<sub>2</sub>R) انتقائي) وأستريسين (غير انتقائي).

٥ ولتحديد ما إذا كان الببتيد ينشط CRF<sub>2</sub>R و/أو CRF<sub>1</sub>R، تعتمد التحاليل علي الخلايا، ومع هذا هناك تحاليل غير خلوية معروفة يمكنها التمييز بين ارتباط المحفز والمنشط كما سبق الوصف. والتحليل المعتمدة علي الخلايا تشتمل علي خطوات اتصال الخلايا المنتجة للمستقبل CRF<sub>1</sub>R أو CRF<sub>2</sub>R مع ببتيد الاختراع أو التحكم في وقياس تنشيط CRFR بقياس إنتاج أو نشاط مكونات مسارات انتقال إشارة CRFR. ١٠

وكما سبق الوصف في، يبدو أن مستقبلات CRFR تتحد عن طريق العديد من المسارات المختلفة وتشمل Gas، Gasq أو Gai بناءً علي نوع الخلايا. ويعتقد أن تنشيط CRFR بالمحفز يسمح للمستقبل باطلاق إشارة عن طريق اي من هذه المسارات، بشرط أن تتواجد مكونات المسار الضرورية في الخلية المحددة. ولذلك، تحليل الببتيد المحدد لهذا الاختراع بالنسبة لتنشيط CRFR، يمكن استخدام أي من المسارات انتقال الإشارة حتى لو كان نوع الخلية المناظر للعلاج، داخل الجسم الحي، يصل CRFR مع الضمور العضلي الهيكلي عن طريق مسار مختلف. وسيوضح لذي الخبرة في المجال أن التحليل يكون فعالاً في تحديد محفزات الببتيد المفيدة بصرف النظر عن المسار الذي تم به قياس تنشيط المستقبل. وتحاليل قياس تنشيط هذه المسارات الاشارية معروفة في المجال. ٢٠

علي سبيل المثال، بعد الاتصال مع ببتيد الاختراع، يمكن تحضير نواتج تحلل من الخلايا وتحليلها لحث cAMP. ويتم حث AMP، استجابة لتنشيط Gas. ونظراً لأن Gas يتم تنشيطه بواسطة مستقبلات أخرى خلاف CRFR ونظراً لأن الببتيد الاختباري قد يعطي تأثيره عن طريق CRFR أو بأية آلية أخرى، فإن هناك دراستي مقارنة هامتين في تحديد ما إذا كان الببتيد يزيد من مستويات cAMP في الخلايا المتصلة مع الببتيد ومستوي cAMP في الخلايا المتصلة مع مركب مقارنة (اي، مادة ٢٥

ناقلة يذوب فيها الببتيد). وإذا زاد الببتيد من مستويات cAMP مقارنة بمركب المقارنة فإن هذا يشير الي أن الببتيد يزيد cAMP بألية ما. تقارن الدراسة الأخرى مستويات cAMP لخلايا منتجة للمستقبل CRFR وخلايا مماثلة باستثناء أنه لا تنتج CRFR، حيث يتم علاج كلا النوعين من الخلايا بالببتيد. وإذا رفع الببتيد مستويات cAMP في الخلايا المنتجة للمستقبل CRFR مقارنة بالخلايا التي لا تنتج فإن هذا يشير الي أن الببتيد يرفع مستويات cAMP عن طريق CRFR.

وفي أحد الأمثلة، يتم قياس حث cAMP باستخدام تركيبات DNA محتوية علي عنصر cAMP استجابي مرتبط مع أي من عدة جينات مراسلة يمكن إدخالها في الخلايا المنتجة للمستقبلات CRFR. وهذه الجينات المراسلة تشمل دون تحديد، كلورامفينيكول أستيل ترانسفيريز (CAT)، ليوسيفريز، جلوكوبيورونيد سنثيز، هرمون النمو، بروتينات ومضية (مثلاً؛ GFP) أو فوسفاتيز قلوي. وبعد تعريض الخلايا للببتيد، يمكن حساب مستوي إنتاج الجين المرسل لتحديد قدرة الببتيد علي زيادة مستويات cAMP وبالتالي تحديد قدرة الببتيد علي تنشيط CRFR.

والخلايا المفيدة في هذا التحليل هي نفسها المستخدمة في تحليل ارتباط CRFR السابق وصفه، باستثناء أنه يفضل أن تكون الخلايا المستخدمة في تحاليل التنشيط منتجة لمستقبل وظيفي يعطي استجابة واضحة إحصائياً، تجاه CRF أو واحد أو أكثر من مماثلات CRF. وعلاوة علي استخدام الخلايا التي تنتج CRFR ذو طول كامل، يمكن تحضير خلايا تنتج CRFR يحتوي علي موقع الارتباط بالليجانند من المستقبل المتحد مع، أو المعدل فيزيائياً ليحتوي علي، عناصر مراسلة أو ليتفاعل مع بروتينات إشارية. علي سبيل المثال، يمكن أن يلتحم CRFR أو قطعة CRFR أصلي مع بروتين G- مما يؤدي الي تنشيط البروتين G- الملتحم عن ارتباط المحفز مع جزء CRFR من بروتين الالتحام، Siefert,R وزملاؤه في Trends. Pharmacol. Sci.، ٢٠ : ٣٨٣ - ٢٨٩ (١٩٩٩). ويفضل أن تمتلك الخلايا كذلك عدد من الخصائص طبقاً للوصف، لتعظيم الاستجابة التحضيرية بواسطة CRF أو مماثل CRF، مثلاً، للكشف عن الحث القوي للجين المرسل CRE، (أ) مستوي طبيعي منخفض من cAMP؛ (ب) بروتينات G قادرة علي التفاعل مع

CRFR؛ (ج) مستوي عالي من أدينيليل سيكليز؛ (د) مستوي عالي من بروتين كينيز - A؛ (هـ) مستوي منخفض من فوسفو ثاني استريز؛ و (و) مستوي عالي من بروتين ربط عنصر استجابة cAMP. ولزيادة الاستجابة تجاه CRF أو مماثل CRF، يمكن تحضير خلايا عائل تنتج كمية أكبر من العوامل المفضلة أو كمية أقل من العوامل الغير مفضلة. وعلاوة علي ذلك، يمكن التخلص من المسارات البديلة لحث CRE المرسل، لتقليل المستويات القاعدية.

#### تحاليل لتقييم النشاط الدوائي:

يمكن تحديد النشاط الدوائي لبيبتيدات الاختراع باستخدام الطرق الاختبارية المنشورة، مثلًا نماذج الضمور أو التضخم العضلي الهيكلي تشمل كلا من نماذج مزارع خلوية معملية ونماذج حيوانية حية للضمور العضلي.

والنماذج المعملية للضمور العضلي الهيكلي معروفة في المجال. ويتم وصفها مثلًا في Vandeburgh H.H. In Vitro ٢٤ : ٦٠٩ - ٦١٩ (١٩٨٨)، Vandeburgh H.H. وزملاؤه، J. Biomechanics، ٢٤ الملحق ١ : ٩١ - ٩٩ (١٩٩١)، Vandeburgh H.H. وزملاؤه، In Vitro. Cell. Dev. Biol. ٢٤ (٣) : ١٦٦ - ١٧٤ (١٩٨٨)، Chromiak J.A. وزملاؤه، In Vitro. Cell. Dev. Biol. Anim ٣٤ (٩) : ٦٩٤ - ٧٠٣ (١٩٩٨)، Shansky J. وزملاؤه، In Vitro. Cell. Dev. Biol. Anim ٣٣ (٩) : ٦٥٩ - ٦٦١ (١٩٩٧)، Perrone C.E. وزملاؤه، J. Biol. Chem. ٢٧٠ (٥) : ٢٠٩٩ - ٢١٠٦ (١٩٩٥)، Chomiak J.A. و Vandeburgh H.H.، J. Cell. Physiol. ١٥٩ (٣) : ٤٠٧ - ٤١٤ (١٩٩٤)، و Vandeburgh H.H. و Kalisch P.، In Vitro. Cell. Dev. Biol. ٢٥ (٧) : ٦٠٧ - ٦١٦ (١٩٨٩)،

وهناك عدة نماذج حيوانية للضمور الهيكلي معروفة في المجال، مثل تلك الموصوفة في المراجع التالية: Herbison G.J. وزملاؤه، Arch. Phys. Med, Rehabil. ٦٠ : ٤٠١ - ٤٠٤ (١٩٧٩)، Appell H-J. Sports Medicine ١٠ : ٤٢ - ٥٨ (١٩٩٠)، Hasselgren P-O، و Fischer J.E.، World J. Surg. ٢٢ : ٢٠٣ - ٢٠٨ (١٩٩٨)، Agbenyega

- 10 - E.T. و Wareham A.C. ، Comp. Biochem. Physiol. ، 1102 : 141 - 145 (1992) ، Booth F.W. و Thomason D.B. ، J. Appl. Physiol. ، 68 : 1 - 12 (1990) ، Fitts R.H. وزملاؤه ، J. Appl. Physiol. ، 60 : 1946 - 1953 (1986) ، Bramanti P. وزملاؤه ، Int. J. Anat. Embryol. ، 103 : 45 - 64 (1998) ، Cartee G.D. ، J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. ، 50 : 137 - 141 (1995) ، Cork L.C. وزملاؤه ، Prog. Clin. Biol. Res. ، 229 : 241 - 269 (1978) ، Booth F.W. و Gollnick P.D. ، Med. Sci. Sports Exerc. ، 10 : 415 - 420 (1983) ، Bloomfield S.A. ، Med. Sci. Sports Exerc. ، 29 : 197 - 206 (1997) . والحيوانات المفضلة لهذه النماذج هي الجرذان والفئران. وهذه النماذج تشمل مثلاً، نماذج الضمور نتيجة عدم الاستخدام مثل الوضع في قوالب جبسيته أو خلفه من وسائل منع الحركة للأطراف، تعليق الطرف الخلفي، منع الحركة الكلية للحيوان بالكامل، وحالات خفض الجاذبية. ونماذج الضمور نتيجة تلف الأعصاب تشمل مثلاً، سحق العصب، إزالة أجزاء من الأعصاب والذي يمنع التغذية العصبية عن عضلات محددة، وصول السموم الي الأعصاب وإصابة الأعصاب بعدوي فيروسية أو بكتيرية أو عدوي بعوامل حقيقة النواة. ونماذج الضمور نتيجة إعطاء الجلوكوكورتيكويد تشمل إعطاء جرعات محفزة للضمور من جلوكوكورتيكويد من مصدر خارجي للحيوانات، وتحفيز إنتاج الكورتيكوستيرويد من داخل الجسم، مثلاً بإعطاء هرمونات تنشيط المحور HPA. ونماذج الضمور نتيجة التقيح الجرثومي تشمل مثلاً، التعطيم بميكروبات جرثومية مثل البكتريا، معالجة الحيوان بمركبات منشطة للمناعة مثل مستخلص جدار الخلية البكتيرية أو سم داخلي، وتقب جدار الأمعاء. ونماذج الضمور نتيجة الهزال المرضي تشمل مثلاً، تطعيم الحيوان بخلايا مسرطنة ذات إمكانية إحداث هزال، إصابة الحيوان بعوامل معدية (مثل الفيروسات التي تسبب AIDS) والتي تتسبب في هزال مرضي ومعالجة الحيوان بهرمونات أو سيتوكاينات مثل CNTF، TNF، IL-6، IL-1، الخ. والتي تحفز حدوث الهزال المرضي. ونماذج الضمور نتيجة هبوط وظائف القلب تشمل المتلاعب بالحيوان ليحدث إصابة بهبوط قلبي مصحوب بضمور عضلي. ونماذج

الضمور الناتج عن الضمور العصبي تشمل نماذج المناعة الذاتية مثل تلك الناتجة عن تطعيم الحيوان بمكونات عصبية. ونماذج اضطراب النمو العضلي تشمل نماذج ضمور عضلي طبيعية أو مستحثة جينياً بفعل الإنسان مثل طفره في جين دستروفين والتي تحدث في فئران Mdx.

٥ والنماذج الحيوانية للتضخم العضلي تشمل مثلاً، نماذج زيادة استخدام عضلات الأطراف نتيجة منع حركة الطرف المقابل، إعادة الوزن بعد حدوث ضمور عضلي نتيجة عدم الاستخدام، إعادة استخدام عضلة ضامرة نتيجة التلف المؤقت للتغذية العصبية، زيادة استخدام عضلات مختارة نتيجة تثبيط عضلات معززة لها (مثلاً، تضخم تعويضي)، زيادة استخدام العضلة نتيجة زيادة الحمل علي العضلة والتضخم الناتج عن إزالة الجلوكوكورتيكويد بعد الضمور الناتج عن الجلوكوكورتيكويد. ونماذج الضمور المفضلة تشمل نموذج الضمور نتيجة قطع عصب النسبي، نموذج الضمور الناتج عن الجلوكوكورتيكويد، ونموذج الضمور نتيجة عدم الاستخدام لوضع الطرف في قالب من الجبس والموصوفة فيما يلي بالتفصيل.

١٠ ونموذج الضمور نتيجة قطع عصب النسبي يشمل تخدير الحيوان ثم الإزالة الجراحية لقطعة قصيرة إما من العصب النسبي الأيمن أو الأيسر، مثلاً، في الفئران يتم فصل عصب النسبي تقريباً عند نصف المسافة بطول عظمة الفخذ وتتم إزالة قطعة طولها ٣ - ٥ مم. وهذا يقطع التغذية العصبية لعضلات الجزء السفلي للطرف الخلفي مما ينتج عنه ضمور في هذه العضلات. وتظل التغذية العصبية للعضلة الفخذية ثنائية الرؤوس سليمة لتعطي حركة كافية للركبة. لتعطي حركة طبيعية. وفي الحيوانات الغير معالجة، يقل حجم العضلات المحروقة من التغذية العصبية بنسبة ٣٠ - ٥٠% بعد ١٠ أيام من قطع العصب. وبعد قطع العصب، يتم إعطاء ببتيدات اختبارية مثلاً، بالحقن أو بالتشريب المستمر مثلاً عن طريق زرع مضخة أوسموزية (مثلاً: Alzet، بالوالتو، كاليفورنيا)، لتحديد تأثيرها علي الضمور العضلي الهيكلي نتيجة قطع التغذية العصبية. وعند أوقات مختلفة بعد قطع العصب، يتم تخدير الحيوانات وفصل عضلات الطرف السفلي بسرعة من كلاً من الأطراف مقطوعة التغذية العصبية والأطراف السليمة، وتنظيفها من الأوتار والنسيج الضام، ثم وزنها. ويتم تقييم مدي الضمور في

العضلات المصابة، مثلاً بقياس الكتلة العضلية، مساحة القطاع العرضي للعضلة، مساحة القطاع العرضي للليفة العضلية او محتوى البروتين الانقباضي.

ونموذج الضمور الناتج الجلوكوكورتيكويد يشمل إعطاء الجلوكوكورتيكويد لحيوان اختباري مثلاً ١,٢ مجم / كجم / يوم من دكساميثازون في مياه الشرب. وفي الحيوانات الغير معالجة، ينخفض الحجم العضلي بنسبة ٣٠ - ٥٠% بعد ١٠ أيام من إعطاء دكساميثازون. ويتم إعطاء ببيتيدات الاختبار مع أو بعد إعطاء الجلوكوكورتيكويد مثلاً، بالحقن أو بالتشريب المستمر لتحديد تأثيرها علي الضمور العضلي الهيكلي الناتج عن الجلوكوكورتيكويد. وعند أوقات مختلفة بعد إعطاء الجلوكوكورتيكويد، يتم تقييم مدي الضمور في العضلات المصابة كما سبق الوصف في نموذج قطع الأعصاب. ١٠

ويتضمن نموذج الضمور الناتج عن عدم الاستخدام نتيجة وضع القدم في قالب من الجبس، وضع قالب جبسي علي إحدي الأطراف الخلفية للحيوان من الركبة وحتى القدم. وينخفض حجم العضلة بنسبة ٢٠ - ٤٠% بعد ١٠ أيام من الوضع في القالب. وبعد ذلك، يتم إعطاء ببيتيدات الاختبار بالحقن أو بالتشريب المستمر عن طريق زرع مضخة أوسموزية مصغرة (مثلاً، Alzet، بالتوالأتو، كاليفورنيا) لتحديد تأثيرها علي ضمور الساق. وعند أوقات مختلفة بعد وضع الساق في القالب، يتم تقييم مدي الضمور في العضلات المصابة كما سبق الوصف. ١٥

ويمكن توضيح النشاط العظمي لبيتيدات الاختراع باستخدام تحليل مصمم لاختبار قدرة مركبات الاختبار علي زيادة حجم، كتلة أو كثافة العظام. والمثال علي هذه التجارب هو تجربة الجرذان التي تم فيها استئصال المبايض. ٢٠

وفي تجربة الجرذان المستئصلة مبايضها، يتم استئصال المبايض عن جرذان عمرها ستة شهور، وبعد شهرين يتم إعطاؤها جرعة واحدة يومياً تحت الجلد من مركب الاختبار. وعند اكتمال الدراسة، يمكن قياس كتلة و/أو كثافة العظام بمقياس الامتصاص بأشعة - X ثنائي الطاقة (DXA) أو الطوبوغرافياً الكمبيوترية الكمية الطرفية (pQCT)، أو الطوبوغرافياً الكمبيوترية المصغرة (mCT). وكبديل، يمكن ٢٥

استخدام القياس النسيجي الشكلي الاستاتيكي أو الديناميكي لقياس الزيادة في حجم أو تكوين العظام.

#### التركيبات:

وأحد جوانب هذا الاختراع هي التركيبات والتي تشتمل علي: (أ) كمية آمنة وفعالة من ببتيد هذا الاختراع؛ و (ب) مادة حاملة مقبولة صيدليا. وتستخدم طرق التكوين الصيدلانية القياسية، مثل تلك الموصوفة في Remington's Pharmaceuticoil Sciences، شركة MacK للنشر، إيستون بنسلفانيا، الإصدار الأخير.

و"كمية آمنة وفعالة" تعني كمية من ببتيد الاختراع كافية للحث بشكل واضح علي التعديل الإيجابي في الحالة المعالجة، ولكنها منخفضة بشكل يكفي لتفادي الآثار الجانبية الخطيرة (مثل السمنة، التهيج، أو استجابة الحساسية) في الحيوان، ويفضل الثدييات، والأفضل الإنسان المحتاج لها، مصحوبة بنسبة فائدة / مخاطرة مقبولة عند استخدامها بطريقة الاختراع. من الواضح أن "الكمية الآمنة والفعالة" المحددة تختلف تبعاً لعدة عوامل مثل الحالة المحددة التي يتم علاجها، حالة المريض الجسمانية، مدة العلاج، طبيعة العلاج المصاحب (إن وجد)، صورة الجرعة المستخدمة، المادة الحاملة المستخدمة، قابلية ذوبان الببتيد فيها، ونظام الجرعة المطلوب للتركيبية. وقد يستخدم ذو الخبرة في المجال التعليمات التالية لتحديد "كمية آمنة وفعالة" طبقاً لهذا الاختراع. Spilker B، "Giude to Cliniol Studies & Developing Protocols"، Raven Press Books, Ltd، نيويورك، ١٩٨٤، صفحات ٧ - ١٣، ٥٤ - ٦٠؛ Spilker B، "Guide to Clinical Trials"، Raven Press, Ltd، نيويورك، ١٩٩١، صفحات ٩٣ - ١٠١، R. Stitzel و Craig C. المحررون "Modern Pharmaology"، الإصدار الثاني، Little, Brown & Co، بوسطن، ١٩٨٦، صفحات ١٢٧ - ٣٣، T. Speight، "Avery,s Drug Treatment : Principles and Practice of Clinicol "، Williams & Wilkins، بالتيمور، ١٩٨٧، صفحات ٥٠ - ٥٦، R. Tallarida، R. Raffa و

Springer – ،"Principles in Generol Pharmacology" ،P. Me Gonigle

Verlag، نيويورك، ١٩٨٨، صفحات ١٨ - ٢٠.

وعلاوة علي ذلك ببتيد الاختراع، تحتوي تركيبات الاختراع علي مادة حاملة مقبولة صيدلياً. وعبارة "مادة حاملة مقبولة صيدلياً" في هذا الوصف، تعني واحدة أو أكثر من مواد التخفيف، الحشو أو مواد التغليف الصلبة أو السائلة المتوافقة والتي تتناسب الإعطاء لحيوان ويفضل الثدييات، والأفضل الإنسان. وعبارة "متوافقة" في هذا الوصف، تعني أن تكون مكونات التركيبة قادرة علي الامتزاج مع ببتيد الاختراع، ومع بعضها البعض، بطريقة لا يكون هناك تداخل يقلل بشكل واضح من الفعالية الصيدلية للتركيبة في ظروف الاستخدام العادية. وبالطبع يجب أن تكون المواد الحاملة المقبولة صيدلياً ذات نقاء عالي وسمية منخفضة بشكل كافي يجعلها مناسبة لإعطائها للحيوانات، ويفضل الثدييات، والأفضل الإنسان المراد علاجه.

وبعض أمثلة المواد التي يمكن ان تعمل كمواد حاملة مقبولة صيدلياً او مكوناتها هي: السكريات، مثل اللاكتوز، الجلوكوز والسكروز، النشويات، مثل نشا الذرة ونشا البطاطس، السليولوز ومشتقاته مثل كربوكسي مثيل سليولوز الصوديوم، إيثيل سليولوز، ومثيل سليولوز، مسحوق صمغ الكثيراء، المالت، الجيلاتين، التالك، عوامل التشحيم الصلبة، مثل حمض ستياريك وستيرات الماغنسيوم، كبريتات الكالسيوم، زيوت نباتية، مثل زيت الفول السوداني، زيت بذرة القطن، زيت السمسم، زيت الزيتون، زيت الذرة وزيت بذور الكاكاو، بوليولات مثل بروبيلين جلايكول، جليسرين، سوربيتول، مانيتول، وعديد إيثيلين جلايكول، حمض ألجينيك، عوامل استحلاب، مثل Tweens®، عوامل مبللة مثل لوريل كبريتات الصوديوم، عوامل تلوين، عوامل مكسبة للنكهة، عوامل تكوين أقراص، مثبتات، مضادات أكسدة، مواد حافظة، ماء خالي من الحمية، محلول ملح متوازن، ومحاليل منظم فوسفاتي.

ويتم اختيار المادة الحاملة المقبولة صيدلياً المستخدم مع مركب الاختراع أساساً تبعاً للبتيد الذي يتم إعطاؤه. وإذا تم حقن ببتيد الاختراع، فإن المادة الحاملة المقبولة صيدلياً المفضلة هي محلول ملح فسيولوجي معقم، مع عامل تعليق غروي متوافق الدم، حيث تم تعديل الأس الهيدروجيني له الي ٧,٤.

وبالتحديد، المواد الحاملة المقبولة صيدلياً للإعطاء الجهازي تشمل السكريات،  
النشويات، السليولوز ومشتقاته، المالت، الجيلاتين، التالك، كبريتات الكالسيوم، الزيوت  
النباتية، الزيوت التخليقية، بوليولات، حمض ألجنيك، محاليل منظم فوسفاتي، عوامل  
استحلاب، محلول ملح متوازن، وماء خالي من الحمية. والمواد الحاملة المفضلة  
للإعطاء بالحقن تشمل بروبيلين جلايكول، أوليات إثيل، بيروليدون، إيثانول، وزيت  
السهم. ويفضل أن تمثل المادة الحاملة المقبولة صيدلياً، في تركيبات الحقن، علي  
الأقل حوالي ٩٠% من وزن التركيبة الكلي.

ويفضل توفير تركيبات هذا الاختراع في صورة وحدة جرعات. و"صورة  
وحدة جرعة" في هذا الوصف تعني تركيبة الاختراع المحتوية علي كمية من بيتيد  
الصيغة (I) المناسب للإعطاء للحيوانات وتفضل الثدييات، والأفضل الإنسان، في  
جرعة واحدة، طبقاً للممارسات الصيدلانية الجيدة. ويفضل أن تحتوي هذه التركيبات  
علي ٠,١ مجم الي حوالي ١٠٠٠ مجم ويفضل ٠,٥ - ٥٠٠، والأفضل ١ - ٣٠ مجم  
من بيتيد الصيغة (I).

وقد تكون تركيبات هذا الاختراع موجودة في أي من عدة صور، مناسبة،  
مثلاً، للإعطاء بالفم، شرجياً، موضعياً، في الأنف، في العين أو بالحقن. وبناءً علي  
الطريقة المحددة للإعطاء المطلوبة، يمكن استخدام عدة مواد حاملة مقبولة صيدلياً  
معروفة في المجال. وهذه تشمل مواد حشو صلبة أو سائلة، عوامل تخفيف، عوامل  
جذب مائي، عوامل منشطة للسطح، ومواد تغليف. ويمكن استخدام مواد اختيارية  
نشطة صيدلياً، والتي تتدخل بشكل واضح مع نشاط تحفيز CRF<sub>2</sub>R لبيتيدات الصيغة  
(I). وتكون كمية المادة الحاملة المستخدمة مع بيتيد الصيغة (I) كافية لتوفير كمية  
عملية من المادة المعطاه لكل وحدة جرعة من بيتيد الصيغة (I). والطرق والتركيبات  
الخاصة بتحضير صور جرعة مفيدة في طرق هذا الاختراع موصوفة في المراجع  
التالية: Modern Pharmaceutics، الفصل ٩ و ١٠ (Banker & Rhodes،  
المحررون، ١٩٧٩)، Lieberman وزملاؤه، Introeluction Forms : Tablets  
٢٥ to Pharmaceutcail Dossage الإصدار الثاني (١٩٧٦).

ويمكن استخدام صور جرعة فمية متنوعة وتشمل صور صلبة مثل الأقراص، الكبسولات، الحبيبات والمساحيق. وهذه الصور الفمية تشتمل علي كمية آمنة وفعالة، عادة ٥% علي الأقل، ويفضل من ٢٥ - ٥٠%، من البيبتيد ويمكن ضغط الأقراص، أو سحقها، تغليفها معويا، تغليفها بالسكريات، تغليفها بطبقة رقيقة أو ضغطها بشكل متعدد، وتحتوي علي عوامل تماسك، عوامل تشحيم، عوامل تخفيف، عوامل انتشار، عوامل ملونة، مكسبات نكهة، عوامل محسنة للتدفق وعوامل اذابة مناسبة. وصور الجرعة الفمية السائلة تشمل محاليل مائية، معلقات، مستحلبات، محاليل و/ أو معلقات يعاد تكوينها من حبيبات غير فوارة ومستحضرات فوارة يعاد تكوينها من حبيبات فوارة. وتحتوي علي مذيبات مناسبة، مواد حافظة، عوامل استحلاب، عوامل تعليق، عوامل تخفيف، عوامل تحلية، عوامل اذابة، عوامل ملونة ومكسبات نكهة.

والمواد الحاملة المقبولة صيدليا المناسبة لتحضير صور وحدة جرعات للاعطاء بالفم معروفة جيدا في المجال. وقد تشتمل الاقراص علي مواد اضافة تقليدية مقبولة صيدليا مثلا: عوامل تجفيف خاملة، مثل كربونات الكالسيوم، كربونات الصوديوم، مانيتول، لاكتوز وسيلوبولوز، عوامل تماسك مثل النشا، الجلاتين والسكروز، عوامل انتشار مثل النشا، حمض الجينيك وكروسكارميلوز، مواد تشحيم مثلا: ستيرات ماغنسيوم، حمض ستياريك والتالك والمزلاقات مثل ثاني اوكسيد السيليكون يمكن استخدامها لتحسين خصائص التدفق لخليط المسحوق. ويمكن اضافة عوامل ملونة مثل اصباغ FD& C لاضفاء المظهر. وتقيد عوامل التحلية ومكسبات النكهة مثل أسبارتام، سكارين، المنتول، النعناع، ونكهات الفواكهة كمواد اضافة في الاقراص المخصصة للمضغ. وقد تشتمل الكبسولات علي واحدة أو أكثر من عوامل التخفيف الصلبة الموضحة انفا. ويعتمد اختيار مكونات المادة الحاملة علي اعتبارات ثانوية مثل المذاق، التكلفة، والثبات التخزيني، والتي ليست ضرورية لاغراض هذا الاختراع، ويمكن لذوي الخبرة في المجال اجراؤها بسهولة. وبوجه عام، يشتمل التكوين علي البيبتيد، والمكونات الخاملة التي تسمح بالحماية ضد حمضية المعدة، واطلاق المادة الفعالة بيولوجيا في الامعاء.

ويمكن تعديل ببتيد الصيغة (I) كيميائياً بحيث يكون التوصيل الفمي للمشتق فعالاً. وبوجه عام، فإن التعديل الكيميائي المقصود هو اتصال شق واحد علي الأقل مع جزئ البروتين نفسه، حيث يسمح هذا الشق (أ) بتثبيت التحلل البروتيني؛ و (ب) الامتصاص في تيار الدم من المعدة أو الامعاء. ويفضل كذلك زيادة الثبات الكلي للبروتين وزيادة في زمن الدوران عبر الجسم. وأمثلة هذه الشقوق تتضمن: عديد اثيلين جلايكول، بوليمرات مصاحبة من اثيلين جلايكول وبروبيلين جلايكول، كربوكسي مثيل سيلولوز، دكستران، كحول عديد فينيل، عديد فينيل بيروليدون وعديد برولين، Newmark وزملاؤه، J. Appl. Biochem. ٤: ١٨٥-١٨٩ (١٩٨٢).  
٥  
١٠  
١، ٣، ٦- ثالث أوكسوكان. والمفضلة للاستخدام الصيدلي، كما سبقت الإشارة، هي شقوق عديد اثيلين جلايكول.

ومكان الاطلاق قد يكون المعدة، الامعاء الدقيقة (الاثني عشر، اللفائفي أو المعى الصائم)، او الامعاء الغليظة. وهناك، كما يعرف ذوي الخبرة في المجال، تكوينات متوفرة لا تنوب في المعدة ولكنها تطلق المادة الفعالة في الاثني عشر أو في مكان اخر من الامعاء. ويفضل ان يتفاعل بشكل مفضل التأثيرات الخطيرة لوسط المعدة، اما بحماية الببتيد (أو البديل منه) أو باطلاق المادة الفعالة بعد مستوي وسط المعدة مثلاً في الامعاء.

وللتأكد من المقاومة المعدية الكاملة، يفضل استخدام غلاف يكون غير نفاذ حتي اس هيدروجيني ٥,٠ علي الأقل. وأمثلة المكونات الخاملة الاكثر شيوعاً المستخدمة كاغلفة معدية هي ثالث ميليتات خلات سليولوز (CAT)، فثالات هيدروكسي بروبييل سليولوز (HPMCP)، HPMCP 50، HPMCP 55، فثالات خلات عديد فينيل (PVAP)، Aquateric، Eudragit L 30 D، فثالات خلات سليولوز (CAP)، Eudragit L، Eudragit S، والشيلاك. ويمكن استخدام هذه الاغلفة كطبقات مختلطة.

٢٥  
والتركيبات الفمية تشمل أيضاً محاليل سائلة، مستحلبات، معلقات، وما شابه ذلك. والمواد الحاملة المقبولة صيدلياً المناسبة لتحضير هذه التركيبات معروفة جيداً

- في المجال. والمكونات النموذجية للمواد الحاملة للشراب، والاكاسير، والمستحلبات والمعلقات تشمل ايثانول، جليسرول، بروبيلين جلايكول، عديد اثيلين جلايكول، سكروز سائل، سوربيتول والماء. وبالنسبة للمعلق، عوامل التعليق النموذجية تشمل مثيل سليولوز، كربوكسي مثيل سليولوز الصوديوم، Avicel® RC-591، صمغ الكثيراء والجينات الصوديوم، والعوامل المبللة النموذجية تشمل ليسيثين وعديد سوربات ٨٠، والمواد الحافظة النموذجية تشمل مثيل بارابين وبنزوات صوديوم. وقد تحتوي التركيبات الفمية السائلة كذلك علي واحد أو أكثر من مكونات مثل عوامل تحلية، عوامل مكسبة للنكهة وعوامل تلوين كما سبق الوصف.
- ٥ وقد تشتمل تركيبات هذا الاختراع اختياريًا علي عوامل فعالة أخرى. والامثلة الغير محددة لهذه العوامل الفعالة موضحة في البراءة الامريكية رقم ١٥٢١٠ / ٩٩.
- ١٠ والتركيبات الاخرى المفيدة للحصول علي توصيل جهازي لمركبات الاختراع تشمل صور جرعة تحت اللسان، لبوسات، في التجويف الفمي، في الانف وصور جرعة تنفسية. وتشتمل هذه التركيبات علي واحدة أو أكثر من مواد الحشو الذائبة مثل السكروز، سوربيتول ومانتيول، وعوامل تماسك مثل الصمغ العربي، السليولوز البلوري الدقيق، كربوكسي مثيل سليولوز وهيدروكسي بروبيل مثيل سليولوز. ويمكن كذلك استخدام المزلقات، عوامل التشحيم، عوامل التحلية، عوامل التلوين، مضادات الاكسدة ومكسبات النكهة الموصوفة سابقًا.
- ١٥ ويمكن كذلك إعطاء تركيبات الاختراع موضعياً للشخص مثلاً بوضعها مباشرة علي أو فردها علي جلد أو النسيج الطلائي للشخص، أو عبر الجلد عن طريق "لزقة". والمثال علي اللزقة الجلدية المناسبة موضح في طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٠١٠/٠٥٤١١٣. ومثل هذه التركيبات تشمل مثلاً، لوسيونات، كريمات، محاليل، جل ومواد صلبة. ويفضل أن تشتمل هذه التركيبات الموضعية علي كمية آمنة وفعالة، وغالباً ١،٠% علي الأقل ويفضل من ١ - ٥% من البيبتيد. ويفضل أن تظل المواد الحاملة المناسبة للاستخدام الموضعي موجودة علي سطح الجلد علي هيئة طبقة متصلة، وتقاوم الإزالة نتيجة العرق أو الغمر في الماء. وبوجه عام، تكون المادة الحاملة عضوية بطبيعتها وقادرة علي الانتشار أو الذوبان البيبتيد فيها. وقد تشتمل
- ٢٥

المادة الحاملة لمطفات، عوامل استحلاب، عوامل تكثيف، ومذيبات مقبولة صيدلياً وما شابه ذلك.

### طرق الإعطاء:

ويوفر هذا الاختراع كذلك طرق لعلاج أمراض يتوسط فيها  $CRF_2R$  في الإنسان أو الحيوانات الأخرى، بإعطاء كمية آمنة وفعالة من ببتيد هذا الاختراع لهذا الإنسان. وتفيد طرق الاختراع في منع أو علاج الأمراض المذكورة سابقاً.

ويمكن إعطاء تركيبات هذا الاختراع موضعياً أو جهازياً. والاستخدام الجهاز يشمل أي طريقة لإدخال ببتييد الصيغة (I) في أنسجة الجسم، مثلاً، في المفصل (وبخاصة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي)، في التجويف الدماغي، تحت أغشية المخ، في العضل، عبر الجلد، في الوريد، في التجويف البريتوني، تحت الجلد، في الأنف، عبر الرئة، تحت اللسان، شرجياً وبالفم.

وجرة الببتيد المحددة المعطاه، وكذلك مدة العلاج، وما إذا كان العلاج موضعياً أو جهازياً كلها تعتمد علي بعضها البعض. وتعتمد الجرعة ونظام العلاج كذلك علي عوامل مثل الببتيد المحدد المستخدم، سبب إعطاء العلاج، قدرة الببتيد علي الوصول الي أدني تركيزات مثبطة عند موقع النسيج المحتاج للعلاج، الحالة الجسمانية للشخص (مثلاً، الوزن)، طواعيته للعلاج، ووجود شدة أي آثار جانبية للعلاج.

ويمكن استخدام الإعطاء الموضعي لتوصيل الببتيد جهازياً، أو لعلاج الشخص موضعياً. وكميات الببتيد المستخدمة تعتمد علي عوامل مثل حساسية الجلد، نوع ومكان النسيج المراد علاجه، التركيبية والمادة الحاملة (إن وجدت)، الببتيد المحدد الذي يتم إعطاؤه، وكذلك المرض المحدد الذي يتم علاجه ومدى التأثيرات الجهازية (المميزة عن الموضعية) المرغوبة.

ويمكن توجيه ببتييدات هذا الاختراع الي مواقع محددة حيث يكون العلاج مطلوباً باستخدام ليجانندات توجيه. علي سبيل المثال، لتركيز ببتييد لعلاج اضطراب النمو العضلي، يتحد الببتيد مع جسم مضاد أو قطعة منه والتي تتفاعل مناعياً مع دليل عضلي هيكلية كما هو مفهوم بوجه عام في المجال. وقد يكون ليجاند التوجيه كذلك هو ليجاند مناسب للمستقبل الموجود علي العضلة الهيكلية. ويمكن استخدام أي ليجاند

توجيه يتفاعل بشكل محدد مع دليل النسيج المستهدف. وطرق اتخاذ مركب الاختراع مع ليجاند التوجيه معروفة تماماً في المجال ومماثلة لتلك الموضحة فيما يلي فيما يتعلق بالاتحاد مع المادة الحاملة.

- ويمكن إعطاء ببتيد الصيغة (I) عن طريق الإطلاق المحكم علي سبيل المثال، يمكن إعطاء الببتيد باستخدام التشريب الوريدي، زرع مضخة أو سموزية، لزقة جلدية، أجسام دهنية، حقن صور مختزنة تحت الجلد تحتوي علي مادة تتحلل بيولوجياً، أو أي طريقة إعطاء أخرى. وفي أحد التجسيمات يمكن استخدام مضخة من Langer وزملاؤه، المحررون، "Medicel Applications of Contoled Release"، Sefton، Boca Raton، CRC Pres. Fla.، (١٩٧٤)؛ Sefton، Buchwald وزملاؤه، CRC Crit Ref. Biomed Eng. ١٤ : ٢٠١ (١٩٨٧)، و Buchwald وزملاؤه، Suorgery ٨٨ : ٥٠٧ (١٩٨٠)، Saudek وزملاؤه، N. Engl. J. Med. ٣٢١ : ٥٧٤ (١٩٨٩). وفي تجسيم آخر، يمكن استخدام مواد بوليميرية. Langer (١٩٧٤)، السابق؛ Sefton، ١٩٨٧، السابق، Smolen وزملاؤه، المحررون، "Controlled Drug Bioaraulibility, Drug Product Design & Performance"، Wiley، نيويورك، (١٩٨٤)؛ Ranger وزملاؤه، J. Macromal. Sei. Rev. Macromal. Chem. ٢٣ : ٦١ (١٩٨٣)، أنظر كذلك Levy وزملاؤه، Science، ٢٢٨ : ١٩٠ (١٩٨٥)، During وزملاؤه، Ann. Neurd. ٢٥ : ٣٥١ (١٩٨٩)، Howard وزملاؤه، J. Neurosurg، ٧١ : ١٠٥ (١٩٨٩). وفي تجسيم آخر، يمكن وضع نظام إطلاق محكم في محيط النسيج المستهدف علاجياً وبالتالي يتطلب فقط جزء من الجرعة الجهازية. أنظر مثلاً، Goodson، في "Medical Application of Controlled Release"، العدد ٢، صفحات ١١٥ - ١٣٨ (١٩٨٤). وفي تجسيم آخر، يمكن استخدام نظام توصيل عقار معتمد علي بوليمر حيث فيه يتم توصيل العقار من أنظمة بوليميرية أو دهنية. وهذه الأنظمة تطلق العقار بثلاثة آليات: (١) الانتشار العقار من أو خلال النظام؛ (٢) تفاعل كيميائي أو إنزيمي يؤدي الي تكسير النظام، أو إنشطار العقار من النظام؛ و

(٣) التنشيط بمذيب، إما من خلال القوة الأوسموزية أو بإنتفاخ النظام. ويتم وصف الأنظمة المناسبة في ضوء المقالات التالية:

Robert و Langer "Drueg Delivery & Targeting" Nature: ٣٩٢ (الملحق): ٥ - ١٠ (١٩٩٦)؛ Kumar, Majeti N.V. and Nano J. Pharm. "Microporticles as Controlled Drug Delivery Devices" Pharm. Sci. ٣ (٢): ٢٣٤ - ٢٥٨ (٢٠٠٠)، Brannon - Peppas، "Palymers in Controlled Drug Delivery" Medical Plastics & Biochemicals (١٩٩٧) أنظر كذلك، Langer، ١٩٩٠، السابق، Treat وزملاؤه في "Liposomes in the Therapy of Infectians Disease and Concer" Lopez - Berestein و Fidler (المحررون)، Liss نيويورك، صفحات ٣٥٣ - ٣٦٥ (١٩٨٩)، Langer، Science، ٢٤٩: ١٥٢٧ - ١٥٣٣ (١٩٩٠).

والأنظمة المناسبة قد تشمل: نظام التوصيل العقاقيري

Atrigel<sup>TM</sup> من Atrix Labs؛ Depo Foam<sup>TM</sup> من Sky Pharma، هيدروجل معتمد علي عديد إيثيلين جلايكول من مؤسسة Infimed Therapeuties Inc.، أنظمة التوصيل العقاقيري المذيبة Re Gel<sup>TM</sup>، SQZGel الفموية، HySolv<sup>TM</sup> و ReSolv<sup>TM</sup> من Macro، Med، Pro Gelz<sup>TM</sup> من منتجات ProGelz؛ و ProLease<sup>TM</sup> للحقن من Alkermes.

وفي كل ما سبق، بالطبع، يمكن إعطاء ببتيدات الاختراع بمفردها أو في خليط، وقد تشمل التركيبات علي عقاقير أو مواد مسوغة إضافية جسماً يتطلب ذلك.

٢٠. العلاج الجيني:

يمكن استخدام النواقل الوراثة الإنتاجية لإدخال الأحماض النووية للاختراع في خلية ما كجزء من علاج جيني. وهذه النواقل بها بوجه عام مواقع تحديد تقليدية موجودة بالقرب من تتابع المحفز لتعمل علي إدخال تتابعات الحمض النووي. ويمكن تحضير حوامل وصف جيني تشمل علي منطقة بدء الوصف الجيني، الجين المستهدف أو قطعة منه، ومنطقة إنهاء الوصف الجيني. ويمكن إدخال حوامل الوصف الجيني في عدة نواقل وراثية، مثلاً، بلازميد، ريتروفيروس، لنطي فيروس، أدينو

فيروس وما شابه ذلك، حيث تكون النواقل قادرة علي البقاء بشكل مؤقت أو ثابت في الخلايا، عادة لمدة يوم واحدة علي الأقل، وعادة لمدة عدة أيام الي عدة أسابيع. ويمكن إدخال الأحماض النووية للاختراع في الأنسجة أو خلايا العائل بعدة طرق، وتشمل العدوي الفيروسية، الحقن الدقيق، أو التحام حويصلي. ويمكن كذلك استخدام الحقن الفائق السرعة للحقن العضلي، كما يصف Furth وزملاؤه، Anal. Biochem. ٢٠٥ : ٣٦٥ - ٣٦٨ (١٩٩٢). ويمكن تغليف DNA علي جزيئات ذهب دقيقة، وإعطائها في الجلد بجهاز قذف جزيئي، أو "بندقية جينية"، كما هو موضح في المراجع. أنظر مثلاً، Tang وزملاؤه، Nature ٣٥٦ : ١٥٢ - ١٥٤ (١٩٩٢)، حيث يتم تغليف المقذوفات الذهبية الدقيقة بواسطة DNA، ثم يتم قذفها في خلايا الجلد.

#### المجموعة المعملية:

ويشمل هذا الاختراع مجموعة معملية لمنع أو علاج مرض يتوسط فيه CRF<sub>2</sub>R تشتمل علي: (أ) ببنتيد الصيغة (I) في صورة وحدة جرعة، و (ب) تعليمات استخدام. وأن تشتمل هذه المجموعة المعملية علي عدد من وحدات الجرعة. وقد تشتمل هذه المجموعات المعملية علي كارت به الجرعات وترتيب استخدامها والمثال علي هذه المجموعة المعملية هو "العبوة الفقاعية". والعبوات الفقاعية معروفة تماماً في مجال صناعة العبوات وتستخدم علي نطاق واسع لتعبئة صور الجرعة الصيدلانية. وعند الرغبة، يمكن توفير وسيلة تذكير، علي سبيل المثال في صورة أرقام، حروف أو علامات أخرى أو بتقويم مطبوع والذي يحدد أيام العلاج التي يمكن إعطاء الجرعات فيها. ويتم وصف المثال علي المجموعة المعملية في البراءة الدولية ٠١/٤٥٦٣٦، وتدخل جداول العلاج ضمن نطاق ذوي الخبرة في المجال الدوائي. والأمثلة الغير محددة تشمل، مرة واحدة يومياً، أسبوعياً، مرتين أسبوعياً، شهرياً أو مرتين شهرياً.

## الأمثلة

### مثال - ١

السوفاجين وغيره من محفزات CRFR الغير انتقائية الأخرى لا تكون فعالة عادة في علاج أمراض يتوسط فيها CRF<sub>2</sub>R نظراً لأنها تقوم أيضاً بتنشيط CRF<sub>1</sub>R مما ينتج عنه آثار جانبية غير مرغوبة. ٥

ويوضح الجدول - ٢ دراسة مقارنة لارتباط CRF من قطع تتابع أصلية من يوروكورتين I البشري (hUcnI)، يوروكورتين II البشري (hUroII)، يوروكورتين III البشري (hUroIII)، عامل إطلاق الكورتيكو تروبين البشري (hCRF)، كورتيكوتروبين ماعزي (oCRF)، وسوفاجين (Svg) مميز بالتتابع رقم: ٢، ٤، ٦، ٨، ١٠، و ١١ بالترتيب. ١٠

### جدول - ٢

رقم التتابع	الببتيد	CRF <sub>2</sub> R (نانومول) EC <sub>50</sub> (Emax %)	CRF <sub>1</sub> R (نانومول) EC <sub>50</sub> (Emax %)
٢	hUcnI	٣,٥٢ (١٠٠)	٩,٠٠ (١٠٠)
٤	hUroII	٣,٦٤ (٩٨)	< ١٠٠ (٩)
٦	hUroIII	< ١٠٠ (٦٠)	< ١٠٠٠ (١٠,٢٥)
٨	hCRF	٤٩,٢٥ (١٠٠)	١٩,٩٥ (٨٧)
١٠	oCRF	< ١٠٠ (٣٣)	٢٧,٣٥ (٩٨)
١١	Svg	٦,٠٣ (٩٥)	١٧,٦٠ (١٠٠)

### مثال - ٢:

يوضح جدول - ٣ دراسة مقارنة لارتباط CRF في مختلف تجسيمات الاختراع.

جدول ٣-

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
١	٧٨٣ ٧٨٣ (٦٤)	٣١,٥٠ (١٠٠)
٣	١٠٠٠ (١٢)	١٢,١٣ (٨٨)
٥	١٠٠ (٩)	١٠٠ (١٢)
٧	١٠٠ (٤)	١٠٠ (١٩)
٩	١٠٠ (١٠)	١٠٠ (٣٤)
١٢	٩٢٨ (٧٣)	٩,٧٢ (٩١)

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
١٣	(٧٩) ٣,٨٨	(٦٩) ٩٧,٦٥
١٤	(٩٠) ٦,٣٣	(٩٢) ١٠٩,٠٠
١٥	(٩٧) ٦,٥٦	(٨٦) ٨٥,٣٠
١٦	(٨٦) ٧,٨٨	(٩٨) ١٣٦,٠٠
١٧	(٩٦) ١٠,٢٠	(٩٨) ٢٦٠,٥٠
١٨	(٩٧) ٥,٢٩	(١٠٠) ١٠٦,٠٠
١٩	(٧٥) ٧,٤٢	(٨٣) ٢٣٢,٥٠
٢٠	(٩٩) ٧,٨١	(٦٠) ٩٠٦,٠٠
٢١	(٩٦) ٨,٤٦	(٨٨) ٩٠٨,٠٠
٢٢	(١٠٠) ٨,٣٣	(٦٤) ١٠٠٠,٠٠
٢٣	(١٠٠) ١٠,٢٠	(٨٢) ١٠٠٠,٠٠
٢٤	(١٠٠) ٤٣,١٥	(١٨) ١٠٠٠ <
٢٥	(٨١,٩٠) ٨٠,٩٥	(٩٢,٣٥) ٦٧٧,٠٠
٢٦	(٨٦) ٩١,٧٥	(١٦) ١٠٠٠ <
٢٧	(٩٦) ١٠,٧٠	(١٠٠) ٣٢٥
٢٨	(١٥) ١٠٠	(٢) ١٠٠٠ <
٢٩	(١٠٠) ١٦,٠٠	(٧٩) ١٠٠٠ <
٣٠	(٨٥,٥٠) ١٨,٧٠	(١٠٠) ١٠٠,٤٥
٣١	(١٠٠) ٣٠,٧٥	(١٨) ١٠٠٠ <
٣٢	(٩٨) ٢٠,٢٥	(٩٤) ٦٠٦
٣٤	(٤٥) ١٠٠ <	(١١) ١٠٠٠ <
٣٥	(٨٨) ١٥,٥٥	(٧٤) ١٠٠٠ <
٣٦	(٧٣) ١٤,٧٥	(٣٣) ١٠٠٠ <
٣٧	(٥١) ١٠٠ <	(٥) ١٠٠٠ <
٣٨	(٩١) ٧١,٩٠	(١١) ١٠٠٠ <
٣٩	(٩٤) ٥٨,١٧	(٦٣) ١٠٠٠
٤٠	(٩٣) ٦,٩٥	(٩٩) ١٠٢,٥
٤١	(١٠٠) ١٨,٣٠	(٤٣) ١٠٠٠ <
٤٢	(٨٨) ١٠٠ <	(١٠) ١٠٠٠ <
٤٣	(٦٧) ١٠٠ <	(١٠) ١٠٠٠ <
٤٤	(٨٧) ١٩,١٥	(٦٤) ٩٤٣,٥٠

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٤٥	١٠٠ < (٤٤)	١٠٠٠ < (٧)
٤٦	١٠٠ < (١٠٠)	١٠٠٠ < (١٧)
٤٧	١٠٠ < (٦٦)	١٠٠٠ (١٢)
٤٨	١٠٠ (١٤)	١٠٠٠ (٢١)
٤٩	١٠٠ < (٣٧)	١٠٠٠ < (١٥)
٥٠	١٩,٠٤ (٩٤)	١٠٠٠ < (٤٢)
٥١	٢٠,٦٥ (١٠٠)	١٠٠٠ < (٤٨)
٥٢	١٠٠ < (١٠)	١٠٠٠ < (١٣)
٥٣	١٠٠ < (٩٥)	١٠٠٠ < (١٩)
٥٤	١٠٠ (١١)	١٠٠٠ (١٠)
٥٥	٧,٩٥ (٩٥)	١١,٦٠ (٩٢)
٥٦	٥٠,٣٥ (٨٧)	١٠٠ < (١٤)
٥٧	١٠٠ < (٤٦)	١٠٠ < (١٢)
٥٨	٧١,٦٠ (١٠٠)	١٠٠ < (١٦)
٥٩	١٠٠ < (٢٧)	١٠٠ < (١٠)
٦٠	١٠٠ < (٤٤)	١٠٠ < (٨)
٦١	١٠٠ < (٨٩)	١٠٠ < (١٢)
٦٣	٦٧,٣٥ (١٠٠)	٧٣,١٥ (٣٤)
٦٤	٦٣,٣٠ (٩٤)	٦٨,٩٠ (٥٧)
٦٥	٦٧,٩٠ (٦٤)	١٠٠ < (١٦)
٦٧	١٠,٠٢ (٥٠)	٤٤,١٧ (٩٦)
٦٨	٣٨,٥٥ (٧٤)	١٠٠ < (٣٣)
٦٩	٥,٨٥ (٨١)	٣٤,٥٠ (٨٨)
٧٠	١٨,٢٥ (٨٢)	١٠٠ < (٨)
٧١	٩٤,٨٠ (٥٦)	١٠٠ < (٦)
٧٢	١٠٠ < (٥٥)	١٠٠ < (٤)
٧٣	١٠٠ < (١١)	١٠٠ < (١١)
٧٤	٥٤,٩٧ (١٠٠)	١٠٠ < (٧)
٧٥	١٠٠ < (٥٢)	١٠٠ < (٥)
٧٦	٩١,٤٥ (٧٦)	١٠٠ < (٧)
٧٧	٤٣,٣٥ (١٠٠)	١٠٠ < (٥)

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٧٨	(٧٨) ٢٤,٦٥	(٦) ١٠٠ <
٧٩	(١٠٠) ٢٢,٣٠	(٨) ١٠٠ <
٨٠	(٨٨) ٦,٥٣	(٥٥) ١٠٠ <
٨١	(٧٣) ٤,٣٠	(٨١) ٦٠,٩٠
٨٢	(٩٠) ١٠,٨٧	(٨٥) ٩٦,٢٠
٨٣	(٨١) ١,٩١	(٩٦) ٥٢,١٧
٨٤	(١٠٠) ١,٧٧	(٩٩) ٨٢,٢٣
٨٥	(١٠٠) ٢,٣٤	(٨٤) ١١,٠٠
٨٦	(٨,١٠) ١٠٠	(٤,٦٠) ١٠٠
٨٧	(١٤,٦٥) ١٠٠	(٥,٣٠) ١٠٠
٨٨	(١٢,٦٠) ١٠٠	(١١,١٥) ١٠٠
٨٩	(١٢,٧٠) ١٠٠	
٩٠	(١٢,٢٥) ١٠٠	(٤,٠٠) ١٠٠
٩١	(٧,١٠) ١٠٠	(٤,٠٠) ١٠٠
٩٢	(١٥,٨٥) ١٠٠	(٤,٦٠) ١٠٠
٩٣	(٦,٤٠) ١٠٠	(٥,٠٠) ١٠٠
٩٤	(٦,١٥) ١٠٠	(٧,٣٠) ١٠٠
٩٥	(٨,٢٥) ١٠٠	(٥,٥٥) ١٠٠
٩٦	(١٢,٥٠) ١٠٠	(١٦,٣٠) ١٠٠
٩٧	(٧,٦٠) ١٠٠	(٤,٢٥) ١٠٠
٩٨	(٥,٥٠) ١٠٠	(٤,٠٠) ١٠٠
٩٩	(٤,٣٥) ١٠٠	(٤,٣٥) ١٠٠
١٠٠	(٩,٨٥) ١٠٠	(٦,٢٥) ١٠٠
١٠١	(٦,٩٥) ١٠٠	(٧,٣٥) ١٠٠
١٠٢	(١٣,٥٠) ١٠٠	(٧,٨٠) ١٠٠
١٠٣	(٤,٨٥) ١٠٠	(٥,٧٥) ١٠٠
١٠٤	٤,٥٠) ١٠٠	(١١,١٠) ١٠٠
١٠٥	(٩,١٥) ١٠٠	(٥,٢٠) ١٠٠
١٠٦	(٦,١٠) ١٠٠	(٤,٨٠) ١٠٠
١٠٧	(٨٧,٩٠) ١٢,١٣	(١٢,٤٠) ١٠٠٠
١٠٨	(٩٧) ٧٩,٠٠	(٣) ١٠٠ <

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
١٠٩	(٩١,٦٧) ١١,٨٣	(٦,٧٠) ١٠٠
١١٠	(١٠٠) ١٠,٩٦	(٩) ١٠٠ <
١١١	(٩٩) ١٠,٩٥	(٩) ١٠٠ <
١١٢	(١٠٠) ١٢,٣٠	(١٠) ١٠٠ <
١١٣	(٩٨) ١١,٣٠	(٤) ١٠٠ <
١١٤	(١٠٠) ٣,٤٢	(٦) ١٠٠ <
١١٥	(٩٨) ١٣,٦٠	(٧) ١٠٠ <
١١٦	(٢٦,٤٥) ١٠٠	(٤,٨٠) ١٠٠
١١٧	(٩٨,٨٥) ٩,٤١	(٧,٨٠) ١٠٠
١١٨	(١٠٠) ١٤,٦٠	(٥) ١٠٠ <
١١٩	(٩٥) ٣,٥٧	(٣) ١٠٠ <
١٢٠	(١٠٠) ٦٩,٩٠	(٧) ١٠٠
١٢١	(٩١) ٥,٦٧	(٣) ١٠٠ <
١٢٢	(٩٧) ٣,٣١	(١٠,٧) ١٠٠٠
١٢٣	(٩٣,٧٥) ٣,٤٩	(٩,٦٠) ١٠٠٠ <
١٢٤	(٩٤) ٣,٤٩	(٦) ١٠٠ <
١٢٥	(٩٩) ٤,٤٧	(٩) ١٠٠ <
١٢٦	(٩١) ١٣,٠٠	(٧) ١٠٠ <
١٢٧	(٩٤) ٧,٧٩	(٦) ١٠٠ <
١٢٨	(٩٨) ٢,٨٥	(٨) ١٠٠ <
١٢٩	(٩٢) ٣,٨٣	(١٢) ١٠٠ <
١٣٠	(٩٢) ٨,٥٧	(٩) ١٠٠ <
١٣١	(٩١) ٥,٢٥	(٨) ١٠٠ <
١٣٢	(٨٨) ٧,٥٣	(٨) ١٠٠ <
١٣٣	(٨٨) ١٢,٢٢	(٤) ١٠٠ <
١٣٤	(١٩) ١٠٠ <	(٧) ١٠٠ <
١٣٥	(٧٦) ١٠٠ <	(٦) ١٠٠ <
١٣٦	(٦٨) ٢٣,٤٠	(٨) ١٠٠ <
١٣٧	(١٠٠) ٣٦,٩٠	(٤) ١٠٠ <
١٣٨	(٤٦) ٥٩,٠٠	(٥) ١٠٠ <
١٣٩	(٦٠) ٤٢,٦٠	(٤) ١٠٠ <

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
١٤١	١٠٠ < (٢٩)	١٠٠ < (٧)
١٤٢	٩,٠٨ (٧٧,٠٠)	٤٣,٤٥ (٨٥,٣٥)
١٤٣	١١,٠٥ (٨٥,٥٠)	٢٣٢,٠٠ (١٠٠)
١٤٤	٩,١٦ (٨٥,٥٣)	٥٦٧ (١٠٠)
١٤٥	٧,٨٠ (٦٩,٠٠)	١٩٦,٥٠ (٩١,٣٠)
١٤٦	٨,٢٠ (٨٤,٥٠)	١٠٣ (١٠٠)
١٤٧	٦,٧٥ (٩٤,٠٠)	١٠١,٦٠ (٩٦,٠٠)
١٤٨	٩,٤٥ (٥١,٥٠)	٢٩٥,٠٠ (١٠٠)
١٤٩	٢٦,٢٠ (٩٥,٥٠)	١٠٠٠ (٤٠,٧٠)
١٥٠	٣٤,٦٥ (٧٠,٥٠)	١٠٠٠ (٥,٧٠)
١٥١	٣٦,٧٥ (٩٦,٠٠)	١٠٠٠ (١٩,٩٠)
١٥٢	١٠٠ < (١٩)	١٠٠ < (٤)
١٥٣	٩,٢٨ (٩٧)	١٠٠ < (٧)
١٥٤	١٠,٣٠ (١٠٠)	١٠٠ < (٧)
١٥٥	٢٠,٦٠ (٩٤)	٤٠,٦٥ (١٦)
١٥٦	٩,٢٩ (٧٩)	١٠٠ < (٦)
١٥٧	٤٢,٠٠ (٦٠,٦٥)	١٠٠ (٩١,٠٠)
١٥٨	٦,٣٧ (٨٩)	١٠٠ < (١٥)
١٥٩	٩٠,٧٧ (٦٢)	١٠٠ < (٩)
١٦٠	٩,١٥ (٨٧)	١٠٠ < (١٠)
١٦١	١٠٠ < (٨٨)	١٠٠ < (٧٧)
١٦٢	١٠٠ < (٧)	١٠٠ < (١١)
١٦٣	٤,٤٩ (٩٦)	١٠٠ < (١٣)
١٦٤	٢,٢٤ (٩٢)	١٠٠ < (٢٦)
١٦٥	١٠٠ < (٧٥)	١٠٠ < (١٩)
١٦٦	٣,٧ (٩٩)	٤٣٧,٥ (٩٥)
١٦٧	١٣,٠ (١٠٠)	١٠٠٠,٠ (١٥)
١٦٨	٤,٩ (٧٥)	١٠٠٠,٠ (٥٢)
١٦٩	١٧,٨ (٩٣)	٩٧٨,٠ (٢٦)
١٧٠	٧٥,٠ (٨٣)	١٠٠٠,٠ (٩)
١٧١	١٧,٦ (١٠٠)	٢٠٦,٠ (٩٩)

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
١٧٢	(١٠٠) ١٣,٥	(٦٨) ١٠٠٠,٠
١٧٣	(٦٥,٢٠) ١٠٠	(٦,٠٥) ١٠٠٠
١٧٤	(٩٧,٢) ٤,٤٢	(٢٩,١٠) ١٠٠٠,٠
١٧٥	(٩٢,١٥) ٥,٤٢	(٣٤,٨) ١٠٠٠,٠
١٧٦	(٩٠,٢٥) ١٢,٦٠	(٢٦,٩) ١٠٠٠,٠
١٧٧	(٩٧,٦٥) ٥,٦٣	(٦٩,٢) ٦١٣,٠
١٧٨	(٩٦,٤٥) ٥,١٧	(٥٥,٧٠) ١٠٠٠,٠
١٧٩	(٩٢,٥) ١٠,٢٢	(٧٨,٩٠) ٤٧٧,٠
١٨٠	(٩٥,٧) ٣,١٤	(٩٩,٣) ١٢٥,٠
١٨١	(٩٧,٧٥) ٥,٢٢	(١٠٠) ١٥٤,٠
١٨٢	(٩١,٤) ٧,٢١	(٨٩,٧) ٤٠٩,٠
١٨٣	(١٠٠) ٧,٩٣	(٥٧,٥) ٤١٥
١٨٤	(٩٦,٤٥) ٣,٧٢	(٧٧,٣٥) ٤٨٦,٠
١٨٥	(١٠٠) ٨,٩٨	(٩٥,٨) ٣٥٨,٥
١٨٦	(١٠٠) ٢٥,٠٥	(١٠٠) ٣٢٣
١٨٧	(١٠٠) ١٠,٣	(٧٢) ٣١,٦
١٨٨	(١٠٠) ١٤,٦	(٩٦) ١٦٢,٥
١٨٩	(٩٦) ٧,٠	(٥٧) ٦٢,٢
١٩٠	(٣١) ٣٩,٦٠	(٩) ١٠٠ <
١٩١	(١٠٠) ٨,٣	(٦٥) ٦٣,٧
١٩٢	(٩٧) ٦٦,٨	(٩٩) ٥٦٢,٠
١٩٣	(٩٧) ١٠,١	(٩٥) ٢٦٥,٥
١٩٤	(٩٦) ٥,٠	(٩٤) ١٠٦,٠
١٩٥	١٨,٨	(٩٣) ١٠٣,٠
١٩٦	(٩٧) ٢٧,٧	(٩٦) ٤٤٧,٠
١٩٧	(٩٤) ٤٨,١	
١٩٨	(١٠٠) ٢٩,٩	
١٩٩	(٩٢) ٨,٥	(٩٣) ٧٠٦,٥
٢٠٠	(١٠٠) ٨,٨	(٩٩) ١٨٨,٥
٢٠١	(١٠٠) ٥,٠	(٨٠) ٩٩,٦
٢٠٢	(٩٩) ٨,٧	(١٠٠) ٤٠٣,٥

رقم التتابع	$CRF_2REC_{50}$ (ناتومول) (E <sub>max</sub> %)	$CRF_1REC_{50}$ (ناتومول) (E <sub>max</sub> %)
٢٠٣	(٩٤) ٥,٢	(٨٦) ٧٦,٢
٢٠٤	(٩٣) ٣,٦	(٧٤) ٣٢,١
٢٠٥	(٩٣) ٢٥,٠	(٨٨) ١٢٦,٥
٢٠٦	(٩٧) ٣٠,٥	(٩٧) ٦٩٦,٥
٢٠٧	(٩٦) ٦١,٤	(٨٨) ٤٦٥,٥
٢٠٨	(٨٨) ٥,٦	(٨١) ٦٤,٩
٢٠٩	(٩٣) ٧,٤	(٨٠) ٢٦,٤
٢١٠	(٩٧) ١٠,٢	(٩٠) ٤٣,٥
٢١١	(١٠٠) ٥٩,٥	(٣٧) ٨٢٦,٠
٢١٢	(١٠٠) ٢١,٣	(١٠٠) ٤٤٥,٠
٢١٣	(٩٩) ٢٢,٣	(٧٦) ١٠٠٠,٠
٢١٤	(٦٠) ٧٤,٣٠	(٤) ١٠٠
٢١٥	(١٠٠) ٤,٠	(١٠٠) ١٨٧,٥
٢١٦	(٩٠) ٩,٩	(٩٨) ٤٩,٨
٢١٧	(٩٥) ٤,٧	(١٠٠) ٩٤,٧
٢١٨	(٩٦) ٤,٨	(١٠٠) ٩٨,٤
٢١٩	(٩٨) ٧,٨	(١٠٠) ٨٠,٩
٢٢٠	(٩٨) ٤,١	(٨١) ٦٣,٦
٢٢١	(١٠٠) ٨,٥	(١٠٠) ٢٣٦,٥
٢٢٢	(١٠٠) ٩,٤	(٩٥) ٣٨٤,٥
٢٢٣	(٩٢) ٣,٠	(٨١) ٤٨,١
٢٢٤	(١٠٠) ٢٦,٩	(٢٧) ١٠٠٠,٠
٢٢٥	(٨٩) ٤,٨	(٩٧) ٢١٩,٥
٢٢٦	(١٠٠) ٧,٦	(٩٥) ٣١٥,٠
٢٢٧	(٩٥) ٣٣,٦	(١٨) ٩١٨,٠
٢٢٨	(١٠٠) ٧,١	(١٠٠) ٢٧٥,٥
٢٢٩	(١٠٠) ١٠,٣	(١٠٠) ٢٩٨,٠
٢٣٠	(١٠٠) ٨,١	(١٠٠) ٢١٩,٠
٢٣١	(١٠٠) ٥,٩	(١٠٠) ٩٤,٠
٢٣٢	(١٠٠) ٤٥,٣	(٧) ١٠٠٠,٠
٢٣٣	(٩٥) ٤٦,١	(١١) ١٠٠٠

رقم التتابع	$CRF_2REC_{50}$ (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	$CRF_1REC_{50}$ (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٢٣٤	(١٠٠) ٢٠,٦	(٩٦) ٤٣٤,٣
٢٣٥	(١٠٠) ٢٥,٧	(٧٠) ٨٠٦,٥
٢٣٦	(٩٧) ٤٠,٤	(١٥) ١٠٠٠,٠
٢٣٧	(٩٣) ٢٢,٢	(١٨) ١٠٠٠,٠
٢٣٨	(١٠٠) ١٦,٧	(٨٨) ٧٥٣,٠
٢٣٩	(١٠٠) ١٣,٢	(٨٠) ٥٨٧,٠
٢٤٠	(١٠٠) ٢٢,٠	(٨٠) ٩١٥,٠
٢٤١	(٩٩) ١٢,٦	(٩٩) ٣٠٧,٥
٢٤٢	(٩٤) ٢٩,٠	(٩٩) ٣٥٨,٥
٢٤٣	(١٠٠) ١٦,٨	(٩٦) ٤٤٠,٥
٢٤٤	(٩٨) ٨,٨	(١٠٠) ٢٩٩,٥
٢٤٥	(٩٣) ٧,٥	(١٠٠) ٣٨١,٠
٢٤٦	(١٠٠) ٣٨,٨	(٣٣) ١٠٠٠,٠
٢٤٧	(١٠٠) ١٨,٨	(٣٤) ١٠٠٠,٠
٢٤٨	(٩٨) ١٩,٦	(٣٢) ١٠٠٠,٠
٢٤٩	(٩٢) ١٢,٢	(٥٠) ١٠٠٠,٠
٢٥٠	(١٠٠) ١٩,٧	(٩٩) ١٣٧,٥
٢٥١	(١٠٠) ١١,٨	(٨٠) ٩٢٦,٠
٢٥٢	(١٠٠) ٢٢,٣	(١٠٠) ٢٢٦,٥
٢٥٣	(٨٦) ٤١,٨	(٤٢) ١٠٠٠,٠
٢٥٤	(٣٦) ١٠٠,٠	(٦) ٧٠٨,٠
٢٥٥	(١٠٠) ٧,٠	(٨٤) ٣٣,٣
٢٥٦	(١٠٠) ١٢,٦	(١٠٠) ٢٥٣,٥
٢٥٧	(٧٢,٦٠) ١٠٠	(٨٣,٥٠) ٧٤٤,٥٠
٢٥٨	(٤٩,٣٠) ١٠٠	(٢٣,٦٥) ١٠٠٠
٢٥٩	(٦٤,٩٥) ١٠٠	(٨٣,٦٠) ٨١٩,٥٠
٢٦٠	(٨٩,٣٥) ١٠٠	(٨٩,٧٠) ٨٣٤,٠٠
٢٦١	(٩٥,٣٠) ١٠٠	(١٠٠) ٢٧٤
٢٦٢	(٩٢,٢٥) ١٠٠	(١٠٠) ٤٠٨
٢٦٣	(٩٣,٠٣) ٣٦,١٧	(٧١,٩٥) ٨٠٢,٥٠
٢٦٤	(٦٦,٣٠) ١٠٠,٠٠	(١٠٠) ٧٠٤,٥٠

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٢٦٥	(٢٣,٣٥) ١٠٠,٠٠	(٩,٣٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٦٦	(١٩,٣٥) ١٠٠,٠٠	(٤,٤٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٦٧	(٤٤,٢٠) ١٠٠,٠٠	(٢٢,٨٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٦٨	(٥٩,٠٥) ١٠٠,٠٠	(١٤,١٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٦٩	(٧٧,٣٠) ١٠٠,٠٠	(٤٤,٣٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٠	(١٩,٣٠) ١٠٠,٠٠	(٧,٨٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٧١	(٦٨,٩٥) ٤٨,١٠	(٨٠,٦٥) ٨١٥,٠٠
٢٧٢	(١٠٠,٠٠) ٢٣,٣٠	(٥١,١٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٣	(١٠٠,٠٠) ٣١,٣٠	(٥٩,٣٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٤	(١٠٠,٠٠) ١٣,٨٠	(٨٠,٩٠) ٥٠٨,٠٠
٢٧٥	(١٠٠,٠٠) ٤٦,٦٠	(٣٨,٣٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٦	(١٠٠,٠٠) ٢٢,١٠	(٧٥,٧٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٧	(١٠٠,٠٠) ٢٨,٢٠	(٣٩,٩٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٨	(١٠٠,٠٠) ١٩,٥٥	(٤٨,٧٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٧٩	(١٠٠,٠٠) ١٣,١٠	(٩٣,٠٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٠	(٨٢,٣٠) ١٠٠,٠٠	(١١,٨٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٨١	(٧٨,٨٠) ١٠٠,٠٠	(١٢,٢٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٢	(٦٠,٧٥) ٢٥,٨٠	(٢١,٧٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٣	(٧١,٩٥) ١٠,٥٥	(١٠٠,٠٠) ٦٣٥,٠٠
٢٨٤	(١٠٠,٠٠) ١٠٠,٠٠	(٢٧,٧٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٥	(٩٧,١٠) ١٣,٩٥	(١١,١٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٦	(٩٢,٤٥) ١٣,٥٠	(١٩,٢٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٧	(١٠٠,٠٠) ١١,٣١	(٥١,٧٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٨٨	(١٠٠,٠٠) ١٤,٧٠	(٣١,٦٥) ٨٣٨,٠٠
٢٨٩	(٩٧,٣٠) ٢١,١٦	(٦٩,٥٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٩٠	(١٠٠,٠٠) ١٠٠,٠٠	(٦,٤٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٩١	(٦٣,٧٥) ١٠٠,٠٠	(٤,٧٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٩٢	(٨٦,١٠) ١٠٠,٠٠	(٧,٠٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٩٣	(٨٧,٠٠) ٤٠,٣٠	(٩٥,٣٠) ٥٢٠,٥٠
٢٩٤	(١٠٠,٠٠) ١٠٠,٠٠	(١٣,٦٠) ١٠٠٠,٠٠

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (ناتومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (ناتومول) (E <sub>max</sub> %)
٢٩٥	(٦٧,٦٠) ٥٥,٠٥	(٥,٣٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٩٦	(٦٥) ٦,٦٦	(٤) ١٠٠
٢٩٧	(٨٨,٣٠) ١٠٠,٠٠	(٢٧,٢٥٠) ١٠٠٠,٠٠
٢٩٨	(٩٨,٨٥) ٨٢,٠٠	(٢٠,٠٥) ١٠٠٠,٠٠
٢٩٩	(٧١,٥٥) ٤٦,٤٠	(١٠,٢٠) ١٠٠٠,٠٠
٣٠٠	(١٠٠,٠٠) ١٧,١٠	(٧,٩٥) ١٠٠٠,٠٠
٣٠١	(٨٨,٤٠) ٥٠,٤٥	(٨٤,١٠) ٦٩٠,٠٠
٣٠٢	(١٠٠,٠٠) ٣٦,٢٠	(١٠٠,٠٠) ٣٦٦,٥٠
٣٠٣	(١٠٠,٠٠) ٢٧,٢٥	(١٠٠,٠٠) ٥٨١,٥٠
٣٠٤	(٩٢,٥٥) ١٩,٣٠	(١٠٠,٠٠) ١١٥,٥٠
٣٠٥	(٩٥,٢٠) ٣٥,٤٥	(٥٩,٥٥) ١٠٠٠,٠٠
٣٠٦	(١٠٠,٠٠) ٢٧,٥٥	(٩٧,٦٥) ٦٠٨,٠٠
٣٠٧	(٩٦,٥٥) ٥,٨٢	(٩٢,٦٥) ٧٨,٤٠
٣٠٨	(٧٢,٨٠) ٣,٣٠	(١٠٠,٠٠) ٦٣,٤٥
٣٠٩	(٩٩,٩٠) ٥,٥٥	(٩٦,٣٥) ١٠٧,٥٠
٣١٠	(٨٧,٥٥) ٨,٧٠	(٤٥,٣٠) ١٠٠٠,٠٠
٣١١	(١٠٠,٠٠) ١١,٦٥	(٢٩,٧٠) ١٠٠٠,٠٠
٣١٢	(٩٥,٠٠) ١٤,٠٥	(٦٢,٠٠) ٨٦٩,٥٠
٣١٣	(٩٥,٠٠) ١١,٠٥	(٨٧,١٠٠) ٧٠٤,٠٠
٣١٤	(٩٩,٧٥) ١٠,٣٥	(٨٢,٤٠) ٩٧٨,٥٠
٣١٥	(٨١,٧٠) ٩,٣٥	(١٠٠,٠٠) ٤٥٤,٥٠
٣١٦	(٩٤,٥٠) ١٠,١٥	(٩٢,٣٥) ٢٢١,٥٠
٣١٧	(٨٨,٣٥) ٩,٣٠	(١٠٠,٠٠) ١٨٧,٥٠
٣١٨	(٩٥,٤٠) ٩,٩٥	(٩٢,٨٥) ١٣٤,٥٠
٣١٩	(٩٥,٠٠) ٨,٥٠	(٨٨,٣٠) ١٠٦,٠٠
٣٢٠	(١٠٠,٠٠) ١٩,٠٥	(٦٨,٧٥) ٧١٨,٠٠
٣٢١	(٨٦,٨٠) ١٩,٥٥	(٣٣,٨٠) ١٠٠٠,٠٠
٣٢٢	(٩٦,٤٥) ٢٣,٠٥	(١٠,٦٥) ١٠٠٠,٠٠
٣٢٣	(١٠٠,٠٠) ١٩,٦٠	(٣٦,٩٠) ١٠٠٠,٠٠
٣٢٤	(١٠٠,٠٠) ١٧,٢٠	(٤٦,٦٠) ١٠٠٠,٠٠

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٣٢٥	(١٠٠) ١١,٦٧	١٠٠ (٥)
٣٢٦	(١٠٠,٠٠) ٣٣,٧٠	١٠٠٠,٠٠ (٣٠,١٠)
٣٢٧	(١٠٠,٠٠) ٢٨,٤٠	١٠٠٠,٠٠ (٣٦,٥٠)
٣٢٨	(٩٥,٧٠) ١١,٧٠	١٠٠٠,٠٠ (٣٠,٧٠)
٣٢٩	(٩٨,٣٠) ٥,١٥	١٠٠٠,٠٠ (٩٨,٤٠)
٣٣٠	(٩٣,٦٥) ٦,٠٠	١٠٠٠,٠٠ (٨٦,٨٠)
٣٣١	(١٠٠,٠٠) ٩,٨٥	١٠٠٠,٠٠ (٧٨,٦٥)
٣٣٢	(١٠٠,٠٠) ٩,٩٥	١٠٠٠,٠٠ (٤٣,٨٠)
٣٣٣	(٩٦,٩٠) ٩,٨٥	١٠٠٠,٠٠ (٤٣,٨٠)
٣٣٤	(٩٣,٥٥) ١٣,١٥	١٠٠٠,٠٠ (٨٢,٦٠)
٣٣٥	(٩٠,٩٥) ٢٨,٠٥	١٠٠٠,٠٠ (٤٩,٤٥)
٣٣٦	(١٠٠,٠٠) ١٧,٨٠	١٠٠٠,٠٠ (٥٩,٩٠)
٣٣٧	(٨٦,٦٥) ٢٣,٩٥	١٠٠٠,٠٠ (٤١,١٠)
٣٣٨	(٧٧,٥٥) ١٩,٣٠	١٠٠٠,٠٠ (٤١,١٠)
٣٣٩	(٤٧,٩٠) ١٠٠,٠٠	١٠٠٠,٠٠ (١٣,٢٠)
٣٤٠	(١٠٠,٠٠) ٧,٩٩	٧٣٩,٥٠ (٩٥,٩٥)
٣٤١	(٩٥,٥٠) ٨,٨٣	٨٥٠,٥٠ (٨٢,٣٥)
٣٤٢	(٩٢,٢٥) ٢٠,٢٥	١٠٠٠,٠٠ (١٩,٦٥)
٣٤٣	(٩٦,٥٥) ١٣,٦٠	٧٨٣,٠٠ (٦٢,٥٠)
٣٤٤	(٩٤,٤٧) ٤,٣٠	٦٥٠,٠٠ (٧٧,٦٥)
٣٤٥	(١٠٠,٠٠) ٣٩,٧٠	١٠٠٠,٠٠ (١٨,٧٥)
٣٤٦	(٩٧,٧٥) ٨,٤٨	١٠٠٠,٠٠ (٥٩,٠٠)
٣٤٧	(٩٥,٦٥) ٢٢,٣٥	١٠٠٠,٠٠ (٤٨,٧٥)
٣٤٨	(٩٠,٤٠) ٥,٧٧	٦٣٠,٠٠ (٨٦,٠٥)
٣٤٩	(١٠٠) ١٣,٧٥	١٠٠٠ (٤٤,٢٠)
٣٥٠	(٩٨,١٠) ١١,٥٩	١٠٠٠ (٤٨,٠٠)
٣٥١	(٩٧,٣٧) ١٢,٩٣	١٠٠٠ (٨٥,٧٠)
٣٥٢	(٨٣,٦٥) ٨,٢٦	٧٨ (٨٢,٦٠)
٣٥٣	(٨٩,٩٠) ٤,٧٥	٢٢٩,٥٠ (٩٢,٢٥)
٣٥٤	(١٠٠) ٦,٤٨	١٠٠٠ (١٣,٤٠)

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>1</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٣٥٥	(٩٥) ٦,٠٣	(١٠٠) ١٨
٣٥٦	(١٦) ٨٣,٠٥	(٩) ١٠٠٠
٣٥٧	(١٠٠) ٦,٤٤	(١٠٠) ٣٣١
٣٥٨	(١٠٠) ٥,٥٦	(١٠٠) ٩٩
٣٥٩	(١٠٠) ٢٣,١٠	(١٠٠) ٢٣٠
٣٦٠	(٩٣) ٦,١٢	(١٠٠) ١٥٧
٣٦١	(٩٩) ٦,٣٧	(١٠٠) ١٤٩
٣٦٢	(١٠٠) ٤,٣٩	(١٠٠) ٣٨٦
٣٦٣	(١٠٠) ٢٥,١٥	(٢٠) ١٠٠٠
٣٦٤	(١٠٠) ١٣,٢٠	(٢٧) ١٠٠٠
٣٦٥	(٩٤) ٢٣,٤٥	(٢١) ١٠٠٠
٣٦٦	(٤٦) ١٠٠,٠٠	(٩) ١٠٠٠
٣٦٧	(١٨) ١٠٠,٠٠	(٦) ١٠٠٠
٣٦٨	(٩١) ٥٠,٣٥	(٦) ١٠٠٠
٣٦٩	(١٨) ١٠٠,٠٠	(٤) ١٠٠٠
٣٧٠	(٧٥) ٥١,٠٥	(٣٣) ١٠٠٠
٣٧١	(٩٧) ٦,٦٢	(٢٢) ١٠٠٠
٣٧٢	(١٠٠) ١٤,٢٠	(١٣) ١٠٠٠
٣٧٣	(١٠٠) ١١,٥٤	(٩) ١٠٠٠
٣٧٤	(٩١) ١٥,٧٥	(١١) ١٠٠٠
٣٧٥	(١٠٠) ١١,٥٠	(٢٢) ١٠٠٠
٣٧٦	(١٠٠) ٥٢,٥٥	(٨) ١٠٠٠
٣٧٧	(٨٣) ١٩,٢٥	(٢٥) ١٠٠٠
٣٧٨	(١٠٠) ١٤,٨٨	(٣٦) ١٠٠٠
٣٧٩	(٩٤) ٧٠,٥٥	(٨) ١٠٠٠
٣٨٠	(١٠٠) ١٩,٠٠	(١٦) ١٠٠٠
٣٨١	(٩٩) ١٢,٧٣	(٢٧) ١٠٠٠
٣٨٢	(١٠٠) ٣٩,٤٥	(٨) ١٠٠٠
٣٨٣	(٩٦) ٩,٣٠	(٥٥) ١٠٠٠
٣٨٤	(٩٧,٣٠) ٧,١٠	(٧٠,٣٠) ١٠٠٠

رقم التتابع	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)	CRF <sub>2</sub> REC <sub>50</sub> (نانومول) (E <sub>max</sub> %)
٣٨٥	١٠٠٠ (٤٦)	١٠,٢٥ (١٠٠)
٣٨٦	١٠٠٠ (٧٨,٢٥)	٨,٧٠ (٩٦)
٣٨٧	١٠٠٠ (٥٠,١٠)	١٧,٨٥ (١٠٠)

### مثال - ٣

#### زيادة الفعالية العملية:

تظهر ببتيديات الاختراع إتاحية بيولوجية ممتدة، وبالتحديد في ظروف الجرعة المنخفضة، مقارنة بنتابعات أصلية معروفة، مثلاً، قطعة ببتيدي UroII (التتابع رقم : ٤).

ويمكن تحديد العمر النصف لببتيدي في شخص ما، مثلاً، بواسطة HPLC لعينات مصل الدم التي تم تجميعها من الشخص في أوقات مختلفة بعد إعطاء الببتيدي. ويعرف ذو الخبرة كيف يختار منظمات الترويق المناسبة لتحليل HPLC بناءً على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للببتيدي المحدد.

وفي هذا الوصف يتم مثال غير محدد علي دراسة داخل الجسم الحي لتحديد الفعالية يتم إعطاء الفئران ببتيدي الصيغة (I) بالحقن الوريدي (IV) (١٠٠٠ ميكروجم / كجم) وتحت الجلد (SC) (١٠٠٠ ميكروجم / كجم). ويتم تجميع عينات من الدم عند أوقات زمنية مختلفة (IV = صفر، ٢، ١٠، ٣٠ دقيقة و ١، ٢، ٤، و ٦ ساعات، و SC = صفر، ٢٥، ٥٠، ٥٠، ١، ٢، ٤، و ٦ ساعات) بعد إعطاء الجرعة في أنابيب طرد مركزي محتوية علي هيبازين صوديوم. ويتم معالجة عينات الدم للحصول علي البلازما والتي يتم تخزينها في درجة -٧٠°م حتى وقت التحليل.

ويتم تحضير بلازما قياسية. ويتم تحضير محلول قلوي من ببتيدي الصيغة (I) يغطي مدى تركيزات من ٥٠ نانوجم / مل الي ١٠٠ ميكروجم / مل في ميثانول في يوم التحليل بالتجفيف المسلسل لمحلول ميثانولي من ١ مجم / مل من ببتيدي الصيغة (I) سابق التحضير. وبالمثل، يتم تحضير محلول قوي قياسي داخلي (ISTD)، من h-Unc- II مميز بنظير مشع ثابت بالتخفيف المسلسل لمحلول مخزوني ISTD مجم

/ مل للحصول علي تركيز نهائي ٥ ميكروجم/ مل في يوم التحليل. ويتم تحضير قياسات البلازما التي تغطي مدي من ٠,٥ - ١٠٠ نانوجم بإضافة ١٠٠ ميكرو لتر من بيتيد الصيغة (I) المناسب من المحلول القوي في أنابيب تحتوي بالفعل علي ١٠ ميكرو لتر من ٥ ميكروجم/ مل من محلول ISTD، ١٠٠ ميكرو لتر من الماء المنزوع الأيونية و ١٠٠ ميكرو لتر من بلازما فأر للمقارنة. ويتم تحضير المعايير التشغيلية للتحليل كما هو موضح فيما يلي.

ويتم تحضير عينات تحديد الكفاءة (QC). ويتم تحضير محلول QC مخزوني عند مستوي ٥٠ نانوجم / مل بإضافة ٢٥ ميكرو لتر من ١ ميكروجم / مل من محلول قمة من بيتيد الصيغة (I) في ٤٧٥ ميكرو لتر من بلازما فأر المقارنة الهيبارينية الموجودة في قنينة بلاستيكية. ويتم تحضير عينات QC للتشغيل بإضافة ١٠٠ ميكرو لتر من محلول QC المخزوني (٥٠ نانوجم / مل) في أنابيب تحتوي بالفعل علي ١٠ ميكرو لتر من ٥ ميكروجم / نانولتر من محلول ISTD و ١٠٠ ميكرو لتر من ماء منزوع الأيونية ويتم تحضير عينة QC التشغيلية للتحليل كما هو موضح فيما يلي.

١٥ يتم تحضير عينات الدراسة، وفي يوم التحليل يتم فك تجميد (إذابة) العينات في حرارة الغرفة وإضافة كمية قياسية من العينة الي أنبوب يحتوي علي ١٠ ميكرو لتر من ٥ ميكروجم / مل من محلول ISTD، ١٠٠ ميكرو لتر من ماء منزوع الأيونية وكمية قياسية من بلازما فأر المقارنة الهيبارينية. ويكون حجم العينة وبلازما المقارنة مناسباً ليكون الحجم الكلي للبلازما يساوي ١٠٠ ميكرو لتر.

٢٠ ويتم تحضير القياسات التشغيلية، عينات QC التشغيلية للتحليل بإضافة ٤٠٠ ميكرو لتر من اسيتونيتريل الي انابيب محتوية علي كل منها، ثم غلقها بأغطية، وتدويرها، وطردھا مركزياً وفصل السائل الكافي. ويتم تجفيف كمية قياسية (٣٠٠ ميكرو لتر) من السائل الطافي في جو نيتروجيني ويعاد تكوينها في ٥٠ ميكرو لتر من ميثانول / ماء (٥٠ / ٥٠).

٢٥ ويتم تحليل القياسات التشغيلية وعينات QC التشغيلية المحضرة وعينات الدراسة بواسطة كروماتوجرافيا السائل عالية الأداء ذات الطور العكسي

(RP - HPLC) التدرجية متبوعاً بإدخال العينة في كشاف قياس طيف كتلة مع تأين بالرش الإلكتروني (ESI) / قياس طيف الكتلة (MS / MS) باستخدام مراقبة تفاعل انتقائي (SRM) في حالة الأيون الموجب. وتتم مراقبة قناة SRM لكل من h-Unc-II و .ISTD.

ويتم تخفيف محاليل الجرعة من الدراسة الدوائية الحركية بميثانول وتحليلها بواسطة RP - HPLC بالكشف بالأشعة فوق البنفسجية. ويتم حساب تركيزات ببتيد الصيغة (I) في محاليل الجرعة بالاستئساخ من منحنى تراجعي خطي مصمم من قياسات معروفة.

وبينما يتم توضيح تجسيمات محددة لهذا الاختراع ووصفها، يجب أن يكون واضحاً لذوي الخبرة في المجال أن مختلف التغيرات والتعديلات الأخرى يمكن إجراؤها بدون الخروج عن روح ومجال الاختراع. ولذلك تغطي عناصر الحماية الملحقة كل هذه التغيرات والتعديلات والتي تدخل في مجال هذا الاختراع.

SEQUENCE LISTING

<110> The Procter & Gamble Company  
Isfort, Robert J  
Mazur, Wieslaw A

<120> Corticotropin Releasing Factor 2 Receptor Agonists

<130> 8847M2/CA

<140> Not Yet Assigned  
<141> 2002-12-11

<150> US 60/349,117  
<151> 2002-01-16

<150> US 60/376,337  
<151> 2002-04-29

<150> US 60/388,895  
<151> 2002-06-14

<150> US 60/411,988  
<151> 2002-09-19

<160> 530

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 1

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

-V1-

Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg  
20 25 30

Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35

<210> 2  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 2

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Arg Ile Ile Phe Asp Ser Val  
35 40

<210> 3  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETYLATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 3

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

Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 4  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 4

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 5  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 5

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

Glu Gln Thr Lys Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 6  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 6

Thr Lys Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Asn Ile Met Asn Leu  
1 5 10 15

Leu Phe Asn Ile Ala Lys Ala Lys Asn Leu Arg Ala Gln Ala Ala Ala  
20 25 30

Asn Ala His Leu Met Ala Gln Ile  
35 40

<210> 7

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 7

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 8

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35 40

<210> 9  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 9

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Gln Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 10  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Ovis sp.

<400> 10

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 11  
<211> 40  
<212> PRT

-Vo-

<213> Phyllomedusa sauvagei

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 11

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 12

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 12

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val  
35 40

<210> 13  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 13

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 14  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES

-YY-

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 14

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 15  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 15

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Ala  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val  
35 40

<210> 16  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

-YA-

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 16

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val  
35 40

<210> 17  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 17

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                          30

Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val  
          35                                          40

<210> 18  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 18

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                          30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Arg Val  
          35                                          40

<210> 19  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

-A.-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 19

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 20  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 20

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val  
35 40

<210> 21  
<211> 40

-A)-

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 21

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Thr Val  
35 40

<210> 22  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 22

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                                          30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
                  35                                                          40

<210> 23  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 23

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                                          30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Val  
                  35                                                          40

<210> 24  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 24

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Thr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 25  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 25

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Ile Gly Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 26  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 26

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Pro Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 27  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 27

-Ae-

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 28  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 28

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Asp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 29  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 29

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 30  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 30

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

-AY-

<210> 31  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 31

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 32  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

-^^-

<400> 32

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 33

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 33

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 34

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 34

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Lys Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 35  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 35

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Leu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 36  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 36

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 37  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 37

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Asn Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 38

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 38

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Arg Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 39

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 39

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Val Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 40

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 40

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 41  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 41

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 42  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 42

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Thr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 43

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 43

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ser Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 44

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 44

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 45  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 45

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Lys Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 46  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 46

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Val Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 47  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 47

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 48  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 48

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Glu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 49  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 49

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Asp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 50  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 50

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 51  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 51

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Leu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 52  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

-100-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 52

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Pro Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 53  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 53

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ser Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

-101-

<210> 54  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 54

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Asp Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 55  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 55

-1.2-

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 56  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 56

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ser Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 57  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 57

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Pro Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 58  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 58

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 59  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 59

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Asn Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 60  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 60

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Arg Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 61

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 61

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 62

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 62

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 63  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 63

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gly Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

-1.γ-

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 64  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 64

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Asn Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 65  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 65

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Arg Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 66

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 66

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gly Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 67

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 67

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Glu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 68

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 68

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gly Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 69  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 69

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 70  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES

-111-

<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 70

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 71  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 71

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Glu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 72  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 72

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 73  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 73

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Gly Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 74  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 74

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 75  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 75

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Gly Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 76  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 76

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 77  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 77

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 78  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 78

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                                          40

<210> 79  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 79

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys  
1                  5                                  10                                          15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                                          40

<210> 80  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 80

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 81  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> AMIDATION

<400> 81

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr  
35

<210> 82  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 82

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 83  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 83

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 84  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 84

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 85  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 85

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 86  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 86

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Ile Gly Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 87  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 87

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Ile His Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 88  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 88

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 89  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 89

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Glu Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 90  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 90

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 91  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial  
  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 91

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
                  20                   25                   30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
          35                   40

<210> 92  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial  
  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 92

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Glu Leu Leu Arg  
1                   5                   10                   15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
                  20                   25                   30

Ser Asn Arg Lys Ile Ile Asp Ile Ala  
          35                   40

<210> 93  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 93

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 94  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 94

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 95  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 95

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 96  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 96

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 97  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial  
  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 97

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 98  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 98

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Gly Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 99  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 99

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr His Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 100  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 100

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Ile Gln Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 101  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 101

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 102  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 102

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 103  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 103

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 104  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 104

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 105  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 105

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Gln Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 106  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 106

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 107  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETYLATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 107

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

Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 108  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 108

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

Glu Gln Thr Lys Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 109  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 109

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

Glu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 110  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 110

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

Glu Gln Ala Lys Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 111  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 111

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

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
                  20                   25                   30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
          35

<210> 112  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 112

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

Glu Gln Ala Lys Ala Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
                  20                   25                   30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
          35

<210> 113  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 113

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

Glu Gln Glu Arg Ala Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 114  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 114

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

Glu Gln Ala Arg Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 115  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 115

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

Glu Gln Glu Lys Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 116  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 116

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

Glu Gln Thr Lys Ala Asn Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Val Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 117  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 117

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

Glu Gln Thr Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 118  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 118

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

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 119  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 119

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

Glu Gln Glu Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 120  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 120

Ile Val Leu Ser Leu Glu Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 121  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 121

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

Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 122  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 122

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

Glu Gln Ala Arg Ala Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 123  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 123

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

Glu Gln Ala Arg Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 124  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 124

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

Glu Gln Ala Lys Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 125  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 125

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

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 126  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 126

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

Glu Gln Thr Arg Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 127  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 127

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

Glu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
                 20                   25                   30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
                 35

<210> 128  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 128

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

Glu Gln Thr Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
                 20                   25                   30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
                 35

<210> 129  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 129

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

Glu Gln Thr Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 130  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 130

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

Glu Gln Ala Arg Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 131  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 131

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

Glu Gln Ala Lys Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 132  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (35)..(35)  
<223> AMIDATION

<400> 132

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

Glu Gln Glu Lys Glu Lys Lys Arg Lys Glu Thr Asn Ala Arg Ile Leu  
20 25 30

Ala Arg Val  
35

<210> 133  
<211> 36  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (36)..(36)  
<223> AMIDATION

<400> 133

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

Glu Gln Arg Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile  
20 25 30

Leu Ala Arg Val  
35

<210> 134  
<211> 36  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (36)..(36)  
<223> AMIDATION

<400> 134

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

Glu Gln Ala Ala Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile  
20 25 30

Leu Ala Arg Val  
35

<210> 135  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> v

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(37)  
<223> AMIDATION

<400> 135

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

Glu Gln Ala Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg  
20 25 30

Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 136  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (35)..(35)  
<223> AMIDATION

<400> 136

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

Glu Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu  
20 25 30

Ala Arg Val  
35

<210> 137  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(37)  
<223> AMIDATION

<400> 137

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

Glu Gln Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg  
                  20                   25                   30

Ile Leu Ala Arg Val  
                  35

<210> 138  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (34)..(34)  
<223> AMIDATION

<400> 138

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

Glu Gln Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala  
                  20                   25                   30

Arg Val

<210> 139  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (35)..(35)  
<223> AMIDATION

<400> 139

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

Glu Gln Ala Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu  
                 20                   25                   30

Ala Arg Val  
          35

<210> 140  
<211> 36  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (36)..(36)  
<223> AMIDATION

<400> 140

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

Glu Gln Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile  
                 20                   25                   30

Leu Ala Arg Val  
          35

<210> 141  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(37)  
<223> AMIDATION

<400> 141

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

Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg  
                  20                   25                   30

Ile Leu Ala Arg Val  
                  35

<210> 142  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 142

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 143  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 143

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 144  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 144

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 145  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 145

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 146  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 146

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 147  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 147

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                  30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
          35                                  40

<210> 148  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 148

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                  30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
          35                                  40

<210> 149  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 149

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 150  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 150

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 151  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 151

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 152  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 152

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

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

<210> 153  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 153

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 154  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 154

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn Asn Arg  
20 25 30

Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35

<210> 155  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 155

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

Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg  
20 25 30

Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35

<210> 156  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 156

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

Met Ile Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 157  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 157

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

Glu Val Leu Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr  
20 25 30

Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 158  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 158

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn Asn Arg  
20 25 30

Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35

<210> 159  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 159

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

Glu Gln Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg  
20 25 30

Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35

<210> 160  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 160

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Arg  
20 25 30

Ile Ile Phe Asp Ser Val  
35

<210> 161

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 161

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 162

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)  
<223> AMIDATION

<400> 162

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

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35 40

<210> 163  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 163

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Ser Asn Arg  
20 25 30

Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35

<210> 164  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 164

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

Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg  
20 25 30

Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35

<210> 165  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 165

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

Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg  
20 25 30

Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35

<210> 166  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> v

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 166

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 167  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> v

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 167

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

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 168  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> v

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)  
<223> AMIDATION

<400> 168

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Thr Thr Asn  
20 25 30

Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 169  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 169

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Ile  
1 5 10 15

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 170  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 170

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 171  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 171

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

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                  30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
          35                                  40

<210> 172  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 172

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys  
1                  5                                  10                                  15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                                  25                                  30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
          35                                  40

<210> 173  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 173

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 174

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 174

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 175

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 175

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 176

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 176

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 177

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 177

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 178

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 178

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 179

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 179

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 180

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 180

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 181

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

-1Y..

<400> 181

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Ile Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 182

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 182

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 183

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 183

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 184

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 184

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 185

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 185

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe His Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 186

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 186

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 187

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 187

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 188  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 188

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 189  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 189

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 190  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 190

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Val Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 191

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 191

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Leu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 192

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 192

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 193

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 193

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 194  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 194

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 195  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 195

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 196  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 196

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Leu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 197  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 197

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Val Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 198  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 198

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

-1A-

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 199  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 199

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 200  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 200

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Thr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 201  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 201

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Val Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 202  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 202

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 203  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 203

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Leu Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                  25                  30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                  40

<210> 204  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 204

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Ile Leu Leu Arg Lys  
1                  5                  10                  15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                  25                  30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                  40

<210> 205  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 205

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 206  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 206

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 207  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 207

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 208  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 208

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 209  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 209

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 210  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 210

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 211  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 211

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 212  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 212

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 213  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 213

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 214

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 214

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 215

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 215

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 216  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 216

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 217  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 217

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 218  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 218

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                  25                  30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                  40

<210> 219  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 219

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                  25                  30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                  40

<210> 220  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 220

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 221  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 221

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 222  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 222

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 223  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 223

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 224  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 224

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 225  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 225

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 226  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 226

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40



<400> 228

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 229

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 229

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 230

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 230

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 231  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 231

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

-Y...-

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 232  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 232

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 233  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(40)  
<223> AMIDATION

-2.1-

<400> 233

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 234

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 234

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 235

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 235

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 236

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 236

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 237  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 237

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 238  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 238

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val  
35 40

<210> 239  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 239

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
35 40

<210> 240  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 240

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 241  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 241

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 242  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 242

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val  
35 40

<210> 243  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

-Y.Y-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 243

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
35 40

<210> 244  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 244

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 245  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 245

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 246  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 246

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                  25                  30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val  
          35                  40

<210> 247  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 247

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                  25                  30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
          35                  40

<210> 248  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

-21.-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 248

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 249  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 249

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 250  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 250

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 251  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 251

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 252  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
<220>  
<223> Artificial  
  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 252

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Ile  
1 5 10 15

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 253  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 253

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 254  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 254

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 255  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 255

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

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 256  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 256

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 257

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 257

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 258

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 258

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

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 259

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 259

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 260

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 260

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Leu Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 261

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 261

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 262

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 262

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

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 263

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 263

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 264

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 264

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 265

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 265

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 266

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 266

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 267

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 267

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 268

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 268

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 269

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 269

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 270

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

-۲۲۲-

<400> 270

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 271

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDATION

<400> 271

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly  
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val  
35 40

<210> 272

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

-۲۲۲-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 272

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Glu Leu Leu Ala Glu Ile  
35 40

<210> 273  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 273

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Gln Leu Leu Ala His Ile  
35 40

<210> 274  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 274

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Lys Leu Leu Ala Lys Ile  
35 40

<210> 275  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 275

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Asn Leu Leu Ala Asn Ile  
35 40

<210> 276  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 276

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Gln Leu Leu Ala Gln Ile  
35 40

<210> 277  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 277

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala His Leu Leu Ala His Ile  
35 40

<210> 278  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 278

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

-222-

<210> 279  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 279

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 280  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 280

-22A-

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 281  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 281

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 282  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 282

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 283  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 283

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 284  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 284

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 285  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 285

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 286

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 286

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 287

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> AMIDATION

<400> 287

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg  
35

<210> 288  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> AMIDATION

<400> 288

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

-۲۳۳-

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg  
35

<210> 289  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 289

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 290  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 290

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 291

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 291

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 292

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 292

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 293

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 293

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 294  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 294

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 295  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES

-۲۳۷-

<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 295

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 296  
<211> 44  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (44)..(44)  
<223> AMIDATION

<400> 296

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

Leu Leu Gln Ile Leu Leu Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu  
20 25 30

Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Asn  
35 40

<210> 297  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 297

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 298  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 298

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 299  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 299

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 300  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 300

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

-24-

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 301  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Ala=naphthylalanine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 301

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 302  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Ala=naphthylalanine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 302

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 303  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Ala=naphthylalanine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 303

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 304

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Ala=naphthylalanine

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 304

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40



-222-

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 306

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 307  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Ala=naphthylalanine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 307

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 308  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Ala=naphthylalanine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 308

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 309  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Ala=naphthylalanine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 309

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Ala Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 310  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 310

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                                          40

<210> 311  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 311

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys  
1                                  5                                  10                                          15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                                          40

<210> 312  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 312

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 313  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 313

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 314  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 314

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 315  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> AMIDATION

<400> 315

-Y0.-

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr  
35

<210> 316  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 316

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 317  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 317

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 318  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 318

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 319  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 319

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 320  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 320

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35 40

<210> 321

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 321

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

Thr Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
35 40

<210> 322

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

-204-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 322

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 323  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 323

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Glu Ile Phe Ala Glu Val  
35 40

<210> 324  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

-Yoo-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 324

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Gln Ile Phe Ala His Val  
35 40

<210> 325  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 325

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

Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 326  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 326

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Asn Ile Phe Ala Asn Val  
35 40

<210> 327  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 327

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Gln Ile Phe Ala Gln Val  
35 40

<210> 328  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

-20Y-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 328

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala His Ile Phe Ala His Val  
35 40

<210> 329  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 329

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 330  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

-208-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 330

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr  
1                   5                   10                   15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
                  20                   25                   30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
          35                   40

<210> 331  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 331

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr Leu Leu  
1                   5                   10                   15

Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala  
                  20                   25                   30

Arg Ile Phe Ala Arg Val  
          35

<210> 332  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 332

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35

<210> 333  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 333

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35

<210> 334  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 334

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 335  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 335

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 336  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 336

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Asp Arg Val  
35 40

<210> 337  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 337

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Asp Arg Val  
35 40

<210> 338  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 338

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Asp Arg Val  
35 40

<210> 339  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 339

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 340  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 340

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 341  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 341

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 342  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 342

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 343  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 343

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 344  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 344

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala  
20 25 30

Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35

<210> 345  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 345

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 346  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 346

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 347  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETYLATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 347

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val  
35 40

<210> 348  
<211> 38

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETYLATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 348

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr Leu Leu  
1                   5                   10                   15

Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala  
                 20                   25                   30

Ile Ile Phe Ala Ser Val  
                 35

<210> 349  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 349

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1                   5                   10                   15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
                  35                                  40

<210> 350  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 350

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
                  35                                  40

<210> 351  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 351

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
35 40

<210> 352  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 352

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

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 353  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 353

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys  
1                    5                    10                    15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
                  20                    25                    30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
                  35                    40

<210> 354  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETYLATION

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 354

-271-

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 355  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 355

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

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 356  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

-277-

<222> (39)..(39)

<223> AMIDATION

<400> 356

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val Met  
35

<210> 357

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 357

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

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 358

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> AMIDATION

<400> 358

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

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr  
35

<210> 359  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 359

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

-274-

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 360  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 360

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

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 361  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

-270-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 361

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

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 362  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 362

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

Ile Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
35 40

<210> 363  
<211> 40

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 363

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

Ala Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
35 40

<210> 364  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 364

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

-YYV-

Ala Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
          35                                          40

<210> 365  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 365

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

Ala Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
                  20                                  25                                          30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
          35                                          40

<210> 366  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 366

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

Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ala Gln Glu  
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val  
35

<210> 367

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 367

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

Glu Gln Ala Arg His Ala Ala Ala His Ala Ala Ala His Ala Gln Ala  
20 25 30

His Ile Leu Ala His Val  
35

<210> 368

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDATION

<400> 368

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
                  20                   25                   30

Arg Ile Leu Ala Arg Val Met  
          35

<210> 369

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 369

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

Glu Gln Ala Arg His Ala His Ala His Ala His Ala His Ala Gln Ala  
                  20                   25                   30

His Ile Leu Ala His Val  
          35

<210> 370

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

-2A.-

<400> 370

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 371

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 371

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

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 372

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

-281-

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 372

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 373  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 373

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 374  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 374

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 375  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 375

-283-

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 376

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 376

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 377

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 377

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 378  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 378

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 379  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 379

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 380  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 380

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 381

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 381

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 382

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 382

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 383  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 383

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

-288-

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
35 40

<210> 384  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 384

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 385  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 385

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 386  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 386

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Phe Phe Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 387  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 387

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 388  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 388

Glu Asp Leu Pro Leu  
1 5

<210> 389  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 389

Asp Asn Pro Ser Leu  
1 5

<210> 390  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 390

Asp Asp Pro Pro Leu  
1 5

<210> 391  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 391

Glx Gly Pro Pro Ile  
1 5

<210> 392  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 392

Ser Gln Glu Pro Pro Ile  
1 5

<210> 393  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 393

Ser Glu Glu Pro Pro Ile  
1 5

<210> 394  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 394

Thr Lys Phe Thr Leu  
1 5

<210> 395  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial  
  
<400> 395

Ser Gln Glu Ile Val Leu  
1 5

<210> 396  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 396

Ser Glu Glu Ile Val Leu  
1 5

<210> 397  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 397

Asp Asn Pro Ile Val Leu  
1 5

<210> 398  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 398

Thr Lys Ile Val Leu  
1 5

<210> 399  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 399

Glx Gly Ile Val Leu  
1 5

<210> 400  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 400

His His His His His His  
1 5

<210> 401  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 401

Ser Asp Asn Pro Ser Leu  
1 5

<210> 402  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 402

Ser Thr Lys Phe Thr Leu  
1 5

<210> 403  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 403

Ser Glx Gly Pro Pro Ile  
1 5

<210> 404  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 404

Asn Asp Asp Pro Pro Ile  
1 5

<210> 405  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 405

Ser Ile Asp Leu  
1

<210> 406  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 406

Ser Leu Asp Val

1

<210> 407

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 407

Ser Leu Asp Leu

1

<210> 408

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 408

Ser Ile Asp Ile

1

<210> 409

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 409

Ser Ile Asp Val

1

<210> 410

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 410

Val Leu Ile Asp Leu  
1 5

<210> 411

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 411

Val Leu Phe Asp Val  
1 5

<210> 412

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 412

Val Leu Ile Glu Ile  
1 5

<210> 413

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 413

Ile Leu Phe Asn Ile  
1 5

<210> 414

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 414

Leu Leu Ile Glu Ile  
1 5

<210> 415

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 415

Leu Leu Phe Asn Ile  
1 5

<210> 416

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 416

Ile Leu Leu Glu Gln  
1 5

<210> 417

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 417

Ile Leu Ile Glu Ile  
1 5

<210> 418

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 418

Ile Leu Leu Glu Ile  
1 5

<210> 419

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 419

Thr Leu Leu Glu Leu  
1 5

<210> 420

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 420

Lys Met Ile Glu Ile  
1 5

<210> 421

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 421

Lys Val Ile Glu Ile  
1 5

<210> 422

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 422

Glu Val Leu Glu Met  
1 5

<210> 423

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 423

Glu Met Ile Glu Ile  
1 5

<210> 424

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 424

Glu Val Ile Glu Ile  
1 5

<210> 425

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 425

Glu Ala Ile Glu Ile  
1 5

<210> 426

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 426

Glu Thr Ile Glu Ile  
1 5

<210> 427

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 427

Glu Ile Ile Glu Ile  
1 5

<210> 428

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 428

Glu Leu Ile Glu Ile  
1 5

<210> 429

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 429

Asn Met Ile Glu Met  
1 5

<210> 430

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 430

Asn Met Ile His Arg  
1 5

<210> 431

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 431

Asn Met Ile His Met  
1 5

<210> 432

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 432

Gln Met Met Glu Met  
1 5

<210> 433

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 433

Leu Leu Phe Asn Ile  
1 5

<210> 434

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 434

Ser Arg Ala Glu  
1

<210> 435

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 435

Glu Lys Ala Arg  
1

<210> 436

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 436

Glu Arg Ala Arg  
1

<210> 437

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 437

Glu Lys Gln Glu  
1

<210> 438

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 438

Thr Lys Asp Arg

1

<210> 439

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 439

Thr Lys Ala Asp

1

<210> 440

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 440

Ala Lys Ala Arg

1

<210> 441

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 441

Ala Lys Gln Arg

1

<210> 442

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 442

Glu Arg Gln Arg  
1

<210> 443

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 443

Ala Lys Ala Glu  
1

<210> 444

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 444

Glu Arg Ala Glu  
1

<210> 445

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 445

Ala Arg Gln Arg  
1

<210> 446

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 446

Glu Lys Gln Arg

1

<210> 447

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 447

Thr Lys Ala Asn

1

<210> 448

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 448

Thr Lys Ala Arg

1

<210> 449

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 449

Glu Ala Ala Arg

1

<210> 450

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 450

Glu Arg Gln Glu  
1

<210> 451

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 451

Ala Arg Ala Asp  
1

<210> 452

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 452

Glu Lys Thr Gln  
1

<210> 453

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 453

Ala Arg Ala Arg  
1

<210> 454

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 454

Ala Arg Ala Glu  
1

<210> 455

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 455

Ala Arg Gln Glu  
1

<210> 456

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 456

Ala Lys Gln Glu  
1

<210> 457

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 457

Thr Arg Ala Asp  
1

<210> 458

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 458

Ala Lys Ala Asp

1

<210> 459

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 459

Thr Arg Ala Arg

1

<210> 460

<211> 6

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 460

Ala Ala Arg Glu Gln Ala

1

5

<210> 461

<211> 6

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 461

Lys Glu Lys Lys Arg Lys

1

5

<210> 462

<211> 6

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 462

Ser Gln Arg Glu Arg Ala  
1 5

<210> 463

<211> 6

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 463

Lys Glu Lys Gln Gln Ala  
1 5

<210> 464

<211> 6

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<400> 464

Gln Leu Ala Gln Gln Ala  
1 5

<210> 465

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDATION

<400> 465

Ala Ala Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val  
1 5 10

<210> 466  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 466

Ala Ala Gln Glu Gln Ile Leu Ala His Val  
1 5 10

<210> 467  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 467

Ala Asn Asn Ala Glu Leu Leu Ala Glu Ile  
1 5 10

<210> 468  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 468

Ala Asn Asn Ala His Leu Leu Ala His Ile  
1 5 10

<210> 469  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 469

Ala Asn Asn Ala Lys Leu Leu Ala Lys Ile  
1 5 10

<210> 470  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 470

Ala Asn Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
1 5 10

<210> 471  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 471

Ala Asn Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
1 5 10

<210> 472  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 472

Ala Asn Asn Ala Asn Leu Leu Ala Asn Ile  
1 5 10

<210> 473  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 473

Ala Asn Asn Ala Gln Leu Leu Ala His Ile  
1 5 10

<210> 474  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 474

Ala Asn Asn Ala Gln Leu Leu Ala Gln Ile  
1 5 10

<210> 475  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 475

Ala Asn Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 476  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 476

Ala Asn Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile  
1 5 10

<210> 477  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 477

Ala Asn Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile  
1 5 10

<210> 478  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 478

Ala Asn Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Ile  
1 5 10

<210> 479  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 479

Ala Asn Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
1 5 10

<210> 480  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 480

Glu Gln Asn Ala His Ile Phe Ala His Val  
1 5 10

<210> 481  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 481

Glu Gln Asn Ala Gln Ile Phe Ala His Val  
1 5 10

<210> 482  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 482

Glu Gln Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 483  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 483

Glu Gln Asn Arg Ile Ile Phe Asp Ser Val  
1 5 10

<210> 484  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 484

Glu Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 485  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 485

His Ala Gln Ala His Ile Leu Ala His Val  
1 5 10

<210> 486  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 486

His Ser Asn Arg Lys Ile Ile Asp Ile Ala  
1 5 10

<210> 487  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 487

His Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
1 5 10

<210> 488  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 488

His Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile  
1 5 10

<210> 489  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 489

His Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 490  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 490

Thr Asn Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val  
1 5 10

<210> 491  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 491

Thr Asn Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
1 5 10

<210> 492  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 492

Thr Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile  
1 5 10

<210> 493  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 493

Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Asn  
1 5 10

<210> 494  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 494

Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 495  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 495

Thr Thr Asn Ala Arg Leu Leu Ala Thr Val  
1 5 10

<210> 496  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 496

Thr Thr Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val  
1 5 10

<210> 497  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 497

Thr Thr Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val  
1 5 10

<210> 498  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 498

Thr Thr Asn Arg Leu Leu Leu Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 499  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 499

Thr Thr Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val  
1 5 10

<210> 500  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD RES  
<222> (10)<sup>-</sup>..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 500

Thr Thr Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val  
1 5 10

<210> 501  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD RES  
<222> (10)<sup>-</sup>..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 501

Thr Thr Gln Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
1 5 10

<210> 502  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(10)  
<223> AMIDATION

<400> 502

Thr Thr Val Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val  
1                   5                   10

<210> 503  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<400> 503

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro  
1                   5                   10

<210> 504  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 504

Leu Leu Arg Lys  
1

<210> 505  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 505

Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala  
1 5 10

<210> 506  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 506

Pro Ser Leu Ser Ile Asp  
1 5

<210> 507  
<211> 22  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> artificial

<400> 507

Leu Leu Arg Thr Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu  
1 5 10 15

Arg Ala Glu Gln Asn Ala  
20

<210> 508  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(37)  
<223> AMIDATION

<400> 508

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

Ile Glu Lys Gln Glu Ala Ala Arg Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg  
20 25 30

Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 509  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 509

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Ala Arg Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 510  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 510

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Arg Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 511  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 511

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

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 512  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38)..(38)  
<223> AMIDATION

<400> 512

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

-327-

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala  
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val  
35

<210> 513  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 513

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Ile  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Asn Gln Ala Ala Asn  
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile  
35 40

<210> 514  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDATION

<400> 514

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 515

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 515

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 516

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 516

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1                   5                   10                   15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
                  20                   25                   30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
          35                   40

<210> 517

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 517

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1                   5                   10                   15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Glu Arg Glu Arg Ala Glu Gln  
                  20                   25                   30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
          35                   40

<210> 518

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 518

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 519

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial.

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDATION

<400> 519

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr  
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Arg Ala Glu Gln  
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val  
35 40

<210> 520

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

<400> 520

Glu Lys Gln Gln

1

<210> 521  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 521

Ala Ala Arg Asn Gln Ala  
1 5

<210> 522  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 522

Lys Glu Arg Asn Gln Ala  
1 5

<210> 523  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 523

Lys Glu Lys Asn Gln Ala  
1 5

<210> 524  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 524

Lys Gln Arg Glu Arg Ala  
1 5

<210> 525  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 525

Lys Glu Arg Glu Arg Ala  
1 5

<210> 526  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 526

Lys Glu Lys Glu Arg Ala  
1 5

<210> 527  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 527

Lys Glu Lys Gln Arg Ala  
1 5

<210> 528  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 528

Ala Glu Ala Ala Ala Lys  
1 5

<210> 529  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 529

Ala Ala His Ala Ala Ala  
1 5

<210> 530  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Artificial

<400> 530

His Ala His Ala His Ala  
1 5

عناصر الحماية

- ١ - ببتيدات مفصولة غير اصلية لها الصيغة (I): ١
- ٢ -ZGPPISIDL $PX_{12}X_{13}$ LLR $KX_{18}$ IEIKQEKEKQ $QAX_{32}X_{33}$  ٢
- ٣ N $AX_{36}$  X $_{37}$ L $X_{39}$ X $_{40}$ X $_{41}$  ٣
- ٤  $X_{12}$  تختار من F، Y، L، I، و T؛ ٤
- ٥  $X_{13}$  تختار من Q، W، و Y؛ ٥
- ٦  $X_{18}$  تختار من V و M؛ ٦
- ٧  $X_{32}$  تختار من T و A؛ ٧
- ٨  $X_{33}$  تختار من N و T ٨
- ٩  $X_{36}$  تختار من R و L؛ ٩
- ١٠  $X_{37}$  تختار من L و I؛ ١٠
- ١١  $X_{39}$  تختار من D و A؛ ١١
- ١٢  $X_{40}$  تختار من T و R؛ ١٢
- ١٣  $X_{41}$  تختار من I و V؛ ١٣
- ١٤ وبديالاتها. ١٤
- ١ -٢ ببتيدات طبقا للعنصر ١، وفيه ١
- ٢  $X_{12}$  تختار من F، L، T، و Y. ٢
- ١ -٣ ببتيدات طبقا للعنصر ١، وفيه ١
- ٢  $X_{12}$   $X_{13}$  كل علي حده تختار من المجموعة المتكونة من FQ، YQ، ٢
- ٣ YW، LQ، LY، IY، و TY. ٣
- ١ -٤ ببتيدات طبقا للعنصر ١، وفيه ١

- ٢  $X_{32}X_{33}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من AN، و TT.
- ١ -٥- بيتيدات طبقا للعنصر ١، وفيه
- ٢  $X_{36}X_{37}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من RL، LL و RI.
- ١ -٦- بيتيدات طبقا للعنصر ١، وفيه
- ٢  $X_{39}X_{40}X_{41}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من DTI، ARI،
- ٣ .ARV، و DRV، ATI
- ١ -٧- بيتيدات طبقا للعنصر ٣، وفيه
- ٢  $X_{32}X_{33}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من AN، و TT.
- ١ -٨- بيتيدات طبقا للعنصر ٣، وفيه
- ٢  $X_{36}X_{37}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من RL، LL و RI.
- ١ -٩- بيتيدات طبقا للعنصر ٣، وفيه؛
- ٢  $X_{39}X_{40}X_{41}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من DTI، ARI،
- ٣ .ARV، و DRV، ATI
- ١ -١٠- بيتيدات طبقا للعنصر ٤، وفيه؛
- ٢  $X_{36}X_{37}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من RL، LL و RI.
- ١ -١١- بيتيدات طبقا للعنصر ٤، وفيه؛
- ٢  $X_{39}X_{40}X_{41}$  كلا من تختار من المجموعة المتكونة من DTI، ARI،
- ٣ .ARV، و DRV، ATI

- ١-١٢- ببتيدات طبقا للعنصر ٥، وفيه؛ ١
- ٢-١٣- ببتيدات طبقا للعنصر ٧، وفيه؛ ١
- ٢-١٤- ببتيدات طبقا للعنصر ٧، وفيه؛ ١
- ٢-١٥- ببتيدات طبقا لأي من العناصر، تختار من المجموعة المتكونة من ٢٢ رقم: ١٤٤، ١٤٨، ١٤٩، ١٥١، ٢٧٨، ٢٧٩، ٢٨٦، ٢٨٨، ٣١١، ٣٤٩، ٣٥٠، ٣٥١، ٣٥٢، و ٣٥٣. ٣
- ١-١٦- طريقة لمنع أو علاج مرض يتوسط  $CR_2R$  فيه تتضمن علي إعطاء ١
- عائل في حاجة إلي ذلك العلاج، كمية آمنه وفعالة من ببتيد كما في عنصر ٢
- الحماية ١. ٣
- ١-١٧- حمض نووي مفصول يحمل شفرة ببتيد كما في أي من عناصر ١
- الحماية السابقة. ٢
- ٢-١٨- حمض نووي مفصول يحمل شفرة ببتيد كما في أي من عناصر ٢
- الحماية السابقة. ٣

- ١ -١٩- جسم مضاد مفصول خاص ببتيڊ كما في أي من عناصر الحماية السابقة. ١
- ٢
- ١ -٢٠- تركيب صيدلي يتضمن علي: ١
- ٢ -أ- كمية آمنة وفعالة من ببتيڊ طبقا لأي من عناصر الحماية السابقة؛ و ٢
- ٣ -ب- مادة حاملة مقبولة صيدليا. ٣
- ١ -٢١- مجموعة معملية لمنع أو علاج مرض يتوسط  $CRF_2R$  فيه يتضمن علي: ١
- ٢
- ٣ -أ- ببتيڊ كما في أي من عناصر الحماية السابقة في صورة وحدة جرعة، و ٣
- ٤ -ب- تعليمات للاستخدام ٤