



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115811984 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 17

(21) 申请号 202180032678.6

(22) 申请日 2021.03.04

(30) 优先权数据

62/985,100 2020.03.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/020940 2021.03.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/178714 EN 2021.09.10

(71) 申请人 丹娜法伯癌症研究院

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 L·D·瓦伦斯基 G·H·博德

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 赵昊 张璐

(51) Int.Cl.

A61K 38/10 (2006.01)

权利要求书19页 说明书73页

序列表145页 附图26页

(54) 发明名称

抗病毒的结构上稳定的SARS-CoV-2肽和其用途

(57) 摘要

本文公开了用于干扰并且抑制冠状病毒感染(例如,SARS-CoV-2感染)的交联肽。还公开了治疗和/或预防冠状病毒感染(例如,COVID-19)的方法。

1. 一种结构上稳定的多肽,其包括与SEQ ID NO:10 (IQKEIDRLNEVAKNLNESL)所示的序列至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或94%相同的氨基酸序列,其中SEQ ID NO:10中选自以下位置的氨基酸(其中位置1是SEQ ID NO:10的N端异亮氨酸,并且位置19是SEQ ID NO:10的C端亮氨酸)被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代:

- (i) 位置7和11;
- (ii) 位置10和14;
- (iii) 位置12和16;
- (iv) 位置14和18
- (v) 位置2和9;
- (vi) 位置4和11;
- (vii) 位置9和16;
- (viii) 位置2和6;
- (ix) 位置8和12;
- (x) 位置9和13;
- (xi) 位置11和15;
- (xii) 位置14和18;
- (xiii) 位置15和19;
- (xiv) 位置7和14;
- (xv) 位置3和10;
- (xvi) 位置6和13;
- (xvii) 位置13和17;
- (xviii) 位置3和7;
- (xix) 位置3、7、13和17;
- (xx) 位置3、7、14和18;
- (xxi) 位置2、6、14和18;
- (xxii) 位置2、6、13和17;
- (xxiii) 位置3、10和17;
- (xiv) 位置2、9和13;
- (xv) 位置3、10和14;
- (xvi) 位置6、13和17;或
- (xvii) 位置7、14和18,并且

如果所述氨基酸序列包括额外的取代,则所述额外的取代基于(A)或(B):

(A) 其中SEQ ID NO:10的位置4、8、10、13、15、17和18如果未被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代,则所述位置不被取代或被保守氨基酸取代;

其中如果位置1、5、7和11被取代,则所述位置被保守氨基酸取代或被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代;并且

其中SEQ ID NO:10中的剩余位置可以被任何氨基酸或具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代;或者

(B) 其中SEQ ID NO:10的位置1、3、5、6、8、10、12、13、15、17和19中的一个或多个位置未

被取代,或如果被取代,则被保守氨基酸取代;并且

其中SEQ ID NO:10的位置2、4、7、9、11、14、16和18中的一个或多个位置可以被任何氨基酸或具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代;

其中所述结构上稳定的肽的长度为15个到100个氨基酸,任选地长度为19个到45个氨基酸;并且

其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性:(i)与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合;(ii)干扰所述5螺旋束与SEQ ID NO:10之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

2.根据权利要求1所述的结构上稳定的多肽,其中所述氨基酸序列与SEQ ID NO:10所示的序列至少70%相同。

3.根据权利要求1所述的结构上稳定的多肽,其中所述氨基酸序列与SEQ ID NO:10所示的序列至少80%相同。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的结构上稳定的多肽,其中所述氨基酸序列是SEQ ID NO:50。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的结构上稳定的多肽,其中所述氨基酸序列包括SEQ ID NO:52的序列。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的结构上稳定的多肽,其中所述氨基酸序列包括SEQ ID NO:51的序列。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的结构上稳定的多肽,其中所述氨基酸序列包括(i)与下列任一序列至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少92%相同的序列:SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42、137、50、52、51、31-33、37、41和44-49;或(ii)下列任一序列:SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42、137、50、52、51、31-33、37、41和44-49。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述N端处的氨基酸序列ISGINASVVN(SEQ ID NO:250)。

9.根据权利要求1至7中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述N端处的氨基酸序列DISGINASVVN(SEQ ID NO:251)。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述C端处的氨基酸序列IDLQEL(SEQ ID NO:252)。

11.根据权利要求1至9中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述C端处的氨基酸序列IDLQELGKYEQYI(SEQ ID NO:253)。

12.根据权利要求1至9中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述C端处的氨基酸序列IDLQELGSGSGC(SEQ ID NO:254)。

13.根据权利要求1至9中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述C端处的氨基酸序列IDLQELGKYEQYIGSGSGC(SEQ ID NO:255)。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括聚乙二醇。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括胆固醇。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的结构上稳定的多肽,其进一步包括GSGSGC(SEQ

ID NO:256) - (PEG4-胆固醇) - 甲酰胺。

17. 一种结构上稳定的多肽, 其包括与SEQ ID NO:110 (SLDQINVTFLDLEYEMKKLEE AIKKLEESYIDLKEL) 所示的序列至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或94%相同的氨基酸序列, 其中SEQ ID NO:110中选自以下位置的氨基酸(其中位置1是N端丝氨酸, 并且位置36是C端亮氨酸)被具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸替代:

- (i) 位置13、20和27;
- (ii) 位置14、21和28;
- (iii) 位置13、17、24和28;
- (iv) 位置14、18、24和28;
- (v) 位置13、17、25和29; 或
- (vi) 位置14、18、25和29,

并且如果所述氨基酸序列具有额外的取代, 则所述额外的取代基于 (A)

(A) 其中SEQ ID NO:110的位置4、8、10、13、15、17和18中的一个或多个位置如果未被具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸取代, 则所述位置不被取代或被保守氨基酸取代;

其中SEQ ID NO:110的位置1、5、7和11中的一个或多个位置如果被取代, 则所述位置被保守氨基酸取代;

其中SEQ ID NO:110中的剩余位置中的一个或多个位置可以被任何氨基酸取代;

并且

其中所述肽的长度为15个到100个氨基酸; 并且

其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性: (i) 与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合; (ii) 干扰所述5螺旋束与SEQ ID NO:258之间的相互作用; (iii) 是 α 螺旋的; (iv) 具有蛋白酶抗性; (v) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或 (vi) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。

18. 根据权利要求17所述的结构上稳定的多肽, 其中所述氨基酸序列与SEQ ID NO:175-180所示的序列至少70%相同。

19. 根据权利要求17所述的结构上稳定的多肽, 其中所述氨基酸序列与SEQ ID NO:177或179所示的序列至少70%相同。

20. 根据权利要求17所述的结构上稳定的多肽, 其中所述氨基酸序列与SEQ ID NO:179所示的序列相同。

21. 根据权利要求17所述的结构上稳定的多肽, 其中所述氨基酸序列与SEQ ID NO:177所示的序列相同。

22. 根据权利要求17至21中任一项所述的结构上稳定的多肽, 其进一步包括附加在所述氨基酸序列的所述C端处的氨基酸序列GSGSGC (SEQ ID NO:256)。

23. 根据权利要求17至21所述的结构上稳定的多肽, 其进一步包括聚乙二醇。

24. 根据权利要求17至21中任一项所述的结构上稳定的多肽, 其进一步包括胆固醇。

25. 根据权利要求17至21中任一项所述的结构上稳定的多肽, 其进一步包括GSGSGC (SEQ ID NO:256) - (PEG4-胆固醇) - 甲酰胺)。

26. 一种肽, 其包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列, 所述氨基酸序列具有被具有烯烃

侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开,其中所述肽的长度不大于45个氨基酸,并且其中所述肽与重组5-螺旋束COVID-19S蛋白结合。

27.一种肽,其包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列,所述氨基酸序列具有被具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开,其中所述肽的长度为至多45个氨基酸,并且其中所述肽与重组5-螺旋束COVID-19S蛋白结合。

28.一种结构上稳定的肽,其包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列,所述氨基酸序列具有被具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开,其中所述结构上稳定的肽的长度不超过45个氨基酸,并且其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性:(i)与SARS-CoV-2重组5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制所述5螺旋束与SARS-CoV-2HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

29.根据权利要求28所述的结构上稳定的肽,其中所述氨基酸序列包括以下中的任何一个所示的序列:SEQ ID NO:11-29、153、154、156、158、160或162。

30.根据权利要求26所述的肽,其包括以下氨基酸序列:

(a) ISGI8ASVVNIXKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI,其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:11);

(b) ISGIN8SVVNIQXEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI,其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:12);

(c) ISGINA8VVNIQKXIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI,其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:13);

(d) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL8ESLIDLXELGKYEQYI,其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:14);

(e) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN8SLIDLQXLGKYEQYI,其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:15);

(f) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL8ELGKYEXYI,其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:16);

(h) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL8ESLIDL#ELGKYE%YI,其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸(SEQ ID NO:17);

(i) ISGI8₁ASVVNIX₁KEIDRLNEVAKNL8₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI,其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:18);

(j) ISGI8₁ASVVNIX₁KEIDRLNEVAKNLN8₂SLIDLQX₂LGKYEQYI,其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:19);

(k) ISGI8₁ASVVNIX₁KEIDRLNEVAKNLNESLIDL8₂ELGKYEX₂YI,其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸(SEQ ID NO:20);

(l) ISGI8₁ASVVNIXKEIDRLNEVAKNL8₂ESLIDL#ELGKYE%YI,其中8₁、X、8₂、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸(SEQ ID NO:21);

(m) ISGIN₈₁SVVNIQX₁EIDRLNEVAKNL₈₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中₈₁、X₁、₈₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:22);

(n) ISGIN₈₁SVVNIQX₁EIDRLNEVAKNLN₈₂SLIDLQX₂LGKYEQYI, 其中₈₁、X₁、₈₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:23);

(o) ISGIN₈₁SVVNIQX₁EIDRLNEVAKNLNESLIDL₈₂ELGKYEX₂YI, 其中₈₁、X₁、₈₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:24);

(p) ISGIN₈₁SVVNIQXEIDRLNEVAKNL₈₂ESLIDL#ELGKYE%YI, 其中₈₁、X、₈₂、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:25);

(q) ISGINA₈₁VVNIQKX₁IDRLNEVAKNL₈₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中₈₁、X₁、₈₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:26);

(r) ISGINA₈₁VVNIQKX₁IDRLNEVAKNLNESLIDL₈₂ELGKYEX₂YI, 其中₈₁、X₁、₈₂和X₂中的每一个独立地是缝合氨基酸 (SEQ ID NO:27);

(s) ISGINA₈₁VVNIQKX₁IDRLNEVAKNL₈₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中₈₁、X₁、₈₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:28);

(t) ISGINA₈₁VVNIQKXIDRLNEVAKNL₈₂ESLIDL#ELGKYE%YI, 其中₈₁、X、₈₂、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:29);

(u) ISGINASVVNI8KEIDRL#EVAKNL%ESLIDLQELGKYEQYI, 其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:153);

(v) ISGINASVVNIQ8EIDRLN#VAKXLNESLIDLQELGKYEQYI, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:154);

(w) ISGINASVVNIX₁KEIX₂RLNEVAX₃NLN₄SLIDLQELGKYEQYI, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:156);

(x) SGINASVVNIQX₁EIDX₂LNEVAX₃NLN₄SLIDLQELGKYEQYI, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:158);

(y) ISGINASVVNIX₁KEIX₂RLNEVAKX₃LNEX₄LIDLQELGKYEQYI, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:160); 或

(z) ISGINASVVNIQX₁EIDX₂LNEVAKX₃LNEX₄LIDLQELGKYEQYI, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:162)。

31. 根据权利要求28所述的结构上稳定的肽, 其包括以下氨基酸序列:

(a) ISGI8ASVVNIXKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:11); 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(b) ISGIN8SVVNIQXEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:12); 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(c) ISGINA8SVVNIQKXIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:13); 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(d) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL8ESLIDLXELGKYEQYI, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:14); 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(e) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN8SLIDLQXLGKYEQYI, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:15); 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(f) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL8ELGKYEXYI, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:16); 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(h) ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL8ESLIDL#ELGKYE%YI, 其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:17); 并且其中8和#的侧链彼此交联, 并且#和%的侧链彼此交联;

(i) ISGI8₁ASVVNIX₁KEIDRLNEVAKNL8₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:18); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(j) ISGI8₁ASVVNIX₁KEIDRLNEVAKNLN8₂SLIDLQX₂LGKYEQYI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:19); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(k) ISGI8₁ASVVNIX₁KEIDRLNEVAKNLNESLIDL8₂ELGKYEX₂YI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:20); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(l) ISGI8₁ASVVNIXKEIDRLNEVAKNL8₂ESLIDL#ELGKYE%YI, 其中8₁、X、8₂、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:21); 其中8₁和X的侧链彼此交联; 其中X和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和#的侧链彼此交联;

(m) ISGIN8₁SVVNIQX₁EIDRLNEVAKNL8₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:22); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(n) ISGIN8₁SVVNIQX₁EIDRLNEVAKNLN8₂SLIDLQX₂LGKYEQYI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:23); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(o) ISGIN8₁SVVNIQX₁EIDRLNEVAKNLNESLIDL8₂ELGKYEX₂YI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:24); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(p) ISGIN8₁SVVNIQXEIDRLNEVAKNL8₂ESLIDL#ELGKYE%YI, 其中8₁、X、8₂、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:25); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(q) ISGINA8₁VVNIQKX₁IDRLNEVAKNL8₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:26); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(r) ISGINA8₁VVNIQKX₁IDRLNEVAKNLNESLIDL8₂ELGKYEX₂YI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是缝合氨基酸 (SEQ ID NO:27); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联;

(s) ISGINA8₁VVNIQKX₁IDRLNEVAKNL8₂ESLIDLX₂ELGKYEQYI, 其中8₁、X₁、8₂和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:28); 其中8₁和X₁的侧链彼此交联; 其中X₁和8₂的侧链彼此交联; 并且其中8₂和X₂的侧链彼此交联; 或

(t) ISGINA8₁VVNIQKXIDRLNEVAKNL8₂ESLIDL#ELGKYE%YI, 其中8₁、X、8₂、#和%中的每一

个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:29); 其中 8_1 和X的侧链彼此交联; 其中X和 8_2 的侧链彼此交联; 并且其中 8_2 和#的侧链彼此交联。

32. 一种结构上稳定的多肽, 其包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列, 所述氨基酸序列具有被具有烯炔侧链的 α, α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个氨基酸, 所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开, 其中所述肽的长度为至多45个氨基酸, 并且其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性: (i) 与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合; (ii) 抑制5螺旋束与SARS-CoV-2HR2肽 (SEQ ID NO:9) 之间的相互作用; (iii) 是 α 螺旋的; (iv) 具有蛋白酶抗性; (v) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或 (vi) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。

33. 根据权利要求32所述的结构上稳定的肽, 其中所述氨基酸序列具有以下任一所示的序列: SEQ ID NO:30-52、112-117、130-137、157、159或161。

34. 根据权利要求27所述的肽, 其包括以下氨基酸序列:

(a) I8KEIDRLXEVAKNLNESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:30);

(b) IQ8EIDRLNXVAKNLNENSL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:31);

(c) IQKEI8RLNEVAXNLNENSL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:32);

(d) IQKEID8LNEVAKXLNENSL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:33);

(e) IQKEIDRL8EVAKNLXESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:34);

(f) IQKEIDRLN8VAKNLNXSL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:35);

(h) IX₁KEIX₂RLNEVAKNLNENSL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:36);

(i) IQX₁EIDX₂LNEVAKNLNENSL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:37);

(j) IQKEIX₁RLNX₂VAKNLNENSL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:38);

(k) IQKEIDRLX₁EVAX₂NLNENSL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:39);

(l) IQKEIDRLNX₁VAKX₂LNENSL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:40);

(m) IQKEIDRLNEVAX₁NLNX₂SL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:41);

(n) IQKEIDRLNEVAKX₁LNEX₂L, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:42);

(o) I8KEIDRL#EVAKNL%ESL, 其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ

ID NO:43) ;

(p) IQ8EIDRLN#VAKNLN%SL, 其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:44) ;

(q) I8KEIDRL#EVAXNLNESL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:45) ;

(r) IQ8EIDRLN#VAKXLNESL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:46) ;

(s) IQKEI8RLNEVA#NLNXSL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:47) ;

(t) IQKEID8LNEVAK#LNEXL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO:48) ;

(q) IX₁KEIX₂RLNEVAX₃NLN₄SL, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:49) ;

(r) IQX₁EIDX₂LNEVAX₃NLN₄SL, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:50) ;

(s) IX₁KEIX₂RLNEVAKX₃LNEX₄L, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:51) ;或

(t) IQX₁EIDX₂LNEVAKX₃LNEX₄L, 其中X₁、X₂、X₃和X₄中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:52) 。

35. 根据权利要求32所述的结构上稳定的肽, 其包括以下氨基酸序列:

(a) I8KEIDRLXEVAKNL NESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 30) ; 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(b) IQ8EIDRLNXVAKNL NESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 31) ; 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(c) IQKEI8RLNEVAXNL NESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 32) ; 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(d) IQKEID8LNEVAKXL NESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 33) ; 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(e) IQKEIDRL8EVAKNLXESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 34) ; 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(f) IQKEIDRLN8VAKNLNXSL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 35) ; 并且其中8和X的侧链彼此交联;

(h) IX₁KEIX₂RLNEVAKNL NESL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 36) ; 并且其中X₁和X₂的侧链彼此交联;

(i) IQX₁EIDX₂LNEVAKNL NESL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 37) ; 并且其中X₁和X₂的侧链彼此交联;

(j) IQKEIX₁RLNX₂VAKNL NESL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 38) ; 并且其中X₁和X₂的侧链彼此交联;

(k) IQKEIDRLX₁EVAX₂NL NESL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO:

39) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

(l) IQKEIDRLNX₁VAKX₂LNESL, 其中 X_1 和 X_2 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 40) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

(m) IQKEIDRLNEVAX₁NLN₂SL, 其中 X_1 和 X_2 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 41) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

(n) IQKEIDRLNEVAKX₁LNEX₂L, 其中 X_1 和 X_2 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 42) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

(o) I8KEIDRL#EVAKNL%ESL, 其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO: 43) ;其中8和#的侧链彼此交联, 并且其中#和%的侧链彼此交联;

(p) IQ8EIDRLN#VAKNLN%SL, 其中8、#和%中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO: 44) ;其中8和#的侧链彼此交联, 并且其中#和%的侧链彼此交联;

(q) I8KEIDRL#EVAXNLNESL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO: 45) ;其中8和#的侧链彼此交联, 并且其中#和X的侧链彼此交联;

(r) IQ8EIDRLN#VAKXLNESL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO: 46) ;其中8和#的侧链彼此交联, 并且其中#和X的侧链彼此交联;

(s) IQKEI8RLNEVA#NLNXSL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO: 47) ;其中8和#的侧链彼此交联, 并且其中#和X的侧链彼此交联;

(t) IQKEID8LNEVAK#LNEXL, 其中8、#和X中的每一个独立地是装订/缝合氨基酸 (SEQ ID NO: 48) ;其中8和#的侧链彼此交联, 并且其中#和X的侧链彼此交联;

(q) IX₁KEIX₂RLNEVAX₃NLN₄SL, 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 49) ;其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;其中 X_2 和 X_3 的侧链彼此交联;并且其中 X_3 和 X_4 的侧链彼此交联;

(r) IQX₁EIDX₂LNEVAX₃NLN₄SL, 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 50) ;其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;其中 X_2 和 X_3 的侧链彼此交联;并且其中 X_3 和 X_4 的侧链彼此交联;

(s) IX₁KEIX₂RLNEVAKX₃LNEX₄L, 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 51) ;其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;其中 X_2 和 X_3 的侧链彼此交联;并且其中 X_3 和 X_4 的侧链彼此交联;

(t) IQX₁EIDX₂LNEVAKX₃LNEX₄L, 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 52) ;其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;其中 X_2 和 X_3 的侧链彼此交联;并且其中 X_3 和 X_4 的侧链彼此交联;

(u) IQK8IDRLNEXAKNLNESL, 其中8和X中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 113) ;并且其中8和X的侧链彼此交联;

(v) IQKEIDX₁LNEX₂AKNLNESL, 其中 X_1 和 X_2 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 133) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

(w) IQKEIDRX₁NEVX₂KNLNESL, 其中 X_1 和 X_2 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 134) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

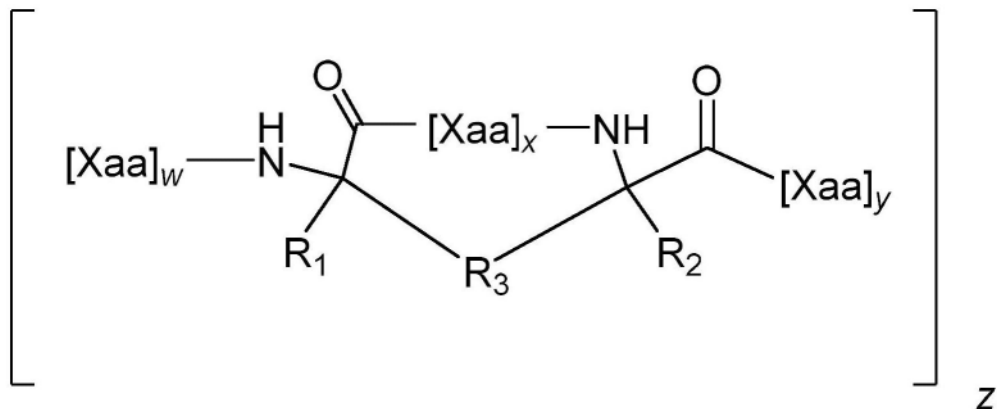
(x) IQKEIDRLNEX₁AKNX₂NESL, 其中 X_1 和 X_2 中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 135) ;并且其中 X_1 和 X_2 的侧链彼此交联;

(y) IQKEIDRLNEVX₁KNLX₂ESL, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 136); 并且其中X₁和X₂的侧链彼此交联; 或

(z) IQKEIDRLNEVAKNX₁NESX₂, 其中X₁和X₂中的每一个独立地是装订氨基酸 (SEQ ID NO: 137); 并且其中X₁和X₂的侧链彼此交联。

36. 根据权利要求27或32至35中任一项所述的结构上稳定的肽, 其长度为15个到100个氨基酸, 任选地长度为19个到45个氨基酸。

37. 一种结构上稳定的肽, 其包括下式:



式 (I)

或其药学上可接受的盐, 其中:

每个R₁和R₂是H或C₁到C₁₀烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基, 其中任一个被取代或未被取代;

每个R₃独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 其中任一个被取代或未被取代;

z是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10; 并且

(a) 每个[Xaa]_w是ISGI (SEQ ID NO:53), 每个[Xaa]_x是ASVVNI (SEQ ID NO:54), 并且每个[Xaa]_y是KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:55);

(b) 每个[Xaa]_w是ISGIN (SEQ ID NO:56), 每个[Xaa]_x是SVVNIQ (SEQ ID NO:57), 并且每个[Xaa]_y是EIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:58);

(c) 每个[Xaa]_w是ISGINA (SEQ ID NO:59), 每个[Xaa]_x是VVNIQK (SEQ ID NO:60), 并且每个[Xaa]_y是IDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:61);

(d) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:62), 每个[Xaa]_x是ESLIDL (SEQ ID NO:63), 并且每个[Xaa]_y是ELGKYEQYI (SEQ ID NO:64);

(e) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO:65), 每个[Xaa]_x是SLIDLQ (SEQ ID NO:66), 并且每个[Xaa]_y是LGKYEQYI (SEQ ID NO:67);

(f) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL (SEQ ID NO:68), 每个[Xaa]_x是ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且每个[Xaa]_y是YI;

(g) 每个[Xaa]_w是I, 每个[Xaa]_x是KEIDRL (SEQ ID NO:70), 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71);

(h) 每个[Xaa]_w是IQ, 每个[Xaa]_x是EIDRLN (SEQ ID NO:72), 并且每个[Xaa]_y是VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);

(i) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEI (SEQ ID NO:74), 每个 $[Xaa]_x$ 是RLNEVA (SEQ ID NO:75), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是NLNESL (SEQ ID NO:76);

(j) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEID (SEQ ID NO:77), 每个 $[Xaa]_x$ 是LNEVAK (SEQ ID NO:78), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是L NESL (SEQ ID NO:79);

(k) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRL (SEQ ID NO:80), 每个 $[Xaa]_x$ 是EVAKNL (SEQ ID NO:81), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是ESL;

(l) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRLN (SEQ ID NO:82), 每个 $[Xaa]_x$ 是VAKNLN (SEQ ID NO:83), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是SL;

(m) 每个 $[Xaa]_w$ 是I, 每个 $[Xaa]_x$ 是KEI, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是RLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:84);

(n) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQ, 每个 $[Xaa]_x$ 是EID, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是LNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:85);

(o) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEI (SEQ ID NO:74), 每个 $[Xaa]_x$ 是RLN, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);

(p) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRL (SEQ ID NO:80), 每个 $[Xaa]_x$ 是EVA, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是NLNESL (SEQ ID NO:76);

(q) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRLN (SEQ ID NO:82), 每个 $[Xaa]_x$ 是VAK, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是L NESL (SEQ ID NO:79);

(r) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRLNEVA (SEQ ID NO:86), 每个 $[Xaa]_x$ 是NLN, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是SL;

(s) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRLNEVAK (SEQ ID NO:87), 每个 $[Xaa]_x$ 是LNE, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是L;

(t) 每个 $[Xaa]_w$ 缺失, 每个 $[Xaa]_x$ 是QKEIDR (SEQ ID NO:228), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);

(u) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQK, 每个 $[Xaa]_x$ 是IDRLNE (SEQ ID NO:230), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是AKNLNESL (SEQ ID NO:231);

(v) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKE (SEQ ID NO:232), 每个 $[Xaa]_x$ 是DRLNEV (SEQ ID NO:181), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是KNL NESL (SEQ ID NO:182);

(w) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDR (SEQ ID NO:183), 每个 $[Xaa]_x$ 是NEVAKN (SEQ ID NO:184), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是NESL (SEQ ID NO:185);

(x) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRLNE (SEQ ID NO:186), 每个 $[Xaa]_x$ 是AKNLNE (SEQ ID NO:187), 并且每个 $[Xaa]_y$ 是L;

(y) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:188), 每个 $[Xaa]_x$ 是KNL NES (SEQ ID NO:189), 并且每个 $[Xaa]_y$ 缺失;

(z) 每个 $[Xaa]_w$ 是QKE, 每个 $[Xaa]_x$ 是DRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:190), 并且每个 $[Xaa]_y$ 缺失;

(aa) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQK, 每个 $[Xaa]_x$ 是IDR, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);

(bb) 每个 $[Xaa]_w$ 是IQK, 每个 $[Xaa]_x$ 是IDR, 并且每个 $[Xaa]_y$ 是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:

229) ;

(cc) 每个[Xaa]_w是IQKE (SEQ ID NO:232), 每个[Xaa]_x是DRL, 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71) ;

(dd) 每个[Xaa]_w是IQKEID (SEQ ID NO:77), 每个[Xaa]_x是LNE, 并且每个[Xaa]_y是AKNLNESL (SEQ ID NO:231) ;

(ee) 每个[Xaa]_w是IQKEIDR (SEQ ID NO:183), 每个[Xaa]_x是NEV, 并且每个[Xaa]_y是KNL NESL (SEQ ID NO:182) ;

(ff) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNE (SEQ ID NO:186), 每个[Xaa]_x是AKN, 并且每个[Xaa]_y是NESL (SEQ ID NO:185) ;

(gg) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:188), 每个[Xaa]_x是KNL, 并且每个[Xaa]_y是ESL ;

(hh) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNEVAKN (SEQ ID NO:191), 每个[Xaa]_x是NES, 并且每个[Xaa]_y缺失 ;

(ii) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVN (SEQ ID NO:192), 每个[Xaa]_x是QKEIDR (SEQ ID NO:228), 并且每个[Xaa]_y是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229) ;

(jj) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193), 每个[Xaa]_x是KEIDRL (SEQ ID NO:70), 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71) ;

(kk) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194), 每个[Xaa]_x是EIDRLN (SEQ ID NO:72), 并且每个[Xaa]_y是VAKNLNESL (SEQ ID NO:73) ;

(ll) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQK (SEQ ID NO:195), 每个[Xaa]_x是IDRLNE (SEQ ID NO:230), 并且每个[Xaa]_y是AKNLNESL (SEQ ID NO:231) ;

(mm) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKE (SEQ ID NO:196), 每个[Xaa]_x是DRLNEV (SEQ ID NO:181), 并且每个[Xaa]_y是KNL NESL (SEQ ID NO:182) ;

(nn) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEI (SEQ ID NO:197), 每个[Xaa]_x是RLNEVA (SEQ ID NO:75), 并且每个[Xaa]_y是NLNESL (SEQ ID NO:76) ;

(oo) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEID (SEQ ID NO:198), 每个[Xaa]_x是LNEVAK (SEQ ID NO:78), 并且每个[Xaa]_y是L NESL (SEQ ID NO:79) ;

(pp) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDR (SEQ ID NO:199), 每个[Xaa]_x是NEVAKN (SEQ ID NO:184), 并且每个[Xaa]_y是NESL (SEQ ID NO:185) ;

(qq) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRL (SEQ ID NO:200), 每个[Xaa]_x是EVAKNL (SEQ ID NO:81), 并且每个[Xaa]_y是ESL ;

(rr) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLN (SEQ ID NO:201), 每个[Xaa]_x是VAKNLN (SEQ ID NO:83), 并且每个[Xaa]_y是SL ;

(ss) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNE (SEQ ID NO:202), 每个[Xaa]_x是AKNLNE (SEQ ID NO:187), 并且每个[Xaa]_y是L ;

(tt) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:203), 每个[Xaa]_x是KNL NES (SEQ ID NO:189), 并且每个[Xaa]_y缺失 ;

(uu) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVN (SEQ ID NO:192), 每个[Xaa]_x是QKE, 并且每个[Xaa]_y是DRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:190) ;

(vv) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193), 每个[Xaa]_x是KEI, 并且每个[Xaa]_y是RLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:84);

(ww) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194), 每个[Xaa]_x是EID, 并且每个[Xaa]_y是LNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:85);

(xx) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQK (SEQ ID NO:195), 每个[Xaa]_x是IDR, 并且每个[Xaa]_y是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);

(yy) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKE (SEQ ID NO:196), 每个[Xaa]_x是DRL, 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71);

(zz) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEI (SEQ ID NO:197), 每个[Xaa]_x是RLN, 并且每个[Xaa]_y是VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);

(aaa) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEID (SEQ ID NO:198), 每个[Xaa]_x是LNE, 并且每个[Xaa]_y是AKNLNESL (SEQ ID NO:231);

(bbb) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDR (SEQ ID NO:199), 每个[Xaa]_x是NEV, 并且每个[Xaa]_y是KNL NESL (SEQ ID NO:182);

(ccc) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRL (SEQ ID NO:200), 每个[Xaa]_x是EVA, 并且每个[Xaa]_y是NLNESL (SEQ ID NO:76);

(ddd) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLN (SEQ ID NO:201), 每个[Xaa]_x是VAK, 并且每个[Xaa]_y是L NESL (SEQ ID NO:79);

(eee) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNE (SEQ ID NO:202), 每个[Xaa]_x是AKN, 并且每个[Xaa]_y是NESL (SEQ ID NO:185);

(fff) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:203), 每个[Xaa]_x是KNL, 并且每个[Xaa]_y是ESL;

(ggg) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVA (SEQ ID NO:204), 每个[Xaa]_x是NLN, 并且每个[Xaa]_y是SL;

(hhh) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAK (SEQ ID NO:205), 每个[Xaa]_x是LNE, 并且每个[Xaa]_y是L; 或

(iii) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKN (SEQ ID NO:206), 每个[Xaa]_x是NES, 并且每个[Xaa]_y缺失; 并且

其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性: (i) 与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合; (ii) 干扰SARS-CoV-2S蛋白的所述重组5-螺旋束与SEQ ID NO:9之间的相互作用; (ii) 是 α 螺旋的; (iii) 具有蛋白酶抗性; (iv) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或 (v) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。

38. 根据权利要求37所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐, 其中R₁是烷基。

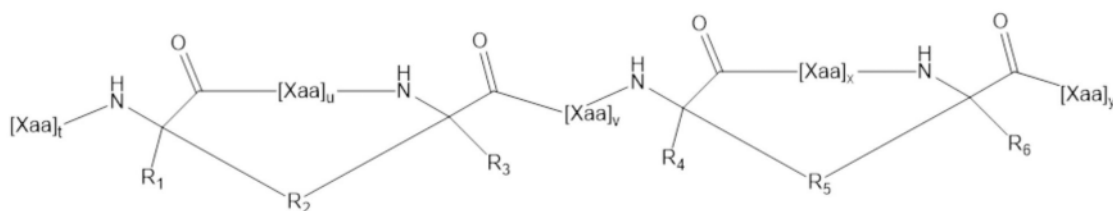
39. 根据权利要求37所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐, 其中R₁是甲基。

40. 根据权利要求37所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐, 其中R₃是烷基。

41. 根据权利要求37所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐, 其中R₃是甲基。

42. 根据权利要求37所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐, 其中R₂是烯基。

43. 一种结构上稳定的肽, 其包括下式:



式 (II)

或其药学上可接受的盐,其中:

(a) $[Xaa]_t$ 是 ISGI (SEQ ID NO:53), $[Xaa]_u$ 是 ASVVNI (SEQ ID NO:54), $[Xaa]_v$ 是 KEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:88), $[Xaa]_x$ 是 ESLIDL (SEQ ID NO:63), 并且 $[Xaa]_y$ 是 ELGKYEYI (SEQ ID NO:64);

(b) $[Xaa]_t$ 是 ISGI (SEQ ID NO:53), $[Xaa]_u$ 是 ASVVNI (SEQ ID NO:54), $[Xaa]_v$ 是 KEIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO:89), $[Xaa]_x$ 是 SLIDLQ (SEQ ID NO:66), 并且 $[Xaa]_y$ 是 LGKYEYI (SEQ ID NO:67);

(c) $[Xaa]_t$ 是 ISGI (SEQ ID NO:53), $[Xaa]_u$ 是 ASVVNI (SEQ ID NO:54), $[Xaa]_v$ 是 KEIDRLNEVAKNLNESLIDL (SEQ ID NO:90), $[Xaa]_x$ 是 ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且 $[Xaa]_y$ 是 YI;

(d) $[Xaa]_t$ 是 ISGIN (SEQ ID NO:56), $[Xaa]_u$ 是 SVVNIQ (SEQ ID NO:57), $[Xaa]_v$ 是 EIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:91), $[Xaa]_x$ 是 ESLIDL (SEQ ID NO:63), 并且 $[Xaa]_y$ 是 ELGKYEYI (SEQ ID NO:64);

(e) $[Xaa]_t$ 是 ISGIN (SEQ ID NO:56), $[Xaa]_u$ 是 SVVNIQ (SEQ ID NO:57), $[Xaa]_v$ 是 EIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO:92), $[Xaa]_x$ 是 SLIDLQ (SEQ ID NO:66), 并且 $[Xaa]_y$ 是 LGKYEYI (SEQ ID NO:67);

(f) $[Xaa]_t$ 是 ISGIN (SEQ ID NO:56), $[Xaa]_u$ 是 SVVNIQ (SEQ ID NO:57), $[Xaa]_v$ 是 EIDRLNEVAKNLNESLIDL (SEQ ID NO:93), $[Xaa]_x$ 是 ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且 $[Xaa]_y$ 是 YI;

(g) $[Xaa]_t$ 是 ISGINA (SEQ ID NO:59), $[Xaa]_u$ 是 VVNIQK (SEQ ID NO:60), $[Xaa]_v$ 是 IDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:94), $[Xaa]_x$ 是 ESLIDL (SEQ ID NO:63), 并且 $[Xaa]_y$ 是 ELGKYEYI (SEQ ID NO:64);

(h) $[Xaa]_t$ 是 ISGINA (SEQ ID NO:59), $[Xaa]_u$ 是 VVNIQK (SEQ ID NO:60), $[Xaa]_v$ 是 IDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO:95), $[Xaa]_x$ 是 SLIDLQ (SEQ ID NO:66), 并且 $[Xaa]_y$ 是 LGKYEYI (SEQ ID NO:67);

(i) $[Xaa]_t$ 是 ISGINA (SEQ ID NO:59), $[Xaa]_u$ 是 VVNIQK (SEQ ID NO:60), $[Xaa]_v$ 是 IDRLNEVAKNLNESLIDL (SEQ ID NO:96), $[Xaa]_x$ 是 ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且 $[Xaa]_y$ 是 YI;

(j) $[Xaa]_t$ 是 I, $[Xaa]_u$ 是 KEI, $[Xaa]_v$ 是 RLNEVA (SEQ ID NO:97), $[Xaa]_x$ 是 NLN, 并且 $[Xaa]_y$ 是 SL;

(k) $[Xaa]_t$ 是 IQ, $[Xaa]_u$ 是 EID, $[Xaa]_v$ 是 LNEVA (SEQ ID NO:98), $[Xaa]_x$ 是 NLN, 并且 $[Xaa]_y$ 是 SL;

(l) $[Xaa]_t$ 是 I, $[Xaa]_u$ 是 KEI, $[Xaa]_v$ 是 RLNEVAK (SEQ ID NO:99), $[Xaa]_x$ 是 LNE, 并且 $[Xaa]_y$ 是 L;

(m) $[Xaa]_t$ 是 IQ, $[Xaa]_u$ 是 EID, $[Xaa]_v$ 是 LNEVAK (SEQ ID NO:100), $[Xaa]_x$ 是 LNE, 并且

[Xaa]_y是L;

(n) [Xaa]_t是I, [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVA (SEQ ID NO:75), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SL;

(o) [Xaa]_t是IQ, [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVA (SEQ ID NO:98), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SL;

(p) [Xaa]_t是I, [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVAK (SEQ ID NO:99), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是L;

(q) [Xaa]_t是IQ, [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVAK (SEQ ID NO:78), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是L;

(r) [Xaa]_t是I, [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVA (SEQ ID NO:75), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SLIDLQEL (SEQ ID NO:207);

(s) [Xaa]_t是Q, [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVA (SEQ ID NO:98), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SLIDLQEL (SEQ ID NO:207);

(t) [Xaa]_t是I, [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVAK (SEQ ID NO:99), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是LIDLQEL (SEQ ID NO:208);

(u) [Xaa]_t是IQ, [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVAK (SEQ ID NO:78), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是LIDLQEL (SEQ ID NO:208);

(v) [Xaa]_t是DISGINASVVNI (SEQ ID NO:209), [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVA (SEQ ID NO:75), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SL;

(w) [Xaa]_t是DISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:210), [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVA (SEQ ID NO:98), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SL;

(x) [Xaa]_t是DISGINASVVNI (SEQ ID NO:209), [Xaa]_u是KEI, 并且 [Xaa]_v是RLNEVAK (SEQ ID NO:99), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是L;

(y) [Xaa]_t是DISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:210), [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVAK (SEQ ID NO:78), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是L;

(z) [Xaa]_t是DISGINASVVNI (SEQ ID NO:209), [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVA (SEQ ID NO:75), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SLIDLQEL (SEQ ID NO:207);

(aa) [Xaa]_t是DISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:210), [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVA (SEQ ID NO:98), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SLIDLQEL (SEQ ID NO:207); (bb) [Xaa]_t是DISGINASVVNI (SEQ ID NO:209), [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVAK (SEQ ID NO:99), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是LIDLQEL (SEQ ID NO:208);

(cc) [Xaa]_t是DISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:210), [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVAK (SEQ ID NO:78), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是LIDLQEL (SEQ ID NO:208); (dd) [Xaa]_t是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193), [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVA (SEQ ID NO:75), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SLIDLQELGKYEYI (SEQ ID NO:211);

(ee) [Xaa]_t是ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194), [Xaa]_u是EID, [Xaa]_v是LNEVA (SEQ ID NO:98), [Xaa]_x是NLN, 并且 [Xaa]_y是SLIDLQELGKYEYI (SEQ ID NO:211);

(ff) [Xaa]_t是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193), [Xaa]_u是KEI, [Xaa]_v是RLNEVAK (SEQ ID NO:99), [Xaa]_x是LNE, 并且 [Xaa]_y是LIDLQELGKYEYI (SEQ ID NO:212);

(gg) $[Xaa]_t$ 是 ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194), $[Xaa]_u$ 是 EID, $[Xaa]_v$ 是 LNEVAK (SEQ ID NO:78), $[Xaa]_x$ 是 LNE, 并且 $[Xaa]_y$ 是 LIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:212);

(hh) $[Xaa]_t$ 是 SLDQINVTFLDL (SEQ ID NO:213), $[Xaa]_u$ 是 YEB, $[Xaa]_v$ 是 KLEEI (SEQ ID NO:214), $[Xaa]_x$ 是 KLE, 并且 $[Xaa]_y$ 是 SYIDLKE (SEQ ID NO:215);

(ii) $[Xaa]_t$ 是 SLDQINVTFLDLE (SEQ ID NO:216), $[Xaa]_u$ 是 EBK, $[Xaa]_v$ 是 LEEAI (SEQ ID NO:217), $[Xaa]_x$ 是 KLE, 并且 $[Xaa]_y$ 是 SYIDLKE (SEQ ID NO:215);

(jj) $[Xaa]_t$ 是 SLDQINVTFLDL (SEQ ID NO:213), $[Xaa]_u$ 是 YEB, $[Xaa]_v$ 是 KLEEAIK (SEQ ID NO:218), $[Xaa]_x$ 是 LEE, 并且 $[Xaa]_y$ 是 YIDLKE (SEQ ID NO:219);

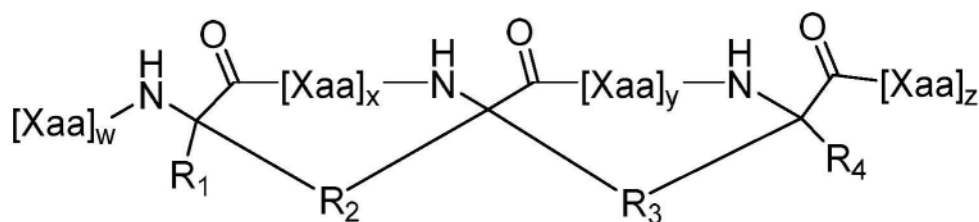
(kk) $[Xaa]_t$ 是 SLDQINVTFLDLE (SEQ ID NO:216), $[Xaa]_u$ 是 EBK, $[Xaa]_v$ 是 LEEAIK (SEQ ID NO:220), $[Xaa]_x$ 是 LEE, 并且 $[Xaa]_y$ 是 YIDLKE (SEQ ID NO:219);

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_6 独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基, 其中任一个被取代或未被取代;

其中 R_2 和 R_5 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 其中任一个被取代或未被取代; 并且

其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性: (i) 与 SARS-CoV-2S 蛋白的重组 5-螺旋束结合; (ii) 干扰 SARS-CoV-2S 蛋白的所述重组 5-螺旋束与 SEQ ID NO:9 或 10 之间的相互作用; (iii) 是 α 螺旋的; (iv) 具有蛋白酶抗性; (v) 抑制 SARS-CoV-2 与宿主细胞的融合; 和/或 (vi) 抑制 SARS-CoV-2 感染细胞。

44. 一种结构上稳定的肽, 其包括下式:



式 (III)

或其药学上可接受的盐, 其中:

(a) $[Xaa]_w$ 是 ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:62); $[Xaa]_x$ 是 ESLIDL (SEQ ID NO:63); $[Xaa]_y$ 是 ELGKYE (SEQ ID NO:69); 并且 $[Xaa]_z$ 是 YI;

(b) $[Xaa]_w$ 是 I; $[Xaa]_x$ 是 KEIDRL (SEQ ID NO:70); $[Xaa]_y$ 是 EVAKNL (SEQ ID NO:81); 并且 $[Xaa]_z$ 是 ESL;

(c) $[Xaa]_w$ 是 IQ; $[Xaa]_x$ 是 EIDRLN (SEQ ID NO:72); $[Xaa]_y$ 是 VAKNLN (SEQ ID NO:83); 并且 $[Xaa]_z$ 是 SL;

(d) $[Xaa]_w$ 是 I; $[Xaa]_x$ 是 KEIDRL (SEQ ID NO:70); $[Xaa]_y$ 是 EVA; 并且 $[Xaa]_z$ 是 NLNESL (SEQ ID NO:76);

(e) $[Xaa]_w$ 是 IQ; $[Xaa]_x$ 是 EIDRLN (SEQ ID NO:72); $[Xaa]_y$ 是 VAK; 并且 $[Xaa]_z$ 是 LNESL (SEQ ID NO:79);

(f) $[Xaa]_w$ 是 IQKEI (SEQ ID NO:74); $[Xaa]_x$ 是 RLNEVA (SEQ ID NO:75); $[Xaa]_y$ 是 NLN; 并且 $[Xaa]_z$ 是 SL;

(g) $[Xaa]_w$ 是 IQKEID (SEQ ID NO:77); $[Xaa]_x$ 是 LNEVAK (SEQ ID NO:78); $[Xaa]_y$ 是 LNE;

并且[Xaa]_z是L;

(h) [Xaa]_w是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193); [Xaa]_x是KEIDRL (SEQ ID NO:70); [Xaa]_y是EVAKNL (SEQ ID NO:81); 并且[Xaa]_z是ESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:221);

(i) [Xaa]_w是ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194); [Xaa]_x是EIDRLN (SEQ ID NO:72); [Xaa]_y是VAK; 并且[Xaa]_z是LNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:222);

(j) [Xaa]_w是SLDQINVTFLDL (SEQ ID NO:213); [Xaa]_x是YEBKKL (SEQ ID NO:223); [Xaa]_y是EAIKKL (SEQ ID NO:224); 并且[Xaa]_z是ESYIDLKE (SEQ ID NO:225); 或

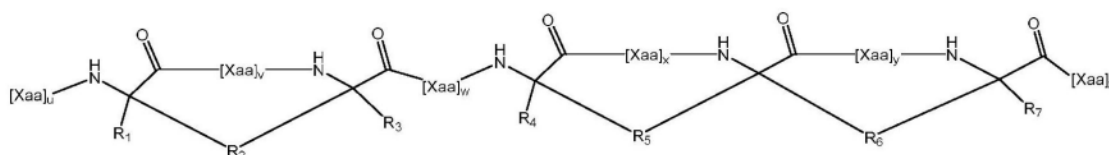
(k) [Xaa]_w是SLDQINVTFLDLE (SEQ ID NO:216); [Xaa]_x是EBKKLE (SEQ ID NO:226); [Xaa]_y是AIKKLE (SEQ ID NO:227); 并且[Xaa]_z是SYIDLKE (SEQ ID NO:215);

其中R₁和R₄独立地是H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基, 其中任一个被取代或未被取代;

其中R₂和R₃独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 其中任一个被取代或未被取代; 并且

其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性: (i) 与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合; (ii) 是α螺旋的; (iii) 具有蛋白酶抗性; (iv) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或 (v) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。

45. 一种结构上稳定的肽, 其包括下式:



式 (IV)

或其药学上可接受的盐, 其中:

(a) [Xaa]_u是ISGI (SEQ ID NO:53), [Xaa]_v是ASVVNI (SEQ ID NO:54), [Xaa]_w是KEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:88), [Xaa]_x是ESLIDL (SEQ ID NO:63), [Xaa]_y是ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且[Xaa]_z是YI;

(b) [Xaa]_u是ISGIN (SEQ ID NO:56), [Xaa]_v是SVVNIQ (SEQ ID NO:57), [Xaa]_w是EIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:91), [Xaa]_x是ESLIDL (SEQ ID NO:63), [Xaa]_y是ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且[Xaa]_z是YI; 或

(c) [Xaa]_u是ISGINA (SEQ ID NO:59), [Xaa]_v是VVNIQK (SEQ ID NO:60), [Xaa]_w是IDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:94), [Xaa]_x是ESLIDL (SEQ ID NO:63), [Xaa]_y是ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且[Xaa]_z是YI; 并且

其中R₁、R₃、R₄和R₇独立地是H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基, 其中任一个被取代或未被取代;

其中R₂、R₅和R₆独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 其中任一个被取代或未被取代; 并且

其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性: (i) 与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合; (ii) 干扰SARS-CoV-2S蛋白的所述重组5-螺旋束与SEQ IDNO:9或10的肽之间的相互作用; (iii) 是α螺旋的; (iv) 具有蛋白酶抗性; (v) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或 (vi) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。

46. 根据权利要求37至45中任一项所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐, 其

中 R_1 是烷基。

47. 根据权利要求37至45中任一项所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐,其中 R_1 是甲基。

48. 根据权利要求37至47中任一项所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐,其中 R_4 是烷基。

49. 根据权利要求37至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_4 是甲基。

50. 根据权利要求37至49中任一项所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐,其中 R_2 是烯基。

51. 根据权利要求37至50中任一项所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐,其中 R_3 是烯基。

52. 根据权利要求37至51中任一项所述的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐,其长度为至多100个氨基酸,任选地长度为至多45个氨基酸。

53. 一种药物化合物,其包含根据权利要求1至52中任一项所述的结构上稳定的肽、肽或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

54. 一种治疗有需要的人受试者的冠状病毒感染的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至52中任一项所述的结构上稳定的肽、肽或其药学上可接受的盐。

55. 一种预防有需要的人受试者的冠状病毒感染的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至52中任一项所述的结构上稳定的肽、肽或其药学上可接受的盐。

56. 根据权利要求54或55所述的方法,其中所述冠状病毒感染是通过 β 冠状病毒进行的。

57. 根据权利要求54至56中任一项所述的方法,其中所述冠状病毒感染是由SARS-CoV-2感染引起的。

58. 一种制备结构上稳定的肽的方法,所述方法包括:(a) 提供具有以下中的任何一个所示的序列的肽:SEQ ID NO:11-52、112-180或258,以及(b) 使所述肽交联。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中使所述肽交联是通过钕催化的复分解反应进行的。

60. 一种纳米颗粒组合物,其包含根据权利要求1至52中任一项所述的结构上稳定的肽,任选地其中所述纳米颗粒是PLGA纳米颗粒,并且进一步任选地其中所述PLGA纳米颗粒的乳酸:乙醇酸比率在2:98到100:0的范围内。

61. 根据权利要求1至52中任一项所述的结构上稳定的肽,其中

$8, 8_1$ 和 $8_2 = (R) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸或 $(R) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸;

X, X_1, X_2, X_3 和 $X_4 = (S) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸;

$\# = \alpha, \alpha - \text{双}(4' - \text{戊烯基})$ 甘氨酸或 $\alpha, \alpha - \text{双}(7' - \text{辛烯基})$ 甘氨酸;并且

$\% = (S) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸或 $(S) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸。

62. 根据权利要求1至52中任一项所述的结构上稳定的肽,其中

$8, 8_1$ 和 $8_2 = (R) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸;

X、X₁、X₂、X₃和X₄ = (S) - α - (4'-戊烯基) 丙氨酸;

= α , α -双 (4'-戊烯基) 甘氨酸; 并且

% = (S) - α - (7'-辛烯基) 丙氨酸。

抗病毒的结构上稳定的SARS-CoV-2肽和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年3月4日提交的美国临时申请第62/985,100号的优先权权益,所述美国临时申请的内容通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包括已经以ASCII格式电子提交的序列表,并且特此通过引用整体并入。创建于2021年3月4日的所述ASCII副本命名为00530_0401W01_2823_W01W0_SL.txt并且大小为163,968字节。

技术领域

[0005] 本公开涉及结构上稳定的SARS-CoV-2抗病毒肽以及用于使用此类肽预防和治疗冠状病毒感染的方法。

背景技术

[0006] 目前不存在抗病毒治疗以预防或治疗由新型冠状病毒(nCoV)爆发,如由2019-nCoV(也称为SARS-CoV-2)引起的COVID-19引起的感染。COVID-19已经由世界卫生组织(WHO)公布了高风险全球健康紧急情况,并且自2021年3月,已经在全球引起了114,857,764例呼吸疾病和2,551,459例死亡。

[0007] SARS-CoV-2包括在与宿主细胞接合时经受构型变化的表面蛋白,从而导致形成集合宿主和病毒膜的六螺旋束。虽然基于肽对病毒融合过程的抑制是机制上可行的并且是临床上有效的(例如,福泽昂(Fuzeon)(即,恩夫韦地(enfurvirtide)),于2003年经FDA批准),但是肽的生物物理和药理学倾向,包括缺失生物活性形状和体内快速蛋白水解(例如,每日两次100mg自注射)限制了此经验证的方法的广泛应用。因此,迫切需要用于预防和/或治疗COVID-19感染的新策略以有效缓解爆发。

发明内容

[0008] 本申请涉及公开了肽稳定化技术(例如,装订、缝合)的组合物和方法,所述技术概括并且增强了生物活性螺旋结构,以产生靶向预防剂和治疗剂以用于预防和/或治疗冠状病毒(例如,β冠状病毒,如SARS-CoV-2)感染。通过将“装订”(例如,全羟装订)或“缝合”插入到天然肽中,可以恢复生物活性螺旋结构,并且通过在螺旋结构的核心处掩埋其它情况下不稳定的酰胺键和/或以阻止酰胺键被身体的蛋白酶识别和蛋白水解的方式约束所述酰胺键,可以赋予显著的蛋白酶抗性。此处,公开了冠状病毒(例如,β冠状病毒,如SARS-CoV-2)的结构上稳定的肽抑制剂。这些结构上稳定的肽抑制剂用于预防和/或治疗冠状病毒(例如,β冠状病毒,如SARS-CoV-2)感染,如COVID-19。

[0009] 本公开部分地提供了氨基酸序列的结构上稳定的肽,所述氨基酸序列包括与以下中的任何一个的序列至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、94%、95%或100%相同的序列:SEQ ID NO:10或258(分别是SARS-CoV-2 HR2和EK1的核心模板序列)

或SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42、137、50、52、51、31-33、37、41、44-49、177和179,其中结构上稳定的肽具有这些特性中的至少一个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与SARS-CoV-2S蛋白的5-螺旋束结合;(ii)干扰SARS-CoV-2S蛋白的5-螺旋束与SEQ ID NO:10或258的肽之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。本公开还部分地提供了包括以下中的任何一个的序列的氨基酸序列的结构上稳定的肽:SEQ ID NO:10或258,或SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42、137、50、52、51、31-33、37、41、44-49、177和179,其具有0个到10个(0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个)氨基酸取代、插入和/或缺失,其中结构上稳定的肽具有这些特性中的至少一个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与SARS-CoV-2S蛋白的5-螺旋束结合;(ii)干扰SARS-CoV-2S蛋白的5-螺旋束与SEQ ID NO:10或258的肽之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。在一些实例中,SEQ ID NO:10或258的位置1、3、5、6、8、10、12、13、15、17和19中的一个或多个位置不被取代或被保守氨基酸取代。在一些实例中,SEQ ID NO:10或258的位置2、4、7、9、11、14、16或18中的一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)位置被具有烯基侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代。在某些实例中,SEQ ID NO:10或258的位置4、8、10、13、15、17和18中的一个或多个位置未被取代,或如果被取代,则被保守氨基酸取代。在某些实例中,SEQ ID NO:10或258的位置1、5、7、11或12中的一个或多个位置如果被取代,则所述位置被保守氨基酸取代。使SEQ ID NO:10或258中的氨基酸序列变化的指导特征是其应仍与SARS-CoV-2的5-螺旋束结合并且能够抑制或干扰5-螺旋束与SEQ ID NO:10或258中的肽的缔合。在一些实例中,结构上稳定的肽包括以下中的任何一个的序列:SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42、137、50、52、51、31-33、37、41、44-49、177和179。上述肽的长度可以是19个到100个(例如,至少19个、25个、30个、35个、40个、45个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个)氨基酸,这些肽可以脂化。肽还可以经修饰以与聚乙二醇(PEG)缀合。另外,这些肽还可以经修饰以包括对应SARS-CoV-2 HR2肽的另外的N端序列(例如,SEQ ID NO:250或251)和/或C端序列(例如,SEQ ID NO:252-255中的任何一个)。在一些情况下,这些肽还可以经修饰以包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列GSGSGC(SEQ ID NO:256)。在一些情况下,氨基酸序列进一步包括C端肽/PEG间隔子缀合的胆固醇,如在GSGSGC(SEQ ID NO:256)-Ac-PEG4-胆固醇中。在一些情况下,这些肽可以经修饰以包括附加在氨基酸序列的C端处的GSGSGC(SEQ ID NO:256)-(PEG4-胆固醇)-甲酰胺。这些结构上稳定的肽用于治疗或预防冠状病毒感染(例如,COVID-19)。本公开还涉及制备上述结构上稳定的肽的方法。例如,以下中的任何一个的肽:SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42、137、50、52、51、31-33、37、41、44-49、177和179经受交联(例如,通过钉介导的闭环复分解反应)。所述方法可以进一步包括将交联的肽调配为用于(例如,静脉内、皮下、局部、鼻内)施用于有需要的人受试者的无菌药物组合物。

[0010] 在一方面,本公开的特征在于一种结构上稳定的多肽,所述结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:10(IQKEIDRLNEVAKNLNESL)所示的序列至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或94%相同的氨基酸序列。在一些实例中,SEQ ID NO:10中选自以下位置的氨基酸(其中位置1是SEQ ID NO:10的N端异亮氨酸,并且位置19是SEQ ID NO:10的C端亮

氨酸)被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代:

- [0011] (i) 位置7和11;
- [0012] (ii) 位置10和14;
- [0013] (iii) 位置12和16;
- [0014] (iv) 位置14和18
- [0015] (v) 位置2和9;
- [0016] (vi) 位置4和11;
- [0017] (vii) 位置9和16;
- [0018] (viii) 位置2和6;
- [0019] (ix) 位置8和12;
- [0020] (x) 位置9和13;
- [0021] (xi) 位置11和15;
- [0022] (xii) 位置14和18;
- [0023] (xiii) 位置15和19;
- [0024] (xiv) 位置7和14;
- [0025] (xv) 位置3和10;
- [0026] (xvi) 位置6和13;
- [0027] (xvii) 位置13和17;
- [0028] (xiii) 位置3和7;
- [0029] (xix) 位置3、7、13和17;
- [0030] (xx) 位置3、7、14和18;
- [0031] (xxi) 位置2、6、14和18;
- [0032] (xxii) 位置2、6、13和17;
- [0033] (xxiii) 位置3、10和17;
- [0034] (xiv) 位置2、9和13;
- [0035] (xv) 位置3、10和14;
- [0036] (xvi) 位置6、13和17;或
- [0037] (xvii) 位置7、14和18。

[0038] 在一些实例中,如果所述氨基酸序列包括额外的取代,则所述额外的取代基于(A)或(B):

[0039] (A) 其中SEQ ID NO:10的位置4、8、10、13、15、17和18如果未被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代,则所述位置不被取代或被保守氨基酸取代;

[0040] 其中如果位置1、5、7和11被取代,则所述位置被保守氨基酸取代或被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代;并且

[0041] 其中SEQ ID NO:10中的剩余位置可以被任何氨基酸或具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代;或者

[0042] (B) 其中SEQ ID NO:10的位置1、3、5、6、8、10、12、13、15、17和19中的一个或多个位置未被取代,或如果被取代,则被保守氨基酸取代。

[0043] 在一些实例中,SEQ ID NO:10的位置2、4、7、9、11、14、16和18中的一个或多个位置

处的结构上稳定的多肽可以被任何氨基酸或具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为15个到100个氨基酸,任选地长度为19个到45个氨基酸。在一些实例中,结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性:(i)与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合;(ii)干扰所述5螺旋束与SEQ ID NO:10之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0044] 在一些实例中,结构上稳定的多肽的氨基酸序列与SEQ ID NO:10所示的序列至少70% (70%、75%、80%、85%、90%、95%) 相同。在一些实例中,结构上稳定的多肽的氨基酸序列与SEQ ID NO:10所示的序列至少80% (80%、85%、90%、95%) 相同。在一些实例中,结构上稳定的多肽的氨基酸序列包括SEQ ID NO:50的序列。在一些实例中,结构上稳定的多肽的氨基酸序列包括SEQ ID NO:52的序列。在一些实例中,结构上稳定的多肽的氨基酸序列包括SEQ ID NO:51的序列。在一些实例中,氨基酸序列包括下列任一序列:SEQ ID NO:133、40、136、42、30、113、34、36、134、39、135、42和137。

[0045] 在一些实例中,结构上稳定的进一步包括附加在氨基酸序列的N端处的氨基酸序列ISGINASVVN (SEQ ID NO:250)。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括附加在氨基酸序列的N端处的氨基酸序列DISGINASVVN (SEQ ID NO:251)。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQEL (SEQ ID NO:252)。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQELGKYEYI (SEQ ID NO:253)。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQELGSGSGC (SEQ ID NO:254)。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQELGKYEYIGSGSGC (SEQ ID NO:255)。

[0046] 在一些实例中,结构上稳定的进一步包括聚乙二醇。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括胆固醇。在一些实例中,结构上稳定的进一步包括GSGSGC (SEQ ID NO:256) - (PEG4-胆固醇) - 甲酰胺。

[0047] 另一方面,本公开的特征在于一种结构上稳定的多肽,所述结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:258 (LEYEBKKLEEAIAKKLEESY) 所示的序列至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或94%相同的氨基酸序列,其中SEQ ID NO:258中选自以下位置的氨基酸(其中位置1是N端亮氨酸,并且位置19是C端酪氨酸)被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代:

[0048] (i) 位置2、9和15;

[0049] (ii) 位置3、10和16;

[0050] (iii) 位置2、6、13和17;

[0051] (iv) 位置3、7、13和17;

[0052] (v) 位置2、6、14和18;或

[0053] (vi) 位置3、7、14和18。

[0054] 在一些情况下,如果氨基酸序列具有额外的取代,则所述额外的取代遵循以下:其中SEQ ID NO:258的位置2、4、7、9、11、14、16或18中的一个或多个位置如果未被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代,则所述位置被任何氨基酸取代;并且其中SEQ ID NO:110的位置1、3、5、6、8、10、12、13、15、17和19中的一个或多个位置未被取代,或者如果被

取代,则所述位置被保守氨基酸取代。在一些情况下,如果氨基酸序列具有额外的取代,则所述额外的取代位于SEQ ID NO:258的位置2、9、11、14或16中的一个或多个位置处,并且取代可以是包括保守取代的任何氨基酸。在一些情况下,如果氨基酸序列具有额外的取代,则所述额外的取代位于SEQ ID NO:258的位置1、5、7、11或12中的一个或多个位置处,则取代是保守氨基酸取代。在一些情况下,肽的长度为19个到100个氨基酸。最终,结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性:(i)与SARS-CoV-2S蛋白的5-螺旋束结合;(ii)干扰5螺旋束与SEQ ID NO:258之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0055] 在另一方面,本公开的特征在于一种结构上稳定的多肽,所述结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:110(SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL)所示的序列至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或94%相同的氨基酸序列,其中SEQ ID NO:110中选自以下位置的氨基酸(位置1是N端丝氨酸,并且位置36是C端亮氨酸)被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代:

[0056] (i) 位置13、20和27;

[0057] (ii) 位置14、21和28;

[0058] (iii) 位置13、17、24和28;

[0059] (iv) 位置14、18、24和28;

[0060] (v) 位置13、17、25和29;或

[0061] (vi) 位置14、18、25和29,

[0062] 并且如果所述氨基酸序列具有额外的取代,则所述额外的取代基于(A)

[0063] (A) 其中SEQ ID NO:110的位置4、8、10、13、15、17和18中的一个或多个位置如果未被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代,则所述位置不被取代或被保守氨基酸取代;

[0064] 其中SEQ ID NO:110的位置1、5、7和11中的一个或多个位置如果被取代,则所述位置被保守氨基酸取代;

[0065] 其中SEQ ID NO:110中的剩余位置中的一个或多个位置可以被任何氨基酸取代;

[0066] 并且

[0067] 其中所述肽的长度为15个到100个氨基酸;并且

[0068] 其中所述结构上稳定的肽具有下列一个或多个特性:(i)与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合;(ii)干扰所述5螺旋束与SEQ ID NO:258之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0069] 在一些实例中,结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:177所示的序列至少70%(70%、75%、80%、85%、90%、95%)相同的氨基酸序列。在一些实例中,结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:177所示的序列相同的氨基酸序列。在一些实例中,结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:179所示的序列至少70%(70%、75%、80%、85%、90%、95%)相同的氨基酸序列。在一些实例中,结构上稳定的多肽包括与SEQ ID NO:179所示的序列相同的氨基酸序列。在一些实例中,结构上稳定的多肽进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列GSGSGC(SEQ ID NO:256)。

[0070] 在一些实例中,结构上稳定的多肽进一步包括聚乙二醇。在一些实例中,结构上稳定的多肽进一步包括胆固醇。

[0071] 在一些实例中,结构上稳定的多肽进一步包括GSGSGC (SEQ ID NO:256) - (PEG4-胆固醇) - 甲酰胺。

[0072] 在一方面,本公开的特征在于一种肽,所述肽包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个连续氨基酸,所述氨基酸序列具有被具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个)氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开。在一些实例中,SARS CoV-2 HR2肽模板序列的长度不大于45个(例如,42个、43个、44个或45个)氨基酸,但是当然应理解的是,SARS CoV-2 HR2肽模板序列可以在N端或C端处延伸(在进行或没有进行化学衍生化的情况下)以维持或优化活性。肽与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合。肽还可以抑制或干扰SARS CoV-2 HR2序列(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106或108)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白之间的相互作用。

[0073] 在一些实例中,肽包括SEQ ID NO:11到29中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个连续氨基酸或由其组成。在一些实例中,肽包括SEQ ID NO:11到29中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个连续氨基酸或由其组成,所述氨基酸序列当耐受时在非相互作用表面中具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,或在相互作用表面上具有同源取代,以避免干扰经装订的肽与SARS-CoV-2的重组5-螺旋束靶标之间的关键结合相互作用。在一些实例中,肽包括SEQ ID NO:11到29中的任一个所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代。这些肽具有下列一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个)特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制或干扰SARS CoV-2 HR2序列(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106或108)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白之间的相互作用;(iii)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(iv)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0074] 在另一方面,本公开的特征在于一种结构上稳定的肽,所述结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个连续氨基酸,所述氨基酸序列具有被具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个)氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开。具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的。在一些实例中,SARS CoV-2 HR2肽模板序列的长度不大于45个(例如,42个、43个、44个或45个)氨基酸,但可以在N端或C端处延伸(在进行或没有进行化学衍生化的情况下)以维持或优化活性。结构上稳定的肽具有下列一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制或干扰5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106或108)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。在一些实例中,结构

上稳定的肽的长度为42个到45个(例如,42个、43个、44个或45个)氨基酸。

[0075] 在一些实例中,结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:11到29中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个连续氨基酸或由其组成,其中具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的(例如,装订的和/或缝合的)。在一些实例中,结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:11到29中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个连续氨基酸或由其组成,所述氨基酸序列具有1个、2个、3个、4个、或5个氨基酸取代,其中具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的(例如,装订的和/或缝合的)。在一些实例中,结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:11到29中的任一个所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,其中具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的(例如,装订的和/或缝合的)。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为42个到45个(例如,42个、43个、44个或45个)氨基酸。

[0076] 在另一方面,本公开提供了一种肽,所述肽包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个连续氨基酸,所述氨基酸序列具有被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸替代的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个)氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开。在一些实例中,肽序列模板的长度为至多45个氨基酸(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个或45个),但在一些实例中,可以在N端或C端处延伸(在进行或没有进行化学衍生化的情况下)以维持或优化活性。肽与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合。肽还可以抑制或干扰SARS CoV-2 HR2序列(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106或108)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白之间的相互作用。

[0077] 在一些实例中,肽包括以下中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个连续氨基酸或由其组成:SEQ ID NO:30-52。在一些实例中,肽包括SEQ ID NO:30-52中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个连续氨基酸或由其组成,所述氨基酸序列当耐受时在非相互作用表面中具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,或在相互作用表面上具有同源取代,以避免干扰经装订的肽与SARS-CoV-2的重组5-螺旋束靶标之间的关键结合相互作用。

[0078] 在一些实例中,肽包括SEQ ID NO:30-52中的任一个所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代。这些肽具有下列一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个)特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(iv)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

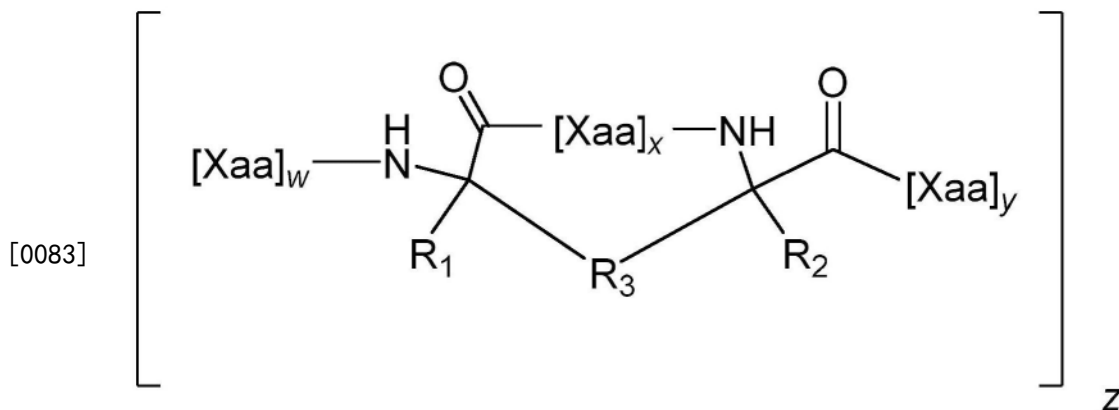
[0079] 在另一方面,本公开的特征在于一种结构上稳定的肽,所述结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个连续氨基酸,所述氨基酸序列具有被具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然

氨基酸替代的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个)氨基酸,所述至少两个氨基酸由2个、3个或6个氨基酸隔开。具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的。肽的长度不大于45个(例如,42个、43个、44个或45个)氨基酸,但可以在N端或C端处延伸(在进行或没有进行化学衍生化的情况下)以维持或优化活性。结构上稳定的肽具有下列一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个)特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到45个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个)氨基酸。

[0080] 在一些实例中,结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:30到52中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个连续氨基酸或由其组成,其中具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的(例如,装订的和/或缝合的)。在一些实例中,结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:30到52中的任一个所示的氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个连续氨基酸或由其氨基酸组成,所述氨基酸序列具有1个、2个、3个、4个、或5个氨基酸取代,其中具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的(例如,装订的和/或缝合的)。在一些实例中,结构上稳定的肽包括SEQ ID NO:30到52中的任一个所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,其中具有烯烴侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸的侧链是交联的(例如,装订的和/或缝合的)。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到45个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个)氨基酸。

[0081] 在一些实例中,上述和本公开中的肽或结构上稳定的(例如,装订的,缝合的)肽具有这些特性中的1个、2个、3个、4个、5个或全部6个特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0082] 在一方面,本公开涉及一种结构上稳定的肽,其包括下式或由下式组成:

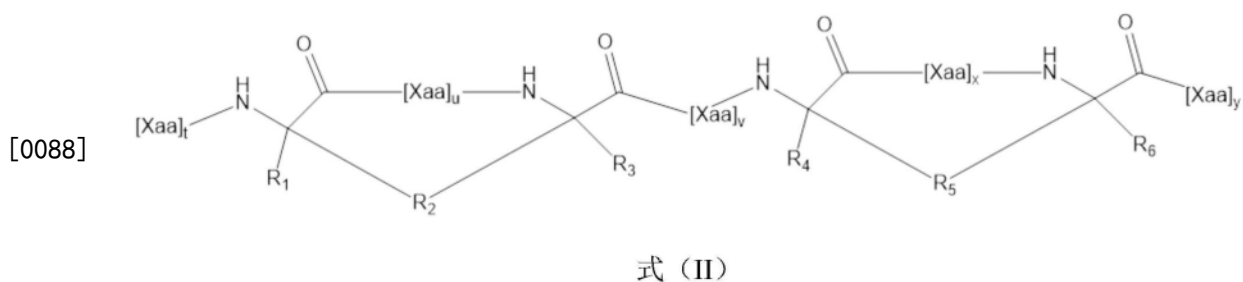


[0084] 或其药学上可接受的盐。

[0085] 在一些实例中,每个 R_1 和 R_2 是H或 C_1 到 C_{10} 烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中,每个 R_3 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中, z 是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;并且每个 $[Xaa]_w$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:53、56、59、62、65、68、74、77、80、82、86或87,或是I或IQ中的一个;每个 $[Xaa]_x$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:54、57、60、63、66、69、70、72、75、78、81、或83,或是以下中的一个:KEI、EID、RLN、EVA、VAK、NLN、或LNE;并且每个 $[Xaa]_y$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:55、58、61、64、67、71、73、76、79、84、85,或是以下中的一个:YI、ESL、SL或L。在一些实例中,结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0086] 在一些实例中, R_1 是烷基或甲基。在一些实例中, R_2 是烯基。在一些实例中, R_3 是烷基或甲基。

[0087] 在一方面,本公开涉及一种结构上稳定的肽,其包括下式或由下式组成:

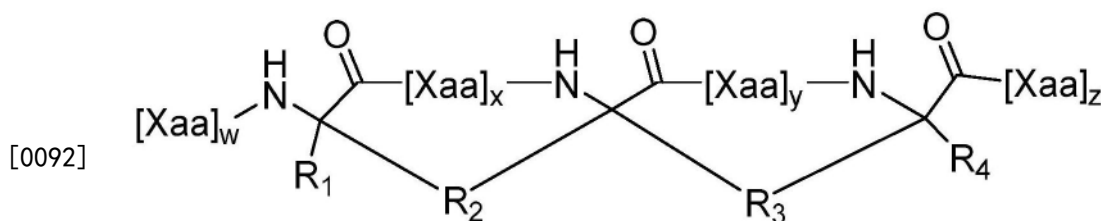


[0089] 或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实例中,每个 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_6 是H或 C_1 到 C_{10} 烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中,每个 R_3 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中, $[Xaa]_t$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:53、56、59,或是I或IQ中的一个。在一些实例中, $[Xaa]_u$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:54、57、60,或是KEI或EID中的一个。在一些实例中, $[Xaa]_v$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:88-100。在一些实例中, $[Xaa]_x$ 是以下中的一个:SEQ ID NO:63、66、69,或

是NLN或LNE中的一个。在一些实例中, $[Xaa]_y$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:64或67, 或是YI、SL或L中的一个。在一些实例中, 结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性: (i) 与重组SARS-CoV-2-螺旋束S蛋白结合; (ii) 抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用; (iii) 是 α 螺旋的; (iv) 具有蛋白酶抗性; (v) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或(vi) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0091] 在一方面, 本公开的特征在于一种结构上稳定的肽, 所述结构上稳定的肽包括下式:

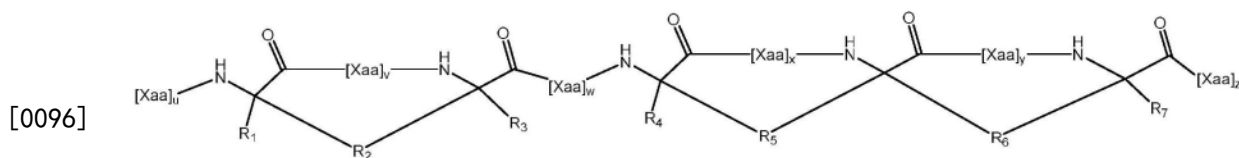


式 (III)

[0093] 或其药学上可接受的盐。

[0094] 在一些实例中, $[Xaa]_w$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:62、74或77, 或是I或IQ中的一个。在一些实例中, $[Xaa]_x$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:63、70、72、75或78。在一些实例中, $[Xaa]_y$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:69、81或83, 或是EVA、VAK、NLN或LNE中的一个。在一些实例中, $[Xaa]_z$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:76或79, 或是YI、ESL、SL或L的一个。在一些实例中, 每个 R_1 和 R_4 独立地是H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基, 其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中, 每个 R_2 和 R_3 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中, 结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、4个、5个、6个)特性: (i) 与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合; (ii) 抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用; (iii) 是 α 螺旋的; (iv) 具有蛋白酶抗性; (v) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合; 和/或(vi) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。在一些实例中, R_1 是烷基或甲基。在一些实例中, R_2 是烯基。在一些实例中, R_3 是烯基。在一些实例中, R_4 是烷基或甲基。

[0095] 在一方面, 本公开的特征在于一种结构上稳定的肽, 所述结构上稳定的肽包括下式:



式 (IV)

[0097] 或其药学上可接受的盐。

[0098] 在一些实例中, $[Xaa]_u$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:53、59或59。在一些实例中, $[Xaa]_v$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:54、57或60。在一些实例中, $[Xaa]_w$ 是以下中的一个: SEQ ID NO:88、91或94。在一些实例中, $[Xaa]_x$ 是SEQ ID NO:63。在一些实例中, $[Xaa]_y$ 是SEQ ID NO:69。在一些实例中, $[Xaa]_z$ 是YI。在一些实例中, R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_7 独立地是H、烷基、烯基、炔

基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代;在一些实例中, R_2 、 R_5 和 R_6 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个被取代或未被取代。在一些实例中,结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0099] 在一些实例中,本文所公开的结构上稳定的肽或其药学上可接受的盐的长度为至多45个氨基酸。在一些情况下,结构上稳定的肽的长度为19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个或100个氨基酸。

[0100] 在一方面,本公开的特征在于一种药物组合物,所述药物组合物包括本文所公开的肽中的一种。一方面,本公开的特征在于一种药物化合物,所述药物化合物包括本文所公开的结构上稳定的肽中的一种。在一些实例中,药物化合物包含药学上可接受的载体。

[0101] 在一方面,本公开的特征在于一种治疗有需要的人受试者的冠状病毒感染(例如,COVID-19)的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的本文所公开的肽中的任何一种。在另一方面,本公开的特征在于一种治疗有需要的人受试者的冠状病毒感染(例如,COVID-19)的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的本文所公开的结构上稳定的肽中的任何一种。

[0102] 在一方面,本公开的特征在于一种预防有需要的人受试者的冠状病毒感染(例如,COVID-19)的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的本文所公开的肽中的任何一种。另一方面,本公开的特征在于一种预防有需要的人受试者的冠状病毒感染(例如,COVID-19)的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的本文所公开的结构上稳定的肽中的任何一种。

[0103] 在一些实例中,本文方法是治疗或预防冠状病毒感染(例如,COVID-19)的方法。在一些实例中,冠状病毒感染是通过 β 冠状病毒进行的。在一些实例中,冠状病毒感染是由SARS-CoV-2感染引起的。

[0104] 在一方面,本公开的特征在于一种制造结构上稳定的肽的方法,所述方法包括:(a)提供如本文所公开的肽(例如,SEQ ID NO:11-52或112-180),以及(b)使所述肽交联。在一些实例中,使所述肽交联是通过钌催化的复分解反应进行的。

[0105] 在一方面,本公开的特征在于一种纳米颗粒,所述纳米颗粒包括组合物,所述组合物包含本文所公开的结构上稳定的肽中的一种。在一些实例中,肽或结构上稳定的肽包括8、 8_1 和 8_2 中的一种或多种。在一些实例中,8、 8_1 和 8_2 是(R)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸或(R)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸。在一些实例中,肽或结构上稳定的肽包括X、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一种或多种。在一些实例中,X、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自是(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸。在一些实例中,肽或结构上稳定的肽包括a#,其是 α 、 α -双(4'-戊烯基)甘氨酸或 α 、 α -双(7'-辛烯基)甘氨酸。在一些实例中,肽或结构上稳定的肽包括a%,其是(S)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸或(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸。在一些实例中,纳米颗粒是PLGA纳米颗粒。在某些情况下,PLGA纳米颗粒的乳酸:乙醇酸比率在2:98到100:0的范围内。

[0106] 在一方面,本公开的特征在于一种结构上稳定的肽,其中 8_1 和 $8_2 = (R) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸或 $(R) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸; X_1, X_2, X_3 和 $X_4 = (S) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸; $\# = \alpha, \alpha - \text{双}(4' - \text{戊烯基})$ 甘氨酸或 $\alpha, \alpha - \text{双}(7' - \text{辛烯基})$ 甘氨酸;并且 $\% = (S) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸或 $(S) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸。在另一方面,结构上稳定的包括肽,其中 8_1 和 $8_2 = (R) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸; X_1, X_2, X_3 和 $X_4 = (S) - \alpha - (4' - \text{戊烯基})$ 丙氨酸; $\# = \alpha, \alpha - \text{双}(4' - \text{戊烯基})$ 甘氨酸;并且 $\% = (S) - \alpha - (7' - \text{辛烯基})$ 丙氨酸。

[0107] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术及科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。尽管类似或等效于本文所描述的方法和材料的方法和材料可以用于实践或测试本公开,但是下文描述了示例性方法和材料。本文所提及的所有公开、专利申请、专利和其它参考文献均通过引用整体并入。在发生冲突的情况下,以本申请(包括定义)为准。这些材料、方法和实施例仅是说明性的并且不旨在是限制性的。

[0108] 本公开的其它特征以及优点通过以下详细描述以及权利要求将会变得显而易见。

附图说明

[0109] 图1A-1B提供了S蛋白的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)(图1A)和SARS-CoV-2的螺旋束的三个生成序列(SEQ ID NO:261-263)(图1B)。图1B中加下划线的序列表示HR1序列,并且图1B中加框的序列表示HR2。

[0110] 图2是SARS-CoV-2纤突(S)蛋白的示意性图示,包括七肽重复结构域1(HR1)(SEQ ID NO:2)和七肽重复结构域2(HR2)(SEQ ID NO:3)融合结构域的序列组成。

[0111] 图3描绘了SARS-CoV-2S蛋白融合抑制剂肽的作用机制。

[0112] 图4是SARS-CoV-2S HR2₍₁₁₆₉₋₁₂₁₀₎结构域两亲性 α 螺旋(SEQ ID NO:4-6)的一部分的螺旋轮描绘,展示了主要疏水性结合界面,其中在结合界面的周界处和非相互作用面处侧接有带电荷残基或电极残基。箭头是指疏水性矩。

[0113] 图5是SARS-CoV-2S HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎结构域两亲性 α 螺旋(SEQ ID NO:7)的一部分的螺旋轮描绘,展示了主要疏水性结合界面,其中在结合界面的周界处和非相互作用面处侧接有带电荷残基或电极残基。箭头是指疏水性矩。

[0114] 图6A-6B示出了SARS-CoV-2和SARS-CoV-1(“SARS”)的HR1区和HR2区的比对(图6A)和来自SARS-CoV-2、MERS的HR2序列和替代性HR2类型序列(“EK1”)(图6B)的比对。在图6A中,SARS HR1序列示出于SEQ ID NO:8中。SARS-CoV-2 HR1序列示出于SEQ ID NO:2中。SARS-CoV-1和SARS-CoV-2 HR2序列示出于SEQ ID NO:3中。在图6B中,SARS-CoV2序列示出于SEQ ID NO:108中,MERS序列示出于SEQ ID NO:259中;并且EK1序列示出于SEQ ID NO:110中。SARS-CoV-2 HR2的核心模板螺旋序列和其两个同源物加下划线,并且来自SARS-CoV-2 HR2和EK1的核心模板序列分别示出于SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:258中。图6B中的比对允许鉴定SARS-CoV2 HR2序列中可以被修饰的可能的残基并且被修饰成哪些氨基酸。

[0115] 图7示出了包括烯族系链的各种非天然氨基酸,其可以用于产生携带跨越 $i, i+3; i, i+4$ 和 $i, i+7$ 位置的装订的烃装订的SARS-CoV-2S肽。单装订扫描用于产生单个经装订的COVID-19-S肽的文库。

[0116] 图8示出了多装订的肽和装订扫描中的各种装订组合物,以产生多装订的SARS-

CoV-2S肽的文库。

[0117] 图9示出了串联缝合的肽中的各种缝合组合物,以产生经缝合的SARS-CoV-2S肽的文库。

[0118] 图10是设计、合成并鉴定最佳经装订的肽构建体以靶向SARS-CoV-2融合设备的示例性方法的图示,包括产生Ala扫描、装订扫描和可变N端和C端缺失、添加和衍生化文库。包括丙氨酸和装订和缝合扫描的单装订和双装订和缝合构建体用于鉴定用于体外和体内分析的最佳装订肽。

[0119] 图11示出了由核心模板序列(aa 1169-1197)的*i*,*i*+4和*i*,*i*+7装订扫描产生的示例性结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽序列和其变体,其特征在于N端和C端未经装订的序列延伸、端衍生化(例如,PEG4-胆固醇)、双装订和缝合的并入,以及装订到替代性HR2类型序列的施加。紧邻SEQ ID NO的字母名称是序列中装订的位置的关键。

[0120] 图12A-12B示出,与未经装订的序列相比,将装订插入到核心模板序列(aa 1169-1197)中赋予了惊人的 α 螺旋结构,并且此结构益处在于附加于N端和/或C端未经装订的序列时得以保留。图12A对未经装订的核心模板序列(SEQ ID NO:10)与包括装订J,S(SEQ ID NO:47)或K,T(SEQ ID NO:48)或双装订N,S(SEQ ID NO:49)或N,T(SEQ ID NO:51)的核心模板序列的圆二色谱进行了比较。图12B对较长的未经装订的HR2序列(SEQ ID NO:9、108、110)与包括双链装订O,S(SEQ ID NO:158)和N,S(SEQ ID NO:177)的那些序列的圆二色谱进行了比较。

[0121] 图13A-13B显示出,与未经装订的序列相比,将双装订或缝合插入到核心模板序列(aa1169-1197)中赋予了惊人的蛋白酶抗性,这取决于序列、装订类型和装订位置。图13A显示出,双装订或缝合(SEQ ID NO:48和52)两者均赋予了针对蛋白酶K处理的显著抗性(>1000分钟的半衰期),而未经装订的序列(SEQ ID NO:10)则被快速消化(35分钟的半衰期)。图13B显示出,较长的未经装订的HR2序列(SEQ ID NO:9)被蛋白酶K快速消化(25分钟的半衰期),并且插入双装订O,S(SEQ ID NO:158)仅增强了蛋白水解抗性(33分钟的半衰期),而将双装订N,S(SEQ ID NO:177)插入到替代性HR2类型序列(SEQ ID NO:110)中赋予了针对蛋白酶K的显著蛋白水解抗性(840分钟的半衰期)。

[0122] 图14A-14B示出了核心模板序列(aa 1169-1197)的两个双装订的肽的小鼠等离子体稳定性(无降解),包括图14A中的SEQ ID NO:51(装订N,T)和图14B中的SEQ ID NO:52(装订O,T)。

[0123] 图15A-15B示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列(aa 1179-1197,SEQ ID NO:10)的N端FITC衍生的*i*,*i*+4装订扫描文库。图15A展示了基于装订位置的经装订的肽的差异性结合活性,如通过荧光偏振(Δ mP)在4 μ M 5-HB蛋白浓度处的变化所反映的。图15B示出了荧光*i*,*i*+4装订扫描文库对5-HB蛋白的剂量应答曲线,从而突显了依赖于特定装订位置,与未经装订的核心模板序列相比,*i*,*i*+4装订的肽结合得更好、类似或更差。在图15A和15B两者中,从上至下的序列具有以下:SEQ ID NO:130、36、37、131、132、38、133、134、39、40、135、136、41、42、137和10。

[0124] 图16A-16D示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列(aa 1179-1197,SEQ ID NO:10)的N端FITC衍生的*i*,*i*+7装订扫描文库。图16A展示了基于装订位置的经装订的肽的差异性结合活性,如通过荧光偏振(Δ mP)

在4 μ M 5-HB蛋白浓度处的变化所反映的。图16B示出了荧光i,i+7装订扫描文库对5-HB蛋白的剂量应答曲线,从而突显了依赖于特定装订位置,与未经装订的核心模板序列相比,i,i+7装订的肽结合得更好、类似或更差。在图16A和16B两者中从上至下的序列具有以下:SEQ ID NO:112、30、31、113、114、32、33、115、34、35、116、117和10。图16C示出了描绘了参与有利的(浅灰色)、不利的(深灰色)和中间(中等灰色)i,i+7装订的残基的螺旋轮图。参与两种装订的残基被示出为平分的圆,其中左侧半圆表示残基在装订的N端位置处并入,并且右侧半圆表示残基在装订的C端位置处并入;当半圆着色为白色时,所指示的残基位置不参与N端或C端装订位置。定位于疏水性表面处的装订位置干扰了5-HB结合活性,并且出乎意料的是,定位于亲水性表面处的与5-HB结合表面相对的装订位置也是不利的(深灰色残基;由X标记)。相反,选择疏水性结合表面与亲水性表面之间的边界处的装订位置是有利的(浅灰色残基;由星星标记)。图16D示出了SARS CoV-2HR2序列,突显了特定氨基酸在接合HR1七肽重复序列时的作用和在特定位置处耐受或不耐受装订,告知了哪些残基更适用于或更不适用于氨基酸取代。

[0125] 图17A-17B示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列(aa 1179-1197,SEQ ID NO:10)的N端FITC衍生的双i,i+4装订的肽(SEQ ID NO:51(N,T)和52(O,T))。图17A展示了基于双装订位置的经装订的肽的差异性结合活性,如通过荧光偏振(Δ mP)在4 μ M 5-HB蛋白浓度处的变化所反映的。图17B示出了荧光双装订的肽对5-HB蛋白的剂量应答曲线,突显了在每个实施例中,与未经装订的核心模板序列相比,插入双装订导致结合活性增强。

[0126] 图18示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列SEQ ID NO:10或LEYEBKKLEEAIAKKLEESY(SEQ ID NO:258)的N端FITC衍生的双i,i+4装订的肽(从上至下为SEQ ID NO:156、158、160、162、179和180),分别在较长的HR2(SEQ ID NO:9)和替代性HR2类型(SEQ ID NO:110)序列的背景内。图显示了双装订的肽对SARS-CoV-2的5-HB的比较剂量应答结合活性。

[0127] 图19A-19C示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被具有N端延伸(aa 1169-1197)的核心模板序列(SEQ ID NO:10)的i,i+4装订扫描文库(SEQ ID NO:138-152,从上至下)的连续稀释度竞争。图19A示出了全剂量应答竞争性结合曲线并且图19B和图19C突显了每个构建体分别以3 μ M和10 μ M给药时的比较竞争性结合活性。

[0128] 图20示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被固定剂量(10 μ M)的核心模板SARS-CoV-2 HR2序列(对应于SEQ ID NO:10)的双装订和缝合的肽(SEQ ID NO:10、52、51、50、49、48、47、44和43,从上至下)竞争。虽然未经装订的核心模板序列(SEQ ID NO:10)不能与较长的HR2模板序列(SEQ ID NO:9)竞争与5-HB结合,但选择核心模板序列的双装订(装订组合O,S和K,T)和缝合(装订组合H,L)的肽能够在10 μ M给药下部分干扰结合相互作用。

[0129] 图21示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被使用较长的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)的双装订和缝合的肽(SEQ ID NO:9、153、154、156、158、160和162,从上

至下)的剂量应答处理竞争。干扰5-HB/HR2相互作用的有效性取决于较长的HR2肽(SEQ ID NO:9)的背景内的核心模板序列(SEQ ID NO:10)内的双装订和缝合的装订类型和装订定位。

[0130] 图22示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被使用替代性HR2序列(对应于SEQ ID NO:110)的双装订和缝合的肽(SEQ ID NO:110和175-180,从上至下)的剂量应答处理竞争。干扰5-HB/HR2相互作用的有效性取决于较长的HR2类型肽(SEQ ID NO:110)的背景内的核心模板序列的双装订和缝合的装订类型和装订定位,其中双装订N,S产生此组最强效的竞争性抑制剂。

[0131] 图23示出了核心模板序列SEQ ID NO:10的示例性双装订和缝合的肽(SEQ ID NO:43、49、48、52和22,从上至下)和对应于SEQ ID NO:9的较长的HR2序列的双装订的肽的抗病毒活性。在25 μ M下筛选肽用于阻断活的野生型SARS-CoV-2病毒感染Vero E6细胞的能力,其中绘制出经感染的细胞分数。在每种情况下,与用媒介剂对照的处理相比,经装订的肽抑制了感染。

[0132] 图24示出了来自经受SARS-CoV-2感染的暴露于SARS-CoV-2的Vero E6细胞中的肽筛选的命中,然后所述命中经受另外的剂量应答测试,如携带装订O,T(SEQ ID NO:52)的双装订的核心模板序列所例示的,所述命中的IC₅₀低于6 μ M以用于阻断测定中的SARS-CoV-2感染。

[0133] 图25示出了核心模板序列(SEQ ID NO:10)的双装订和缝合的肽(SEQ ID NO:10、43、44、47-52,从左至右)的差异性抗病毒活性,如在经感染的Vero E6细胞中通过基于抗体的SARS-CoV-2检测平台以高通量所评估的。

[0134] 图26示出了在较长的HR2肽序列(SEQ ID NO:9)的背景内的核心模板序列(SEQ ID NO:10)之外的所指示的位置中的双i,i+7装订和缝合没有产生具有抗病毒活性的化合物,如在经感染的Vero E6细胞中通过基于抗体的SARS-CoV-2检测平台以高通量所评估的。从上至下的序列具有以下:SEQ ID NO:9、26-28、19、22、23、25和24。

[0135] 图27示出了在对应于SEQ ID NO:9的较长的HR2肽序列的背景内的核心模板序列(SEQ ID NO:10)的示例性双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性,如在经感染的Vero E6细胞中通过基于抗体的SARS-CoV-2检测平台以高通量所评估的。携带双i,i+4装订O,S的构建体具有最强效的抗病毒活性,随后是携带O,T;I,R和N,S装订的化合物,而N,T构建体和H,L构建体跨所指示的给药范围的方案中在此测定没有显示出效果。从上至下的序列具有SEQ ID NO:9、156、158、160、162、154和153。

[0136] 图28示出了在对应于SEQ ID NO:110的其较长的HR2类型肽序列的背景下的替代性核心模板序列(SEQ ID NO:258)的示例性双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性,如在经感染的Vero E6细胞中通过基于抗体的SARS-CoV-2检测平台以高通量所评估的。携带双i,i+4装订N,S的构建体具有最强效的抗病毒活性,随后是包括N,T装订的肽,而此组中其它化合物跨所指示的给药范围中在此测定没有显示出显著效果。从上至下的序列具有SEQ ID NO:110和175-180。

[0137] 图29示出,与示出无抗病毒活性的未经装订的核心模板序列相比,核心模板序列(SEQ ID NO:10)的双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性,如通过SARS-CoV-2假病毒测定

所评估的,在所述测定中,经感染的细胞数量通过基于由表达GFP的假病毒感染的表达ACE2的293T细胞的荧光的IXM显微术进行计数。从上至下的序列具有SEQ ID NO:10、43、44和47-52。

[0138] 图30示出了在其较长的HR2序列(SEQ ID NO:9)的背景下的核心模板序列(SEQ ID NO:10)的双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性,如通过SARS-CoV-2假病毒测定所评估的,在所述测定中,经感染的细胞数量通过基于由表达GFP的假病毒感染的表达ACE2的293T细胞的荧光的IXM显微术进行计数。从上至下的序列具有SEQ ID NO:153、154、156、158、160和162。

[0139] 图31示出了具有或没有N端肽延伸(aa 1168-1176)并且携带具有GSGSGC(SEQ ID NO:256) - (PEG4-胆固醇) - 甲酰胺的C端衍生化的核心模板序列(SEQ ID NO:10)的双装订的肽的差异性抗病毒活性,如通过SARS-CoV-2假病毒测定所评估的,在所述测定中,经感染的细胞数量通过基于由表达GFP的假病毒感染的表达ACE2的293T细胞的荧光的IXM显微术进行计数。从上至下的序列具有SEQ ID NO:155、159、161和167-170。

[0140] 图32示出了在其较长的HR2类型序列(SEQ ID NO:110)的背景下的替代性核心模板序列(SEQ ID NO:258)的双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性,如通过SARS-CoV-2假病毒测定所评估的,在所述测定中,经感染的细胞数量通过基于由表达GFP的假病毒感染的表达ACE2的293T细胞的荧光的IXM显微术进行计数。从上至下的序列具有以下:SEQ ID NO:175-180。

具体实施方式

[0141] 本公开尤其基于发现稳定的(例如,经装订的、双装订的、经缝合的、经装订的和经缝合的)肽可以被设计成与一种或多种冠状病毒(例如, β 冠状病毒,如SARS-CoV-2)选择性结合。因此,本公开提供了用于治疗、用于开发治疗以及用于预防感染一种或多种冠状病毒(例如, β 冠状病毒,如SARS-CoV-2)的新型方法和组合物(例如,肽、稳定的肽、肽的组合、稳定的肽的组合;肽和稳定的肽的组合)。因此,本文所公开的肽和组合物可以用于预防和/或治疗COVID-19。

[0142] 冠状病毒肽

[0143] 图1中提供了示例性冠状病毒表面糖蛋白的氨基酸序列。(还参见GenBank登录号QHD43416.1。)图2中示出了SARS-CoV-2S中七肽重复结构域1(HR1)的示例性氨基酸序列。图2中还示出了SARS-CoV-2S中七肽重复结构域2(HR2)的示例性氨基酸序列。

[0144] SARS-CoV-2S中HR2的其它示例性氨基酸序列提供作为表1中的SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108和110(替代性HR2区(EK1))。

[0145] 在某些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR1或HR2肽(例如,SEQ ID NO:2、3、9、10、103、104、106、108和110)还可以包括一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)氨基酸取代(相对于SEQ ID NO:2、3、9、10、103、104、106、108或110中的任一个所示的氨基酸序列),例如,一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)保守和/或非保守氨基酸取代。另外,在一些实例中,SEQ ID NO:2、3、9、10、103、104、106、108或110的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个或6个)氨基酸可以被具有烯炔侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸取代。例如,可以由SARS、MERS和EK1肽的HR2样区的比对(图

6B)和图16D提供的指导来指导所进行的取代类型。下文在结构上稳定的肽部分中提供的关于可以变化的氨基酸的指导与本文所描述的肽同样相关。在这种比对中,SARS、MERS与EK1之间不变的残基未经修饰或者被非天然氨基酸或保守氨基酸取代。在MERS或EK1的HR2样区中,比对中的发现被保守取代(例如,SARS中的异亮氨酸被亮氨酸或甲硫氨酸取代)的残基未被替代或者被保守氨基酸取代。SARS、MERS与EK1的HR2样区之间不保守的残基可以被任何氨基酸替代。

[0146] “保守氨基酸取代”意指取代用具有类似侧链的另一氨基酸残基替代一个氨基酸。在本领域中已经定义了具有类似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电荷的极性侧链的氨基酸(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有 β 支链侧链的氨基酸(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)、具有芳香族侧链的氨基酸(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)和具有酸性侧链和其酰胺的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺)。

[0147] 在一些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR1或HR2肽(例如,SEQ ID NO:2、3、9、10、103、104、106、108或110)还可以包括添加到肽的N端的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个或至少5个氨基酸。在一些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR1或HR2肽(例如,SEQ ID NO:2或3、9、10、103、104、106、108或110)还可以包括添加到肽的C端的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个或至少5个氨基酸。在一些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR1或HR2肽(例如,SEQ ID NO:2或3、9、10、103、104、106、108或110)还可以包括肽的N端处缺失的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个或至少5个氨基酸。在一些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR1或HR2肽(例如,SEQ ID NO:2或3、9、10、103、104、106、108或110)还可以包括肽的C端处缺失的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个或至少5个氨基酸。

[0148] 在一些情况下,肽是脂化的。在一些情况下,肽经修饰以包括聚乙二醇和/或胆固醇。在一些情况下,肽(例如,SEQ ID NO:3、9、10、103、104、106、108或110)包括附加在肽的C端处的GSGSGC(SEQ ID NO:256)序列。在一些情况下,肽(例如,SEQ ID NO:3、9、10、103、104、106、108或110)包括附加在肽的C端处的GSGSGC(SEQ ID NO:256)-(PEG₄-胆固醇)-甲酰胺。在一些实例中,肽是以下中的任何一个:SEQ ID NO:102、105、107和109,或与以下内的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个位置处的这些序列不同的肽:SEQ ID NO:102、105、107和109。

[0149] 在一些实例中,肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。

[0150] 在一些实例中,上述肽与SARS-CoV-2S蛋白的重组5-螺旋束结合;和/或抑制或干扰重组5-螺旋束与SARS CoV-2 HR2肽(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108中的这些肽中的一个肽)之间的相互作用;和/或抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0151] 结构上稳定的肽

[0152] 本文公开了基于HR2区或替代性HR2区(EK1)的一部分的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自SARS-CoV-2HR2₍₁₁₆₉₋₁₂₁₀₎(ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI(SEQ ID NO:9))。在一些实例中,衍生自SEQ ID NO:9的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽包括SAH-SARS-CoV-2-A;SAH-SARS-CoV-2-B;SAH-SARS-CoV-2-C;SAH-SARS-CoV-2-D;SAH-SARS-CoV-2-E;SAH-SARS-CoV-2-F;SAH-SARS-CoV-2-G;SAH-SARS-CoV-2-A,D;SAH-SARS-CoV-2-A,E;SAH-SARS-CoV-2-A,F;SAH-SARS-CoV-2-A,G;SAH-SARS-CoV-2-B,D;SAH-SARS-CoV-2-B,E;SAH-SARS-CoV-2-B,F;SAH-SARS-CoV-2-B,G;SAH-SARS-CoV-2-C,D;SAH-SARS-CoV-2-C,E;SAH-SARS-CoV-2-C,F;或SAH-SARS-CoV-2-C,G(例如,SEQ ID NO:11-29),如下表1所示。表1中提供了另外的序列。

[0153] 在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))。在一些实例中,衍生自SEQ ID NO:10的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽包括SAH-SARS-CoV-2-H;SAH-SARS-CoV-2-I;SAH-SARS-CoV-2-J;SAH-SARS-CoV-2-K;SAH-SARS-CoV-2-L;SAH-SARS-CoV-2-M;SAH-SARS-CoV-2-N;SAH-SARS-CoV-2-O;SAH-SARS-CoV-2-P;SAH-SARS-CoV-2-Q;SAH-SARS-CoV-2-R;SAH-SARS-CoV-2-S;SAH-SARS-CoV-2-T;SAH-SARS-CoV-2-H-L;SAH-SARS-CoV-2-I-M;SAH-SARS-CoV-2-H-Q;SAH-SARS-CoV-2-I-R;SAH-SARS-CoV-2-J-S;SAH-SARS-CoV-2-K-T;SAH-SARS-CoV-2-N,S;SAH-SARS-CoV-2-O,S;SAH-SARS-CoV-2-N,T;和SAH-SARS-CoV-2-O,T(例如,SEQ ID NO:30-52),如下表1所示。表1中提供了另外的序列。

[0154] 在一些实例中,衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))进一步包括附加在氨基酸序列的N端处的氨基酸序列ISGINASVVN(SEQ ID NO:250)。在一些实例中,衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))进一步包括附加在氨基酸序列的N端处的氨基酸序列DISGINASVVN(SEQ ID NO:251)。在一些实例中,衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQEL(SEQ ID NO:252)。在一些实例中,衍生自SARS-CoV-2HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQELGKYEQYI(SEQ ID NO:253)。在一些实例中,衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQELGSGSGC(SEQ ID NO:254)。在一些实例中,衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎的经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽(IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10))进一步包括附加在氨基酸序列的C端处的氨基酸序列IDLQELGKYEQYIGSGSGC(SEQ ID NO:255)。

[0155] 在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎*(IQKEIDRLNEVAKNLNESL*(SEQ ID NO:102)),其中*=GSGSGC(SEQ ID NO:256)-(PEG4-胆固醇)-甲酰胺。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19 HR2₍₁₁₆₉₋₁₁₉₇₎(ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:103))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19 HR2₍₁₁₇₉₋₁₂₀₃₎(IQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL(SEQ ID NO:

104))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19 HR2₍₁₁₇₉₋₁₂₀₃₎* (IQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL* (SEQ ID NO:105))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19HR2₍₁₁₆₈₋₁₁₉₇₎ (DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:106))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19 HR2₍₁₁₆₈₋₁₁₉₇₎* (DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL* (SEQ ID NO:107))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19 HR2₍₁₁₆₈₋₁₂₀₃₎ (DISGINASVVNIQKEIDRLN EVAKNLNESLIDLQEL (SEQ ID NO:108))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自COVID19 HR2₍₁₁₆₈₋₁₂₀₃₎* (DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQEL* (SEQ ID NO:109))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自EK1 (SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDL KEL (SEQ ID NO:110))。在一些实例中,经装订或经缝合的SARS-CoV-2肽衍生自EK1* (SLDQINVTFLDLEY EMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL* (SEQ ID NO:111))。

[0156] 在一些实例中,SARS-CoV-2 HR2稳定的肽包括SEQ ID NO:11-52或112-180中的任何一个。在一些实例中,SARS-CoV-2 HR2稳定的肽由SEQ ID NO:11-52或112-180中的任何一个组成。在一些实例中,表1中列出了衍生自SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108和110的经装订和/或经缝合的SARS-CoV-2肽。

[0157] 表1:经装订的SARS-CoV-2 HR2肽。

[0158]	名称	序列 (X、#、%和/或 8 是指具有烯烃侧链的 α,α -二取代的非天然氨基酸, 其侧链交联以形成内部交联肽)	SEQ ID NO
	SARS-CoV-2 HR2 ₍₁₁₆₉₋₁₂₁₀₎	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI	9
	SARS-CoV-2 HR2 ₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎	IQKEIDRLNEVAKNLNESL	10
	SARS-CoV-2 HR2 _{(1179-1197)*}	IQKEIDRLNEVAKNLNESL*	102
	SARS-CoV-2 HR2 ₍₁₁₆₉₋₁₁₉₇₎	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL	103
	SARS-CoV-2 HR2 ₍₁₁₇₉₋₁₂₀₃₎	IQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL	104

[0159]

SARS-CoV-2 HR2 _{(1179-1203)*}	IQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL*	105
SARS-CoV-2 HR2 ₍₁₁₆₈₋₁₁₉₇₎	DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL	106
SARS-CoV-2 HR2 _{(1168-1197)*}	DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL*	107
SARS-CoV-2 HR2 ₍₁₁₆₈₋₁₂₀₃₎	DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL	108
SARS-CoV-2 HR2 _{(1168-1203)*}	DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL*	109
EK1 核心	LEYEBKKLEEAIAKKLEESY	258
EK1	SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL	110
EK1*	SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL*	111
SAH-SARS-CoV -2-A	ISGI <u>8</u> <u>ASVVNIX</u> KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI	11
SAH-SARS-CoV -2-B	ISGIN <u>8SVVNIQX</u> KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI	12
SAH-SARS-CoV -2-C	ISGINA <u>8VVNIQKX</u> IDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI	13
SAH-SARS-CoV -2-D	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL <u>8ESLIDLX</u> ELGKYEQYI	14
SAH-SARS-CoV -2-E	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN <u>8SLIDLQX</u> LGKYEQYI	15
SAH-SARS-CoV -2-F	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL <u>8ELGKYE</u> X ₁ YI	16
SAH-SARS-CoV -2-G	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL <u>8ESLIDL</u> # <u>ELGKYE</u> %YI	17
SAH-SARS-CoV -2-A,D	ISGI <u>8₁ASVVNIX₁</u> KEIDRLNEVAKNL <u>8₂ESLIDLX₂</u> ELGKYEQYI	18
SAH-SARS-CoV -2-A,E	ISGI <u>8₁ASVVNI X₁</u> KEIDRLNEVAKNLN <u>8₂SLIDLQX₂</u> LGKYEQYI	19
SAH-SARS-CoV -2-A,F	ISGI <u>8₁ASVVNI X₁</u> KEIDRLNEVAKNLNESLIDL <u>8₂ELGKYE</u> X ₂ YI	20
SAH-SARS-CoV -2-A,G	ISGI <u>8₁ASVVNI X₁</u> KEIDRLNEVAKNL <u>8₂ESLIDL</u> # <u>ELGKYE</u> %YI	21
SAH-SARS-CoV -2-B,D	ISGIN <u>8₁SVVNIQ X₁</u> EIDRLNEVAKNL <u>8₂ESLIDLX₂</u> ELGKYEQYI	22
SAH-SARS-CoV -2-B,E	ISGIN <u>8₁SVVNIQ X₁</u> EIDRLNEVAKNLN <u>8₂SLIDLQX₂</u> LGKYEQYI	23
SAH-SARS-CoV -2-B,F	ISGIN <u>8₁SVVNIQ X₁</u> EIDRLNEVAKNLNESLIDL <u>8₂ELGKYE</u> X ₂ YI	24
SAH-SARS-CoV -2-B,G	ISGIN <u>8₁SVVNIQ X₁</u> EIDRLNEVAKNL <u>8₂ESLIDL</u> # <u>ELGKYE</u> %YI	25

[0160]

SAH-SARS-CoV -2-C,D	ISGINA <u>8₁VVNIQK X₁</u> IDRLNEVAKNL <u>8₂ESLIDL</u> <u>X₂ELGKYEQYI</u>	26
SAH-SARS-CoV -2-C,E	ISGINA <u>8₁VVNIQK X₁</u> IDRLNEVAKNLN <u>8₂SLIDLQ</u> <u>X₂LGKYEQYI</u>	27
SAH-SARS-CoV -2-C,F	ISGINA <u>8₁VVNIQK X₁</u> IDRLNEVAKNLNESLIDL <u>8₂ELGKYE</u> <u>X₂YI</u>	28
SAH-SARS-CoV -2-C,G	ISGINA <u>8₁VVNIQK</u> <u>X</u> IDRLNEVAKNL <u>8₂ESLIDL#ELGKYE%YI</u>	29
SAH-SARS-CoV -2-U	<u>8QKEIDRX</u> NEVAKNLNESL	112
SAH-SARS-CoV -2-H	<u>I8KEIDRLX</u> EVAKNLNESL	30
SAH-SARS-CoV -2-I	<u>IQ8EIDRLNX</u> VAKNLNESL	31
SAH-SARS-CoV -2-V	<u>IQK8IDRLNEX</u> AKNLNESL	113
SAH-SARS-CoV -2-W	<u>IQKE8DRLNEVX</u> KNLNESL	114
SAH-SARS-CoV -2-J	<u>IQKEI8RLNEVAX</u> NLNESL	32
SAH-SARS-CoV -2-K	<u>IQKEID8LNEVAKXL</u> NESL	33
SAH-SARS-CoV -2-X	<u>IQKEIDR8NEVAKNX</u> NESL	115
SAH-SARS-CoV -2-L	<u>IQKEIDRL8EVAKNLX</u> ESL	34
SAH-SARS-CoV -2-M	<u>IQKEIDRLN8VAKNLNX</u> SL	35
SAH-SARS-CoV -2-Y	<u>IQKEIDRLNE8AKNLNEX</u> L	116
SAH-SARS-CoV -2-Z	<u>IQKEIDRLNEV8KNLNESX</u>	117
SAH-SARS-CoV -2 L-U	ISGINASVVN <u>8QKEIDRX</u> NEVAKNLNESL	118
SAH-SARS-CoV -2 L-H	ISGINASVVNI <u>8KEIDRLX</u> EVAKNLNESL	119
SAH-SARS-CoV -2 L-I	ISGINASVVNIQ <u>8EIDRLNX</u> VAKNLNESL	120
SAH-SARS-CoV -2 L-V	ISGINASVVNIQK <u>8IDRLNEX</u> AKNLNESL	121
SAH-SARS-CoV -2 L-W	ISGINASVVNIQKE <u>8DRLNEVX</u> KNLNESL	122
SAH-SARS-CoV -2 L-J	ISGINASVVNIQKEI <u>8RLNEVAX</u> NLNESL	123

[0161]

SAH-SARS-CoV -2 L-K	ISGINASVVNIQKEID <u>8LNEVAKXL</u> NESL	124
SAH-SARS-CoV -2 L-X	ISGINASVVNIQKEIDR <u>8NEVAKNX</u> NESL	125
SAH-SARS-CoV -2 L-L	ISGINASVVNIQKEIDRL <u>8EVAKNLX</u> ESL	126
SAH-SARS-CoV -2 L-M	ISGINASVVNIQKEIDRLN <u>8VAKNLNX</u> SL	127
SAH-SARS-CoV -2 L-Y	ISGINASVVNIQKEIDRLNE <u>8AKNLNEX</u> L	128
SAH-SARS-CoV -2 L-Z	ISGINASVVNIQKEIDRLNEV <u>8KNLNESX</u>	129
SAH-SARS-CoV -2-a	<u>X₁QKEX₂</u> DRLNEVAKNLNESL	130
SAH-SARS-CoV -2-N	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAKNLNESL	36
SAH-SARS-CoV -2-O	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAKNLNESL	37
SAH-SARS-CoV -2-b	IQK <u>X₁IDRX₂</u> NEVAKNLNESL	131
SAH-SARS-CoV -2-c	IQKE <u>X₁DR LX₂</u> EVAKNLNESL	132
SAH-SARS-CoV -2-P	IQKEI <u>X₁RLNX₂</u> VAKNLNESL	38
SAH-SARS-CoV -2-d	IQKEID <u>X₁LNEX₂</u> AKNLNESL	133
SAH-SARS-CoV -2-e	IQKEIDR <u>X₁NEVX₂</u> KNLNESL	134
SAH-SARS-CoV -2-Q	IQKEIDRL <u>X₁EVAX₂</u> NLNESL	39
SAH-SARS-CoV -2-R	IQKEIDRLN <u>X₁VAKX₂</u> LNESL	40
SAH-SARS-CoV -2-f	IQKEIDRLNE <u>X₁AKNX₂</u> NESL	135
SAH-SARS-CoV -2-g	IQKEIDRLNEV <u>X₁KNLX₂</u> ESL	136
SAH-SARS-CoV -2-S	IQKEIDRLNEV <u>X₁NLNX₂</u> SL	41
SAH-SARS-CoV -2-T	IQKEIDRLNEVAK <u>X₁LNEX₂</u> L	42
SAH-SARS-CoV -2-h	IQKEIDRLNEVAKN <u>X₁NESX₂</u>	137
SAH-SARS-CoV -2 L-a	ISGINASVVN <u>X₁QKEX₂</u> DRLNEVAKNLNESL	138

[0162]

SAH-SARS-CoV -2 L-N	ISGINASVVNI <u>X₁KEIX₂</u> RLNEVAKNLNESL	139
SAH-SARS-CoV -2 L-O	ISGINASVVNIQ <u>X₁EIDX₂</u> LNEVAKNLNESL	140
SAH-SARS-CoV -2 L-b	ISGINASVVNIQK <u>X₁IDRX₂</u> NEVAKNLNESL	141
SAH-SARS-CoV -2 L-c	ISGINASVVNIQKE <u>X₁DRLX₂</u> EVAKNLNESL	142
SAH-SARS-CoV -2 L-P	ISGINASVVNIQKEI <u>X₁RLNX₂</u> VAKNLNESL	143
SAH-SARS-CoV -2 L-d	ISGINASVVNIQKEID <u>X₁LNEX₂</u> AKNLNESL	144
SAH-SARS-CoV -2 L-e	ISGINASVVNIQKEIDR <u>X₁NEVX₂</u> KNL NESL	145
SAH-SARS-CoV -2 L-Q	ISGINASVVNIQKEIDRL <u>X₁EVAX₂</u> NL NESL	146
SAH-SARS-CoV -2 L-R	ISGINASVVNIQKEIDRLN <u>X₁VAKX₂</u> L NESL	147
SAH-SARS-CoV -2 L-f	ISGINASVVNIQKEIDRLNE <u>X₁AKNX₂</u> NESL	148
SAH-SARS-CoV -2 L-g	ISGINASVVNIQKEIDRLNEV <u>X₁KNLX₂</u> ESL	149
SAH-SARS-CoV -2 L-S	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVA <u>X₁NLNX₂</u> SL	150
SAH-SARS-CoV -2 L-T	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAK <u>X₁LNEX₂</u> L	151
SAH-SARS-CoV -2 L-h	ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKN <u>X₁NESX₂</u>	152
SAH-SARS-CoV -2 H-L	<u>I8KEIDRL#EVAKNL%</u> ESL	43
SAH-SARS-CoV -2 L-H-L	ISGINASVVNI <u>I8KEIDRL#EVAKNL%</u> ESLIDLQELGKYEQYI	153
SAH-SARS-CoV -2 I-M	<u>IQ8EIDRLN#VAKNLN%</u> SL	44
SAH-SARS-CoV -2 H-Q	<u>I8KEIDRL#EVAXNL</u> NESL	45
SAH-SARS-CoV -2 I-R	<u>IQ8EIDRLN#VAKXL</u> NESL	46
SAH-SARS-CoV -2 L-I-R	ISGINASVVNIQ <u>8EIDRLN#VAKXL</u> NESLIDLQELGKYEQYI	154
SAH-SARS-CoV -2 J-S	IQKEI <u>8RLNEVA#NLNX</u> SL	47
SAH-SARS-CoV -2 K-T	IQKEID <u>8LNEVAK#LNEX</u> L	48

[0163]

SAH-SARS-CoV -2-N,S	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SL	49
SAH-SARS-CoV -2-N,S*	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SL*	155
SAH-SARS-CoV -2 L-N,S	ISGINASVVNI <u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SLIDLQELGKYE YI	156
SAH-SARS-CoV -2-O,S	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SL	50
SAH-SARS-CoV -2-O,S*	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SL*	157
SAH-SARS-CoV -2 L-O,S	ISGINASVVNI <u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SLIDLQELGKYE YI	158
SAH-SARS-CoV -2-N,T	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> L	51
SAH-SARS-CoV -2-N,T*	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> L*	159
SAH-SARS-CoV -2 L-N,T	ISGINASVVNI <u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> LIDLQELGKYE QYI	160
SAH-SARS-CoV -2-O,T	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> L	52
SAH-SARS-CoV -2-O,T*	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> L*	161
SAH-SARS-CoV -2 L-O,T	ISGINASVVNI <u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> LIDLQELGKYE QYI	162
SAH-SARS-CoV -2 L1-N,S*	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SLIDLQEL*	163
SAH-SARS-CoV -2 L1-O,S*	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SLIDLQEL*	164
SAH-SARS-CoV -2 L1-N,T*	<u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> LIDLQEL*	165
SAH-SARS-CoV -2 L1-O,T*	<u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> LIDLQEL*	166
SAH-SARS-CoV -2 L2-N,S*	DISGINASVVNI <u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SL*	167
SAH-SARS-CoV -2 L2-O,S*	DISGINASVVNI <u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SL*	168
SAH-SARS-CoV -2 L2-N,T*	DISGINASVVNI <u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> L*	169
SAH-SARS-CoV -2 L2-O,T*	DISGINASVVNI <u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAKX ₃ <u>LNEX₄</u> L*	170
SAH-SARS-CoV -2 L3-N,S*	DISGINASVVNI <u>IX₁KEIX₂</u> RLNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SLIDLQEL*	171
SAH-SARS-CoV -2 L3-O,S*	DISGINASVVNI <u>IQX₁EIDX₂</u> LNEVAX ₃ <u>NLNX₄</u> SLIDLQEL*	172

[0164]	SAH-SARS-CoV-2 L3-N,T*	DISGINASVVNI <u>X₁KEIX₂</u> RLNEVAK <u>X₃LNEX₄</u> LIDLQEL*	173
	SAH-SARS-CoV-2 L3-O,T*	DISGINASVVNIQ <u>X₁EIDX₂</u> LNEVAK <u>X₃LNEX₄</u> LIDLQEL*	174
	SAH-EK1-H,L	SLDQINVTFLDL <u>8YEBKKL#EAIKKL%</u> ESYIDLKE	175
	SAH-EK1-I,M	SLDQINVTFLDLE <u>8EBKKLE#AIKKLE%</u> SYIDLKE	176
	SAH-EK1-N,S	SLDQINVTFLDL <u>X₁YEBX₂</u> KLEEAI <u>X₃KLEX₄</u> SYIDLKE	177
	SAH-EK1-O,S	SLDQINVTFLDLE <u>X₁EBKX₂</u> LEEA <u>I</u> <u>X₃KLEX₄</u> SYIDLKE	178
	SAH-EK1-N,T	SLDQINVTFLDL <u>X₁YEBX₂</u> KLEEAIK <u>X₃LEEX₄</u> YIDLKE	179
	SAH-EK1-O,T	SLDQINVTFLDLE <u>X₁EBKX₂</u> LEEA <u>I</u> <u>X₃LEEX₄</u> YIDLKE	180

[0165] 在表1中,“8”是8、8₁和8₂=(R)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸或(R)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸;X、X₁、X₂、X₃和X₄=(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸;#= α , α -双(4'-戊烯基)甘氨酸或 α , α -双(7'-辛烯基)甘氨酸;%=(S)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸或(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸,B=正亮氨酸;并且*=GSGSGC(SEQ ID NO:256)-(PEG₄-胆固醇)-甲酰胺。应当理解,上述肽可以经修饰以包括在N端和/或C端处的另外的氨基酸(例如,添加的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个氨基酸),和/或以具有N端和/或C端缺失(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个氨基酸缺失)。

[0166] 注意,本文所使用的粗体和带下划线的序列(例如,在表1中)表示在N端和C端处的装订氨基酸以及每个公开的肽的装订之间的插入序列。在一些实例中,(例如,SEQ ID NO:11-16、30-42和112-152),结构上稳定的肽是单装订的肽。在一些实例中,(例如,SEQ ID NO:18-20、22-24、26-28、49-52、155-174和177-180),结构上稳定的肽是双装订的肽。在一些实例中,(例如,SEQ ID NO:17、43-48、153、154、175和176),结构上稳定的肽是经缝合的肽。在一些实例中,(例如,SEQ ID NO:21、25和29),结构上稳定的肽是经装订且经缝合的。

[0167] 本公开涵盖了表1中列出的每种肽和每个肽和结构上稳定的肽以及其变体。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0168] 在一些实例中,与表1中的单装订的肽(例如,SEQ ID NO:11-16、30-42和112-152)之一相比,本文公开了包括0-10个(0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)氨基酸取代的肽。在一些实例中,本文公开了与表1中的单装订的肽(例如,SEQ ID NO:11-16、30-42和112-152)之一至少75%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%相同)的肽。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3

个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0169] 在一些实例中,与表1中的双装订的肽(例如,SEQ ID NO:18-20、22-24、26-28、49-52、155-174和177-180)之一相比,本文公开了包括0-10个(0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)氨基酸取代的肽。在一些实例中,本文公开了与表1中的双装订的肽(例如,SEQ ID NO:18-20、22-24、26-28、49-52、155-174和177-180)之一至少75%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%相同)的肽。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0170] 在一些实例中,与表1中的经缝合的肽(例如,SEQ ID NO:17、43-48、153、154、175和176)之一相比,本文公开了包括0-10个(0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)氨基酸取代的肽。在一些实例中,本文公开了与表1中的经缝合的肽(例如,SEQ ID NO:17、43-48、153、154、175和176)之一至少75%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%相同)的肽。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0171] 在一些实例中,与表1中的经装订且经缝合的肽(例如,SEQ ID NO:21、25和29)之一相比,本文公开了包括0-10个(0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)氨基酸取代的肽。在一些实例中,本文公开了与表1中的经装订且经缝合的肽(例如,SEQ ID NO:21、25和29)之一至少75%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%相同)的肽。在一些实例中,这些结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0172] 在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52

个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0173] 在一些实例中,经装订或经缝合的肽是包括以下氨基酸序列中的任何一个氨基酸序列或由其组成的肽:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108和110,除了以下的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个、6个)氨基酸被能够形成装订或缝合的非天然氨基酸替代:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108和110。在一些实例中,非天然氨基酸是具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸。在一些实例中,经装订或经缝合的肽是包括以下氨基酸序列中的任何一个氨基酸序列或由其组成的肽:SEQ ID NO:10、103、104、106、108和110,除了以下的至少两个(例如,2个、3个、4个、5个、6个)氨基酸被能够形成装订或缝合的非天然氨基酸替代:SEQ ID NO:10、103、104、106、108和110。在一些实例中,非天然氨基酸是具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0174] 在一些实例中,与表1中的未经修饰的肽(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108和110)之一相比,本文公开了包括0-10个(0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个)氨基酸取代的肽。在一些实例中,本文公开了与表1中的未经修饰的肽(例如,SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108和110)之一至少75%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%相同)的肽。在一些实例中,如本文所描述的取代是保守取代。在一些实例中,结构上稳定的肽的长度为19个到100个(例如,19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、345个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个)氨基酸。在一些实例中,上述结构上稳定的肽具有下列一个或多个(1个、2个、3个、4个、5个、6个)特性:(i)与重组5-螺旋束蛋白结合;(ii)抑制5螺旋束与SARS-CoV-2 HR2肽(SEQ ID NO:9或10)之间的相互作用;(iii)是 α 螺旋的;(iv)具有蛋白酶抗性;(v)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(vi)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0175] 在一些实例中,如本文所描述的任何取代可以是保守取代。在一些实例中,如本文所描述的任何取代是非保守取代。

[0176] 在一些实例中,在包括IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10)的任何肽中(即,在本文所公开的包括IQKEIDRLNEVAKNLNESL(SEQ ID NO:10)的任何肽中;例如,表1中列出的肽中),可以在以下位置处进行(以粗体和下划线示出)氨基酸疏水性氨基酸取代:

[0177] 1179 **IQKEIDRLNEVAKNLNESL** 1197 (SEQ ID NO: 10)。

[0178] 因此,例如,I1179、I1183、L1186、A1190、L1193和L1197可以用缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸或半胱氨酸中的任一个取代。在一些情况下,这些位置可以用丙氨酸或组氨酸取代。

[0179] 在一些实例中,在包括**IQKEIDRLNEVAKNLNESL** (SEQ ID NO:10)的任何肽中(即,在本文所公开的包括**IQKEIDRLNEVAKNLNESL** (SEQ ID NO:10)的任何肽中;例如,表1中列出的肽中),可以在以下位置(以粗体和下划线示出)处进行氨基酸取代:

[0180] 1179 **IQKEIDRLNEVAKNLNESL** 1197 (SEQ ID NO: 10)。

[0181] 在一些实例中,任何这些粗体和下划线的位置(Q1180、E1182、R1185、N1187、V1189、N1192、N1194或S1196)都可以被具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸取代。在一些实例中,这些位置处的取代是对非极性氨基酸(例如,G、A、P、V、L、I、M、W、F或C)的取代。在一些实例中,这些位置处的取代是对丙氨酸进行的。在一些实例中,这些位置处的取代是改善肽结合(即,与SARS-CoV-2的5螺旋束的结合)的取代。

[0182] 在一些实例中,在包括**IQKEIDRLNEVAKNLNESL** (SEQ ID NO:10)的任何肽中(即,在本文所公开的包括**IQKEIDRLNEVAKNLNESL** (SEQ ID NO:10)的任何肽中,例如,表1中列出的肽中,在以下位置中的一个或多个位置(以粗体和下划线示出)处不进行取代:

[0183] 1179 **IQKEIDRLNEVAKNLNESL** 1197 (SEQ ID NO: 10)。

[0184] 具体地,这些粗体和下划线的位置(即,K1181、D1184、E1188、K1191、E1195)没有被装订氨基酸(例如,具有烯烃侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸)取代。

[0185] 在一些实例中,在以下位置中的一个或多个位置处进行取代:**IQKEIDRLNEVAKNLNESL** (SEQ ID NO: 10)。在这些实例中,取代是对带电荷或极性氨基酸(例如,R、K、H、D、E、Q、Y、S、T或N)的取代。

[0186] 在一些实例中,关于SEQ ID NO:9,在以下位置(以粗体和下划线示出;I1169、I1172、A1174、S1175、V1177、I1198、L1200、L1203)处--所述位置与HR1直接接触--不进行取代,或者如果进行取代,则这些位置中的一个或多个位置可以被针对以下的保守氨基酸取代(例如,对于I、A、V或L,保守取代是G、A、V、L、I之一;并且对于S,保守取代是T、M或C):

[0187] 1169 **ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI** 1210 (SEQ ID NO: 9)。

[0188] 在一些实例中,如果D1168在序列中也呈现为D1168,则其也不应被取代或仅被保守氨基酸取代(例如,取代为E)。

[0189] 在一些实例中,关于SEQ ID NO:9,在以下位置(S1170、G1171、N1173、V1176、N1178、D1199、Q1201或E1202)处--所述位置是溶剂暴露的--这些位置中的一个或多个位置可以被任何氨基酸取代(以粗体和下划线示出):

[0190] 1169 **ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI** 1210 (SEQ ID NO: 9)。

[0191] 在一些实例中,可以用作装订氨基酸或缝合氨基酸的非天然氨基酸是:(R)-2-(2'-丙烯基)丙氨酸;(R)-2-(4'-戊烯基)丙氨酸;(R)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸;(S)- α -(2'-丙烯基)丙氨酸;(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸;(S)-2-(7'-辛烯基)丙氨酸; α , α -双(4'-戊烯

基) 甘氨酸和 α, α -双(7'-辛烯基) 甘氨酸。

[0192] 在一些实施例中, 内部装订替代2个氨基酸的侧链, 即, 每个装订介于由例如2个、3个或6个氨基酸隔开的两个氨基酸之间。在一些实施例中, 内部缝合替代3个氨基酸的侧链, 即, 缝合是由例如2个、3个或6个氨基酸隔开的三个氨基酸之间的一对交联。在一些实施例中, 形成装订或缝合的氨基酸位于装订的位置*i*和*i*+3中的每个位置处。在一些实施例中, 形成装订或缝合的氨基酸位于装订的位置*i*和*i*+4中的每个位置处。在一些实施例中, 形成装订或缝合的氨基酸位于装订的位置*i*和*i*+7中的每个位置处。例如, 其中肽具有序列...X1、X2、X3、X4、X5、X6、X7、X8、X9..., X1与X4(*i*与*i*+3) 之间、或X1与X5(*i*和*i*+4) 之间或X1与X8(*i*和*i*+7) 之间的交联是所述肽的有用的烃装订的形式。还设想使用了多个交联(例如, 2个、3个、4个或更多个)。关于烃装订的肽的制备和使用的另外的描述可以在例如美国专利公开第2012/0172285号、第2010/0286057号和第2005/0250680号中找到, 所述所有美国专利公开的全部文献的内容通过引用整体并入本文。

[0193] “肽装订”是从合成方法中创造的术语, 其中存在于肽链中的两个包括烯烃的侧链(例如, 可交联的侧链) 使用闭环复分解(RCM) 反应共价连接(例如, “装订在一起”) 以形成交联环(参见例如, Blackwell等人, 《有机化学杂志(J. Org. Chem.) 》, 66:5291-5302, 2001; Angew等人, 《应用化学国际版(Chem. Int. Ed.) 》37:3281, 1994)。结构稳定可以通过例如装订肽进行(参见例如, Walensky, 《药物化学杂志(J. Med. Chem.) 》, 57:6275-6288 (2014), 所述文献的内容通过引用整体并入本文)。在一些情况下, 装订是烃装订。

[0194] 在一些实例中, 结构稳定是缝合。如本文所使用的, 术语“肽缝合”是指在单个肽链中进行多次和串联的装订事件, 以提供“经缝合的”(例如, 串联或多装订的) 肽, 其中例如两个装订与共同的残基连接。肽缝合公开于例如W0 2008/121767和W0 2010/068684中, 所述文献均特此通过引用整体并入。

[0195] 在一些实例中, 本文所使用的装订或缝合是内酰胺装订或缝合; UV环加成装订或缝合; 脲装订或缝合; 硫醚装订或缝合; 双击装订或缝合; 双内酰胺装订或缝合; 双芳基化装订或缝合; 或其任何两种或更多种的组合。如本文所描述的稳定的肽包括经装订的肽和经缝合的肽以及包括多缝合、多装订或装订和缝合的混合的肽, 或任何其它用于结构增强的化学策略(参见例如Balaram P. 《结构生物学最新观点(Cur. Opin. Struct. Biol.) 》1992; 2: 845; Kemp DS等人, 《美国化学学会会志(J. Am. Chem. Soc.) 》1996; 118:4240; Orner BP等人, 《美国化学学会会志》2001; 123:5382; Chin JW等人, 《国际版(Int. Ed.) 》2001; 40:3806; Chapman RN等人, 《美国化学学会会志》2004; 126:12252; Horne WS等人, 《应用化学杂志》2008; 47:2853; Madden等人, 《化学通讯(Chem Commun) 》剑桥大学(Camb). 2009年10月7日; (37):5588-5590; Lau等人, 《化学学会评论(Chem. Soc. Rev.) 》, 2015, 44:91-102; 和Gunnnoo等人, 《有机与生物分子化学(Org. Biomol. Chem.) 》, 2016, 14:8002-8013; 所述文献中的每个文献通过引用整体并入本文)。

[0196] 肽是“结构上稳定的”, 因为其保持其天然的二级结构。例如, 装订允许肽易具有 α 螺旋二级结构以维持其天然 α 螺旋构型。此二级结构增加了肽对蛋白水解裂解和热量的抗性, 并且可以增加靶标结合亲和力、疏水性和细胞渗透性。因此, 本文所描述的经装订的(交联) 肽相对于对应未经装订的(非交联) 肽具有改善的生物活性和药理学。

[0197] 在某些实例中, 将结构稳定(例如, 内部交联, 例如, 装订、缝合) 引入到本文所描述

的SARS-CoV-2 HR2肽的修饰可以定位在不与SARS-CoV-2的重组-5螺旋束相互作用的SARS-CoV-2 HR2螺旋的面上。可替代地,将稳定(例如,内部交联,例如,装订或缝合)引入到本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽的修饰可以定位在与SARS-CoV-2的5螺旋束相互作用的SARS-CoV-2 HR2螺旋的面上。在一些情况下,本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽通过在SARS-CoV-2 HR2蛋白的相互作用和非相互作用的螺旋面的界面处引入装订或缝合(例如,烃装订或缝合)来实现稳定。

[0198] 在一些实例中,将结构稳定(例如,内部交联,例如,装订或缝合)引入到本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽的修饰定位在SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于残基的以下氨基酸位置处:

- [0199] (i) SEQ ID NO:9的5和12;
- [0200] (ii) SEQ ID NO:9的6和13;
- [0201] (iii) SEQ ID NO:9的7和14;
- [0202] (iv) SEQ ID NO:9的26和33;
- [0203] (v) SEQ ID NO:9的27和34;
- [0204] (vi) SEQ ID NO:9的33和40;
- [0205] (vii) SEQ ID NO:9的26、33和40;
- [0206] (viii) SEQ ID NO:9的5、12、26和33;
- [0207] (ix) SEQ ID NO:9的5、12、27和34;
- [0208] (x) SEQ ID NO:9的5、12、33和40;
- [0209] (xi) SEQ ID NO:9的5、12、26、33和40;
- [0210] (xii) SEQ ID NO:9的6、13、26和33;
- [0211] (xiii) SEQ ID NO:9的6、13、27和34;
- [0212] (xiv) SEQ ID NO:9的6、13、33和40;
- [0213] (xv) SEQ ID NO:9的6、13、26、33和40;
- [0214] (xvi) SEQ ID NO:9的7、14、26和33;
- [0215] (xvii) SEQ ID NO:9的7、14、27和34;
- [0216] (xviii) SEQ ID NO:9的7、14、33和40;或者
- [0217] (xix) SEQ ID NO:9的7、14、26、33和40;

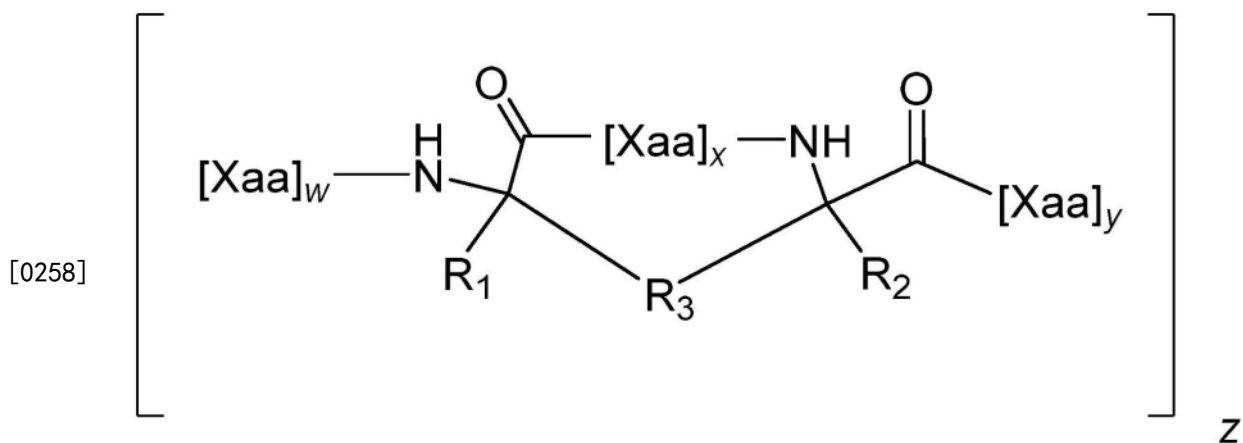
[0218] 在一些实例中,将结构稳定(例如,内部交联,例如,装订或缝合)引入到本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽的修饰定位在SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于残基的以下氨基酸位置处:

- [0219] (i) SEQ ID NO:10的1和8;
- [0220] (ii) SEQ ID NO:10的2和9;
- [0221] (iii) SEQ ID NO:10的3和10;
- [0222] (iv) SEQ ID NO:10的4和11;
- [0223] (v) SEQ ID NO:10的5和12;
- [0224] (vi) SEQ ID NO:10的6和13;
- [0225] (vii) SEQ ID NO:10的7和14;
- [0226] (vii) SEQ ID NO:10的8和15;

- [0227] (iv) SEQ ID NO:10的9和16;
[0228] (x) SEQ ID NO:10的10和17;
[0229] (xi) SEQ ID NO:10的11和18;
[0230] (xi) SEQ ID NO:10的12和19;
[0231] (xii) SEQ ID NO:10的1和5;
[0232] (xiv) SEQ ID NO:10的2和6;
[0233] (xv) SEQ ID NO:10的3和7;
[0234] (xvi) SEQ ID NO:10的4和8;
[0235] (xvii) SEQ ID NO:10的5和9;
[0236] (xviii) SEQ ID NO:10的6和10;
[0237] (xiv) SEQ ID NO:10的7和11;
[0238] (xx) SEQ ID NO:10的8和12;
[0239] (xxi) SEQ ID NO:10的9和13;
[0240] (xxii) SEQ ID NO:10的10和14;
[0241] (xxiii) SEQ ID NO:10的11和15;
[0242] (xxiv) SEQ ID NO:10的12和16;
[0243] (xxv) SEQ ID NO:10的13和17;
[0244] (xxvi) SEQ ID NO:10的14和18;
[0245] (xxvii) SEQ ID NO:10的15和19;
[0246] (xxviii) SEQ ID NO:10的2、9、和16;
[0247] (xxiv) SEQ ID NO:10的3、10、和17;
[0248] (xxx) SEQ ID NO:10的2、9、和13;
[0249] (xxxi) SEQ ID NO:10的3、10、和14;
[0250] (xxxii) SEQ ID NO:10的6、13、和17;
[0251] (xxxiv) SEQ ID NO:10的7、14、和18;
[0252] (xxxv) SEQ ID NO:10的2、6、13、和17;
[0253] (xxxvi) SEQ ID NO:10的3、7、13、和17;
[0254] (xxxvii) SEQ ID NO:10的2、6、14、和18;或者
[0255] (xxxviii) SEQ ID NO:10的3、7、14、和18。

[0256] 在某些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽(例如,SEQ ID NO:11-52、112-180或258)还可以包括一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个或5个)氨基酸取代(相对于SEQ ID NO:11-52、112-180或258中的任一个所示的氨基酸序列),例如,一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个或5个)保守和/或非保守氨基酸取代。在一些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽(例如,SEQ ID NO:11-52、112-180或258)还可以包括添加到肽的N端的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个或至少5个氨基酸。在一些实例中,本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽(例如,SEQ ID NO:11-52、112-180或258)还可以包括添加到肽的C端的至少一个、至少2个、至少3个、至少4个或至少5个氨基酸。

[0257] 在一方面,结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽包括式(I),



式 (I)

[0259] 或其药学上可接受的盐,其中:

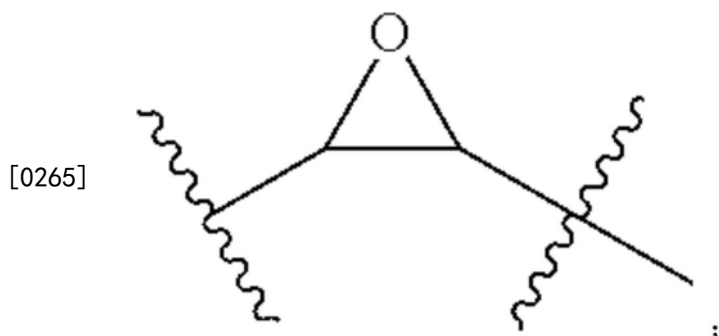
[0260] 每个 R_1 和 R_2 独立地是H或 C_1 到 C_{10} 烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基;

[0261] R_3 是烷基、烯基、炔基; $[R_4-K-R_4]_n$;其中每一个被0-6个 R_5 取代;

[0262] R_4 是烷基、烯基或炔基;

[0263] R_5 是卤基、烷基、 OR_6 、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 CO_2R_6 、 R_6 、荧光部分或放射性同位素;

[0264] K是O、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 、CONR₆,或者



[0266] R_6 是H、烷基或治疗剂;

[0267] n是1-4的整数;

[0268] x是2-10的整数;

[0269] 每个y独立地是0-100的整数;

[0270] z是1-10的整数(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10);

[0271] 并且每个Xaa独立地是氨基酸;并且

[0272] 其中结构上稳定的肽,其中肽与重组5-螺旋束COVID-19S蛋白结合。

[0273] 在一些实施方式中,式(I)的 $[Xaa]_w$ 、式(I)的 $[Xaa]_x$ 和式(I)的 $[Xaa]_y$ 中的每一个如表2的构建体1-60中的任何一个构建体所描述的。例如,对于包括表2的构建体1的 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 和 $[Xaa]_y$ 的稳定的肽, $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 和 $[Xaa]_y$ 分别是:ISGI (SEQ ID NO:53)、ASVVNI (SEQ ID NO:54)和KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYI (SEQ ID NO:55)。作为另一实例,对于包括表2的构建体2的 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 和 $[Xaa]_y$ 的稳定的肽, $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 和 $[Xaa]_y$ 分别是:ISGIN (SEQ ID NO:56)、SVVNIQ (SEQ ID NO:57)和

EIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:58)。

[0274] 表2:式(I)构建体1-60的[Xaa]_w、[Xaa]_x和[Xaa]_y序列

[0275]	构建体	[Xaa] _w	[Xaa] _x	[Xaa] _y
	1	ISGI (SEQ ID NO: 53)	ASVVNI (SEQ ID NO: 54)	KEIDRLNEVAKNLNE SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO: 55)
[0276]	构建体	[Xaa] _w	[Xaa] _x	[Xaa] _y
	2	ISGIN (SEQ ID NO: 56)	SVVNIQ (SEQ ID NO: 57)	EIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO: 58)
	3	ISGINA (SEQ ID NO: 59)	VVNIQK (SEQ ID NO: 60)	IDRLNEVAKNLNESLI DLQELGKYEQYI (SEQ ID NO: 61)
	4	ISGINASVVNIQKEIDRL NEVAKNL (SEQ ID NO: 62)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYEQYI (SEQ ID NO: 64)
	5	ISGINASVVNIQKEIDRL NEVAKNLN (SEQ ID NO: 65)	SLIDLQ (SEQ ID NO: 66)	LGKYEQYI (SEQ ID NO: 67)
	6	ISGINASVVNIQKEIDRL NEVAKNLNESLIDL (SEQ ID NO: 68)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
	7	I	KEIDRL (SEQ ID NO: 70)	EVAKNLNESL (SEQ ID NO: 71)
	8	IQ	EIDRLN (SEQ ID NO: 72)	VAKNLNESL (SEQ ID NO: 73)
	9	IQKEI (SEQ ID NO: 74)	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLNESL (SEQ ID NO: 76)
	10	IQKEID (SEQ ID NO: 77)	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNESL (SEQ ID NO: 79)
	11	IQKEIDRL (SEQ ID NO: 80)	EVAKNL (SEQ ID NO: 81)	ESL
	12	IQKEIDRLN (SEQ ID NO: 82)	VAKNLN (SEQ ID NO: 83)	SL
	13	I	KEI	RLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 84)
	14	IQ	EID	LNEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 85)
	15	IQKEI (SEQ ID NO: 74)	RLN	VAKNLNESL (SEQ ID NO: 73)
	16	IQKEIDRL (SEQ ID NO: 80)	EVA	NLNESL (SEQ ID NO: 76)
	17	IQKEIDRLN (SEQ ID NO: 82)	VAK	LNESL (SEQ ID NO: 79)
	18	IQKEIDRLNEVA (SEQ ID NO: 86)	NLN	SL

[0277]

构建体	[Xaa] _w	[Xaa] _x	[Xaa] _y
19	IQKEIDRLNEVAK (SEQ ID NO: 87)	LNE	L
20		QKEIDR (SEQ ID NO: 228)	NEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 229)
21	IQK	IDRLNE (SEQ ID NO: 230)	AKNLNESL (SEQ ID NO: 231)
22	IQKE (SEQ ID NO: 232)	DRLNEV (SEQ ID NO: 181)	KNL NESL (SEQ ID NO: 182)
23	IQKEIDR (SEQ ID NO: 183)	NEVAKN (SEQ ID NO: 184)	NESL (SEQ ID NO: 185)
24	IQKEIDRLNE (SEQ ID NO: 186)	AKNLNE (SEQ ID NO: 187)	L
25	IQKEIDRLNEV (SEQ ID NO: 188)	KNL NES (SEQ ID NO: 189)	
26		QKE	DRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 190)
27	IQK	IDR	NEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 229)
28	IQKE (SEQ ID NO: 232)	DRL	EVAKNLNESL (SEQ ID NO: 71)
29	IQKEID (SEQ ID NO: 77)	LNE	AKNLNESL (SEQ ID NO: 231)
30	IQKEIDR (SEQ ID NO: 183)	NEV	KNL NESL (SEQ ID NO: 182)
31	IQKEIDRLNE (SEQ ID NO: 186)	AKN	NESL (SEQ ID NO: 185)
32	IQKEIDRLNEV (SEQ ID NO: 188)	KNL	ESL
33	IQKEIDRLNEVAKN (SEQ ID NO: 191)	NES	
34	ISGINASVVN (SEQ ID NO: 250)	QKEIDR (SEQ ID NO: 228)	NEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 229)
35	ISGINASVVNI (SEQ ID NO: 193)	KEIDRL (SEQ ID NO: 70)	EVAKNLNESL (SEQ ID NO: 71)
36	ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO: 194)	EIDRLN (SEQ ID NO: 72)	VAKNLNESL (SEQ ID NO: 73)
37	ISGINASVVNIQK (SEQ ID NO: 195)	IDRLNE (SEQ ID NO: 230)	AKNLNESL (SEQ ID NO: 231)

[0278]

构建体	[Xaa] _w	[Xaa] _x	[Xaa] _y
38	ISGINASVVNIQKE (SEQ ID NO: 196)	DRLNEV (SEQ ID NO: 181)	KNLNE SL (SEQ ID NO: 182)
39	ISGINASVVNIQKEI (SEQ ID NO: 197)	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLNE SL (SEQ ID NO: 76)
40	ISGINASVVNIQKEID (SEQ ID NO: 198)	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNESL (SEQ ID NO: 79)
41	ISGINASVVNIQKEIDR (SEQ ID NO: 199)	NEVAKN (SEQ ID NO: 184)	NESL (SEQ ID NO: 185)
42	ISGINASVVNIQKEIDRL (SEQ ID NO: 200)	EVAKNL (SEQ ID NO: 81)	ESL
43	ISGINASVVNIQKEIDRLN (SEQ ID NO: 201)	VAKNLN (SEQ ID NO: 83)	SL
44	ISGINASVVNIQKEIDRLNE (SEQ ID NO: 202)	AKNLNE (SEQ ID NO: 187)	L
45	ISGINASVVNIQKEIDRLNEV (SEQ ID NO: 203)	KNLNE S (SEQ ID NO: 189)	
46	ISGINASVVN (SEQ ID NO: 250)	QKE	DRLNEVAKNLNE SL (SEQ ID NO: 190)
47	ISGINASVVNI (SEQ ID NO: 193)	KEI	RLNEVAKNLNE SL (SEQ ID NO: 84)
48	ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO: 194)	EID	LNEVAKNLNE SL (SEQ ID NO: 85)
49	ISGINASVVNIQK (SEQ ID NO: 195)	IDR	NEVAKNLNE SL (SEQ ID NO: 229)
50	ISGINASVVNIQKE (SEQ ID NO: 196)	DRL	EVAKNLNE SL (SEQ ID NO: 71)
51	ISGINASVVNIQKEI (SEQ ID NO: 197)	RLN	VAKNLNE SL (SEQ ID NO: 73)
52	ISGINASVVNIQKEID (SEQ ID NO: 198)	LNE	AKNLNE SL (SEQ ID NO: 231)
53	ISGINASVVNIQKEIDR (SEQ ID NO: 199)	NEV	KNLNE SL (SEQ ID NO: 182)
54	ISGINASVVNIQKEIDRL (SEQ ID NO: 200)	EVA	NLNE SL (SEQ ID NO: 76)
55	ISGINASVVNIQKEIDRLN (SEQ ID NO: 201)	VAK	LNESL (SEQ ID NO: 79)
56	ISGINASVVNIQKEIDRLNE (SEQ ID NO: 202)	AKN	NESL (SEQ ID NO: 185)

[0279]	构建体	[Xaa] _w	[Xaa] _x	[Xaa] _y
	57	ISGINASVVNIQKEIDRL NEV (SEQ ID NO: 203)	KNL	ESL
	58	ISGINASVVNIQKEIDRL NEVA (SEQ ID NO: 204)	NLN	SL
	59	ISGINASVVNIQKEIDRL NEVAK (SEQ ID NO: 205)	LNE	L
	60	ISGINASVVNIQKEIDRL NEVAKN (SEQ ID NO: 206)	NES	

[0280] 在某些实例中,上文在表2所示的序列可以具有至少一个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)氨基酸取代或缺失。SARS-CoV-2 HR2肽可以包括本文所描述的任何氨基酸序列。

[0281] 在一些实例中,包括上文在表2所示的序列的式(I)可以具有下列一个或多个特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)是 α 螺旋的;(iii)具有蛋白酶抗性;(iv)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(v)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0282] 式(I)的系链可以包括烷基、烯基或炔基部分(例如,C₅、C₈、C₁₁或C₁₂烷基、C₅、C₈或C₁₁烯基、或C₅、C₈、C₁₁或C₁₂炔基)。拴系的氨基酸可以是 α 二取代的(例如,C₁-C₃或甲基)。

[0283] 在式(I)的一些实例中,x是2、3或6。在式(I)的一些实例中,每个y独立地是介于0与15或3与15之间的整数。在式(I)的一些实例中,R₁和R₂各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在式(I)的一些实例中,R₁和R₂各自独立地是C₁-C₃烷基。在一些实例或式(I)中,R₁和R₂中的至少一个是甲基。例如,R₁和R₂可以均为甲基。在式(I)的一些实例中,R₃是烷基(例如,C₈烷基),并且x是3。在式(I)的一些实例中,R₃是C₁₁烷基,并且x是6。在式(I)的一些实例中,R₃是烯基(例如,C₈烯基),并且x是3。在式(I)的一些实例中,x是6,并且R₃是C₁₁烯基。在一些实例中,R₃是直链烷基、烯基或炔基。在一些实例中,R₃是-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-。

[0284] 在一方面,一种结构上稳定的COVID-19HR2肽包括式(I)或其药学上可接受的盐,其中:

[0285] 每个R₁和R₂是H或C₁到C₁₀烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代;

[0286] 每个R₃独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个被取代或未被取代;

[0287] z是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;并且

[0288] (a) 每个[Xaa]_w是ISGI (SEQ ID NO:53),每个[Xaa]_x是ASVVNI (SEQ ID NO:54),并且每个[Xaa]_y是KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:55);

[0289] (b) 每个[Xaa]_w是ISGIN (SEQ ID NO:56),每个[Xaa]_x是SVVNIQ (SEQ ID NO:57),并且每个[Xaa]_y是EIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:58);

[0290] (c) 每个[Xaa]_w是ISGINA (SEQ ID NO:59),每个[Xaa]_x是VVNIQK (SEQ ID NO:60),并且每个[Xaa]_y是IDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO:61);

[0291] (d) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:62),每个[Xaa]_x是ESLIDL (SEQ ID NO:63),并且每个[Xaa]_y是ELGKYEQYI (SEQ ID NO:64);

[0292] (e) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO:65),每个[Xaa]_x是

SLIDLQ (SEQ ID NO:66), 并且每个 [Xaa]_y 是 LGKYEQYI (SEQ ID NO:67);

[0293] (f) 每个 [Xaa]_w 是 ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL (SEQ ID NO:68), 每个 [Xaa]_x 是 ELGKYE (SEQ ID NO:69), 并且每个 [Xaa]_y 是 YI;

[0294] (g) 每个 [Xaa]_w 是 I, 每个 [Xaa]_x 是 KEIDRL (SEQ ID NO:70), 并且每个 [Xaa]_y 是 EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71);

[0295] (h) 每个 [Xaa]_w 是 IQ, 每个 [Xaa]_x 是 EIDRLN (SEQ ID NO:72), 并且每个 [Xaa]_y 是 VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);

[0296] (i) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEI (SEQ ID NO:74), 每个 [Xaa]_x 是 RLNEVA (SEQ ID NO:75), 并且每个 [Xaa]_y 是 NLNESL (SEQ ID NO:76);

[0297] (j) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEID (SEQ ID NO:77), 每个 [Xaa]_x 是 LNEVAK (SEQ ID NO:78), 并且每个 [Xaa]_y 是 LNESL (SEQ ID NO:79);

[0298] (k) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRL (SEQ ID NO:80), 每个 [Xaa]_x 是 EVAKNL (SEQ ID NO:81), 并且每个 [Xaa]_y 是 ESL;

[0299] (l) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRLN (SEQ ID NO:82), 每个 [Xaa]_x 是 VAKNLN (SEQ ID NO:83), 并且每个 [Xaa]_y 是 SL;

[0300] (m) 每个 [Xaa]_w 是 I, 每个 [Xaa]_x 是 KEI, 并且每个 [Xaa]_y 是 RLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:84);

[0301] (n) 每个 [Xaa]_w 是 IQ, 每个 [Xaa]_x 是 EID, 并且每个 [Xaa]_y 是 LNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:85);

[0302] (o) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEI (SEQ ID NO:74), 每个 [Xaa]_x 是 RLN, 并且每个 [Xaa]_y 是 VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);

[0303] (p) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRL (SEQ ID NO:80), 每个 [Xaa]_x 是 EVA, 并且每个 [Xaa]_y 是 NLNESL (SEQ ID NO:76);

[0304] (q) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRLN (SEQ ID NO:82), 每个 [Xaa]_x 是 VAK, 并且每个 [Xaa]_y 是 LNESL (SEQ ID NO:79);

[0305] (r) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRLNEVA (SEQ ID NO:86), 每个 [Xaa]_x 是 NLN, 并且每个 [Xaa]_y 是 SL;

[0306] (s) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRLNEVAK (SEQ ID NO:87), 每个 [Xaa]_x 是 LNE, 并且每个 [Xaa]_y 是 L;

[0307] (t) 每个 [Xaa]_w 缺失, 每个 [Xaa]_x 是 QKEIDR (SEQ ID NO:228), 并且每个 [Xaa]_y 是 NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);

[0308] (u) 每个 [Xaa]_w 是 IQK, 每个 [Xaa]_x 是 IDRLNE (SEQ ID NO:230), 并且每个 [Xaa]_y 是 AKNLNESL (SEQ ID NO:231);

[0309] (v) 每个 [Xaa]_w 是 IQKE (SEQ ID NO:232), 每个 [Xaa]_x 是 DRLNEV (SEQ ID NO:181), 并且每个 [Xaa]_y 是 KNLNESL (SEQ ID NO:182);

[0310] (w) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDR (SEQ ID NO:183), 每个 [Xaa]_x 是 NEVAKN (SEQ ID NO:184), 并且每个 [Xaa]_y 是 NESL (SEQ ID NO:185);

[0311] (x) 每个 [Xaa]_w 是 IQKEIDRLNE (SEQ ID NO:186), 每个 [Xaa]_x 是 AKNLNE (SEQ ID NO:187), 并且每个 [Xaa]_y 是 L;

- [0312] (y) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:188), 每个[Xaa]_x是KNLNEV (SEQ ID NO:189), 并且每个[Xaa]_y缺失;
- [0313] (z) 每个[Xaa]_w是QKE, 每个[Xaa]_x是DRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:190), 并且每个[Xaa]_y缺失;
- [0314] (aa) 每个[Xaa]_w是IQK, 每个[Xaa]_x是IDR, 并且每个[Xaa]_y是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);
- [0315] (bb) 每个[Xaa]_w是IQK, 每个[Xaa]_x是IDR, 并且每个[Xaa]_y是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);
- [0316] (cc) 每个[Xaa]_w是IQKE (SEQ ID NO:232), 每个[Xaa]_x是DRL, 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71);
- [0317] (dd) 每个[Xaa]_w是IQKEID (SEQ ID NO:77), 每个[Xaa]_x是LNE, 并且每个[Xaa]_y是AKNLNESL (SEQ ID NO:231);
- [0318] (ee) 每个[Xaa]_w是IQKEIDR (SEQ ID NO:183), 每个[Xaa]_x是NEV, 并且每个[Xaa]_y是KNLNESL (SEQ ID NO:182);
- [0319] (ff) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNE (SEQ ID NO:186), 每个[Xaa]_x是AKN, 并且每个[Xaa]_y是NESL (SEQ ID NO:185);
- [0320] (gg) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:188), 每个[Xaa]_x是KNL, 并且每个[Xaa]_y是ESL;
- [0321] (hh) 每个[Xaa]_w是IQKEIDRLNEVAKN (SEQ ID NO:191), 每个[Xaa]_x是NES, 并且每个[Xaa]_y缺失;
- [0322] (ii) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVN (SEQ ID NO:250), 每个[Xaa]_x是QKEIDR (SEQ ID NO:228), 并且每个[Xaa]_y是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);
- [0323] (jj) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193), 每个[Xaa]_x是KEIDRL (SEQ ID NO:70), 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71);
- [0324] (kk) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194), 每个[Xaa]_x是EIDRLN (SEQ ID NO:72), 并且每个[Xaa]_y是VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);
- [0325] (ll) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQK (SEQ ID NO:195), 每个[Xaa]_x是IDRLNE (SEQ ID NO:230), 并且每个[Xaa]_y是AKNLNESL (SEQ ID NO:231);
- [0326] (mm) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKE (SEQ ID NO:196), 每个[Xaa]_x是DRLNEV (SEQ ID NO:181), 并且每个[Xaa]_y是KNLNEV (SEQ ID NO:182);
- [0327] (nn) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEI (SEQ ID NO:197), 每个[Xaa]_x是RLNEVA (SEQ ID NO:75), 并且每个[Xaa]_y是NLNESL (SEQ ID NO:76);
- [0328] (oo) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEID (SEQ ID NO:198), 每个[Xaa]_x是LNEVAK (SEQ ID NO:78), 并且每个[Xaa]_y是LNESL (SEQ ID NO:79);
- [0329] (pp) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDR (SEQ ID NO:199), 每个[Xaa]_x是NEVAKN (SEQ ID NO:184), 并且每个[Xaa]_y是NESL (SEQ ID NO:185);
- [0330] (qq) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRL (SEQ ID NO:200), 每个[Xaa]_x是EVAKNL (SEQ ID NO:81), 并且每个[Xaa]_y是ESL;
- [0331] (rr) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLN (SEQ ID NO:201), 每个[Xaa]_x是VAKNLN

(SEQ ID NO:83), 并且每个[Xaa]_y是SL;

[0332] (ss) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNE (SEQ ID NO:202), 每个[Xaa]_x是AKNLNE (SEQ ID NO:187), 并且每个[Xaa]_y是L;

[0333] (tt) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:203), 每个[Xaa]_x是KNLNE (SEQ ID NO:189), 并且每个[Xaa]_y缺失;

[0334] (uu) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVN (SEQ ID NO:250), 每个[Xaa]_x是QKE, 并且每个[Xaa]_y是DRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:190);

[0335] (vv) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNI (SEQ ID NO:193), 每个[Xaa]_x是KEI, 并且每个[Xaa]_y是RLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:84);

[0336] (ww) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO:194), 每个[Xaa]_x是EID, 并且每个[Xaa]_y是LNEVAKNLNESL (SEQ ID NO:85);

[0337] (xx) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQK (SEQ ID NO:195), 每个[Xaa]_x是IDR, 并且每个[Xaa]_y是NEVAKNLNESL (SEQ ID NO:229);

[0338] (yy) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKE (SEQ ID NO:196), 每个[Xaa]_x是DRL, 并且每个[Xaa]_y是EVAKNLNESL (SEQ ID NO:71);

[0339] (zz) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEI (SEQ ID NO:197), 每个[Xaa]_x是RLN, 并且每个[Xaa]_y是VAKNLNESL (SEQ ID NO:73);

[0340] (aaa) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEID (SEQ ID NO:198), 每个[Xaa]_x是LNE, 并且每个[Xaa]_y是AKNLNESL (SEQ ID NO:231);

[0341] (bbb) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDR (SEQ ID NO:199), 每个[Xaa]_x是NEV, 并且每个[Xaa]_y是KNLNESL (SEQ ID NO:182);

[0342] (ccc) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRL (SEQ ID NO:200), 每个[Xaa]_x是EVA, 并且每个[Xaa]_y是NLNESL (SEQ ID NO:76);

[0343] (ddd) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLN (SEQ ID NO:201), 每个[Xaa]_x是VAK, 并且每个[Xaa]_y是LNESL (SEQ ID NO:79);

[0344] (eee) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNE (SEQ ID NO:202), 每个[Xaa]_x是AKN, 并且每个[Xaa]_y是NESL (SEQ ID NO:185);

[0345] (fff) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEV (SEQ ID NO:203), 每个[Xaa]_x是KNL, 并且每个[Xaa]_y是ESL;

[0346] (ggg) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVA (SEQ ID NO:204), 每个[Xaa]_x是NLN, 并且每个[Xaa]_y是SL;

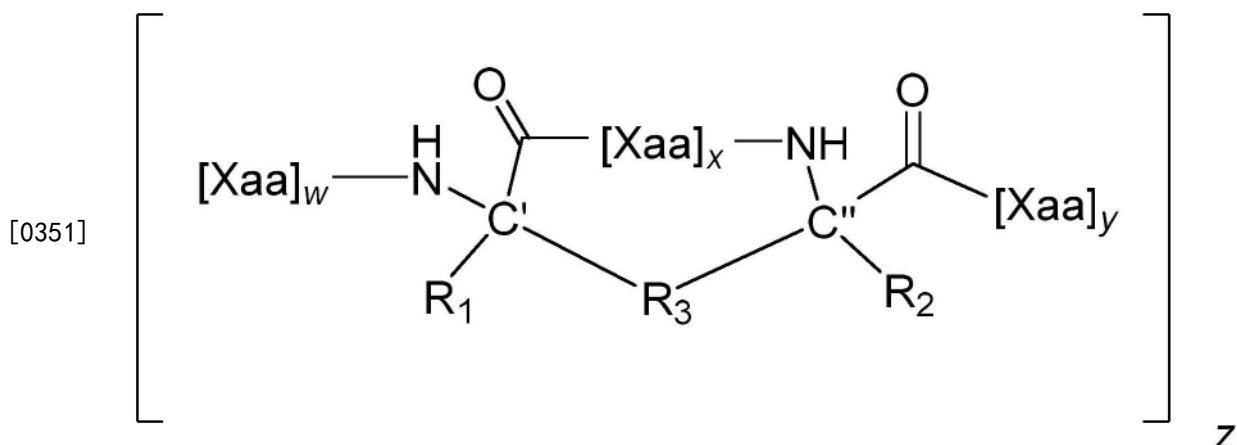
[0347] (hhh) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAK (SEQ ID NO:205), 每个[Xaa]_x是LNE, 并且每个[Xaa]_y是L; 或

[0348] (iii) 每个[Xaa]_w是ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKN (SEQ ID NO:206), 每个[Xaa]_x是NES, 并且每个[Xaa]_y缺失,

[0349] 其中结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合。在一些实例中, 其中R₁是烷基。在一些实例中, R₁是甲基。在一些实例中, R₃是烷基。在一些实例中, R₃是甲基。在一些实例中, R₂是烯基。在一些实例中, z是1。

[0350] 在式(I)的另一方面, 两个 α , α -二取代的立体中心均呈R构型或S构型(例如, i, i+4

交联), 或者一个立体中心是R, 并且另一个立体中心是S (例如, i, i+7交联)。因此, 其中式(I) 被描绘为:

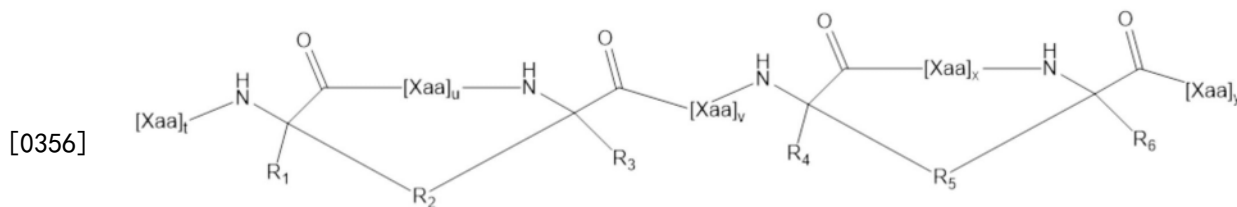


[0352] C'和C''二取代的立体中心可以均呈R构型, 或者可以均呈S构型, 例如, 当x为3时。当式(I) 中x是6时, C'二取代的立体中心呈R构型, 并且C''二取代的立体中心呈S构型。式(I) 的R₃双键可以呈E或Z立体化学构型。

[0353] 在式(I) 的一些实例中, R₃是[R₄-K-R₄]_n; 并且R₄是直链烷基、烯基或炔基。

[0354] 在一些实例中, 式(I) 的“z”大于一。在一些实例中, z=2, 如式(II) 所示。在此实例中, 肽包括多于一个装订。在一些实例中, 肽包括两个装订(即, 肽是双装订的), 如式(II) 所示。在一些实例中, 双装订的肽包括同一构建体中的多个装订, 从而产生具有[Xaa]_t和[Xaa]_u、[Xaa]_w、[Xaa]_x和[Xaa]_y的构建体。表3中提供了双装订的肽作为构建体61-97。

[0355] 式II提供了双装订的肽的结构:



式(II)

[0357] 例如, 对于包括表3的构建体61的[Xaa]_t、[Xaa]_u、[Xaa]_v、[Xaa]_x和[Xaa]_y的稳定的肽, [Xaa]_t、[Xaa]_u、[Xaa]_v、[Xaa]_x和[Xaa]_y分别是: ISGI (SEQ ID NO:53)、ASVVNI (SEQ ID NO:54) 和KEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:88)、ESLIDL (SEQ ID NO:63) 和ELGKYEQYI (SEQ ID NO:64)。作为另一实例, 对于包括表3的构建体62的[Xaa]_t、[Xaa]_u、[Xaa]_v、[Xaa]_x和[Xaa]_y的稳定的肽, [Xaa]_t、[Xaa]_u、[Xaa]_v、[Xaa]_x和[Xaa]_y分别是: ISGI (SEQ ID NO:53)、ASVVNI (SEQ ID NO:54) 和KEIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO:89)、SLIDLQ (SEQ ID NO:66) 和LGKYEQYI (SEQ ID NO:67)。

[0358] 表3: 式(II) 构建体61-97的[Xaa]_t、[Xaa]_u、[Xaa]_v、[Xaa]_x和[Xaa]_y序列。

[0359]

构建体	[Xaa] _t	[Xaa] _u	[Xaa] _v	[Xaa] _x	[Xaa] _y
61	ISGI (SEQ ID NO: 53)	ASVVNI (SEQ ID NO: 54)	KEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 88)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYEQYI (SEQ ID NO: 64)
62	ISGI (SEQ ID NO: 53)	ASVVNI (SEQ ID NO: 54)	KEIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO: 89)	SLIDLQ (SEQ ID NO: 66)	LGKYEQYI (SEQ ID NO: 67)
63	ISGI (SEQ ID NO: 53)	ASVVNI (SEQ ID NO: 54)	KEIDRLNEVAKNL NESLIDL (SEQ ID NO: 90)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
64	ISGIN (SEQ ID NO: 56)	SVVNIQ (SEQ ID NO: 57)	EIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 91)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYEQYI (SEQ ID NO: 64)
65	ISGIN (SEQ ID NO: 56)	SVVNIQ (SEQ ID NO: 57)	EIDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO: 92)	SLIDLQ (SEQ ID NO: 66)	LGKYEQYI (SEQ ID NO: 67)
66	ISGIN (SEQ ID NO: 56)	SVVNIQ (SEQ ID NO: 57)	EIDRLNEVAKNLN ESLIDL (SEQ ID NO: 93)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
67	ISGINA (SEQ ID NO: 59)	VVNIQK (SEQ ID NO: 60)	IDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 94)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYEQYI (SEQ ID NO: 64)
68	ISGINA (SEQ ID NO: 59)	VVNIQK (SEQ ID NO: 60)	IDRLNEVAKNLN (SEQ ID NO: 95)	SLIDLQ (SEQ ID NO: 66)	LGKYEQYI (SEQ ID NO: 67)
69	ISGINA (SEQ ID NO: 59)	VVNIQK (SEQ ID NO: 60)	IDRLNEVAKNLNE SLIDL (SEQ ID NO: 96)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
70	I	KEI	RLNEVA (SEQ ID NO: 97)	NLN	SL
71	IQ	EID	LNEVA (SEQ ID NO: 98)	NLN	SL
72	I	KEI	RLNEVAK (SEQ ID NO: 99)	LNE	L
73	IQ	EID	LNEVAK (SEQ ID NO: 100)	LNE	L

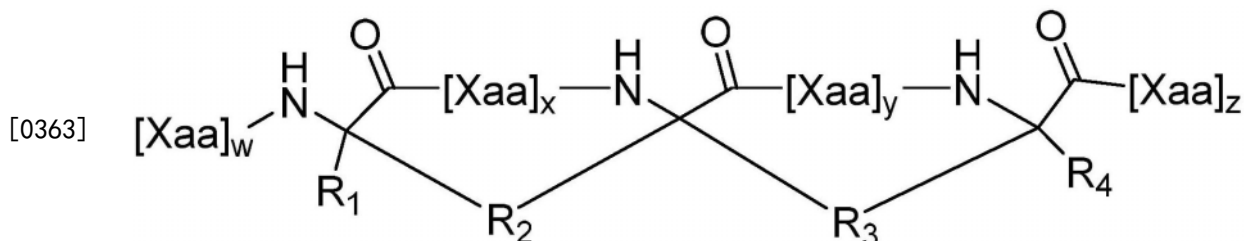
[0360]

构建体	[Xaa] _t	[Xaa] _u	[Xaa] _v	[Xaa] _x	[Xaa] _y
74	I	KEI	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLN	SL
75	IQ	EID	LNEVA (SEQ ID NO: 98)	NLN	SL
76	I	KEI	RLNEVAK (SEQ ID NO: 99)	LNE	L
77	IQ	EID	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNE	L
78	I	KEI	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLN	SLIDLQEL (SEQ ID NO: 207)
79	IQ	EID	LNEVA (SEQ ID NO: 98)	NLN	SLIDLQEL (SEQ ID NO: 207)
80	I	KEI	RLNEVAK (SEQ ID NO: 99)	LNE	LIDLQEL (SEQ ID NO: 208)
81	IQ	EID	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNE	LIDLQEL (SEQ ID NO: 208)
82	DISGINAS VVNI (SEQ ID NO: 209)	KEI	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLN	SL
83	DISGINAS VVNIQ (SEQ ID NO: 210)	EID	LNEVA (SEQ ID NO: 98)	NLN	SL
84	DISGINAS VVNI (SEQ ID NO: 209)	KEI	RLNEVAK (SEQ ID NO: 99)	LNE	L
85	DISGINAS VVNIQ (SEQ ID NO: 210)	EID	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNE	L
86	DISGINAS VVNI (SEQ ID NO: 209)	KEI	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLN	SLIDLQEL (SEQ ID NO: 207)
87	DISGINAS VVNIQ (SEQ ID NO: 210)	EID	LNEVA (SEQ ID NO: 98)	NLN	SLIDLQEL (SEQ ID NO: 207)

[0361]

构建体	[Xaa] _t	[Xaa] _u	[Xaa] _v	[Xaa] _x	[Xaa] _y
88	DISGINAS VVNI (SEQ ID NO: 209)	KEI	RLNEVAK (SEQ ID NO: 99)	LNE	LIDLQEL (SEQ ID NO: 208)
89	DISGINAS VVNIQ (SEQ ID NO: 210)	EID	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNE	LIDLQEL (SEQ ID NO: 208)
90	ISGINASV VNI (SEQ ID NO: 193)	KEI	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLN	SLIDLQELGK YEYI (SEQ ID NO: 211)
91	ISGINASV VNIQ (SEQ ID NO: 194)	EID	LNEVA (SEQ ID NO: 98)	NLN	SLIDLQELGK YEYI (SEQ ID NO: 211)
92	ISGINASV VNI (SEQ ID NO: 193)	KEI	RLNEVAK (SEQ ID NO: 99)	LNE	LIDLQELGKY EQYI (SEQ ID NO: 212)
93	ISGINASV VNIQ (SEQ ID NO: 194)	EID	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNE	LIDLQELGKY EQYI (SEQ ID NO: 212)
94	SLDQINVT FLDL (SEQ ID NO: 213)	YEB	KLEEAI (SEQ ID NO: 214)	KLE	SYIDLKE (SEQ ID NO: 215)
95	SLDQINVT FLDLE (SEQ ID NO: 216)	EBK	LEEAI (SEQ ID NO: 217)	KLE	SYIDLKE (SEQ ID NO: 215)
96	SLDQINVT FLDL (SEQ ID NO: 213)	YEB	KLEEAIK (SEQ ID NO: 218)	LEE	YIDLKE (SEQ ID NO: 219)
97	SLDQINVT FLDLE (SEQ ID NO: 216)	EBK	LEEAIK (SEQ ID NO: 220)	LEE	YIDLKE (SEQ ID NO: 219)

[0362] 在一方面,一种结构上稳定的(经缝合的)SARS-CoV-2 HR2肽包括式(III):



[0364] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0365] 每个R₁和R₄独立地是H或C₁₋₁₀烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基

[0366] 或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代;

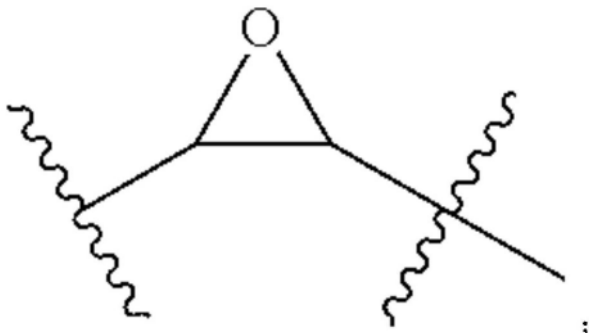
[0367] R₂和R₃中的每一个独立地是C₅₋₂₀烷基、烯基、炔基;[R₄-K-R₄]_n;其中每一个被0-6个

R_5 取代;

[0368] R_5 是卤基、烷基、 OR_6 、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 CO_2R_6 、 R_6 、荧光部分或放射性同位素;

[0369] K是O、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 、 $CONR_6$,或者

[0370]



[0371] R_6 是H、烷基或治疗剂;

[0372] n是1-4的整数;并且

[0373] 表4中提供了 $[Xaa]_w$; $[Xaa]_x$; $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 。

[0374] 在一些实施方式中,式(III)的 $[Xaa]_w$ 、式(III)的 $[Xaa]_x$ 、式(III)的 $[Xaa]_y$ 、式(III)的 $[Xaa]_z$ 中的每一个如表4的构建体98-108中的任何一个构建体所描述的。例如,对于包括表4的构建体98的 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 的稳定的肽, $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 分别是:ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:62)、ESLIDL (SEQ IDNO:63)、ELGKYE (SEQ ID NO:69)和YI。作为另一实例,对于包括表4的构建体99的 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 的稳定的肽, $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 分别是:I、KEIDRL (SEQ ID NO:70)、EVAKNL (SEQ ID NO:81)和ESL。

[0375] 表4:式(III)构建体98-108的 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 序列。

[0376]	构建体	$[Xaa]_w$	$[Xaa]_x$	$[Xaa]_y$	$[Xaa]_z$
--------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------

[0377]

构建体	[Xaa] _w	[Xaa] _x	[Xaa] _y	[Xaa] _z
98	ISGINASVVNIQK EIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 62)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
99	I	KEIDRL (SEQ ID NO: 70)	EVAKNL (SEQ ID NO: 81)	ESL
100	IQ	EIDRLN (SEQ ID NO: 72)	VAKNLN (SEQ ID NO: 83)	SL
101	I	KEIDRL (SEQ ID NO: 70)	EVA	NLNESL (SEQ ID NO: 76)
102	IQ	EIDRLN (SEQ ID NO: 72)	VAK	LNESL (SEQ ID NO: 79)
103	IQKEI (SEQ ID NO: 74)	RLNEVA (SEQ ID NO: 75)	NLN	SL
104	IQKEID (SEQ ID NO: 77)	LNEVAK (SEQ ID NO: 78)	LNE	L
105	ISGINASVVNI (SEQ ID NO: 193)	KEIDRL (SEQ ID NO: 70)	EVAKNL (SEQ ID NO: 81)	ESLIDLQELGK YEQYI (SEQ ID NO: 221)
106	ISGINASVVNIQ (SEQ ID NO: 194)	EIDRLN (SEQ ID NO: 72)	VAK	LNESLIDLQEL GKYEQYI (SEQ ID NO: 222)
107	SLDQINVTFLDL (SEQ ID NO: 213)	YEBKKL (SEQ ID NO: 223)	EAIKKL (SEQ ID NO: 224)	ESYIDLKE (SEQ ID NO: 225)
108	SLDQINVTFLDL E (SEQ ID NO: 216)	EBKKLE (SEQ ID NO: 226)	AIKKLE (SEQ ID NO: 227)	SYIDLKE (SEQ ID NO: 215)

[0378] 在一些实例中,包括上文在表4所示的序列的式(III)可以具有下列一个或多个特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)是 α 螺旋的;(iii)具有蛋白酶抗性;(iv)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(v)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0379] 在式(III)的一些实例中, R_1 和 R_4 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在式(III)的一些实例中, R_1 和 R_4 各自独立地是 C_1 - C_3 烷基。在式(III)的一些实例中, R_1 和 R_4 中的至少一个是甲基。例如, R_1 和 R_4 可以均为甲基。在式(III)的一些实例中, R_2 和 R_3 各自独立地是烷基(例如, C_{12} 烷基)。在式(III)的一些实例中, R_2 和 R_3 各自独立地是 C_{12} 烷基。在式(III)的一些实例中, R_2 和 R_3 各自独立地是直链烷基、烯基或炔基(例如,直链 C_{12} 烷基、烯基或炔基)。在式(III)的一些实例中, R_2 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。在式(III)的一些实例中, R_3 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

[0380] 在一些实例中,结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽包括式(III)或其药学上可接受的盐,其中:

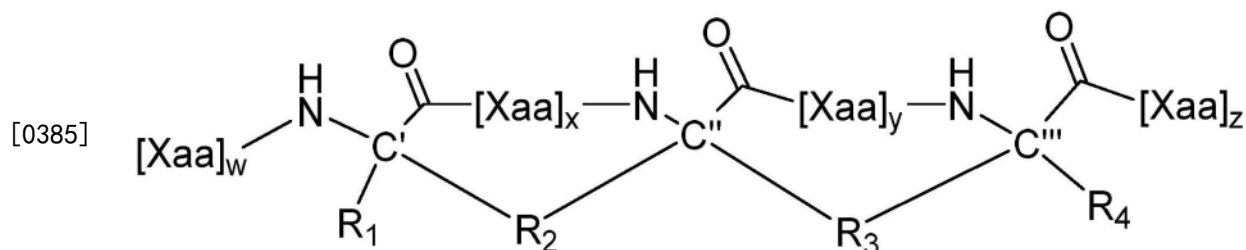
[0381] 表4中提供了[Xaa]_w; [Xaa]_x; [Xaa]_y和[Xaa]_z;

[0382] 每个 R_1 和 R_4 独立地是H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代;

[0383] 每个 R_2 和 R_3 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个被取代或未被取代;并

且其中结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽,其中肽与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合。在一些实例中, R_1 是烷基。在一些实例中, R_1 是甲基。在一些实例中, R_4 是烷基。在一些实例中, R_4 是甲基。在一些实例中, R_2 是烯基。在一些实例中, R_3 是烯基。

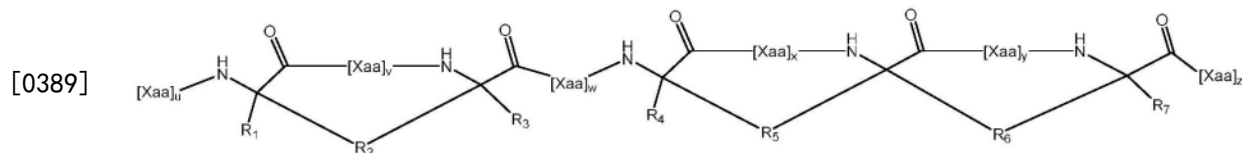
[0384] 在式(III)的另一方面,在三个 α, α -二取代的立体中心中:(i)两个立体中心呈R构型,并且一个立体中心呈S构型;或者(ii)两个立体中心呈S构型,并且一个立体中心呈R构型。因此,其中式(III)被描述为:



[0386] C' 和 C'' 二取代的立体中心可以均呈R构型,或者可以均呈S构型。当 C' 和 C'' 两者呈R构型时, C''' 呈S构型。当 C' 和 C'' 两者呈S构型时, C''' 呈R构型。式(III)的 R_2 和 R_3 中的每一个中的双键都可以呈E或Z立体化学构型。

[0387] 在式(III)的一些实例中, R_3 是 $[R_4-K-R_4]_n$;并且 R_4 是直链烷基、烯基或炔基。

[0388] 在另一方面,结构上稳定的肽可以经装订且经缝合,如下文的结构所示:



[0390] 式(IV)

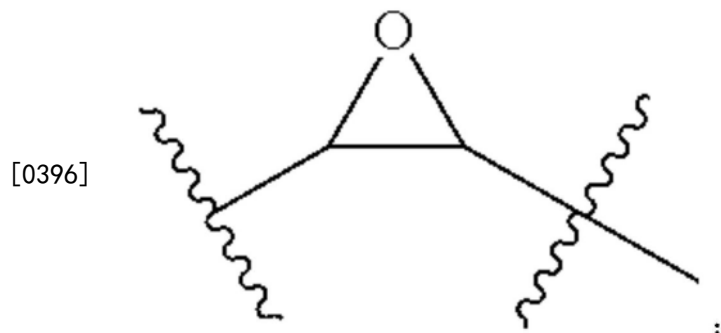
[0391] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0392] 每个 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_7 独立地是H或C1-10烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代;

[0393] R_2 、 R_5 和 R_6 中的每一个独立地是C5-20烷基、烯基、炔基; $[R_4-K-R_4]_n$;其中每一个被0-6个 R_5 取代;

[0394] R_5 是卤基、烷基、 OR_6 、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 CO_2R_6 、 R_6 、荧光部分或放射性同位素;

[0395] K是O、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 、 $CONR_6$,或者



[0397] R_6 是H、烷基或治疗剂;

[0398] n是1-4的整数;并且

[0399] 表5提供了 $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 。

[0400] 在一些实施方式中,式(IV)的 $[Xaa]_u$ 、式(IV)的 $[Xaa]_v$ 、式(IV)的 $[Xaa]_w$ 、式(IV)的 $[Xaa]_x$ 、式(IV)的 $[Xaa]_y$ 和式(IV)的 $[Xaa]_z$ 中的每一个如表5的构建体109-111中的任何一个构建体所描述的。例如,对于包括表5的构建体109的 $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 的稳定的肽, $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 分别是:ISGI (SEQ ID NO:53);ASVVNI (SEQ ID NO:54);KEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:88);ESLIDL (SEQ ID NO:63);ELGKYE (SEQ ID NO:69);和YI。作为另一实例,对于包括表5的构建体110的 $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 的稳定的肽, $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 分别是:ISGIN (SEQ ID NO:56);SVVNIQ (SEQ ID NO:57);EIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO:91);ESLIDL (SEQ ID NO:63);ELGKYE (SEQ ID NO:69);和YI。

[0401] 表5:式(IV)构建体109-111的 $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$ 序列。

构建体	$[Xaa]_u$	$[Xaa]_v$	$[Xaa]_w$	$[Xaa]_x$	$[Xaa]_y$	$[Xaa]_z$
109	ISGI (SEQ ID NO: 53)	ASVVNI (SEQ ID NO: 54)	KEIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 88)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
110	ISGIN (SEQ ID NO: 56)	SVVNIQ (SEQ ID NO: 57)	EIDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 91)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI
111	ISGINA (SEQ ID NO: 59)	VVNIQK (SEQ ID NO: 60)	IDRLNEVAKNL (SEQ ID NO: 94)	ESLIDL (SEQ ID NO: 63)	ELGKYE (SEQ ID NO: 69)	YI

[0403] 在一些实例中,包括上文在表5所示的序列的式(IV)可以具有下列一个或多个特性:(i)与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合;(ii)是 α 螺旋的;(iii)具有蛋白酶抗性;(iv)抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合;和/或(v)抑制SARS-CoV-2感染细胞。

[0404] 在式(IV)的一些实例中, R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_7 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在式(IV)的一些实例中, R_2 、 R_5 和 R_6 各自独立地是 C_1 - C_3 烷基。在式(IV)的一些实例中, R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_7 中的至少一个是甲基。例如, R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_7 可以均为甲基。在式(IV)的一些实例中, R_2 、 R_5 和 R_6 各自独立地是烷基(例如, C_{12} 烷基)。在式(IV)的一些实例中, R_2 、 R_5 和 R_6 各自独立地是 C_{12} 烷基。在式(IV)的一些实例中, R_2 、 R_5 和 R_6 各自独立地是直链烷基、烯基或炔基(例如,直链 C_{12} 烷基、烯基或炔基)。在式(IV)的一些实例中, R_2 是 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。在式(IV)的一些实例中, R_5 是 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。在式(IV)的一些实例中, R_6 是 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

[0405] 在一些实例中,结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽包括式(IV)或其药学上可接受的盐,其中:

[0406] 表5中提供了 $[Xaa]_u$ 、 $[Xaa]_v$ 、 $[Xaa]_w$ 、 $[Xaa]_x$ 、 $[Xaa]_y$ 和 $[Xaa]_z$;

[0407] 每个 R_1 和 R_4 独立地是H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基烷基、杂芳基烷基或杂环基烷基,其中任一个被取代或未被取代;

[0408] 每个 R_2 和 R_3 独立地是亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个被取代或未被取代;并且其中结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽,其中肽与重组SARS-CoV-2 5-螺旋束S蛋白结合。在一些实例中, R_1 是烷基。在一些实例中, R_1 是甲基。在一些实例中, R_4 是烷基。在一些实例中, R_4 是甲基。在一些实例中, R_2 是烯基。在一些实例中, R_3 是烯基。如本文所使用的,术语

“C_{i-j}”,其中i和j是整数,与化学基团组合采用,表示化学基团中碳原子的数量范围,其中i-j定义了范围。例如,C₁₋₆烷基是指具有1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子的烷基。

[0409] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的术语“烷基”是指可以是直链或支链的饱和烃基。在一些实施方式中,烷基包括1个到7个、1个到6个、1个到4个或1个到3个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于化学基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基等。在一些实施方式中,烷基是甲基、乙基或丙基。术语“亚烷基”是指连接烷基。

[0410] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。在一些实施方式中,烯基部分包括2个到6个或2个到4个碳原子。示例烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0411] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。示例炔基包括但不限于乙炔基、丙-1-基、丙-2-基等。在一些实施方式中,炔基部分包括2个到6个或2个到4个碳原子。

[0412] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。示例炔基包括但不限于乙炔基、丙-1-基、丙-2-基等。在一些实施方式中,炔基部分包括2个到6个或2个到4个碳原子。

[0413] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的术语“环烷基烷基”是指式环烷基-烷基-的基团。在一些实施方式中,烷基部分具有1个到4个、1个到3个、1个到2个或1个碳原子。在一些实施方式中,烷基部分是亚甲基。在一些实施方式中,环烷基部分具有3个到10个环成员或3个到7个环成员。在一些实施方式中,环烷基是单环的或双环的。在一些实施方式中,环烷基部分是单环的。在一些实施方式中,环烷基部分是C₃₋₇单环环烷基。

[0414] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的术语“杂芳基烷基”是指式杂芳基-烷基-的基团。在一些实施方式中,烷基部分具有1个到4个、1个到3个、1个到2个或1个碳原子。在一些实施方式中,烷基部分是亚甲基。在一些实施方式中,杂芳基部分是具有1个、2个、3个或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。在一些实施方式中,杂芳基部分具有5个到10个碳原子。

[0415] 如本文所使用的,术语“经取代”意指氢原子被非氢基团替代。应理解,在给定原子处的取代受化合价限制。

[0416] 如本文所使用的,单独采用或与其它术语组合采用的“卤基”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。在一些实施方式中,卤基是F或Cl。

[0417] 在一些实施方式中,本公开的特征在于结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽,所述结构上稳定的肽包括以下中的任何一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110(或其经修饰的版本),其中:由两个、三个或六个氨基酸隔开的两个氨基酸的侧链被内部装订替代,三个氨基酸的侧链被内部缝合替代,四个氨基酸的侧链被两个内部装订替代,或者五个氨基酸的侧链被内部装订和内部缝合的组合替代。在一些实施方式中,本公开的特征在于结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽,所述结构上稳定的肽包括以下中的任何一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110(或其经修饰的版本),其中由两个、三个或六个氨基酸隔开的两个氨基酸的侧链被内部装订替代。在一些实施方式中,本公开的特征在于结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽,所述结构上稳

定的肽包括以下中的任何一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110(或其经修饰的版本),其中由三个氨基酸隔开的两个氨基酸的侧链被内部装订替代。在一些实施方式中,本公开的特征在于结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽,所述结构上稳定的肽包括以下中的任何一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110(或其经修饰的版本),其中由六个氨基酸隔开的两个氨基酸的侧链被内部装订替代。在一些实施方式中,本公开的特征在于结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽,所述结构上稳定的肽包括以下中的任何一个的氨基酸序列:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110(或其经修饰的版本),其中三个氨基酸的侧链被内部缝合替代。

[0418] 经装订或经缝合的肽的长度可以是19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个或100个氨基酸。在具体实施方式中,经装订或经缝合的肽的长度是19-45个氨基酸(例如,19个、20个、21个、25个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个)。在具体实施方式中,经装订或经缝合的肽的长度是19-35个氨基酸(例如,19个、20个、21个、22个、23个、34个、235个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个)氨基酸。在具体实施方式中,经装订或经缝合的肽的长度是19-42个氨基酸(例如,19个、20个、21个、22个、23个、34个、235个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个)氨基酸。在具体实施方式中,经装订或经缝合的肽的长度是19个氨基酸。在另一具体实施方式中,经装订或经缝合的肽的长度是42个氨基酸。示例性COVID-19HR2装订或缝合的肽如表1-5所示,并且描述于式(I)-(IV)中。在一个实施方式中,COVID-19HR2装订或缝合的肽包括SEQ ID NO:11-52或112-180中的任何一个的氨基酸序列的经装订或经缝合的版本或由其组成(例如,对分别包括以下中的任何一个的氨基酸序列的肽进行闭环复分解反应的产物:SEQ ID NO:11-52或112-180)。在一个实施方式中,SARS-CoV-2 HR2装订或缝合的肽包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列的经装订或经缝合的版本或由其组成(例如,对包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列的肽进行闭环复分解反应的产物)。在一个实施方式中,SARS-CoV-2 HR2装订或缝合的肽包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列的经装订或经缝合的版本或由其组成(例如,对包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列的肽进行闭环复分解反应的产物)。

[0419] 在某些实施方式中,经装订的肽包括以下中的任一个所示的氨基酸序列的变体或由其组成:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110,其中由3个氨基酸(即位置i和i+4)各自隔开的两个氨基酸经修饰,以使肽在结构上稳定(例如,通过用非天然氨基酸取代所述氨基酸以允许经缝合,即,装订氨基酸)。在某些实施方式中,经装订的肽包括以下中的任一个所示的氨基酸序列的变体或由其组成:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110,其中由6个氨基酸(即位置i和i+7)各自隔开的两个氨基酸经修饰,以使肽在结构上稳定(例如,通过用非天然氨基酸取代所述氨基酸以允许经装订,即用装订氨基酸)。

[0420] 在某些实施方式中,由六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:9的位置5和12的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:9的位置6和13的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-

应于SEQ ID NO:10的位置3和7的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置6和10的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置9和13的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置10和14的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置13和17的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置14和18的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置2、9和16的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置3、10和17的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个或三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置2、9和13的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个或三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置3、10和14的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个或三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置6、13和17的氨基酸位置。在某些实施方式中,由六个或三个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置7、14和18的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个或六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置2、6、13和17的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个或六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置3、7、13和17的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个或六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置2、6、14和18的氨基酸位置。在某些实施方式中,由三个或六个氨基酸各自隔开的所述两个氨基酸位于SARS-CoV-2 HR2肽中的对应于SEQ ID NO:10的位置3、7、14和18的氨基酸位置。

[0422] 在某些实施方式中,经缝合的肽包括以下中的任一个所示的氨基酸序列的变体或由其组成:SEQ ID NO:9、10、103、104、106、108或110,其中两个、三个、四个、五个氨基酸在如i,i+3,i,i+4和i+7等位置处被取代,以使肽在结构上稳定(例如,通过用非天然氨基酸取代所述氨基酸以允许烃缝合,即用缝合氨基酸)。

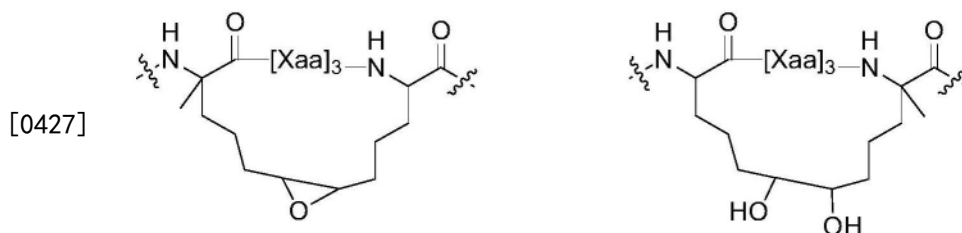
[0423] 虽然烃系链很常见,但其它系链也可以用于本文所描述的结构上稳定的SARS-CoV-2 HR2肽中。例如,系链可以包括醚、硫醚、酯、胺或酰胺或三唑部分中的一种或多种。在一些情况下,天然存在的氨基酸侧链可以并入到系链中。例如,系链可以与官能团,如丝氨酸中的羟基、半胱氨酸中的硫醇、赖氨酸中的伯胺、天冬氨酸或谷氨酸中的酸或天冬酰胺或谷氨酰胺中的酰胺偶联。因此,可能使用天然存在的氨基酸来产生系链而非使用通过使两个非天然存在的氨基酸偶联来制备系链。还可能使用与天然存在的氨基酸一起的单个非天然存在的氨基酸。可以使用包括三唑(例如,1,4三唑或1,5三唑)交联(参见例如Kawamoto等人,2012《药物化学杂志》55:1137;WO 2010/060112)。另外,进行不同类型的装订的其它方法在本领域是公知的,并且可以与本文所描述的SARS-CoV-2 HR2肽一起采用(参见例如内酰胺装订(Lactam stapling):Shepherd等人,《美国化学学会杂志》,127:2974-2983

(2005);UV环加成装订(UV-cycloaddition stapling):Madden等人,《有机生物与药物化学快报(Bioorg.Med.Chem Lett.)》,21:1472-1475(2011);二硫化物装订(Disulfide stapling):Jackson等人,《美国化学学会》,113:9391-9392(1991);肟装订(Oxime stapling):Haney等人,《化学通讯》,47:10915-10917(2011);硫醚装订(Thioether stapling):Brunel和Dawson,《化学通讯》,552-2554(2005);可光切换装订(Photoswitchable stapling):J.R.Kumita等人,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A)》,97:3803-3808(2000);双击装订(Double-click stapling):Lau等人,《化学科学(Chem.Sci.)》,5:1804-1809(2014);双内酰胺装订(Bis-lactam stapling):J.C.Phelan等人,《美国化学学会杂志》,119:455-460(1997);以及双芳基化装订(Bis-arylation stapling):A.M.Spokoyny等人,《美国化学学会杂志》,135:5946-5949(2013))。

[0424] 进一步设想,可以改变系链的长度。例如,在期望对二级 α -螺旋结构提供相对较高程度的约束的情况下,可以使用长度较短的系链,而在一些实例中,期望对二级 α -螺旋结构提供较少约束,并且因此可能需要较长的系链。

[0425] 另外,虽然从氨基酸*i*跨越到*i*+3、从*i*跨越到*i*+4和从*i*跨越到*i*+7的系链很常见,以便提供主要位于 α 螺旋的单个面上的系链,但系链可以合成以跨越许多氨基酸的任何组合,并且还可以组合使用以安装多个系链。

[0426] 在一些实例中,可以进一步操纵本文所描述的烃系链(即,交联)。在一个实例中,烃基系链的双键(例如,如使用钌催化的闭环复分解(RCM)合成的)可以被氧化(例如,通过环氧化、氨基羟基化或二羟基化)以提供下文化合物之一。



[0428] 环氧化物部分或游离羟基部分之一的任一个可以被进一步官能化。例如,环氧化物可以用亲核试剂处理,这提供可以例如用于附着治疗剂的另外的官能团。此类衍生化可以可替代地通过合成操纵肽的氨基或羧基端或通过氨基酸侧链来实现。其它药剂可以连接到官能化系链,例如,促使肽进入到细胞中的药剂。

[0429] 在一些实例中,在肽中使用 α 二取代的氨基酸以改善 α 螺旋二级结构的稳定性。然而,不需要 α 二取代的氨基酸,并且还设想了使用单 α 取代基的情况(例如,在拴系的氨基酸中)。

[0430] 结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽可以包括药物、毒素、聚乙二醇的衍生物;第二肽;碳水化合物等。在聚合物或其它药剂与结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽连接的情况下,可以期望组合物是基本上同质的。

[0431] 添加聚乙二醇(PEG)分子可以改善肽的药代动力学特性和药效学特性。例如,PEG化可以降低肾清除率并且可以产生更稳定的血浆浓度。PEG是水溶性聚合物并且可以表示为与肽连接的式:

[0432] $XO-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-Y$, 其中*n*是2至10,000,并且X是H或末端修饰,例如 C_{1-4} 烷

基;并且Y是酰胺、氨基甲酸酯或脲,其与肽的胺基(包括但不限于赖氨酸的ε胺或N端)连接。Y还可以是与硫醇基(包括但不限于半胱氨酸的硫醇基)连接的马来酰亚胺。用于直接或间接地将PEG与肽连接的其它方法是本领域普通技术人员已知的。PEG可以是直链或支链的。包括各种官能化衍生物的各种形式的PEG可商购获得。

[0433] 可以使用在主链中具有可降解键的PEG。例如,可以用经受水解的酯键制备PEG。具有可降解PEG键的缀合物描述于WO 99/34833;WO 99/14259和美国6,348,558中。

[0434] 在某些实施方式中,大分子聚合物(例如,PEG)通过中间接头连接到本文所描述的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽。在某些实施方式中,接头由通过肽键连接的1个到20个氨基酸构成,其中氨基酸选自20种天然存在的氨基酸。这些氨基酸中的一些氨基酸可以是糖基化的,如所属领域的技术人员所充分理解的。在其它实施方式中,1个到20个氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和赖氨酸。在其它实施方式中,接头由大部分无空间位阻的氨基酸,如甘氨酸和丙氨酸构成。非肽接头也是可能的。例如,可以使用烷基接头,如 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$,其中 $n=2-20$ 。这些烷基接头可以进一步被任何无空间位阻的基团,如低级烷基(例如, C_1-C_6)、低级酰基、卤素(例如, Cl 、 Br)、 CN 、 NH_2 、苯基等取代。美国专利第5,446,090号描述了双官能团PEG接头和其在每个PEG接头末端处形成具有肽的缀合物中的使用。

[0435] 在一些实施方式中,结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽还可以经修饰以例如进一步促进细胞摄取或增加体内稳定性。例如,使结构上稳定的肽酰化或PEG化促进细胞摄取,增加生物利用度,增加血液循环,改变药代动力学,降低免疫原性和/或降低所需施用频率。

[0436] 在一些实施方式中,本文所公开的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽渗透细胞膜的能力增强(例如,相对于非稳定的肽)。参见例如国际公开第WO 2017/147283号,所述国际公开通过引用整体并入本文。

[0437] 治疗方法

[0438] 本公开的特征在于使用本文所描述的任何结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽(或包括所述结构上稳定的肽的药物组合物)来用于预防和/或治疗冠状病毒(例如,β冠状病毒,如SARS-CoV-2)感染或冠状病毒疾病(例如,COVID-19)的方法。如本文所使用的,术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指减轻、抑制或改善受试者(例如人)所患有的疾病或感染。

[0439] 本文所描述的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽(或包含肽的组合物)可以用于治疗患有冠状病毒(例如,β冠状病毒)感染的受试者(例如,人受试者)。本文所描述的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽(或包含肽的组合物)还可以用于治疗患有冠状病毒疾病的人受试者。在某些实施方式中,冠状病毒感染是以下中之一的感染:229E(α冠状病毒);NL63(α冠状病毒);OC43(β冠状病毒);HKU1(β冠状病毒);中东呼吸综合征(MERS);SARS-CoV;或SARS-CoV-2。在某些实施方式中,冠状病毒疾病是由COVID-19感染引起的。

[0440] 本文所描述的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽(或包含肽的组合物)可以用于预防人受试者的冠状病毒(例如,β冠状病毒)感染。本文所描述的肽(或包含肽的组合物)还可以用于预防受试者(例如,人受试者)的冠状病毒疾病。在某些实施方式中,冠状

病毒感染是以下中之一的感染：229E (α冠状病毒)；NL63 (α冠状病毒)；OC43 (β冠状病毒)；HKU1 (β冠状病毒)；中东呼吸综合征 (MERS))；SARS-CoV；或SARS-COVID-19。在某些实施方式中，冠状病毒疾病是由COVID-19感染引起的。

[0441] 在某些实施方式中，有需要的人受试者施用了表1-5中描述的肽或其变体。在某些实施方式中，有需要的人受试者施用了包括SEQ ID NO:9或其经修饰的版本或由其组成的经装订的SARS-CoV-2 HR2肽。在某些实施方式中，有需要的人受试者施用了包括SEQ ID NO:10或其经修饰的版本或由其组成的经装订的SARS-CoV-2 HR2肽。

[0442] 在某些实施方式中，有需要的人受试者施用了具有以下肽中的任何一种肽：表1中描述的SEQ ID NO:11-52、102、105、107、109或111-180或其变体 (如本文所描述的)。这些肽的可能变化描述于结构上稳定的肽部分中。另外的指导提供于图6B和图16D中。这些序列的变体具有这些特性中的至少一个 (例如，1个、2个、3个、4个、5个) 特性：(i) 与重组5-螺旋束蛋白结合；(ii) 是α螺旋的；(iii) 具有蛋白酶抗性；(iv) 抑制SARS-CoV-2与宿主细胞的融合；和/或(v) 抑制SARS-CoV-2感染细胞。在某些实施方式中，有需要的人受试者施用了与具有以下肽中的任何一种肽具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、94%、95%同一性的肽：SEQ ID NO:11-52、102、105、107、109或111-180。在某些实施方式中，有需要的人受试者施用了具有以下肽中的任何一种肽：SEQ ID NO:11-52、102、105、107、109或111-180，但具有1-10个 (例如，1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个) 氨基酸取代、插入和/或缺失。

[0443] 在一些实施方式中，人受试者感染了冠状病毒 (例如，β冠状病毒)。在一些实施方式中，人受试者有感染冠状病毒 (例如，β冠状病毒) 的风险。在一些实施方式中，人受试者有患上冠状病毒疾病 (例如，β冠状病毒) 的风险。在一些实例中，如果人受试者居住在经受活跃的冠状病毒爆发的区域 (例如，至少1人、至少2人、至少3人、至少4人、至少5人、至少6人、至少7人、至少8人、至少9人、至少10人、至少20人、至少30人、至少40人或更多人被诊断为感染了冠状病毒的区域) (例如，城市、州、国家)，则所述人受试者有感染冠状病毒的风险或有患上冠状病毒疾病的风险。在一些实例中，如果人类受试者居住在靠近经受活跃的冠状病毒爆发的第二区域 (例如，城市、州、国家) 的区域 (例如，毗邻城市、州、国家) (例如，靠近 (例如，毗邻) 至少1人、至少2人、至少3人、至少4人、至少5人、至少6人、至少7人、至少8人、至少9人、至少10人、至少20人、至少30人、至少40人或更多人被诊断为感染了冠状病毒的第二区域的区域)，则所述人受试者有感染冠状病毒或有患上冠状病毒疾病的风险。在某些实施方式中，冠状病毒疾病是由SARS-CoV-2感染引起的。在某些实施方式中，受试者患有COVID-19或有患上COVID-19的风险。

[0444] 通常，方法包括选择受试者并向受试者施用有效量的本文的一种或多种结构上稳定的 (例如，经装订或经缝合的) 肽，所述结构上稳定的肽例如在药物组合物中或作为药物组合物，并且任选地按需重复施用以用于预防或治疗冠状病毒感染或冠状病毒疾病，并且可以经口服、鼻内、静脉内、皮下、肌肉内或局部施用，包括皮肤施用、鼻腔施用、鼻窦施用、呼吸树施用和肺施用。在一些实例中，施用是通过局部呼吸施加进行的，其包括施加到鼻粘膜、鼻窦粘膜或呼吸树，包括肺。在一些实例中，局部施加包括施加到皮肤。可以基于例如确定受试者患有冠状病毒 (例如，β冠状病毒，如SARS-CoV-2) 感染来选择受试者进行治疗。本公开的肽可以用于确定受试者是否感染了冠状病毒。

[0445] 针对任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、疾病、病状或症状的严重程度和病程、患者对疾病、病状或症状的倾向和治疗医师的判断。

[0446] 可以以一次或多次施用、施加或剂量来施用有效量。治疗有效量的治疗性化合物(即,有效剂量)取决于所选择的治疗性化合物。所述组合物可以每天一次或多次至每周一次或多次;包括每隔一天一次施用一次。本领域技术人员将理解,某些因素可能影响有效治疗受试者所需的剂量和时间安排,这些因素包括但不限于疾病或病症的严重性、先前的治疗、所述受试者的总体健康和/或年龄以及存在的其它疾病。此外,用治疗有效量的本文所描述的治疗性化合物治疗受试者可以包括单一治疗或系列治疗。例如,可以至少施用一次有效量。

[0447] 药物组合物

[0448] 本文所描述的任何结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽中的一种或多种肽可以被调配用作药物组合物或被调配在药物组合物中。药物组合物可以用于本文所描述的治疗或预防方法(参见上文)。在某些实施方式中,药物组合物包含结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽,所述结构上稳定的肽包括与表1所示的氨基酸序列相同的氨基酸序列或由其组成,除了1个到10个、1个到9个、1个到8个、1个到7个、1个到6个、1个到5个、1个到4个、1个到3个、1个到2个或1个氨基酸取代、插入或缺失。对氨基酸序列的这些变化可以在这些肽的非相互作用的 α -螺旋面上(即,不与冠状病毒5螺旋束相互作用的氨基酸)和/或相互作用的 α -螺旋面上(即,与冠状病毒5螺旋束相互作用的氨基酸)上进行。此类组合物可以被配制成或适于通过任何途径,例如经食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的任何途径施用于受试者。示例性方法描述于FDA的CDER数据标准手册,版本号004(其可从fda.give/cder/dsm/DRG/drg00301.htm获得)。例如,组合物可以被配制成或适于通过吸入(例如,口服和/或经鼻吸入(例如,通过喷雾器或喷雾))、注射(例如,静脉内、动脉内、真皮下、腹膜内、肌肉内和/或皮下)施用;和/或用于口服施用、经粘膜施用和/或局部施用(包括局部(例如,经鼻)喷雾和/或溶液)。

[0449] 在一些实例中,药物组合物可以包括有效量的一种或多种结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽。如本文所使用的,术语“有效量”和“有效治疗”是指在其施用的背景内有效以引起预期的效果或生理结果(例如,感染治疗)的本文所描述的在一定时间段内使用(包括急性或慢性施用和定期或连续施用)的一种或多种结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽或药物组合物的量或浓度。

[0450] 本发明的药物组合物可以包括本文所描述的一种或多种结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽以及任何药学上可接受的载体和/或媒剂。在一些实例中,药品可以进一步包括一种或多种呈有效实现疾病或疾病症状调节的量的另外的治疗剂。

[0451] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可以与本发明的化合物一起施用于患者并且不干扰其药理活性的载体或佐剂,并且当以足以递送治疗量的化合物的剂量施用时无毒的。

[0452] 本发明的药物组合物可以包括任何常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂。在一些情况下,可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂调节调配物的pH以增强经调配的化合物或其递送形式的稳定性。如本文所使用的术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌肉

内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0453] 在一些实例中,本文所公开的一种或多种结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽可以与例如载体蛋白缀合。此类经缀合的组合物可以是单价或多价的。例如,经缀合的组合物可以包括本文所公开的一种与载体蛋白缀合的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽。可替代地,经缀合的组合物可以包括本文所公开的两种或更多种与载体缀合的结构上稳定的(例如,经装订或经缝合的)肽。

[0454] 如本文所使用的,当两个实体彼此“缀合”时,所述实体通过直接或间接共价或非共价相互作用而连接。在某些实施方式中,缔合是共价的。在其它实施方式中,缔合是非共价的。非共价相互作用包括氢键合、范德华相互作用(van der Waals interaction)、疏水性相互作用、磁相互作用、静电相互作用等。当两个实体共价连接时,任选地通过接头基团连接时,就会发生间接共价相互作用。

[0455] 载体蛋白可以包括增加或增强受试者的免疫原性的任何蛋白质。本领域中描述了示例性载体蛋白(参见例如Fattom等人,《感染与免疫(Infect.Immun.)》,58:2309-2312,1990;Devi等人,《美国国家科学院院刊》88:7175-7179,1991;Li等人,《感染与免疫》57:3823-3827,1989;Szu等人,《感染与免疫》59:4555-4561,1991;Szu等人,《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》166:1510-1524,1987;和Szu等人,《感染与免疫》62:4440-4444,1994)。聚合载体可以是包括一个或多个伯和/或仲氨基、叠氨基或羧基的天然或合成材料。载体可以是水溶性的。

[0456] 制备经装订或经缝合的肽的方法

[0457] 在一方面,本公开的特征在于一种制备结构上稳定的肽的方法。所述方法涉及(a)提供包括具有烯炔侧链的至少两个非天然氨基酸的肽(例如,SEQ ID NO:11-52或112-180),以及(b)使所述肽交联。在一些实例中,使所述肽交联是通过钌催化的复分解反应进行的。

[0458] 经装订的肽合成:根据报道的用于产生全炔装订的肽的方法,使用基于Fmoc的固相肽合成来合成经装订的肽融合抑制剂(Bird等人,《当代化学生物学实验指南(Curr.Protocol.Chem,Biol.)》,3(3):99-117(2011;Bird等人,《酶学方法(Methods Enzymol)》,446:369-86(2008))。为了实现各种装订长度,在离散位置处的特定配对中安装了 α -甲基氨基酸、 α -烯基氨基酸,如对于*i*,*i*+4定位,使用两个S-戊烯基丙氨酸残基(S5)。对于装订反应,将溶解于二氯乙烷中的Grubbs第1代钌催化剂添加到树脂结合肽中。为了确保最大转化,进行了三轮至五轮装订。然后使用三氟乙酸将肽从树脂中切割出来,使用己烷:醚(1:1)混合物将其沉淀,风干,并通过LC-MS纯化。所有肽均通过氨基酸分析进行定量。

[0459] 经缝合的肽合成:本文所描述的合成经缝合的肽的方法是本领域已知的。尽管如此,可以使用以下示例性方法。可用于合成本文所描述的化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和去保护)是本领域已知的并且包括例如在如R.Larock,《综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations)》,VCH出版社(VCH Publishers)(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,约翰威利父子公司(John Wiley and Sons)(1999);L.Fieser和M.Fieser,《用于有机合成的费舍尔和费舍尔氏试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》,约翰威利父子公司(1994);以及L.Paquette编辑,《用于有机合成的

试剂百科全书 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)》, 约翰威利父子公司 (1995) 以及其后续版本中描述的那些。

[0460] 用 PEG4-胆固醇对经装订或经缝合的肽进行衍生化: 将 200mg Boc-PEG₄-COOH (www.biochempeg.com/product/Boc-NH-PEG4-COOH.html) 溶解于 10mL THF 中。然后在搅拌的情况下添加 400mg 胆固醇 (西格玛公司 (Sigma)), 随后添加 0.1mL 二异丙基碳二亚胺和 7mg 二甲基氨基吡啶。通过 LCMS 在 C3 柱上监测反应, 并且通常在 1 小时完成。添加 10mL 三氟乙酸并搅拌 15 分钟, 并再次通过 LCMS 监测。将溶剂去除并且将粗材料溶解于 5mL 的 THF 中, 并通过制备型 LCMS 纯化。将产物级分合并并且冻干。将干产物溶解于 10mL THF 中, 并且添加 1.5mL 二异丙基乙胺, 随后逐滴添加 0.36mL 溴乙酰溴。LCMS 用于确认反应完成, 通常在 20 分钟后。将产物, 即溴乙酰化 PEG-4 胆固醇通过 LCMS 纯化。然后如下完成 BrAc-PEG4-胆固醇与包括半胱氨酸的肽的反应: 将 5mg 肽 (例如, DISGINASVVNIQXEIDXLNEVAKXLNEXLIDLQELGSGSGC) 溶解于 350μL DMF (5mM) 中, 并且然后添加 350μL 的 BrAc-PEG₄-胆固醇于 DMF 中的 10mM 溶液, 随后在水中添加 35μL 的 50mM TCEP, 并且最后在搅拌的情况下添加 3.2μL DIEA (相对于肽的 10 当量)。通过 LCMS 在 C3 柱上监测反应。胆固醇-肽加合物在过夜反应后通过制备型 LCMS 纯化。

[0461] 本发明的肽可以通过化学合成方法制备, 所述化学合成方法是普通技术人员公知的。参见例如 Fields 等人, 《合成肽: 用户指南 (Synthetic Peptides: A User's Guide)》中的第 3 章, Grant, W.H 编辑. 纽约弗里曼公司 (Freeman & Co., New York, N.Y.), 1992, 第 77 页。因此, 可以使用固相合成的自动梅里菲尔德技术 (automated Merrifield technique) 合成肽, 其中 α-NH₂ 由 t-Boc 或 Fmoc 化学使用侧链保护的氨基酸在例如应用生物系统肽合成器模型 430A 或 431 上进行保护。

[0462] 本文所描述的制备肽的一种方式是使用固相肽合成 (SPPS)。C 端氨基酸通过具有接头分子的酸不稳定键连接到交联聚苯乙烯树脂。此树脂不溶于用于合成的溶剂中, 这使得洗掉过量试剂和副产物相对简单且快速。N 端用 Fmoc 基团保护, 所述基团在酸中稳定但可通过碱去除。用碱稳定酸不稳定的基团保护任何侧链官能团。

[0463] 较长肽可以通过使用原生化学连接使各个合成肽联合来制备。缝合氨基酸的插入可以如例如 Young 和 Schultz, 《生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)》2010 年 4 月 9 日; 285 (15): 11039-11044 所描述的。可替代地, 较长的合成肽可以通过公知的重组 DNA 技术来合成。此类技术提供于具有详细方案的公知的标准手册中。为了构建编码本发明的肽的基因, 将氨基酸序列反向翻译以获得编码氨基酸序列的核酸序列, 优选地具有对于其中要表达的基因的生物体来说是最佳的密码子。接下来, 通常通过合成编码肽和必要时编码任何调节元件的寡核苷酸来制备合成基因。将合成基因插入到适合的克隆载体中并且转染到宿主细胞中。然后肽在适于所选表达系统和宿主的适合条件下表达。肽通过标准方法纯化并且表征。

[0464] 肽可以以高通量组合方式制备, 例如, 使用可从例如先进化工科技公司 (Advanced Chemtech) 或 Symphony X 公司获得的高通量多通道组合合成器。肽键可以被以下替代例如以增加肽的生理稳定性: 逆反型键 (C(O)-NH); 还原酰胺键 (NH-CH₂); 硫代亚甲基键 (S-CH₂ 或 CH₂-S); 氧代亚甲基键 (O-CH₂ 或 CH₂-O); 乙烯键 (CH₂-CH₂); 硫酰胺键 (C(S)-NH); 反式烯炔键 (CH=CH); 氟取代的反式烯炔键 (CF=CH); 酮亚甲基键 (C(O)-CHR) 或 CHR-C(O), 其中 R 是 H 或 CH₃; 以及氟-酮亚甲基键 (C(O)-CFR 或 CFR-C(O), 其中 R 是 H 或 F 或 CH₃。

[0465] 肽可以通过以下方式进一步修饰: 乙酰化、酰胺化、生物素酰化、肉桂酰化、法尼基

化、荧光素化、甲酰化、豆蔻酰化、棕榈酰化、其它脂化(例如,胆固醇)、磷酸化(ser、tyr或thr)、硬脂酰化、琥珀酰化和硫酰化。如上所指示,肽可以与例如聚乙二醇(PEG);烷基(例如,C1-C20直链或支链烷基);脂肪酸自由基和其组合缀合。包括不同长度的烯炔侧链的 α , α -二取代的非天然氨基酸可以通过已知方法合成(Williams等人,《美国化学学会杂志》,113:9276,1991;Schafmeister等人,《美国化学学会杂志》,122:5891,2000;和Bird等人,《酶学方法》,446:369,2008;Bird等人,《当代化学生物学实验指南》,2011)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈R-辛烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸),一圈又一圈双戊烯基甘氨酸(例如, α , α -双(4'-戊烯基)甘氨酸)和一圈R-辛烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈S-辛烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸),一圈又一圈双戊烯基甘氨酸(例如, α , α -双(4'-戊烯基)甘氨酸)和一圈R-辛烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈S-辛烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸),一圈双戊烯基甘氨酸(例如, α , α -双(4'-戊烯基)甘氨酸)和一圈S-辛烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(7'-辛烯基)丙氨酸)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈R-戊烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸),一圈双辛烯基甘氨酸(例如, α , α -双(7'-辛烯基)甘氨酸)和一圈S-戊烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈R-戊烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸),一圈双辛烯基甘氨酸(例如, α , α -双(7'-辛烯基)甘氨酸)和一圈R-戊烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈S-戊烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸),一圈双辛烯基甘氨酸(例如, α , α -双(7'-辛烯基)甘氨酸)和一圈R-戊烯基丙氨酸(例如,(R)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸)。在一些实例中,对于i与i+7连接的肽,使用i+7与i+14连接的缝合(螺旋稳定的四圈):使用了一圈S-戊烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸),一圈双辛烯基甘氨酸(例如, α , α -双(7'-辛烯基)甘氨酸)和一圈S-戊烯基丙氨酸(例如,(S)- α -(4'-戊烯基)丙氨酸)。R-辛烯基丙氨酸使用相同途径合成,除了起始手性助剂赋予R-烷基-立体异构体。而且,使用8-碘辛烯替代5-碘戊烯。抑制剂使用MBHA树脂上的固相肽合成(SPPS)在固相载体上合成(参见例如WO 2010/148335)。

[0466] Fmoc保护的 α -氨基酸(除烯炔氨基酸N-Fmoc- α , α -双(4'-戊烯基)甘氨酸、(S)-N-Fmoc- α -(4'-戊烯基)丙氨酸、(R)-N-Fmoc- α -(7'-辛烯基)丙氨酸、(R)-N-Fmoc- α -(7'-辛烯基)丙氨酸和(R)-N-Fmoc- α -(4'-戊烯基)丙氨酸以外)、2-(6-氯-1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸(HCTU)和Rink酰胺MBHA可从例如Novabiochem公司(加利福尼亚州圣地亚哥(San Diego,CA))商购获得。二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)、三氟乙酸(TFA)、1,2-二氯乙烷(DCE)、异硫氰酸荧光素(FITC)和吡啶可从例如西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)商购获得。烯炔氨基酸合成报道于本领域(Williams等人,《有机合成(Org.Synth.)》,80:31,2003)。

[0467] 同样,适于获得(例如,合成)、缝合和纯化本文所公开的肽的方法在本领域也是已

知的(参见例如Bird等人,《酶学方法(Methods in Enzymol.)》,446:369-386(2008);Bird等人,《当代化学生物学实验室指南》,2011;Walensky等人,《科学(Science)》,305:1466-1470(2004);Schafmeister等人,《美国化学学会杂志》,122:5891-5892(2000);于2010年3月18日提交的美国专利申请第12/525,123号;和于2010年5月25日公布的美国专利第7,723,468号,所述文献中的每个文献特此通过引用整体并入)。

[0468] 在一些实例中,肽基本上不含未经缝合或未经装订的肽污染物或是分离的。用于纯化肽的方法包括例如在固相载体上合成肽。在环化后,固相载体可以是分离的并且悬浮于溶剂的溶液中,如DMSO、DMSO/二氯甲烷混合物或DMSO/NMP混合物。DMSO/二氯甲烷或DMSO/NMP混合物可以包括约30%、40%、50%或60%DMSO。在具体实例中,使用了50%/50%DMSO/NMP溶液。溶液可以温育1小时、6小时、12小时或24小时的时段,随后可以将树脂例如用二氯甲烷或NMP洗涤。在一种情况下,将树脂用NMP洗涤。可以进行振荡并将惰性气体鼓泡到溶液中。

[0469] 可以例如使用下文和实施例中所描述的方法测定本公开的经缝合或经装订的肽的特性。

[0470] 测定以确定稳定的肽的特性和有效性

[0471] 测定以确定 α -螺旋性:将化合物溶解于水溶液中(例如,pH 7的5 μ M磷酸钾溶液,或蒸馏H₂O到25-50 μ M的浓度)。在分光偏振计(例如,Jasco J-710,Aviv)上使用标准测量参数(例如,温度:20 $^{\circ}$ C;波长:190-260nm;步长分辨率:0.5nm;速度:20纳米/秒;累积:10;应答:1秒;带宽:1nm;路径长度:0.1cm)获得圆二色(CD)谱。通过将平均残基椭圆率除以模型螺旋十肽的报告值来计算每种肽的 α 螺旋含量(Yang等人,《酶学方法》,1986)。

[0472] 测定以确定熔融温度(T_m):将交联或未经修饰的模板肽溶解于蒸馏的H₂O或其它缓冲液或溶剂中(例如,最终浓度为50 μ M),并且通过在分光偏振计(例如,Jasco J-710,Aviv)上使用标准参数(例如,波长222nm;步长分辨率:0.5nm;速度:20纳米/秒;累积:10;应答:1秒;带宽:1nm;速度增加速率:1 $^{\circ}$ C/分钟;路径长度,0.1cm)测量温度范围内(例如,4 $^{\circ}$ C至95 $^{\circ}$ C)内的椭圆率变化来测定T_m。

[0473] 体外蛋白酶抗性测定:肽主链的酰胺键易于受蛋白酶水解,由此使得肽化合物容易在体内快速降解。然而,肽螺旋形成通常掩埋和/或扭曲和/或遮蔽酰胺主链,并且因此可以防止或基本上延缓蛋白水解裂解。本发明的拟肽大环可以经受体外酶促蛋白水解(例如,胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、胃蛋白酶)以评估与对应未交联或替代性装订多肽相比,在降解速率方面的任何变化。例如,拟肽大环和对应未交联多肽与胰蛋白酶琼脂糖一起温育,并且在各个时间点通过离心和随后HPLC注射淬灭反应以通过280nm处的紫外吸收对残留底物进行定量。简而言之,将拟肽大环和拟肽前体(5mcg)与胰蛋白酶琼脂糖(皮尔斯公司(Pierce))(S/E约125)一起温育0分钟、10分钟、20分钟、90分钟和180分钟。通过台式离心以高速淬灭反应;通过基于HPLC的280nm处的峰检测对分离的上清液中的剩余底物进行定量。蛋白水解反应显示一级动力学并且从ln[S]相对于时间的图确定了速率常数k。

[0474] 拟肽大环和/或对应未交联多肽可以与新鲜小鼠、大鼠和/或人血清(例如,1-2mL)在37 $^{\circ}$ C下各自温育,持续例如0小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时。不同大环浓度的样品可以通过用血清连续稀释来制备。为了确定完整化合物的水平,可以使用以下程序:例如通过将100 μ L血清转移到2mL离心管中,然后添加10 μ L 50%甲酸和500 μ L乙腈并在4+/-2

℃下以14,000RPM离心10分钟来提取样品。然后将上清液转移到新鲜的2ml管中,并且在N₂<10psi在37℃下在Turbovap上蒸发。将样品在100μL的50:50乙腈:水中重构并进行LC-MS/MS分析。用于测试离体稳定性的等效或类似程序是已知的并且可以用于确定血清中大环的稳定性。

[0475] 血浆稳定性测定:可以在锂肝素管中收集的新鲜抽取的小鼠血浆中测试经装订的肽的稳定性。用掺入了10μM的单独肽的500μl血浆设置一式三份温育。在37℃下在轨道振荡器中轻轻振荡样品,并在0分钟、5分钟、15分钟、30分钟、60分钟、240分钟、360分钟和480分钟时去除25μl等分试样,并且添加到100μl包括10%甲醇:10%水:80%乙腈的混合物中以阻止肽进一步降解。允许样品在测定的持续时间内安放在冰上,并且然后将其转移到MultiScreen Solvinert 0.45μm低结合亲水性PTFE板(密理博公司(Millipore))中。通过LC-MS/MS直接分析滤液。使用Sciex 5500质谱仪将肽检测为双电荷或三电荷离子。剩余肽的百分比由色谱峰面积的减小和对数变换来确定,以计算半衰期。

[0476] 体内蛋白酶抗性测定:肽装订的关键益处是将体外蛋白酶抗性转换为显著改善的体内药代动力学。

[0477] 基于液相色谱法/质谱法的分析测定用于检测血浆中的SAH-SARS-CoV-2水平并对其进行定量。对于药代动力学分析,将肽溶解于无菌水溶液5%葡萄糖(1mg/mL)中,并通过尾静脉团注或腹膜内注射(例如,5、10、25、50mg/kg)施用于C57BL/6小鼠(杰克逊实验室(Jackson Laboratory))。在每个时间点给药5只动物之后5分钟、30分钟、60分钟、120分钟和240分钟时通过眶后穿刺收集血液。在离心(2,500x g,5分钟,4℃)之后采集血浆并且储存在-70℃直至测定。血浆中的肽浓度通过反相高效液相色谱法与电喷雾电离质谱检测确定(Aristoteli等人,《蛋白质组研究杂志(Journal of Proteome Res)》,2007;Walden等人,《分析和生物分析化学(Analytical and Bioanalytical Chem)》,2004)。将研究样品与浓度范围为1.0至50.0μg/mL的一系列7种血浆中肽校准标准品一起测定,在添加和不添加内部标准物以及3个质量对照样品(例如,3.75、15.0和45.0μg/mL)的情况下进行无药物血浆测定。标准曲线是通过绘制针对每个校准标准物中已知的药物浓度的分析物/内部标准色谱峰面积比率来构建的。线性最小二乘回归与相对于校准标准物数量归一化的分析物浓度的倒数成比例进行加权。最佳拟合线的斜率和y截距值用于计算研究样品中的药物浓度。使用WinNonlin专业版5.0软件(北卡罗莱纳州卡里法思特公司(Pharsight Corp.,Cary,NC))通过标准非隔室方法分析血浆浓度-时间曲线,从而产生药代动力学参数,如初始和末期血浆半衰期、峰值血浆水平、总血浆清除率以及表观分布体积。

[0478] 在感染前和感染后阻断病毒融合和传播的背景下,检查局部施用之后鼻粘膜(即滴鼻液)和雾化之后呼吸道粘膜中COVID-19(SAH-SARS-CoV-2)肽的稳定α螺旋的持久性。在rgCOVID-19鼻内感染之前,通过滴鼻剂或雾化器以一系列间隔将小鼠暴露于单次SAH-SARS-CoV-2治疗,并且保护免受粘膜感染的持续时间(如上文所描述地进行组织学评估或如下文所描述地通过PCR进行评估)用于测量SAH-SARS-CoV-2构建体的相对粘膜稳定性和预防功效。

[0479] 体外结合测定:为了评估拟肽大环和拟肽前体与受体蛋白的结合和亲和力,可以使用例如荧光偏振测定(FPA)。FPA技术使用偏振光和荧光示踪剂测量分子取向和迁移率。当用偏振光激发时,荧光示踪剂(例如,FITC)附着到分子或肽,并且然后与具有高表观

分子量的蛋白质结合(例如,FITC标记的肽与大蛋白质结合),由于与附着到较小分子或单独肽的荧光示踪剂(例如,溶液中游离的FITC标记的肽)相比,其在蛋白质结合时的旋转速率较慢,因此发出更高水平的偏振荧光。

[0480] 体外置换测定以表征肽-蛋白相互作用的拮抗剂:为了评估拮抗肽与受体蛋白之间的相互作用的化合物的结合和亲和力,使用例如利用荧光素化的肽或来自衍生自模板肽序列的拟肽大环的荧光偏振测定(FPA)。FPA技术使用偏振光和荧光示踪剂测量分子取向和迁移率。当用偏振光激发时,荧光示踪剂(例如,FITC)附着到分子,所述分子然后与具有高表观分子量的蛋白质结合(例如,FITC标记的肽与大蛋白质结合),由于与单独的FITC衍生物(例如,溶液中游离的FITC标记的肽)相比,其旋转速率较慢,因此发出更高水平的偏振荧光。在竞争性结合FPA实验中将检测拮抗荧光素化的肽与受体蛋白之间的相互作用的化合物,并且可以对化合物在干扰相互作用方面的差异性效力进行定量和比较。

[0481] 五螺旋束蛋白产生和荧光偏振测定:C端六-His (SEQ ID NO:101) 标记的重组5-螺旋束(5HB)蛋白被设计成包括6个螺旋中的5个螺旋,所述螺旋包括SARS-CoV-2S夹发三聚物的核心,其根据gp41 5-HB的设计通过短肽接头连接(Root等人,《科学》,291(5505):884-8(2001);Bird等人,《临床研究杂志(J Clin Invest.)》2014年5月;124(5):2113-24)。将质粒转化为大肠杆菌(*Escherichia coli*) BL21 (DE3),在Luria肉汤中培养,并在37°C下用0.1M异丙基 β -D-硫代半乳糖苷诱导过夜。通过以5,000g离心20分钟采集细胞,将其重悬于缓冲液A(100mM NaH₂PO₄,20mM Tris,8M脲;pH 7.4)中,并通过在4°C下搅拌裂解过夜。将混合物通过离心(35,000g持续30分钟)澄清,然后在室温下与氨基三乙酸镍(Ni-NTA)琼脂糖(凯杰公司(Qiagen))柱结合。将结合的5-HB用缓冲液A(pH 6.3)洗涤,用缓冲液A(pH 4.5)洗脱,通过用PBS(50mM磷酸钠,100mM NaCl;pH 7.5)稀释(1:2)来复性,并且在10-kDa Amicon centricon中(稀释和再浓缩7次)进行浓缩,从而产生大约1mg/ml蛋白溶液。蛋白质的纯度通过SDS-PAGE评估,并测定为>90%。将SARS-CoV-2S HR2(25nM)的荧光素化的肽与5-HB蛋白在室温结合缓冲液(50mM磷酸钠,100mM NaCl;pH 7.5)中以所指示的浓度一起温育。在平衡(例如,10分钟)时的直接结合活性是使用SpectraMax M5酶标仪(BMG Labtech公司)通过荧光偏振测量的。对于竞争性结合测定,然后将固定浓度的FITC肽和反映直接结合的EC90的5-HB蛋白与连续稀释的乙酰化SAH-SARS-CoV-2肽一起温育,以产生竞争曲线以供比较分析。结合测定一式三份进行,并且使用Prism软件(GraphPad)通过竞争结合等温线的非线性回归分析来计算K_{is}。

[0482] 筛选与SARS-CoV-2 5螺旋束结合活性的测定:

[0483] 在一些实例中,本文所公开的方法包括直接筛选测定和竞争性筛选测定。例如,方法可以包括确定药剂是否改变(例如,减少)本文所公开的一种或多种肽与SARS-CoV-2(例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)的结合。在一些实例中,方法包括:(i)确定本文所公开的一种或多种肽与SARS-CoV-2(例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)之间的结合水平(例如,在不存在药剂的情况下);以及(ii)检测在存在药剂的情况下,一种或多种肽(例如,(i)的所述一种或多种肽)与SARS-CoV-2(例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)之间的结合水平,其中所述一种或多种肽与SARS-CoV-2(例如,SARS-CoV-2 5-螺旋束)之间的结合水平变化(例如,降低)表明药剂是与SARS-CoV-2结合的候选药剂;以及(iii)选择候选药剂。在一些实例中,步骤(i)包括使一种或多种肽与SARS-CoV-2(例如,与SARS-CoV-25-螺旋束)接触,以及检测一种或

多种肽与SARS-CoV-2 (例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)之间的结合水平。在一些实例中,步骤(ii)包括使所述一种或多种肽和药剂与SARS-CoV-2 (例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)接触,以及检测一种或多种肽与SARS-CoV-2 (例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)之间的结合水平。SARS-CoV-2 (例如,SARS-CoV-2 5-螺旋束)可以同时或在不同时间与所述一种或多种肽和药剂接触(例如,所述一种或多种肽可以在药剂之前或之后与SARS-CoV-2 (例如,与SARS-CoV-2 5-螺旋束)接触。在一些实施方式中,将候选药剂施用于合适的动物模型(例如,COVID-19的动物模型)以确定药剂是否降低了动物的COVID-19感染水平。

[0484] 在一些实例中,肽和SARS-CoV-2螺旋束中的一者或两者都可以包括标记,从而允许检测肽和/或SARS-CoV-2螺旋束。在一些实例中,肽包括标记。在一些实例中,SARS-CoV-2螺旋束包括标记。在一些实例中,肽和SARS-CoV-2螺旋束两者均包括标记。标记可以是本领域已知的任何标记,包括但不限于荧光标记、放射性同位素标记或酶促标记。在一些实例中,标记本身是可直接检测的(例如,放射性同位素标记或荧光标记)。在一些实例中,(例如,在酶促标记的情况下),标记是可间接检测的,例如,通过催化化学底物化合物或组合物的化学改变,所述化学底物化合物或组合物是可直接检测的。

[0485] 通过ELISA进行的竞争性SARS-CoV-2 5-HB结合测定:用50 μ l包括中性亲和素(4 μ g/ml)的PBS在4 $^{\circ}$ C下涂覆微孔过夜。用包括0.05% Tween 20 (PBS-T)的PBS将孔洗涤两次,并在37 $^{\circ}$ C下用4% BSA在PBS-T中阻断45分钟。接下来,将50 μ l 250nM生物素化-PEG₂-SARS-CoV-2 HR2 (SEQ ID NO:9)添加到具有1% BSA的PBS-T中,并在振荡的情况下温育1小时,随后用300 μ l PBS-T洗涤4次。然后,将起始于10 μ M (含有50nM重组5-HB)的SARS-CoV-2肽在50 μ L具有1% BSA的PBS-T中的1:2连续稀释液添加到板,并在室温下振荡2小时,随后用300 μ l PBS-T洗涤4次。最后,添加50 μ L的6X His标签-HRP缀合的山羊多克隆的1:5000稀释液。在室温下温育40分钟后,将孔洗涤五次,并通过添加50 μ l四甲基联苯胺(TMB)溶液来显色。在20分钟之后,通过添加50 μ l H₂SO₄ (2M)停止包括TMB溶液的孔,并在酶标仪(分子装置)上读取450nm处的吸光度。通过使用Prism软件(Graphpad)对所得结合曲线进行内插来确定对应于半最大信号(IC₅₀)的竞争肽的浓度。在至少两个单独的实验中,对每个肽竞争者一式三份进行测试。

[0486] 细胞渗透性测定:为了测量肽或交联多肽的细胞渗透性,将完整细胞与荧光素化的交联多肽(10 μ M)在37 $^{\circ}$ C下在无血清培养基或补充有人血清的培养基中温育4小时,用培养基洗涤两次,并在37 $^{\circ}$ C下用胰蛋白酶(0.25%)温育10分钟。再次洗涤细胞并将其重悬于PBS中。例如,通过使用FACSCalibur流式细胞仪或细胞组学(Cellomics)的KineticScan^{RTM} HCS读数器来分析细胞荧光。

[0487] 抗病毒效力测定:在单层细胞培养物中评估了SAH-SARS-CoV-2肽在预防和治疗COVID-19感染时的效率。基于先前针对埃博拉病毒(Ebolaviruses)的筛选,已经为SARS-CoV-2开发了病毒检测平台(参见Anantpadma M.等人,《抗微生物剂化学疗法(Antimicrob Agents Chemother.)》2016;60(8):4471-81.电子版2016/05/11.doi:10.1128/AAC.00543-16.PubMed PMID:27161622;PMCID:PMC4958205)。将以384孔形式接种的Vero E6细胞用经装订的肽的连续稀释液(例如,10 μ M起始剂量)处理1小时,一式三份进行,然后用SARS-CoV-2进行4小时激发,以实现10-20%细胞的对照感染(预先确定的用于评估测定中测试化合物的动态范围的最佳感染性)。然后将经感染的细胞洗涤,用4%多聚甲醛固定,在PBS中重新

洗涤,用抗SARS-CoV-2核衣壳单克隆抗体,然后是抗Ig二级抗体(Alexa Fluor 488;生命技术公司(Life Technologies))进行免疫染色,并将细胞体用HCS CellMask蓝进行复染。在尼康Ti Eclipse自动显微镜上跨z平面对细胞进行成像,通过CellProfiler软件分析,并通过将经感染的细胞除以总细胞来计算感染效率。使用Cell-Titer Glo(普洛麦格公司(Promega))和LDH释放(罗氏公司(Roche))测定进行对照细胞毒性测定。

[0488] 在替代性方法中,基于qPCR的病毒检测用于表达ACE2的天然易感人性Huh770和Calu-371细胞,以及感染SARS-CoV-2病毒的MatTek生命科学原代肺上皮和肺泡细胞模型(例如,USA-WA1/2020;Hongkon VM20001061)。用经装订的肽的连续稀释液处理经培养的细胞1小时,随后用SARS-CoV-2激发。对培养物上清液进行采样,在存在RNase抑制剂的情况下使病毒裂解,并如所描述的进行RT和qPCR。参见Suzuki等人,《可视化实验杂志(J Vis Exp.)》2018(141).电子版2018/11/20.doi:10.3791/58407。CDC验证的BHQ淬灭染料对引物是从IDT购买的,并且基因组当量根据Ct值计算。

[0489] 在又另一种方法中,使用假型化病毒评估SAH-SARS-CoV-2装订的肽的抗病毒活性。使用293T-hsACE2稳定细胞系(目录号C-HA101)和具有GFP(目录号RVP-701G,批号CG-113A)报告基因的假型化SARS-CoV-2(2019-nCoV-Hu-1菌株)颗粒(整合分子公司(Integral Molecular))。中和测定根据制造商的方案进行。简而言之,将5 μ L单剂量肽(5 μ M最终剂量)与5 μ L假型化SARS-CoV-2-GFP在37 $^{\circ}$ C下在384孔黑色透明底板中温育1小时,随后在10%FBS DMEM无酚红培养基中添加30 μ L的1,000个293T-hsACE2细胞,并置于加湿温育箱中,持续48小时或72小时。添加Hoechst 33342和DRAQ7染料,并在分子装置ImageXpress微共聚焦激光器上以10倍放大率对板进行成像。使用Prism软件(Graphpad)对GFP(+)细胞进行计数和绘图。

[0490] 为了评估铅装订的肽预防SARS-CoV-2感染的能力,K18-hACE2(杰克逊实验室)小鼠(每组n=10;5只雄性,5只雌性)鼻内或通过口咽途径施用有经装订的肽或媒剂,并且24小时后鼻内接种10⁴PFU的病毒剂量。4天后对小鼠实施安乐死(病毒血症峰值),以通过尸检和病毒载量进行评估,所述病毒载量通过qPCR根据肺匀浆的上清液样品进行定量,如使用组织分析器(凯杰公司)所描述的进行制备。参见Bao L等人,《自然(Nature.)》2020.电子版2020/05/08;doi:10.1038/s41586-020-2312-y。为了评估铅装订的肽治疗或减轻已建立的SARS-CoV-2感染的能力,K18-hACE2小鼠(每组n=10;5只雄性,5只雌性)在第1天以10⁴PFU的病毒剂量进行鼻内接种,然后用经装订的肽或媒剂每日口咽或腹膜内处理10天(第2天-第12天)。在替代性设计中,给药延迟直至接种后3天至5天以模拟症状或阳性测试驱动的治疗方法开始。持续监测小鼠以记录体重和临床体征,其中疾病进展评分为体重减轻>10%、呼吸困难和/或发育停滞。然后在预防研究和治疗研究两者中细化最有效的化合物和途径的剂量,以确定保护小鼠的最小剂量。使用相同的实验设计,除了4个治疗组(n=10;5只雄性,5只雌性)接受原始剂量,并且然后以4倍增量逐渐降低3个剂量。

[0491] 临床试验:为了确定本发明的交联多肽对人治疗的适用性,可以进行临床试验。例如,在治疗组和一个或多个对照组中选择暴露于SARS-CoV-2感染或被诊断为患有SARS-CoV-2感染的患者,并将其分开,其中治疗组施用了本发明的交联多肽,而对照组接受安慰剂或已知的抗病毒药物。因此,可以通过进行患者组关于如症状预防、症状消退时间和/或总体感染严重程度等因素的比较来评估本发明的交联多肽的治疗安全性和功效。在另一个

实例中,未感染的患者被鉴定并被给予交联多肽或安慰剂。在接受治疗之后,对患者进行随访。在这两个实例中,与用安慰剂治疗的患者对照组相比,用交联多肽治疗的暴露于SARS-CoV-2的患者组将避免患上感染,或者患有SARS-CoV-2感染的患者组将显示出症状的消退或缓解。

[0492] 实施例

[0493] 提供以下实施例以更好地说明所要求保护的发明并且不应将所述实施例解释为限制本发明的范围。在提及特定材料的程度上,其仅出于说明的目的,并且并不旨在限制本发明。所属领域的技术人员可以开发出等效方式或反应物,而无需运用发明能力,也无需脱离本发明范围。

[0494] 实施例1:SARS-CoV-2 HR2装订的肽的设计与合成

[0495] 为了设计可以阻断冠状病毒与宿主细胞融合的肽,设计了一系列携带差异定位化学装订的经装订的肽。所述差异定位的化学装订通过以下定位在表面糖蛋白[严重急性呼吸综合征冠状病毒2]序列的SARS-CoV-2 HR2结构域(即氨基酸1169-1210或1179-1197)内(参见图1):在所选(i,i+4)或(i,i+7)位置处用 α,α -二取代的非天然烯烃残基("X")和其呈双装订或缝合的形式的组合替代天然残基,然后进行钌催化的烯烃复分解(参见表1)。在螺旋的非相互作用的两亲性面上或在疏水性相互作用面的与螺旋的两亲性面的边界处的位置处,装订加入一些设计(图4和5)。

[0496] SAH-SARS-CoV-2构建体通过以下来设计:在i,i+4位置(即侧接3个氨基酸)处,用非天然S-2-(4'-戊烯基)丙氨酸(S5)氨基酸替代两个天然存在的氨基酸,以生成跨越一个 α 螺旋圈的装订,或分别在i,i+7位置处,用(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-2-甲基-癸-9-烯酸(R8)和S5的组合进行替代,以生成跨越两个 α 螺旋圈的装订。 α,α -二取代的氨基酸的不对称合成如先前所详述的进行(Schafmeister等人,《美国化学学会杂志》,2000;Walensky等人,《科学》,2004;Bird等人,《当代化学生物学实验室指南》,2011,所述文献中的每个文献通过引用整体并入本文)。

[0497] 进行“装订扫描”以相应地鉴定对相互作用至关重要的残基和结合表面,这决定了经优化的构建体和阴性对照突变体的设计。根据实验应用,SAH的N端被乙酰基或荧光团(例如,FITC、罗丹明)封端。

[0498] 通过安装两个-S5-S5、两个-R8-S5或交联非天然氨基酸的其它组合来产生双装订的肽。使用类似的原理产生多装订或缝合的肽。

[0499] 表1所示的SAH-SARS-CoV-2肽的合成是使用固相Fmoc化学和钌催化的烯烃复分解进行的,随后是肽脱保护和裂解,通过反相高效液相色谱法/质谱法(LC/MS)纯化,并通过氨基酸分析(AAA)进行定量(Bird等人,《酶学方法》,2008)。

[0500] 实施例2:评估SARS-CoV-2 HR2装订的肽的 α -螺旋稳定性

[0501] 通常,短肽在溶液中未表现出显著的 α 螺旋结构。这是因为维持构象受限结构的熵成本不能被肽主链的氢键合的焓增益所克服。为了记录经装订的肽的二级结构改善,在410型Aviv生物医学光谱仪上记录并分析了圆二色(CD)谱。对以0.5nm的增量,以0.5秒的平均时间进行的190-260nm的五次扫描共同地取平均值,以使用1mm路径长度的细胞获得每个光谱。CD研究中的靶肽浓度为25-50 μ M在50mM磷酸钾(pH 7.5)或Milli-Q去离子水中,并且通过两种CD样品稀释液的定量AAA确认确切浓度。CD光谱最初绘制为波长对毫度。一旦确认了

精确肽浓度,平均残基椭圆率 $[\theta]$,单位为度 $\cdot\text{cm}^2\cdot\text{dmol}^{-1}\cdot\text{残基}^{-1}$,源自等式 $[\theta]=\text{毫度}/\text{摩尔浓度}/\text{氨基酸残基数量}$ 。在转换为平均残基椭圆率之后,使用等式计算 α 螺旋性百分比,螺旋性 $\%=100\times[\theta]_{222}/\max[\theta]_{222}$,其中 $\max[\theta]_{222}=-40,000\times[1-(2.5/\text{氨基酸残基数量})]$ 。增强 α 螺旋结构的经装订的构建体被推进到蛋白酶抗性测试、结合分析和抗病毒活性测定。图12A和图12B表明,通过圆二色分析对应于SEQ ID NO:10、9、106和110的未经装订的HR2肽在溶液中表现出很少或没有 α -螺旋结构,而将双装订(即,在SEQ ID NO:49、51、158和177中)和缝合(即,在SEQ ID NO:47和48中)插入到此类序列有效地诱导了 α -螺旋性,如 $[\theta]_{222}$ 处递增的吸收度所证明的。增强 α 螺旋结构的此类经装订的构建体被推进到蛋白酶抗性测试、结合分析和抗病毒活性测定。

[0502] 实施例3:确定SARS-CoV-2 HR2装订的肽的蛋白酶抗性

[0503] 线性肽在体外和体内易受快速蛋白水解的影响,从而限制了天然肽在机制分析和治疗用途中的应用。相比之下,参与结构化肽螺旋的氢键合网络的酰胺键是较差的酶促底物,由烃装订自身屏蔽的残基也是如此(Bird等人,《美国国家科学院院刊》,2010)。为了评估烃装订所赋予的相对蛋白酶抗性,使用以下参数通过LC/MS(安捷伦公司(Agilent) 1200)测量体外蛋白降解:20 μL 注射、0.6mL流速、15分钟运行时间,所述运行时间由水梯度(0.1%甲酸)到20-80%乙腈(0.075%甲酸)的10分钟、恢复到起始梯度条件的4分钟洗涤以及时间后0.5分钟组成。DAD信号设置为280nm,其中带宽为8nm,并且MSD设置为扫描模式,其中一个通道为 $(M+2H)/2$, ± 1 质量单位,并且另一通道为 $(M+3H)/3$, ± 1 质量单位。每个MSD信号的积分产生了 $>10^8$ 计数曲线下面积。反应样品由DMSO中的5 μL 肽(1mM储备液)和由pH 7.4的50mM Tris HCl组成的195 μL 缓冲液构成。在0小时时间点注射样品时,添加2 μL 100ng/ μL 蛋白酶K(新英格兰生物实验室(New England Biolabs)),并随着时间的推移通过连续注射对完整肽的量进行定量。使用浓度为100 μM 的乙酰化色氨酸甲酰胺的内部对照来归一化每个MSD数据点。MSD面积相对于时间的图产生了指数量衰减曲线,并且半衰期通过使用Prism软件(GraphPad)的非线性回归分析来确定。图13A和13B显示出,与未经装订的序列相比,将双装订或缝合插入到核心模板序列(aa 1169-1197)中如何赋予了惊人的蛋白酶稳定性,这取决于序列、装订类型和装订位置。图13A显示出双装订或缝合(SEQ ID NO:48和52)两者均赋予了针对蛋白酶K处理的显著抗性(>1000 分钟的半衰期),而未经装订的序列(SEQ ID NO:10)则被快速消化(35分钟的半衰期)。图13B显示出,较长的未经装订的HR2序列(SEQ ID NO:9)被蛋白酶K快速消化(25分钟的半衰期),并且插入双装订O,S(SEQ ID NO:158)仅增强了蛋白水解抗性(33分钟的半衰期),而将双装订N,S(SEQ ID NO:177)插入到替代性HR2类型序列(SEQ ID NO:111)中赋予了针对蛋白酶K的显著蛋白水解抗性(840分钟的半衰期)。还通过使用小鼠血浆稳定性测定测量了经装订的肽的蛋白酶抗性和稳定性。在锂肝素管中收集的新鲜抽取的小鼠血浆中测试经装订的肽的稳定性。用掺入了10 μM 的单独肽的500 μL 血浆设置一式三份温育。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下在轨道振荡器中轻轻振荡样品,并在0分钟、5分钟、15分钟、30分钟、60分钟、240分钟、360分钟和480分钟时去除25 μL 等分试样,并且添加到100 μL 包括10%甲醇:10%水:80%乙腈的混合物中以阻止肽进一步降解。允许样品在测定的持续时间内安放在冰上,并且然后将其转移到MultiScreen Solvinert 0.45 μm 低结合亲水PTFE板(密理博公司)中。通过LC-MS/MS直接分析滤液。使用Sciex 5500质谱仪将肽检测为双电荷或三电荷离子。剩余肽的百分比由色谱峰面积的减小和对数变换来确定,以计算半衰期。图

14A和14B示出了核心模板序列(aa 1169-1197)的两个双装订的肽,包括图14A中的SEQ ID NO:51(装订N,T)和图14B中的SEQ ID NO:52(装订O,T),其在使用小鼠血浆温育时随时间推移没有表现出任何降解。

[0504] 实施例4:研究SAH-SARS-CoV-2肽的SARS-CoV-2结合活性

[0505] 为了测量SARS-CoV-2融合束的直接结合亲和力,通过在表1所示的序列的N端处附加FITC-bA1a,使用重组五螺旋束蛋白和荧光SARS-CoV-2 HR2肽(具有488nm的激发波长和522nm的发射波长)进行直接荧光偏振测定(FPA)。更具体地,重组5-螺旋束蛋白(SEQ ID NO:263)被设计成包括六个螺旋中的五个螺旋,所述螺旋包括SARS-CoV-2发夹三聚物的核心,其根据SARS-CoV-2 5-螺旋束的设计通过短肽接头连接。由于重组5-螺旋束缺少第三HR2螺旋,但在其它方面是可溶的、稳定的和螺旋的,因此以FITC-SARS-CoV-2HR2₍₁₁₇₉₋₁₁₉₇₎或-SARS-CoV-2 HR2₍₁₁₆₉₋₁₂₁₀₎肽和其衍生物的形式并入第六HR2肽,产生了稳定的复合物,其可以通过FPA监测以测量直接结合亲和力。FPA测定用于测量和比较不同SARS-CoV-2 HR2构建体对5-螺旋融合束的相对结合活性。将FITC-SARS-CoV-2 HR2肽与重组5-螺旋束蛋白的连续稀释液混合,以产生结合等温线。在SpectraMax荧光计上测量荧光偏振(mP单位),并使用Prism软件(Graphpad)通过竞争曲线的非线性回归分析计算EC50值。

[0506] 图15A和15B示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列(aa 1179-1197,SEQ ID NO:10)的N端FITC衍生的i,i+4装订扫描文库。图15A展示了基于i,i+4装订位置的经装订的肽的差异性结合活性,如通过荧光偏振(Δ mP)在4 μ M 5-HB蛋白浓度处的变化所反映的。图15B示出了荧光i,i+4装订扫描文库对5-HB蛋白的剂量应答曲线,从而突显了依赖于特定装订位置,与未经装订的核心模板序列相比,i,i+4装订的肽结合得更好、类似或更差。图16A和16B示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列(aa1179-1197,SEQ ID NO:10)的N端FITC衍生的i,i+7装订扫描文库。图16A展示了基于i,i+7装订位置的经装订的肽的差异性结合活性,如通过荧光偏振(Δ mP)在4 μ M 5-HB蛋白浓度处的变化所反映的。图16B示出了荧光i,i+7装订扫描文库对5-HB蛋白的剂量应答曲线,突显了依赖于特定装订位置,与未经装订的核心模板序列相比,i,i+7装订的肽结合得更好、类似或更差。图16C示出了描绘了参与有利的(浅灰色)、不利的(深灰色)和中间(中等灰色)i,i+7装订的残基的螺旋轮图。参与两种装订的残基被示出为平分的圆,其中左侧半圆着色表示当残基在装订的N端位置处并入时装订的活性,并且右侧半圆着色表示当所述残基在装订的C端位置处并入时装订的活性;当半圆着色为白色时,所指示的残基位置不参与N端或C端的装订位置。定位于疏水性表面处的装订位置干扰了5-HB结合活性,并且出乎意料的是,定位于亲水性表面处的与5-HB结合表面相对的装订位置也是不利的(由X标记)。相反,选择疏水性结合表面与亲水性表面之间的边界处的装订位置是有利的(由星星标记)。图17A和17B示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和核心模板序列(aa 1179-1197,SEQ ID NO:10)的N端FITC衍生的双i,i+4装订的肽。图17A展示了基于双装订位置的经装订的肽的差异性结合活性,如通过荧光偏振(Δ mP)在4 μ M 5-HB蛋白浓度处的变化所反映的。图17B示出了荧光双装订的肽对5-HB蛋白的剂量应答曲线,突显了在每个实例中,与未经装订的核心模板序列相比,插入双装订导致结合活性增强。图18示出了使用重组SARS-CoV-2 5-螺旋结合蛋白的直接荧光偏振结合测定的结果和在较长的HR2(SEQ ID NO:9)和

替代性HR2类型 (SEQ ID NO:110) 序列的背景下的N端FITC衍生的双*i,i+4*装订的肽。图显示了双装订的肽对SARS-CoV-2的5-HB的比较结合活性。在每种情况下,插入双装订产生具有剂量应答的5-HB结合活性的经装订的肽。

[0507] 将跨*i,i+4*和*i,i+7*装订扫描的FPA数据整合,以及对跨不同长度和序列的肽模板的双装订的构建体进行评估,这进一步揭示了(1)具有显著结合活性的单装订的肽可以在双装订的肽的背景下维持靶标亲和力,即使第二装订可能不如单装订的肽有效或无效(例如,对单*i,i+4*装订的N,T和O肽和*i,i+4*双装订的N,T和O,T肽进行比较);(2)每种装订可能不如单装订的肽有效或无效的两种装订可以组合以产生在双装订的肽的背景下具有改善的结合活性的肽(例如,对单*i,i+4*装订的O和S肽和*i,i+4*双装订的O,S肽进行比较);以及(3)在一个HR2模板序列的背景下产生有利结合活性的双装订组合也可以在不同的HR2类型模板序列的背景下产生有利的结合活性(例如,在HR2和EK1模板序列的背景下对O,T双装订的肽的类似和有利的结合活性进行比较;图18)。因此,虽然此类结合数据可以指导迭代肽设计,但最终需要合成和测试离散构建体以鉴定和验证SARS-CoV-2 5-HB的确定性直接结合剂。

[0508] 测量SARS-CoV-2 HR2装订的肽结合活性的替代性方法涉及进行竞争性ELISA测定,其中经装订的肽的连续稀释液与长HR2肽竞争与SARS-CoV-2的重组5-螺旋束结合。值得注意的是,此结合测定测量与直接FPA不同的活性,因为经装订的肽构建体必须能够和另一种HR2肽与5-HB蛋白靶标之间的相互作用竞争并干扰其之间的相互作用。用50 μ l包括中性亲和素(4 μ g/ml)的PBS在4 $^{\circ}$ C下涂覆微孔过夜。用包括0.05% Tween 20 (PBS-T)的PBS将孔洗涤两次,并在37 $^{\circ}$ C下用4% BSA在PBS-T中阻断45分钟。接下来,将50 μ l 250nM生物素化-PEG₂-SARS-CoV-2 HR2 (SEQ ID NO:9) 添加到具有1% BSA的PBS-T中,并在振荡的情况下温育1小时,随后用300 μ l PBS-T洗涤4次。然后,将起始于10 μ M (含有50nM重组5-HB)的SARS-CoV-2肽在50 μ L具有1% BSA的PBS-T中的1:2连续稀释液添加到板,并在室温下振荡2小时,随后用300 μ l PBS-T洗涤4次。最后,添加50 μ L的6X His标签-HRP缀合的山羊多克隆的1:5000稀释液。在室温下温育40分钟后,将孔洗涤五次,并通过添加50 μ l四甲基联苯胺(TMB)溶液来显色。在20分钟之后,通过添加50 μ l H₂SO₄ (2M) 停止含有TMB溶液的孔,并在酶标仪(分子仪器(Molecular Devices))上读取450nm处的吸光度。通过使用Prism软件(Graphpad)对所得结合曲线进行内插来确定对应于半最大信号(IC₅₀)的竞争肽的浓度。在至少两个单独的实验中,对每个肽竞争者一式三份进行测试。

[0509] 图19A-19C示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与对应于SEQ ID NO:9的SARS-CoV-2未经装订的HR2序列之间的相互作用通过具有N端延伸(aa 1169-1178)的核心模板序列(SEQ ID NO:10)的*i,i+4*装订扫描文库(SEQ ID NO:103)的连续稀释度竞争。图19A示出了全剂量应答竞争性结合曲线并且图19B和图19C突显了每个构建体分别以3 μ M和10 μ M给药时的比较竞争性结合活性。图20示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被固定剂量(10 μ M)的核心模板SARS-CoV-2HR2序列(对应于SEQ ID NO:10)的双装订和缝合的肽竞争。虽然未经装订的核心模板序列(SEQ ID NO:10)不能与较长的HR2模板序列(SEQ ID NO:9)竞争与5-HB结合,但选择核心模板序列的双装订(装订组合O,S和K,T)和缝合(装订组合H,L)的肽能够在10 μ M给药下干扰部分结合相互作用。图21示出了

竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被使用较长的HR2序列(对应于SEQ ID NO:9)的双装订和缝合的肽的剂量应答处理(dose-responsive treatment)竞争。干扰5-HB/HR2相互作用的有效性取决于较长的HR2肽(SEQ ID NO:9)的背景内的核心模板序列(SEQ ID NO:10)中的双装订和缝合的装订类型和装订定位。图22示出了竞争性ELISA结合测定的结果,其中SARS-CoV-2 5-HB蛋白与SARS-CoV-2未经装订的HR2序列对应于SEQ ID NO:9)之间的相互作用被使用替代性HR2序列(对应于SEQ ID NO:110)的双装订和缝合的肽的剂量应答处理竞争。干扰5-HB/HR2相互作用的有效性取决于较长的HR2类型肽(SEQ ID NO:110)的背景内的核心模板序列(SEQ ID NO:258)的双装订和缝合的装订类型和装订定位,其中双装订N,S产生此组最强效的竞争性抑制剂。

[0510] 将跨携带N端延伸(SEQ ID NO:103)的核心模板HR2序列(SEQ ID NO:10)的i,i+4装订扫描,以及核心模板序列(SEQ ID NO:10)、较长的HR2序列(SEQ ID NO:9)和替代性HR-2类型序列(SEQ ID NO:110)内的各种双装订和缝合构建体的竞争性ELISA数据整合,进一步揭示了(1)向经装订的核心模板序列添加N端或N端和C端序列可以增强经装订的肽的竞争性结合活性(在SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:110的背景下对N,S双装订进行比较);(2)在SEQ ID NO:103的背景下,C端装订位置通常比N端装订位置更有利(图19B和图19C);以及(3)若干个双装订位置在直接结合测定和竞争性结合测定两者中以及在替代性HR2序列(SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:110)的背景下显示出结合活性(参见图18、21、和22中的例如双装订N,S和O,S)。

[0511] 实施例5:评估SARS-CoV-2-S HR2装订的肽的抗病毒活性

[0512] 为了测试SARS-CoV-2 HR2装订的肽阻断SARS-CoV-2感染经培养的细胞的能力,将以384孔形式接种的Vero E6细胞用经装订的肽的连续稀释液(例如,10 μ M起始剂量)处理1小时,一式三份进行,然后用SARS-CoV-2进行4小时激发,以实现10-20%细胞的对照感染(预先确定的用于评估测定中测试化合物的动态范围的最佳感染性)。然后将经感染的细胞洗涤,用4%多聚甲醛固定,在PBS中重新洗涤,用抗SARS-CoV-2核衣壳单克隆抗体,然后是抗小鼠Ig二级抗体(Alexa Fluor 488;生命技术公司)进行免疫染色,并将细胞体用HCS CellMask蓝进行复染。在尼康Ti Eclipse自动显微镜上跨z平面对细胞进行成像,通过CellProfiler软件分析,并通过将经感染的细胞除以总细胞来计算感染效率。使用Cell-Titer Glo(普洛麦格公司)和LDH释放(罗氏公司)测定进行对照细胞毒性测定。

[0513] 图23示出了核心模板序列SEQ ID NO:10的示例性双装订和缝合的肽和对应于SEQ ID NO:9的较长的HR2序列的双装订的肽的抗病毒活性。在25 μ M下针对阻断活的野生型SARS-CoV-2病毒感染Vero E6细胞的能力筛选肽,其中绘制出经感染的细胞分数。在每种情况下,与用媒介剂对照的处理相比,经装订的肽抑制了感染。图24示出了来自在经SARS-CoV-2感染的Vero E6细胞中的肽筛选的命中,然后所述命中经受另外的剂量效应测试,如携带装订O,T(SEQ ID NO:52)的双装订的核心模板序列所例示的,其IC₅₀低于6 μ M以用于阻断测定中的SARS-CoV-2。图25示出了核心模板序列(SEQ ID NO:10)的双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性,如在经感染的Vero E6细胞中通过基于抗体的SARS-CoV-2检测平台以高通量所评估的。图26示出了在较长的HR2肽序列(SEQ ID NO:9)的背景内的核心模板序列(SEQ ID NO:10)之外的所指示的位置中的双i,i+7装订和缝合没有产生具有抗病毒活性的化合

物。图27示出了在对应于SEQ ID NO:9的较长的HR2肽序列的背景内的核心模板序列 (SEQ ID NO:10) 的示例性双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性。携带双i, i+4装订O, S的构建体具有最强效的抗病毒活性, 随后是携带O, T; I, R和N, S装订的化合物, 而N, T构建体和H, L构建体在此测定中没有显示出效果。图28示出了在对应于SEQ ID NO:110的其较长的HR2类型肽序列的背景下的替代性核心模板序列的示例性双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性。携带双i, i+4装订N, S的构建体具有最强效的抗病毒活性, 随后是包括N, T装订的肽, 而此组中其它化合物在此测定中没有显示出显著效果。

[0514] 在替代性抗病毒测定系统中, 使用SARS-CoV-2假病毒替代野生型SARS-CoV-2病毒, 并且使用表达ACE2的293T细胞替代Vero E6细胞。使用293T-hsACE2稳定细胞系 (目录号C-HA101) 和具有GFP (目录号RVP-701G, 批号CG-113A) 报告基因的假型化SARS-CoV-2 (2019-nCoV-Hu-1菌株) 颗粒 (Integral Molecular)。中和测定根据制造商的方案进行。简而言之, 将5 μ L单剂量肽 (5 μ M最终剂量) 与5 μ L假型化SARS-CoV-2-GFP在37 $^{\circ}$ C下在384孔黑色透明底板中温育1小时, 随后在10%FBS DMEM无酚红培养基中添加30 μ L的1,000个293T-hsACE2细胞, 并置于加湿温育箱中, 持续48小时或72小时。添加Hoechst 33342和DRAQ7染料, 并在Molecular Devices ImageXpress微共聚焦激光器上以10倍放大率对板进行成像。使用Prism软件 (Graphpad) 对GFP (+) 细胞进行计数和绘图。图29示出, 与示出无抗病毒活性的未经装订的核心模板序列相比, 核心模板序列 (SEQ ID NO:10) 的双装订和缝合的肽的抗病毒活性, 如通过SARS-CoV-2假病毒测定所评估的, 在所述测定中, 经感染的细胞数量通过基于由表达GFP的假病毒感染的表达ACE2的293T细胞的荧光的IXM显微术进行计数。图30示出了在其较长的HR2序列 (SEQ ID NO:9) 的背景下的核心模板序列 (SEQ ID NO:10) 的双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性, 如通过SARS-CoV-2假病毒测定所评估的, 在所述测定中, 经感染的细胞数量通过基于由表达GFP的假病毒感染的表达ACE2的293T细胞的荧光的IXM显微术进行计数。图31示出了具有或没有N端肽延伸 (aa 1168-1176) 并且携带具有GSGSGC (SEQ ID NO:256) - (PEG4-胆固醇) - 甲酰胺的C端衍生化的核心模板序列 (SEQ ID NO:10) 的双装订的肽的差异性抗病毒活性。图32示出了在其较长的HR2类型序列 (SEQ ID NO:110) 的背景下的替代性核心模板序列的双装订和缝合的肽的差异性抗病毒活性。

[0515] 将跨各种长度和组成的模板序列的各种双装订和缝合的肽的抗病毒数据整合, 这进一步揭示了 (1) 安装装订或缝合可以将未经装订的模板序列从具有很少或没有活性的肽转化为活性抗病毒剂 (参见例如图27、图28和图29); (2) 安装装订的影响可以根据模板序列的长度和序列模板的替代性组成来差异化地影响抗病毒活性。例如, N, S双装订在SEQ ID NO:110的背景下产生更具活性的肽, 而O, S双装订在SEQ ID NO:9的背景下具有更大的益处 (参见图27和28); (3) 考虑到Vero E6细胞中的直接FPA、竞争性ELISA、活SARS-CoV-2感染性测定与表达ACE2的293T细胞中的SARS-CoV-2假病毒测定之间的区别, 具有直接或竞争性结合活性的经装订的构建体在一种或另一种SARS-CoV-2感染性测定中同样表现出抗病毒活性, 包括例如携带双装订N, S; O, S; 和O, T的HR2序列。作为另一实例, 相对于SEQ ID NO:9, N, T和N, S双装订在SEQ ID NO:110的背景下赋予增强的5-HB竞争性结合活性, 并且同样显示出针对Vero E6细胞中的野生型SARS-CoV-2感染性测定的增强的抗病毒活性 (对图21与图22和图27和图28中的双装订N, T和N, S构建体进行比较); (4) 在核心模板序列外进行双装订或缝合未显示出抗病毒作用, 这与在核心模板序列内装订的有益效果形成鲜明对比 (比较

图26与图27) ; (5) 装订类型、装订位置、一种或多种装订的存在、模板序列长度和模板序列组成可以影响SARS-CoV-2 HR2结构域的经装订和缝合的肽的功能活性。

[0516] 实施例6: 确定SAH-SARS-CoV-2肽是否在感染期间与质膜接合并与SARS-CoV-2共定位

[0517] 使FITC标记的SAH-SARS-CoV-2肽与经培养的细胞(例如,Vero、Huh770、Calu-371、293T、原代鼻、肺上皮或肺泡细胞)接触,以确定所述肽是否与质膜接合和/或通过松小体途径被吸收,这通过测量FITC-SAH-SARS-CoV-2在质膜上和/或在用cytotracker红标记的胞内囊泡中的积聚来测试。在细胞接触和摄取期间,还研究了FITC-SAH-SARS-CoV-2肽和罗丹明(R18)标记的SARS-CoV-2的共定位,以确定SAH-SARS-CoV-2肽在感染过程期间靶向SARS-CoV-2的能力。

[0518] 实施例7: 研究SAH-SARS-CoV-2在体内抑制COVID-19感染

[0519] 为了检查SAH-SARS-CoV-2肽在体内抑制SARS-CoV-2感染的能力,将媒剂或SAH-SARS-CoV-2肽(例如,250 μ M,25 μ L)鼻内施用于麻醉的小鼠,并且然后在4-24小时后通过经鼻腔感染SARS-CoV-2病毒(例如,USA-WA1/2020;Hongkon VM20001061)(10⁴PFU)。感染后20小时处死小鼠,并且对鼻上皮进行冷冻切片,用抗SARS-CoV-2核衣壳抗体和荧光抗小鼠IgG二级抗体进行免疫染色,用DAPI复染,并使用荧光显微镜成像。

[0520] 实施例8: 评估SAH-SARS-CoV-2肽是否在体外预防和治疗COVID-19感染

[0521] 将以384孔形式(60,000个细胞/孔)接种的Vero E6细胞暴露于(a)仅SARS-CoV-2;(b) SARS-CoV-2,持续4小时,然后用SAH-SARS-CoV-2处理;以及(c) SAH-SARS-CoV-2,持续4小时,然后感染SARS-CoV-2。然后通过抗SARS-CoV-2免疫染色和高含量荧光显微术在感染后24小时对Vero细胞进行成像。

[0522] 实施例9: 进行蛋白捕获和结合位点分析的光反应性SAH-SARS-CoV-2肽

[0523] 为了在SARS-CoV-2细胞感染的背景下鉴定和确认SAH-SARS-CoV-2靶标,采用了衍生化的经装订的肽进行蛋白质组分析。首先,合成光反应性SAH-SARS-CoV-2构建体,在所述构建体中,(1)包括光反应性二苯甲酮官能团(Fmoc-Bpa)的非天然氨基酸在邻近HR2结构域的相互作用表面的离散位点处被取代,并且(2)肽的N端被生物素封端以用于稳健的基于链霉亲和素的靶标检索。然后,将光反应性SAH-SARS-CoV-2(pSAH-SARS-CoV-2)添加到暴露于SARS-CoV-2病毒的经培养的细胞中,并在UV照射下,将pSAH-SARS-CoV-2嵌入到靶蛋白中。使经感染的细胞裂解、沉淀,并使分离的上清液经受SA沉降(pull-down)以检索pSAH交联蛋白。通过在装载缓冲液中加热来洗脱复合物,并且然后进行胰蛋白酶化并使用反相纳流LC/MS/MS与在线LTQ-Orbitrap质谱仪(赛默飞世尔科技公司(Thermo Scientific))经受基于MS的鉴定。MS数据使用SEQUEST和Mascot软件进行处理,以对蛋白靶标进行编目。

[0524] 特异性命中被定义为唯一存在于pSAH-SARS-CoV-2处理和辐照的样品中的那些蛋白,但不存在于未辐照的对照或pSAH-SARS-CoV-2突变体处理的样品中。此方法允许鉴定由pSAH-SARS-CoV-2特异性修饰的靶蛋白中的那些氨基酸残基,因此揭示SAH-SARS-CoV-2肽相互作用的明确位点。

[0525] 实施例10: 用于COVID-19疫苗接种的结构化抗原

[0526] 结构受限的SARS-CoV-2 HR肽与蛋白载体(例如,KLH)缀合,然后进行兔免疫、抗血清收集和基于ELISA的免疫原性测试。对于给定的结构受限的SARS-CoV-2 HR构建体,在中

和免疫原性研究时将未经修饰的模板肽和三种替代性经缀合的经装订的类似物进行比较。一旦前出血 (pre-bled) (约5mL血清), 每免疫原两只NZW雌性兔 (6-8周龄) 在第1天就接受初级肌肉内 (IM) 注射 (250 μ g, 用弗氏完全佐剂 (Freund's complete)、CpG-ODN佐剂或Ribi佐剂), 然后在第21天、第42天、第63天、第84天和第105天接受IM加强 (100 μ g, 用对应的佐剂), 并在第52天、第73天、第94天和第112天进行生产性出血。针对每次生产性出血进行直接ELISA测定, 以监测和比较特异性抗体产生滴度。简而言之, 在4 $^{\circ}$ C下将96孔微量滴定板用单独SARS-CoV-2 HR免疫原 (5 μ g/mL) 涂覆过夜。将孔用包括0.05% Tween 20的PBS洗涤两次, 并在37 $^{\circ}$ C下用3% BSA阻断45分钟。然后将兔抗血清的连续稀释液一式三份添加到板中, 并在37 $^{\circ}$ C下温育2小时。在洗涤三次之后, 添加呈1:500稀释度的含碱性磷酸酶标记的山羊抗兔IgG的PBS/1% BSA, 并将板在室温下温育40分钟。洗涤孔, 将其暴露于碱性磷酸酶底物30分钟, 并通过酶标仪在405nm处分析。

[0527] 除了结构化SARS-CoV-2 HR肽 (例如, 通过已安装半胱氨酸的硫醇) 的直接N端缀合或安装赖氨酸以用于在SAH-SARS-CoV-2肽的非相互作用面上进行缀合之外, 还进行烃装订的烯烃衍生化, 使得所提出的构建体的“中和面”向外指向, 维持非中和面掩埋抵靠蛋白或脂质缀合物 (例如, KLH14、牛血清白蛋白、霍乱毒素、胶束)。催化四氧化锇用于首先使烯烃二羟基化, 然后用亚硫酸氯或羰基二咪唑进行环化。然后使亲电环亚硫酸盐或碳酸盐与叠氮化钠反应, 所述叠氮化钠使用膦还原为胺。与双官能团试剂3-硫代丙酸的反应安装硫醇, 然后其用于连接载体 (例如, 马来酰亚胺-KLH)。作为替代性方法, 肽在脂膜的背景下呈现, 这可以促进中和抗体识别。例如, 肽与1,3-二棕榈酰基-甘油-2-磷酸乙醇胺差异化缀合, 然后其与十二烷基磷酸胆碱 (DPC) 组合以产生免疫原拴系的胶束。

[0528] DNA初免蛋白加强免疫策略已被证明比单独蛋白或单独DNA疫苗接种更有效以产生HIV-1中和抗体。根据已公布的免疫方案, 使用用结构化肽加强替代定时蛋白加强的铅结构化SARS-CoV-2 HR缀合物测试COVID-19的类似方法。

[0529] 实施例11: 确定经装订的SAH-SARS-CoV-2肽是否抑制培养物中的经感染的细胞的SARS-COV-2感染

[0530] 在此研究中, 将细胞 (例如, Vero、Huh770、Calu-371、293T、原发性鼻腔、肺上皮或肺泡细胞) 以30,000个细胞/孔接种在24孔板中。第二天, 用所指示的经装订的SAH-SARS-CoV-2肽或体积等效的DMSO溶剂的连续稀释液 (例如, 10 μ M起始剂量) 处理细胞, 然后在2小时内以0.1MOI进行SARS-CoV-2感染。在感染后2小时去除感染培养基, 并用包括5% FBS的具有上述指示的SAH-SARS-CoV-2肽的连续稀释液的培养基替代所述培养基。然后将细胞在37 $^{\circ}$ C下温育, 并且24小时后将其采集以确定病毒感染性 (例如, 如上文所描述, 基于抗体的检测或qPCR)。

[0531] 实施例12: 评估经装订的SAH-SARS-CoV-2肽是否抑制SARS-CoV-2诱导的合胞体形成

[0532] 在此研究中, 将细胞 (例如, Vero、Huh770、Calu-371、293T、原发性鼻腔、肺上皮或肺泡细胞) 如实施例11所描述的进行接种和处理, 除了在感染后48小时对病毒合胞体的数量进行计数。在三个不同孔中各孔的四个离散位置处对合胞体进行计数。

[0533] 实施例13: 研究经装订的SAH-SARS-CoV-2肽是否预防培养物中的病毒感染

[0534] 在此研究中, 将细胞 (例如, Vero、Huh770、Calu-371、293T、原发性鼻腔、肺上皮细

胞或肺泡细胞) 进行接种并且第二天用所指示的SAH-SARS-CoV-2肽或体积等效的DMSO媒剂的连续稀释液(例如, 10 μ M起始剂量) 处理, 然后在30分钟内感染SARS-CoV-2病毒。在感染后24小时收集上清液, 并施加到细胞, 所述细胞于前一天以60,000个细胞/孔接种在24孔板。使用收集的上清液和感染后5天测定的滴度进行斑块测定。

[0535] 实施例14: 确定经装订的SAH-SARS-CoV-2肽是否以序列特异性方式阻断鼻内SARS-CoV-2感染。

[0536] 对四组(每组n=10)的K18-hACE2(杰克逊实验室)小鼠进行麻醉, 并用经装订的SAH-SARS-CoV-2、经装订的SAH-SARS-CoV-2阴性对照肽(例如, 1.2%DMSO中的125 μ M) 或体积等效媒剂进行鼻内处理。处理后一小时, 三组小鼠以10⁴pfu/小鼠鼻内接种单剂量SARS-CoV-2, 其中第四组接受模拟接种。在感染后24小时处死小鼠, 并将鼻子采集, 切片, 免疫染色SARS-CoV-2, 用DAPI复染, 并用荧光显微镜成像。

[0537] 实施例15: 评估用经装订的SAH-SARS-CoV-2肽进行鼻内预防性处理是否抑制SARS-CoV-2肺感染

[0538] 在此研究中, 对四组(每组n=10)的K18-hACE2(杰克逊实验室)小鼠进行麻醉, 并用经装订的SAH-SARS-CoV-2或经装订的SAH-SARS-CoV-2阴性对照肽(例如, 1.2%DMSO中的125 μ M) 或体积等效媒剂进行鼻内处理。24小时后, 三组小鼠以10⁴pfu/小鼠鼻内接种单剂量SARS-CoV-2。第四组用体积等效媒剂处理并进行模拟感染。4天后对小鼠实施安乐死(病毒血症峰值), 以通过尸检和病毒载量进行评估, 所述病毒载量通过qPCR根据肺匀浆的上清液样品进行定量, 如使用组织分析器(凯杰公司)所描述的进行制备。参见Bao L等人,《自然》2020. 电子版2020/05/08; doi:10.1038/s41586-020-2312-y。在1%多聚甲醛灌注之后, 从来自每组的两只小鼠中采集左肺叶, 然后在OCT中冷冻保存。将组织切片(5 μ m)用抗SARS-CoV-2核衣壳抗体处理过夜, 然后用荧光抗IgG二级处理1小时。用包括DAPI(蓝)的培养基洗涤和安装切片, 用奥林巴斯(Olympus)荧光显微镜观察, 并通过ImageJ进行分析。为了评估经装订的肽治疗或减轻已建立的SARS-CoV-2感染的能力, K18-hACE2小鼠(每组n=10; 5只雄性, 5只雌性)在第1天以10⁴PFU的病毒剂量进行鼻内接种, 然后用经装订的肽或媒剂每日口服、腹腔内、静脉内或皮下处理10天(第2天-第12天)。在替代性设计中, 给药延迟直至接种后3天至5天以模拟症状或阳性测试驱动的疗法开始。持续监测小鼠以记录体重和临床体征, 其中疾病进展评分为体重减轻>10%、呼吸困难和/或发育停滞。然后在预防研究和治疗研究两者中细化最有效的化合物和途径的剂量, 以确定保护小鼠的最小剂量。使用相同的实验设计, 除了4个治疗组(n=10; 5只雄性, 5只雌性)接受原始剂量, 并且然后以4倍增量逐渐降低3个剂量。

[0539] 实施例16: 研究将经装订的SAH-SARS-CoV-2肽作为纳米颗粒制剂施用是否增加肺递送

[0540] 在此研究中, 将三组(n=10)的K18-hACE2(杰克逊实验室)小鼠用Cy5标记的经装订的SAH-SARS-CoV-2单独施用(例如100 μ M) 或与纳米壳聚糖聚合物形成的纳米颗粒(NP) 组合以50 μ l体积(1:2.5, 肽:NP) 施用来进行气管内处理(Zhang等人,《自然医学(Nature Medicine)》, 2005)。对照组接收体积等效的媒剂。在治疗后24小时处死小鼠, 并在1%多聚甲醛灌注之后采集肺, 然后在OCT中冷冻保存, 进行组织切片并且荧光检测Cy5标记的经装订的肽。

[0541] 实施例17:评估在SARS-CoV-2接种前48小时气管内施用经装订的SAH-SARS-CoV-2肽作为纳米颗粒制剂是否显著抑制肺病毒感染

[0542] 在此研究中,对四组(每组n=10)的K18-hACE2(杰克逊实验室)小鼠进行麻醉并且用具有经装订的纳米颗粒(NP)的体积等效媒剂;SAH-SARS-CoV-2肽单独(例如,1.2%DMSO中250 μ M肽)、SAH-SARS-CoV-2肽与NP组合(1:2.5,肽:NP)或体积等效媒剂单独进行气管内处理。治疗后四十八个小时,将四组小鼠以 1×10^4 pfu/小鼠鼻内接种单剂量的SARS-CoV-2。第五治疗组(n=10)气管内接受体积等效的媒剂,然后在48小时后进行模拟接种。在感染后四天处死小鼠,并如上文在实施例15中所描述的进行评估。

[0543] 其它实施方式

[0544] 虽然已经结合其具体实施方式对本发明进行了描述,但前面的描述旨在说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点以及修改都在以下权利要求的范围内。

序列表

<110> 丹娜法伯癌症研究院 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.)

<120> 抗病毒的结构上稳定的SARS-COV-2肽和其用途

<130> 00530.0401W01 / 2823.W01W0

<140>

<141>

<150> 62/985,100

<151> 2020-03-04

<160> 263

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 1273

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 1

```

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1           5           10           15
Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
           20           25           30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
           35           40           45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
           50           55           60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65           70           75           80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
           85           90           95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
           100          105          110
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
           115          120          125
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
           130          135          140
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
           145          150          155          160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
           165          170          175

```

Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe		
180	185	190
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr		
195	200	205
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu		
210	215	220
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr		
225	230	235
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser		
245	250	255
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro		
260	265	270
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala		
275	280	285
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys		
290	295	300
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val		
305	310	315
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys		
325	330	335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala		
340	345	350
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu		
355	360	365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro		
370	375	380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe		
385	390	395
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly		
405	410	415
Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys		
420	425	430
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn		
435	440	445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe		
450	455	460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys		
465	470	475
Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly		

				485					490					495			
Phe	Gln	Pro	Thr	Asn	Gly	Val	Gly	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Arg	Val	Val	Val		
				500					505					510			
Leu	Ser	Phe	Glu	Leu	Leu	His	Ala	Pro	Ala	Thr	Val	Cys	Gly	Pro	Lys		
				515					520					525			
Lys	Ser	Thr	Asn	Leu	Val	Lys	Asn	Lys	Cys	Val	Asn	Phe	Asn	Phe	Asn		
				530					535					540			
Gly	Leu	Thr	Gly	Thr	Gly	Val	Leu	Thr	Glu	Ser	Asn	Lys	Lys	Phe	Leu		
545						550				555					560		
Pro	Phe	Gln	Gln	Phe	Gly	Arg	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Thr	Asp	Ala	Val		
				565					570					575			
Arg	Asp	Pro	Gln	Thr	Leu	Glu	Ile	Leu	Asp	Ile	Thr	Pro	Cys	Ser	Phe		
				580					585					590			
Gly	Gly	Val	Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Gly	Thr	Asn	Thr	Ser	Asn	Gln	Val		
				595					600					605			
Ala	Val	Leu	Tyr	Gln	Asp	Val	Asn	Cys	Thr	Glu	Val	Pro	Val	Ala	Ile		
				610					615					620			
His	Ala	Asp	Gln	Leu	Thr	Pro	Thr	Trp	Arg	Val	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ser		
625						630				635					640		
Asn	Val	Phe	Gln	Thr	Arg	Ala	Gly	Cys	Leu	Ile	Gly	Ala	Glu	His	Val		
				645					650					655			
Asn	Asn	Ser	Tyr	Glu	Cys	Asp	Ile	Pro	Ile	Gly	Ala	Gly	Ile	Cys	Ala		
				660					665					670			
Ser	Tyr	Gln	Thr	Gln	Thr	Asn	Ser	Pro	Arg	Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Ala		
				675					680					685			
Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Ala	Tyr	Thr	Met	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser		
				690					695					700			
Val	Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile		
705						710				715					720		
Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Ile	Leu	Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val		
				725					730					735			
Asp	Cys	Thr	Met	Tyr	Ile	Cys	Gly	Asp	Ser	Thr	Glu	Cys	Ser	Asn	Leu		
				740					745					750			
Leu	Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Phe	Cys	Thr	Gln	Leu	Asn	Arg	Ala	Leu	Thr		
				755					760					765			
Gly	Ile	Ala	Val	Glu	Gln	Asp	Lys	Asn	Thr	Gln	Glu	Val	Phe	Ala	Gln		
				770					775					780			
Val	Lys	Gln	Ile	Tyr	Lys	Thr	Pro	Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Phe		
785						790				795					800		

Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser		
805	810	815
Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly		
820	825	830
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp		
835	840	845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu		
850	855	860
Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly		
865	870	875
Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile		
885	890	895
Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr		
900	905	910
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn		
915	920	925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala		
930	935	940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn		
945	950	955
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val		
965	970	975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln		
980	985	990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val		
995	1000	1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn		
1010	1015	1020
Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys		
1025	1030	1035
Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro		
1040	1045	1050
Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val		
1055	1060	1065
Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His		
1070	1075	1080
Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn		
1085	1090	1095
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln		

1100	1105	1110	
Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val			
1115	1120	1125	
Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro			
1130	1135	1140	
Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn			
1145	1150	1155	
His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn			
1160	1165	1170	
Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu			
1175	1180	1185	
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu			
1190	1195	1200	
Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu			
1205	1210	1215	
Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met			
1220	1225	1230	
Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys			
1235	1240	1245	
Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro			
1250	1255	1260	
Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr			
1265	1270		
<210> 2			
<211> 73			
<212> PRT			
<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)			
<400> 2			
Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe			
1	5	10	15
Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser			
20	25	30	
Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu			
35	40	45	
Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser			
50	55	60	
Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu			
65	70		

<210> 3

<211> 51

<212> PRT

<213> 未知(Unknown)

<220>

<221> source

<223> /注释="未知的描述:SARS和COVID-19 HR2序列"

<400> 3

Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn

1 5 10 15

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

20 25 30

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40 45

Lys Trp Pro

50

<210> 4

<211> 46

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 4

Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln

1 5 10 15

Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser

20 25 30

Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40 45

<210> 5

<211> 23

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 5

Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln

1 5 10 15

Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn

20

<210> 6

<211> 23

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 6

Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1 5 10 15

Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

20

<210> 7

<211> 19

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 7

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 8

<211> 73

<212> PRT

<213> 未知(Unknown)

<220>

<221> source

<223> /注释="未知的描述:SARS HR1序列"

<400> 8

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

1 5 10 15

Asn Lys Ala Ile Ser Gln Ile Gln Glu Ser Leu Thr Thr Thr Ser Thr

20 25 30

Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu

35 40 45

Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser

50 55 60

Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu

65 70

<210> 9

<211> 42

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 9

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu

20 25 30

Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40

<210> 10

<211> 19

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 10

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 11

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (5) .. (12)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 11

Ile Ser Gly Ile Xaa Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp

1	5	10	15												
Arg	Leu	Asn	Glu	Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu
		20						25							30
Gln	Glu	Leu	Gly	Lys	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Ile						
		35						40							

<210> 12

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (6) .. (13)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 12

Ile Ser Gly Ile Asn Xaa Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp

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

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu

		20						25							30
--	--	----	--	--	--	--	--	----	--	--	--	--	--	--	----

Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

		35						40							
--	--	----	--	--	--	--	--	----	--	--	--	--	--	--	--

<210> 13

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (7) .. (7)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (7) .. (14)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> 任何装订氨基酸
 <400> 13
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Xaa Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
 Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
 <210> 14
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26) .. (26)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (26) .. (33)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33) .. (33)
 <223> 任何装订氨基酸
 <400> 14
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1	5	10	15													
Arg	Leu	Asn	Glu	Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Xaa	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	
	20		25		30											
Xaa	Glu	Leu	Gly	Lys	Tyr	Glu	Gln	Tyr	Ile							
	35		40													

<210> 15

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27) .. (27)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (27) .. (34)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34) .. (34)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 15

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

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

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

	20		25		30
--	----	--	----	--	----

Gln Xaa Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

	35		40
--	----	--	----

<210> 16

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (33) .. (33)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (33) .. (40)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40) .. (40)
 <223> 任何装订氨基酸
 <400> 16
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
 Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
 <210> 17
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26) .. (26)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (26) .. (33)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33) .. (33)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE

<222> (33) .. (40)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40) .. (40)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 17
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
 Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
 <210> 18
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (5) .. (12)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12) .. (12)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26) .. (26)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (26) .. (33)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33) .. (33)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 18

Ile Ser Gly Ile Xaa Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40

<210> 19

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (5) .. (12)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27) .. (27)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (27) .. (34)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34) .. (34)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 19
Ile Ser Gly Ile Xaa Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Xaa Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 20
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (5) .. (12)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (33) .. (40)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>

<221> MOD_RES
<222> (40) .. (40)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 20
Ile Ser Gly Ile Xaa Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
<210> 21
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (5) .. (12)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26) .. (26)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (26) .. (33)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES

<222> (33) .. (33)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (33) .. (40)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40) .. (40)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 21
Ile Ser Gly Ile Xaa Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
<210> 22
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (6) .. (13)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26) .. (26)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (26) .. (33)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33) .. (33)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 22

Ile Ser Gly Ile Asn Xaa Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40

<210> 23

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (6) .. (13)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27) .. (27)

<223> 任何装订氨基酸

<220>
<221> SITE
<222> (27) .. (34)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (34) .. (34)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 23
Ile Ser Gly Ile Asn Xaa Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Xaa Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 24
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (6) .. (13)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> 任何装订氨基酸
<220>

113

<222> (26) .. (33)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (33) .. (40)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40) .. (40)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 25
Ile Ser Gly Ile Asn Xaa Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
<210> 26
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (7) .. (14)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26) .. (26)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (26) .. (33)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33) .. (33)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 26

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Xaa Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40

<210> 27

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (7) .. (14)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 任何缝合氨基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27) .. (27)
 <223> 任何缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (27) .. (34)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34) .. (34)
 <223> 任何缝合氨基酸
 <400> 27
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Xaa Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
 Gln Xaa Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
 <210> 28
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7) .. (7)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (7) .. (14)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>

<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (33) .. (40)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40) .. (40)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 28
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Xaa Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
<210> 29
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (7) .. (14)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES

<222> (26) .. (26)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (26) .. (33)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (33) .. (33)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (33) .. (40)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40) .. (40)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 29
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Xaa Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Xaa Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Xaa Tyr Ile
 35 40
<210> 30
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (2) .. (3)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9) .. (9)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 30

Ile Xaa Lys Glu Ile Asp Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 31

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (3) .. (10)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 31

Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 32

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (6) .. (13)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 32

Ile Gln Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (7) .. (14)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 33

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 34
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (9) .. (16)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 34
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10) .. (10)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (10) .. (17)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>

122

<222> (3) .. (3)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (3) .. (7)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 37

Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 38

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (6) .. (10)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 38

Ile Gln Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 39

<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (9) .. (13)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 39
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Xaa Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 40
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10) .. (10)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (10) .. (14)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 40

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Xaa Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (17)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 任何装订氨基酸

<400> 41

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn

1 5 10 15

Xaa Ser Leu

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订氨基酸

<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 42
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn
1 5 10 15
Glu Xaa Leu
<210> 43
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (2) .. (9)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (9) .. (16)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 43

Ile Xaa Lys Glu Ile Asp Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa

1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 44

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (3) .. (10)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (10) .. (17)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 44

Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10 15

Xaa Ser Leu

<210> 45

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (2) .. (9)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (9) .. (13)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 45
Ile Xaa Lys Glu Ile Asp Arg Leu Xaa Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 46
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

<221> SITE
<222> (3) .. (10)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10) .. (10)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (10) .. (14)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 46
Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Xaa Leu Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 47
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (6) .. (13)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

130

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn
 1 5 10 15
 Glu Xaa Leu
 <210> 49
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (2) .. (6)
 <223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6) .. (6)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (13)
 <223> 任何装订氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (13) .. (17)
 <223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17) .. (17)
 <223> 任何装订氨基酸
 <400> 49
 Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Xaa Ser Leu
 <210> 50

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (3) .. (7)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (7) .. (13)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 50
Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn
1 5 10 15
Xaa Ser Leu
<210> 51

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (2) .. (6)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订氨基酸
<400> 51
Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn
1 5 10 15
Glu Xaa Leu
<210> 52
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

134

1
<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 54
Ala Ser Val Val Asn Ile
1 5
<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<400> 55
Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser
1 5 10 15
Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
20 25 30
<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 56
Ile Ser Gly Ile Asn
1 5
<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 57

Ser Val Val Asn Ile Gln

1 5

<210> 58

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 58

Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

1 5 10 15

Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

20 25

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 59

Ile Ser Gly Ile Asn Ala

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 60

Val Val Asn Ile Gln Lys

1 5

<210> 61

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 61

Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

20 25

<210> 62

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 62

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu

20 25

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 63

Glu Ser Leu Ile Asp Leu

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 64

Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

1 5

<210> 65

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 65

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

20 25

<210> 66

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 66

Ser Leu Ile Asp Leu Gln

1 5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 67

Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

1 5

<210> 68

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<400> 68
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
20 25 30
<210> 69
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 69
Glu Leu Gly Lys Tyr Glu
1 5
<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 70
Lys Glu Ile Asp Arg Leu
1 5
<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 71
Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5 10
<210> 72
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 72
Glu Ile Asp Arg Leu Asn
1 5
<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 73
Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5
<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 74
Ile Gln Lys Glu Ile
1 5
<210> 75
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 75
Arg Leu Asn Glu Val Ala
1 5
<210> 76

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 76
Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5
<210> 77
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 77
Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5
<210> 78
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 78
Leu Asn Glu Val Ala Lys
1 5
<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 79
Leu Asn Glu Ser Leu
1 5

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 80
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu
1 5
<210> 81
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 81
Glu Val Ala Lys Asn Leu
1 5
<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 82
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn
1 5
<210> 83
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 83
Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5
<210> 84
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 84
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5 10
<210> 85
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 85
Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5 10
<210> 86
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 86
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
1 5 10
<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 87

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys

1 5 10

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 88

Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu

1 5 10

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 89

Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 90

Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser

1 5 10 15

Leu Ile Asp Leu

20

<210> 91

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 91
Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu
1 5 10
<210> 92
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 92
Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
1 5 10
<210> 93
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 93
Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5 10 15
Ile Asp Leu
<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 94
Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu
1 5 10
<210> 95
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 95

Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 96

Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile

1 5 10 15

Asp Leu

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 97

Arg Leu Asn Glu Val Ala

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 98

Leu Asn Glu Val Ala

1 5

<210> 99

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 99
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
1 5
<210> 100
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 100
Leu Asn Glu Val Ala Lys
1 5
<210> 101
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成6xHis标签"
<400> 101
His His His His His His
1 5
<210> 102
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 102
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
1 5 10 15

Glu Ser Leu

<210> 103

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 103

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20 25

<210> 104

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 104

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

20 25

<210> 105

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 105

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1 5 10 15

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

20 25

<210> 106

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 106

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20 25 30

<210> 107

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 107

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20 25 30

<210> 108

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 108

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile

1 5 10 15

Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp

20 25 30

Leu Gln Glu Leu

35

<210> 109

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 109

```
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile
1           5           10           15
Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp
           20           25           30
Leu Gln Glu Leu
           35
```

<210> 110

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 110

```
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Tyr Glu Met
1           5           10           15
Lys Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Ile Asp
           20           25           30
Leu Lys Glu Leu
           35
```

<210> 111

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 111

```
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Tyr Glu Met
1           5           10           15
Lys Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Ile Asp
           20           25           30
Leu Lys Glu Leu
           35
```

<210> 112

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (1) .. (8)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8) .. (8)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 112

Xaa Gln Lys Glu Ile Asp Arg Xaa Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 113

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (4) .. (11)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 113

Ile Gln Lys Xaa Ile Asp Arg Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 114

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (5) .. (12)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 114

Ile Gln Lys Glu Xaa Asp Arg Leu Asn Glu Val Xaa Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 115

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8) .. (8)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (8) .. (15)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 115
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Xaa Asn Glu Val Ala Lys Asn Xaa Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 116
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11) .. (11)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (11) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 116
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Leu Asn
1 5 10 15
Glu Xaa Leu
<210> 117
<211> 19

154

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 118

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Xaa Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Xaa Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20

25

<210> 119

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (12) .. (19)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19) .. (19)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 119

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20

25

<210> 120

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (13) .. (20)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20) .. (20)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 120
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
 <210> 121
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (14) .. (21)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21) .. (21)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 121
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25

<210> 122
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (15) .. (22)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 122

Ile	Ser	Gly	Ile	Asn	Ala	Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	Xaa	Asp
1				5					10					15	
Arg	Leu	Asn	Glu	Val	Xaa	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu			
				20					25						

<210> 123
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (16) .. (23)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 123
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Xaa
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 124
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (17) .. (24)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 124
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 125
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1	5	10	15										
Arg	Leu	Xaa	Glu	Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Xaa	Glu	Ser	Leu	
				20					25				

<210> 127
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (20) .. (27)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 127
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1	5	10	15										
Arg	Leu	Asn	Xaa	Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Xaa	Ser	Leu	
				20					25				

<210> 128
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

<221> SITE
<222> (21) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 128
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Leu Asn Glu Xaa Leu
 20 25
<210> 129
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (22) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 129
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Xaa Lys Asn Leu Asn Glu Ser Xaa
 20 25
<210> 130
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (1) .. (5)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 130

Xaa Gln Lys Glu Xaa Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 131

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (4) .. (8)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8) .. (8)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 131

Ile Gln Lys Xaa Ile Asp Arg Xaa Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 132

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (5) .. (9)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9) .. (9)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 132

Ile Gln Lys Glu Xaa Asp Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

1

5

10

15

Glu Ser Leu

<210> 133

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE
<222> (7) .. (11)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11) .. (11)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 133
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Leu Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 134
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8) .. (8)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (8) .. (12)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 134
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Xaa Asn Glu Val Xaa Lys Asn Leu Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 135
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11) .. (11)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (11) .. (15)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 135
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Xaa Asn
1 5 10 15
Glu Ser Leu
<210> 136
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (12) .. (16)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 136
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Xaa Lys Asn Leu Xaa

1	5	10	15
Glu Ser Leu			
<210> 137			
<211> 19			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<221> source			
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (15) .. (15)			
<223> 任何装订/缝合氨基酸			
<220>			
<221> SITE			
<222> (15) .. (19)			
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (19) .. (19)			
<223> 任何装订/缝合氨基酸			
<400> 137			
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Xaa Asn			
1	5	10	15
Glu Ser Xaa			
<210> 138			
<211> 29			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<221> source			
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (11) .. (11)			
<223> 任何装订/缝合氨基酸			
<220>			
<221> SITE			
<222> (11) .. (15)			

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15) .. (15)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 138

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Xaa Gln Lys Glu Xaa Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20

25

<210> 139

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (12) .. (16)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 139

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20

25

<210> 140

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 140
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 141
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 141

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Xaa Ile Asp
1 5 10 15
Arg Xaa Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25

<210> 142

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15) .. (15)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (15) .. (19)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19) .. (19)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 142

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Xaa Asp
1 5 10 15
Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25

<210> 143

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>
<221> SITE
<222> (16) .. (20)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 143
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Xaa
1 5 10 15
Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 144
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (17) .. (21)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 144
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Xaa Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 145
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (18) .. (22)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 145
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Xaa Asn Glu Val Xaa Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 146
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (19) .. (23)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES

<222> (23) .. (23)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 146

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Xaa Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Glu Ser Leu

20

25

<210> 147

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (20) .. (24)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 147

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Ser Leu

20

25

<210> 148

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (21) .. (25)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 148
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Xaa Ala Lys Asn Xaa Asn Glu Ser Leu
 20 25
<210> 149
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (22) .. (26)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26) .. (26)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 149
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Xaa Lys Asn Leu Xaa Glu Ser Leu

20	25
<210> 150	
<211> 29	
<212> PRT	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> source	
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”	
<220>	
<221> MOD_RES	
<222> (23) .. (23)	
<223> 任何装订/缝合氨基酸	
<220>	
<221> SITE	
<222> (23) .. (27)	
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”	
<220>	
<221> MOD_RES	
<222> (27) .. (27)	
<223> 任何装订/缝合氨基酸	
<400> 150	
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp	
1	5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu	
20	25
<210> 151	
<211> 29	
<212> PRT	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> source	
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”	
<220>	
<221> MOD_RES	
<222> (24) .. (24)	
<223> 任何装订/缝合氨基酸	
<220>	
<221> SITE	
<222> (24) .. (28)	

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28) .. (28)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 151

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu

20 25

<210> 152

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25) .. (25)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (25) .. (29)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29) .. (29)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 152

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Xaa Asn Glu Ser Xaa

20 25

<210> 153

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12) .. (12)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (12) .. (19)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19) .. (19)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (19) .. (26)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26) .. (26)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 153
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Xaa Glu Val Ala Lys Asn Leu Xaa Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
 Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
 <210> 154
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (20)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (20) .. (24)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 154

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40

<210> 155

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (2) .. (6)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 155
Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn
1 5 10 15
Xaa Ser Leu
<210> 156
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (12) .. (16)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (23) .. (27)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 156
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 157
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

180

<220>
<221> SITE
<222> (23) .. (27)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 158
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 159
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (2) .. (6)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

<221> SITE
 <222> (14) .. (18)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18) .. (18)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 159
 Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn
 1 5 10 15
 Glu Xaa Leu
 <210> 160
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12) .. (12)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (12) .. (16)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16) .. (16)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24) .. (24)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (24) .. (28)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>

<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 160
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 161
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (3) .. (7)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
<220>
<221> MOD_RES

184

1	5	10	15
Xaa	Leu	Asn	Glu
Val	Ala	Lys	Xaa
Leu	Asn	Glu	Xaa
Ile	Asp	Leu	
20	25	30	
Gln	Glu	Leu	Gly
Lys	Tyr	Glu	Gln
Tyr	Ile		
35	40		

<210> 163

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (2) .. (6)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (17)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 163

Ile	Xaa	Lys	Glu	Ile	Xaa	Arg	Leu	Asn	Glu	Val	Ala	Xaa	Asn	Leu	Asn
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1

5

10

15

Xaa Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
20 25

<210> 164

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (3) .. (7)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (17)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 164

Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn
1 5 10 15

Xaa Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
20 25

<210> 165

<211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (2) .. (6)
 <223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6) .. (6)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (14) .. (18)
 <223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18) .. (18)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 165
 Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn
 1 5 10 15
 Glu Xaa Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 20 25
 <210> 166
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (3) .. (7)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 166
Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn
1 5 10 15
Glu Xaa Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 20 25
<210> 167
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 167
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile
1 5 10 15
Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu
 20 25 30
<210> 168
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述：合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 168
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile
1 5 10 15
Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu
 20 25 30
<210> 169
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE

<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 169
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile
1 5 10 15
Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu
 20 25 30
<210> 170
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>

<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 170
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile
1 5 10 15
Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu
 20 25 30
<210> 171
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 171
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile
1 5 10 15
Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp
 20 25 30
Leu Gln Glu Leu
 35
<210> 172
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 172
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile
1 5 10 15
Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp
 20 25 30
Leu Gln Glu Leu
 35
<210> 173
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES

<222> (25) .. (25)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (25) .. (29)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29) .. (29)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 173

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile

1 5 10 15

Xaa Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu Ile Asp

20 25 30

Leu Gln Glu Leu

35

<210> 174

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (14) .. (18)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18) .. (18)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25) .. (25)

〈223〉 任何装订/缝合氨基酸

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 SITE

⟨222⟩ (25) .. (29)

〈223〉 /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (29) \dots (29)$$

〈223〉 任何装订/缝合氨基酸

<400> 174

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu Ile Asp

20 25 30

Leu Gln Glu Leu

35

<210> 175

<211> 35

<212> PRT

〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

⟨221⟩ source

〈223〉 /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

 $\langle 220 \rangle$ $\langle 221 \rangle$ MOD RES $\langle 222 \rangle \quad (13) \dots (13)$

〈223〉 任何装订/缝合氨基酸

 $\langle 220 \rangle$

<221> SITE

 $\langle 222 \rangle \quad (13) \dots (20)$

〈223〉 /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

 $\langle 220 \rangle$

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$$

〈223〉 正亮氨酸

 $\langle 220 \rangle$

MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$

〈223〉 任何装订/缝合氨基酸

<220>
<221> SITE
<222> (20) .. (27)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 175
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Xaa Tyr Glu Xaa
1 5 10 15
Lys Lys Leu Xaa Glu Ala Ile Lys Lys Leu Xaa Glu Ser Tyr Ile Asp
 20 25 30
Leu Lys Glu
 35
<210> 176
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (21)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 正亮氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

198

<222> (24) .. (24)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (24) .. (28)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28) .. (28)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 177

Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Xaa Tyr Glu Xaa

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Lys Glu

35

<210> 178

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (14) .. (18)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 正亮氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18) .. (18)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24) .. (24)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (24) .. (28)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28) .. (28)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 178

Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Xaa Glu Xaa

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Lys Glu

35

<210> 179

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (17)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 正亮氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 179
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Xaa Tyr Glu Xaa
1 5 10 15
Xaa Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys Xaa Leu Glu Glu Xaa Tyr Ile Asp
 20 25 30
Leu Lys Glu
 35
<210> 180
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>

<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 正亮氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 180
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Xaa Glu Xaa
1 5 10 15
Lys Xaa Leu Glu Glu Ala Ile Lys Xaa Leu Glu Glu Xaa Tyr Ile Asp
20 25 30
Leu Lys Glu
35
<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<400> 181
Asp Arg Leu Asn Glu Val
1 5
<210> 182
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 182
Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5
<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 183
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg
1 5
<210> 184
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 184
Asn Glu Val Ala Lys Asn
1 5
<210> 185
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 185
Asn Glu Ser Leu
1
<210> 186
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 186
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
1 5 10
<210> 187
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 187
Ala Lys Asn Leu Asn Glu
1 5
<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 188
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val
1 5 10
<210> 189
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 189
Lys Asn Leu Asn Glu Ser
1 5
<210> 190

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 190
Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5 10
<210> 191
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 191
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn
1 5 10
<210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 192
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn
1 5 10
<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 193
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile
1 5 10

<210> 194

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 194

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln

1 5 10

<210> 195

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 195

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys

1 5 10

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 196

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu

1 5 10

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 197

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile

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

<210> 198
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 198
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 199
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg
<210> 200
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 200
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu
<210> 201
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 201

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 202

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu

20

<210> 203

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 203

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val

20

<210> 204

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 204

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asn Glu Val Ala

20

<210> 205

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 205

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1

5

10

15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys

20

<210> 206

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 206

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp

1

5

10

15

Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn

20

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 207

Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1

5

<210> 208

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 208

Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1 5

<210> 209

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 209

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile

1 5 10

<210> 210

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 210

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln

1 5 10

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 211

Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

1 5 10 15

<210> 212

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 212

Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

1 5 10

<210> 213

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 213

Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 214

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 214

Lys Leu Glu Glu Ala Ile

1 5

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 215

Ser Tyr Ile Asp Leu Lys Glu

1 5

<210> 216

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 216
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu
1 5 10
<210> 217
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 217
Leu Glu Glu Ala Ile
1 5
<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 218
Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys
1 5
<210> 219
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 219
Tyr Ile Asp Leu Lys Glu
1 5

<210> 220

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 220

Leu Glu Glu Ala Ile Lys

1 5

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 221

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

1 5 10 15

<210> 222

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 222

Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln

1 5 10 15

Tyr Ile

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> 正亮氨酸
<400> 223
Tyr Glu Xaa Lys Lys Leu
1 5
<210> 224
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 224
Glu Ala Ile Lys Lys Leu
1 5
<210> 225
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 225
Glu Ser Tyr Ile Asp Leu Lys Glu
1 5
<210> 226
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> 正亮氨酸
<400> 226
Glu Xaa Lys Lys Leu Glu

1 5
<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 227
Ala Ile Lys Lys Leu Glu
1 5
<210> 228
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 228
Gln Lys Glu Ile Asp Arg
1 5
<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 229
Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
1 5 10
<210> 230
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 230

Ile Asp Arg Leu Asn Glu

1 5

<210> 231

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 231

Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu

1 5

<210> 232

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 232

Ile Gln Lys Glu

1

<210> 233

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (1) .. (8)

<223> /注释="可以或可以不通过侧链交联"

<220>

<221> MOD_RES

217

<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 235
Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile
1 5 10 15
Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu Ile Asp
 20 25 30
Leu Gln Glu Leu
 35
<210> 236
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (12) .. (19)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19) .. (19)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (19) .. (26)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26) .. (26)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 236

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

35 40

<210> 237

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (20)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (20) .. (24)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 237
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Arg Leu Asn Xaa Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 238
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (12) .. (16)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (23) .. (27)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 238
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Xaa Lys Glu Ile Xaa
1 5 10 15
Arg Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 239
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES

<222> (23) .. (23)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (23) .. (27)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 239
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 240
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (12) .. (16)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)

223

<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 241
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
1 5 10 15
Xaa Leu Asn Glu Val Ala Lys Xaa Leu Asn Glu Xaa Leu Ile Asp Leu
 20 25 30
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile
 35 40
<210> 242
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (20)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 正亮氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>

225

<222> (21) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 243
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Xaa Glu Xaa
1 5 10 15
Lys Lys Leu Glu Xaa Ala Ile Lys Lys Leu Glu Xaa Ser Tyr Ile Asp
 20 25 30
Leu Lys Glu
 35
<210> 244
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 正亮氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (24) .. (28)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28) .. (28)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 244

Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Xaa Tyr Glu Xaa

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Lys Glu

35

<210> 245

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (14) .. (18)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 正亮氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18) .. (18)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24) .. (24)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (28)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 245
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Xaa Glu Xaa
1 5 10 15
Lys Xaa Leu Glu Glu Ala Ile Xaa Lys Leu Glu Xaa Ser Tyr Ile Asp
 20 25 30
Leu Lys Glu
 35
<210> 246
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (17)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 正亮氨酸
<220>

<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 246
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Xaa Tyr Glu Xaa
1 5 10 15
Xaa Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys Xaa Leu Glu Glu Xaa Tyr Ile Asp
 20 25 30
Leu Lys Glu
 35
<210> 247
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (18)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)
<223> 正亮氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (29)
<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<400> 247
Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Xaa Glu Xaa
1 5 10 15
Lys Xaa Leu Glu Glu Ala Ile Lys Xaa Leu Glu Glu Xaa Tyr Ile Asp
 20 25 30
Leu Lys Glu
 35
<210> 248
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> source
<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> 任何装订/缝合氨基酸
<220>
<221> SITE
<222> (3) .. (7)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13) .. (17)

<223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<400> 248

Ile Gln Xaa Glu Ile Asp Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn

1

5

10

15

Xaa Ser Leu

<210> 249

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

<400> 249

Ser Leu Asp Gln Ile Asn Val Thr Phe Leu Asp Leu Glu Tyr Glu Met

1

5

10

15

Lys Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Ile Asp

20

25

30

Leu Lys Glu

35

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 250

Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn

1 5 10

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 251

Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn

1 5 10

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 252

Ile Asp Leu Gln Glu Leu

1 5

<210> 253

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”

<400> 253

Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile

1 5 10

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 254

Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Ser Gly Ser Gly Cys

1 5 10

<210> 255

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 255

Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Gly Ser Gly

1 5 10 15

Ser Gly Cys

<210> 256

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 256

Gly Ser Gly Ser Gly Cys

1 5

<210> 257

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 任何装订/缝合氨基酸

<220>
 <221> SITE
 <222> (13) .. (17)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17) .. (17)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23) .. (23)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <220>
 <221> SITE
 <222> (23) .. (27)
 <223> /注释=“可以或可以不通过侧链交联”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27) .. (27)
 <223> 任何装订/缝合氨基酸
 <400> 257
 Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Xaa Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 Xaa Leu Asn Glu Val Ala Xaa Asn Leu Asn Xaa Ser Leu
 20 25
 <210> 258
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> source
 <223> /注释=“人工序列的描述:合成肽”
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> 正亮氨酸
 <400> 258
 Leu Glu Tyr Glu Xaa Lys Lys Leu Glu Glu Ala Ile Lys Lys Leu Glu
 1 5 10 15

Glu Ser Tyr

<210> 259

<211> 36

<212> PRT

<213> 中东呼吸综合症相关冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus)

<400> 259

Ser Leu Thr Gln Ile Asn Thr Thr Leu Leu Asp Leu Thr Tyr Glu Met

1 5 10 15

Leu Ser Leu Gln Gln Val Val Lys Ala Leu Asn Glu Ser Tyr Ile Asp

20 25 30

Leu Lys Glu Leu

35

<210> 260

<211> 80

<212> PRT

<213> 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

<400> 260

Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu

1 5 10 15

Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu

20 25 30

Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile

35 40 45

Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp

50 55 60

Tyr Ile Trp Leu Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val

65 70 75 80

<210> 261

<211> 147

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 261

Met Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser

1 5 10 15

Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30
 Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
 35 40 45
 Glu Ser Leu Gly Ser Ser Gly Gly Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly
 50 55 60
 Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu
 65 70 75 80
 Gln Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn
 85 90 95
 Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Gly Ser Ser Gly Gly Asn
 100 105 110
 Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr
 115 120 125
 Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Ser Ser Gly Gly His His His
 130 135 140
 His His His
 145

<210> 262

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 262

Met Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile
 1 5 10 15
 Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp
 20 25 30
 Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val
 50 55 60
 Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn
 65 70 75 80
 Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Ser Ser Gly Gly
 85 90 95
 Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln

100	105	110
Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val		
115	120	125
Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser		
130	135	140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val		
145	150	155
Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu		
165	170	175
Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Ser Ser Gly Gly Gln		
180	185	190
Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp		
195	200	205
Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val		
210	215	220
Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser		
225	230	235
Ser Ser Gly Gly His His His His His		
245	250	

<210> 263

<211> 358

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> source

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 263

Met Val Thr Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn		
1	5	10
Gln Phe Asn Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr		
20	25	30
Ala Ser Ala Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln		
35	40	45
Ala Leu Asn Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile		
50	55	60
Ser Ser Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ser		
65	70	75
Gly Gly Arg Gly Gly Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile		
85	90	95

Asn	Ala	Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp	Arg	Leu	Asn	Glu	
100					105					110						
Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Gly	
115					120					125						
Lys	Tyr	Gly	Gly	Arg	Gly	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Glu	Asn	
130					135					140						
Gln	Lys	Leu	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn	Ser	Ala	Ile	Gly	Lys	Ile	Gln	
145					150					155					160	
Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Ala	Leu	Gly	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	
165					170					175						
Val	Asn	Gln	Asn	Ala	Gln	Ala	Leu	Asn	Thr	Leu	Val	Lys	Gln	Leu	Ser	
180					185					190						
Ser	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ser	Val	Leu	Asn	Asp	Ile	Leu	Ser	Arg	
195					200					205						
Leu	Asp	Lys	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	
210					215					220						
Gly	Asp	Ile	Ser	Gly	Ile	Asn	Ala	Ser	Val	Val	Asn	Ile	Gln	Lys	Glu	
225					230					235					240	
Ile	Asp	Arg	Leu	Asn	Glu	Val	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	
245					250					255						
Asp	Leu	Gln	Glu	Leu	Gly	Lys	Tyr	Gly	Gly	Arg	Gly	Gly	Val	Thr	Gln	
260					265					270						
Asn	Val	Leu	Tyr	Glu	Asn	Gln	Lys	Leu	Ile	Ala	Asn	Gln	Phe	Asn	Ser	
275					280					285						
Ala	Ile	Gly	Lys	Ile	Gln	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Ala	Leu	
290					295					300						
Gly	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	Val	Asn	Gln	Asn	Ala	Gln	Ala	Leu	Asn	Thr	
305					310					315					320	
Leu	Val	Lys	Gln	Leu	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Ser	Val	Leu	
325					330					335						
Asn	Asp	Ile	Leu	Ser	Arg	Leu	Asp	Lys	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Ser	Ser	
340					345					350						
His	His	His	His	His	His											
355																

>QHD43416 (L=1273)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHS
TQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN
IRGWIFGTTLDSTQSLIIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNK
SWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT
PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETK
CTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
YAWNRKRISNCVADYSVLNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGYN
YLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPT
NGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTG
VLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL
IGAELVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSI IAYTMSLG
AENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC
NLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLI
CAQKFNGLTVLPPLLTDemiaQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAM
QMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQD
VVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIVSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITGR
LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM
SFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGKAHFPREGVFVSNGT
HWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKE
ELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSC
GSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

(SEQ ID NO: 1)

图1A

(SEQ ID NO:261)

5HB核心

MNQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDGGSGGIQKEIDRLNEVAKNLNESLGSSGGNQFN
SAIGKIQDSLSTASALGKLQDGGSGGIQKEIDRLNEVAKNLNESLGSSGGNQFNSAIGK
IQDSLSTASALGKLQDSSGGHHHHHH

(SEQ ID NO:262)

5HB完全

MQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSGGSGGDISGI
NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGSSGGQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTAS
ALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSGGSGGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL
IDLQELGSSGGQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS
SSGGHHHHHH

(SEQ ID NO:263)

5HB长

MVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSN
FGAISSVLNDILSRDKVESGGRGGPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES
LIDLQELGKYGGRGGVTVQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQN
AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVESGGRGGPDVDLGDISGINASVVNIQKE
IDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYGGRGGVTVQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLST
ASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVESGGSSHHHHHH

图1B

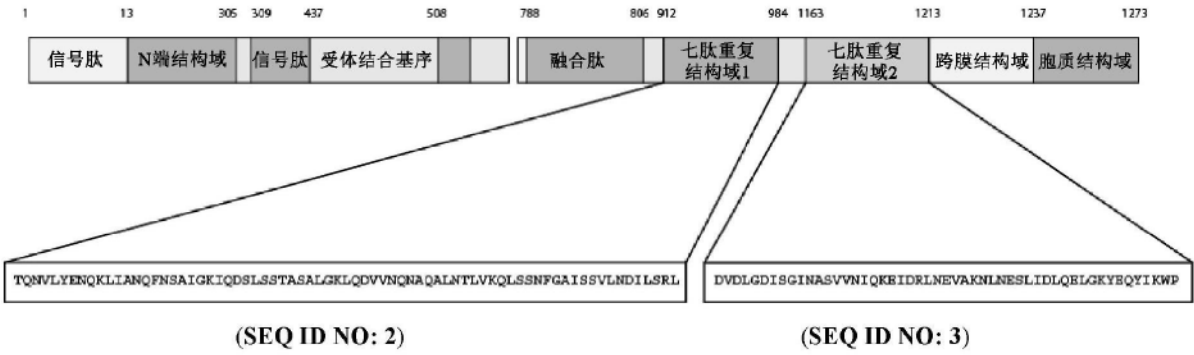


图2

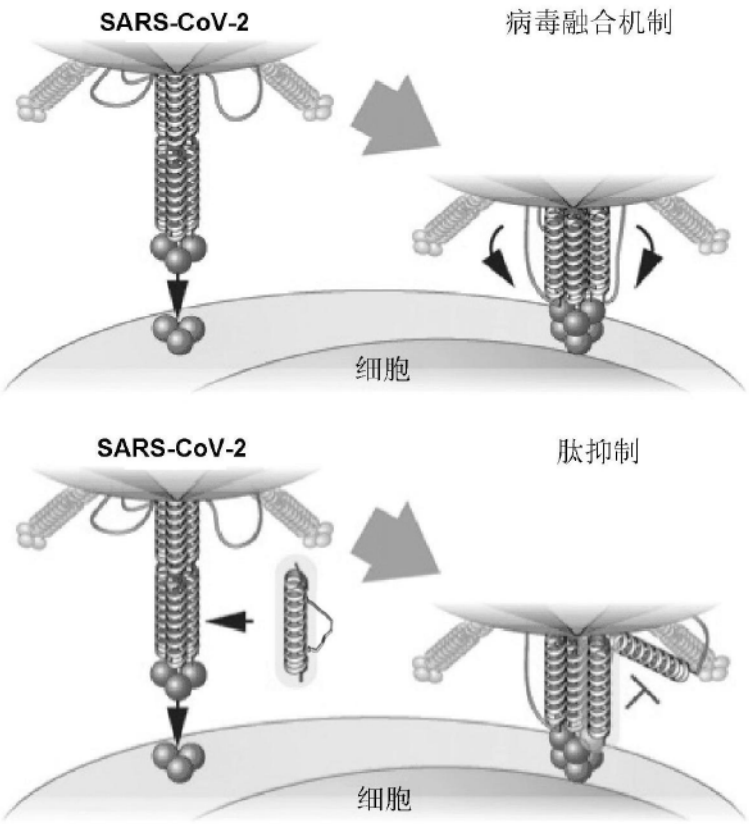
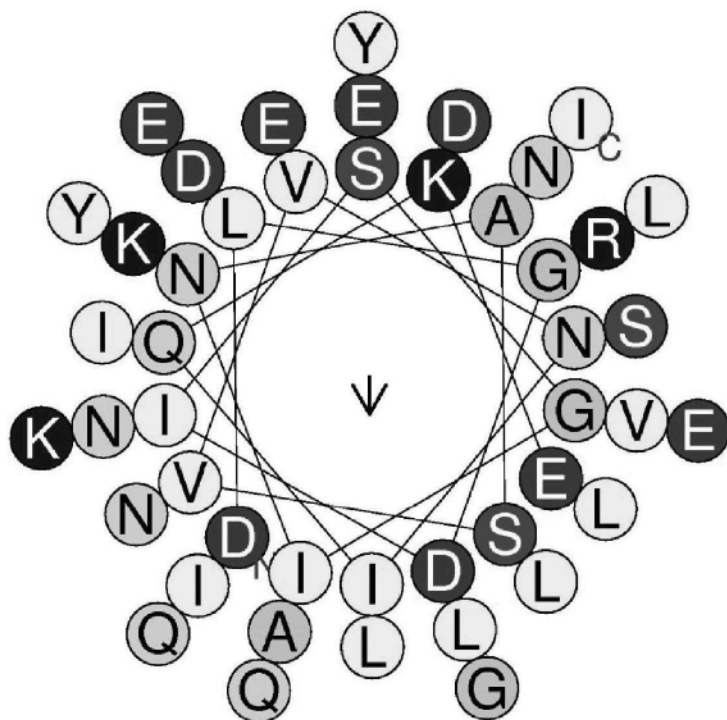


图3

1165-DLGDISCINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI-1210 (SEQ ID NO:4)



1165-DLGDISCINASVVNIQKEIDRLN

(SEQ ID NO: 5)

EVAKNLNESLIDLQELCKYEQYI-1210

(SEQ ID NO: 6)

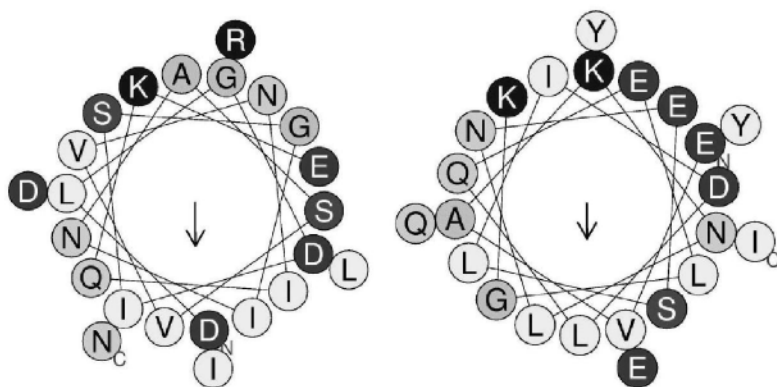


图4

1179-IQKEIDRLNEVAKNLNESL-1197 (SEQ ID NO:7)

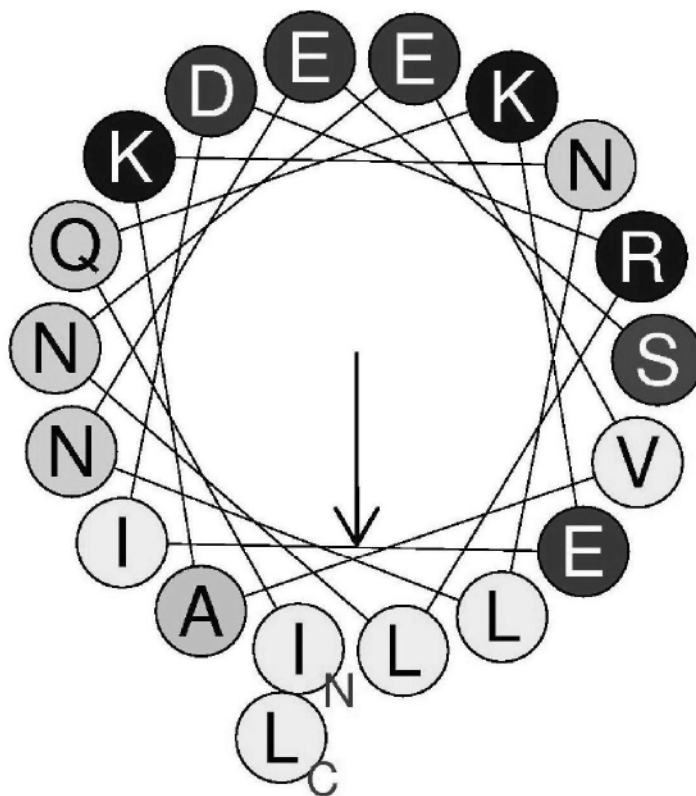


图5

HR1

912-TQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL-984 (SARS-CoV-2)
 TQNVLYENQK IANQFN AI IQ+SL T ALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL 同源
 894-TQNVLYENQKQIANQFNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL-966 (SARS, c.2004)

HR2

1163-DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP-1213 (SARS-CoV-2)
 DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP 同源
 1145-DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWP-1195 (SARS, c.2004)

图6A

1168-DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL-1203

SARS-CoV-2 (SEQ ID NO:108)

SLTQINTTLLDLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKEL

MERS (SEQ ID NO:259)

SLDQINVTFDLLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL

EK1 (SEQ ID NO:110)

图6B

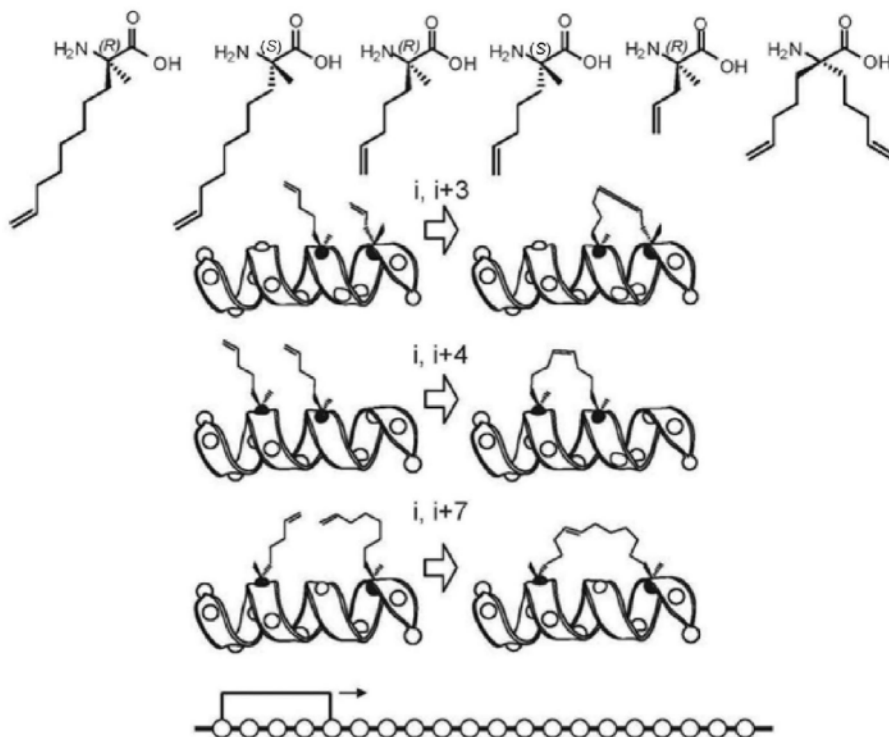


图7

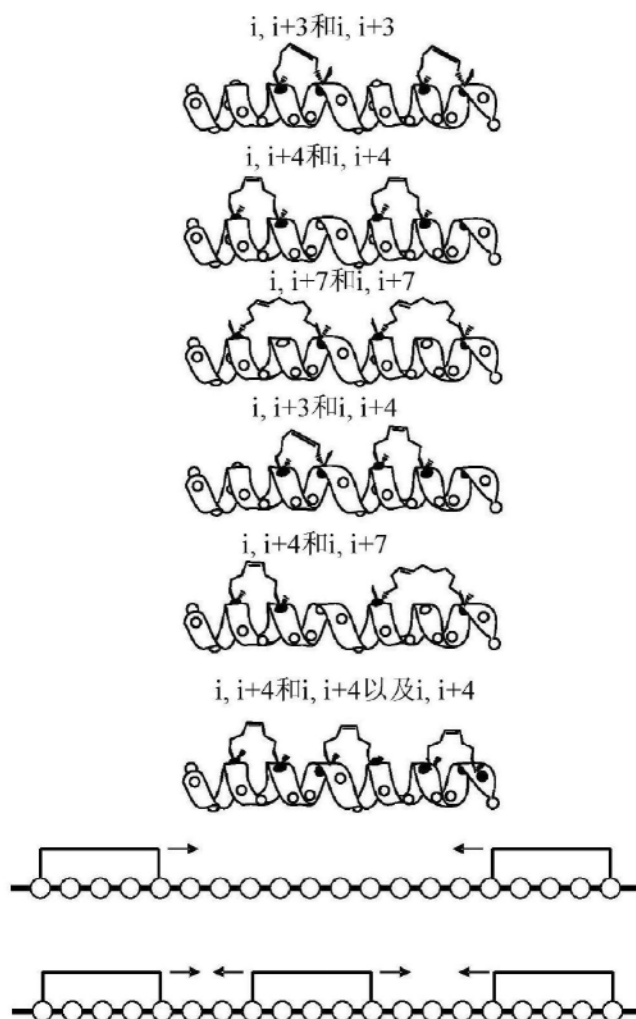


图8

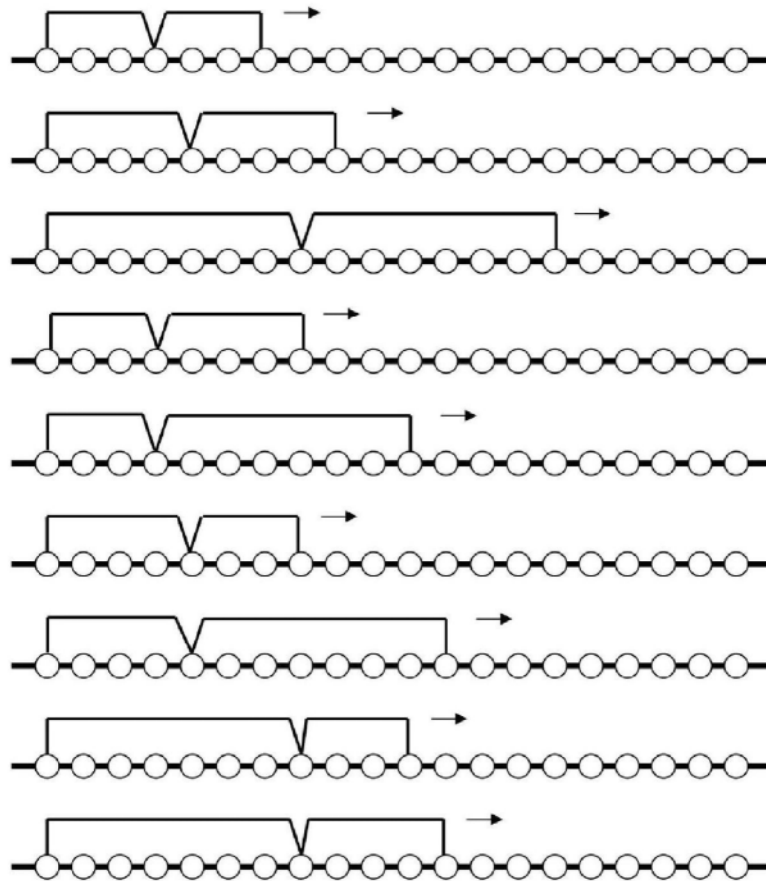


图9

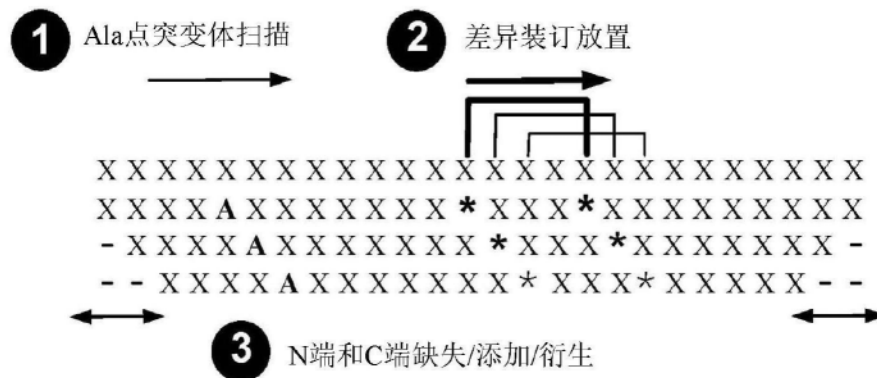


图10

SEQ ID NO. 10的i, i+4和i, i+7装订扫描（核心装订的模板序列aa 1179-1197）

8QKEIDR**X**NEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 112) **U**
I**8**KEIDRL**X**EVAKNLNESL (SEQ ID NO: 30) **H**
IQ**8**EIDRLN**X**VAKNLNESL (SEQ ID NO: 31) **I**
IQ**8**KEIDRLNE**X**AKNLNESL (SEQ ID NO: 113) **V**
IQKE**8**DRLNEV**X**KNLNESL (SEQ ID NO: 114) **W**
IQKEI**8**RLNEVA**X**NLNESL (SEQ ID NO: 32) **J**
IQKEID**8**LNEVA**X**LNESL (SEQ ID NO: 33) **K**
IQKEIDR**8**NEVAKN**X**NESL (SEQ ID NO: 115) **X**
IQKEIDRL**8**EVAKNL**X**ESL (SEQ ID NO: 34) **L**
IQKEIDRLN**8**VAKNLN**X**SL (SEQ ID NO: 35) **M**
IQKEIDRLNE**8**AKNLNE**X**L (SEQ ID NO: 116) **Y**
IQKEIDRLNEV**8**KNLNES**X** (SEQ ID NO: 117) **Z**

XQKE**X**DRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 130) **a**
I**X**KEI**X**RLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 36) **N**
IQ**X**EID**X**LNEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 37) **O**
IQ**X**KEIDR**X**NEVAKNLNESL (SEQ ID NO: 131) **b**
IQKE**X**DRL**X**EVAKNLNESL (SEQ ID NO: 132) **c**
IQKEI**X**RLN**X**VAKNLNESL (SEQ ID NO: 38) **P**
IQKEID**X**LNE**X**AKNLNESL (SEQ ID NO: 133) **d**
IQKEIDR**X**NEV**X**KNLNESL (SEQ ID NO: 134) **e**
IQKEIDRL**X**EV**X**NLNESL (SEQ ID NO: 39) **Q**
IQKEIDRLN**X**V**X**AK**X**LNESL (SEQ ID NO: 40) **R**
IQKEIDRLNE**X**AKN**X**NESL (SEQ ID NO: 135) **f**
IQKEIDRLNEV**X**KNL**X**ESL (SEQ ID NO: 136) **g**
IQKEIDRLNEVA**X**NLN**X**SL (SEQ ID NO: 41) **S**
IQKEIDRLNEVA**X**LN**X**ESL (SEQ ID NO: 42) **T**
IQKEIDRLNEVAKN**X**NES**X** (SEQ ID NO: 137) **h**

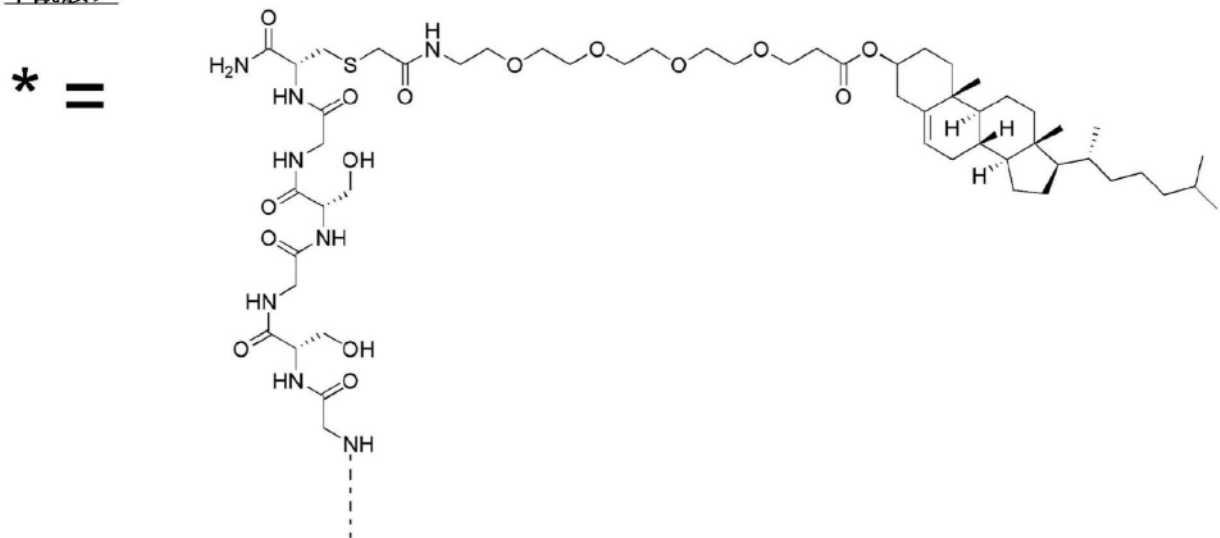
SEQ ID NO. 10的具有N端延伸ISGINASVVN的i, i+4和i, i+7装订扫描（核心装订的模板序列aa 1169-1197）

ISGINASVVN 8 QKEIDR X NEVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 118)	U
ISGINASVVNI 8 KEIDRL X EVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 119)	H
ISGINASVVNIQ 8 EIDRLN X VAKNLNESL	(SEQ ID NO: 120)	I
ISGINASVVNIQ 8 KEIDRLNE X AKNLNESL	(SEQ ID NO: 121)	V
ISGINASVVNIQKE 8 DRLNEV X KNLNESL	(SEQ ID NO: 122)	W
ISGINASVVNIQKEI 8 RLNEVA X NLNESL	(SEQ ID NO: 123)	J
ISGINASVVNIQKEID 8 LNEVA X LNESL	(SEQ ID NO: 124)	K
ISGINASVVNIQKEIDR 8 NEVAKN X NESL	(SEQ ID NO: 125)	X
ISGINASVVNIQKEIDRL 8 EVAKNL X ESL	(SEQ ID NO: 126)	L
ISGINASVVNIQKEIDRLN 8 VAKNLN X SL	(SEQ ID NO: 127)	M
ISGINASVVNIQKEIDRLNE 8 AKNLNE X L	(SEQ ID NO: 128)	Y
ISGINASVVNIQKEIDRLNEV 8 KNLNES X	(SEQ ID NO: 129)	Z
ISGINASVVN X QKE X DRLNEVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 138)	a
ISGINASVVNI X KEI X RLNEVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 139)	N
ISGINASVVNIQ X EID X LNEVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 139)	O

图11

ISGINASVVNIQK X IDR X NEVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 141)	b
ISGINASVVNIQKE X DRL X EVAKNLNESL	(SEQ ID NO: 142)	c
ISGINASVVNIQKEI X RLN X VAKNLNESL	(SEQ ID NO: 143)	p
ISGINASVVNIQKEID X LNE X AKNLNESL	(SEQ ID NO: 144)	d
ISGINASVVNIQKEIDR X NEV X KNLNESL	(SEQ ID NO: 145)	e
ISGINASVVNIQKEIDRL X EV X AKNLNESL	(SEQ ID NO: 146)	Q
ISGINASVVNIQKEIDRLN X VAK X LNESL	(SEQ ID NO: 147)	R
ISGINASVVNIQKEIDRLNE X AKN X NESL	(SEQ ID NO: 148)	f
ISGINASVVNIQKEIDRLNEV X KNL X ESL	(SEQ ID NO: 149)	g
ISGINASVVNIQKEIDRLNEV X NLN X SSL	(SEQ ID NO: 150)	s
ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAK X LNE X L	(SEQ ID NO: 151)	T
ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKN X NES X	(SEQ ID NO: 152)	h

具有C端衍生的i, i+4双装订的构建体 (* = GSGSGC (SEQ ID NO: 256) -(PEG4-胆固醇)-甲酰胺)



核心装订的模板序列 (aa 1179-1197) :

IQKEIDRLNEVAKNLNESL*	(SEQ ID NO: 102)	
I X KEI X RLNEVAK X NLN X SSL*	(SEQ ID NO: 155)	N, S
IQ X EID X LNEVAK X NLN X SSL*	(SEQ ID NO: 157)	O, S
I X KEI X RLNEVAK X LNE X L*	(SEQ ID NO: 159)	N, T
IQ X EID X LNEVAK X LNE X L*	(SEQ ID NO: 161)	O, T

核心装订的模板序列加C端延伸 (aa 1179-1203) :

IQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 105)	
I X KEI X RLNEVAK X NLN X SLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 163)	N, S
IQ X EID X LNEVAK X NLN X SLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 164)	O, S
I X KEI X RLNEVAK X LNE X LIDLQEL*	(SEQ ID NO: 165)	N, T
IQ X EID X LNEVAK X LNE X LIDLQEL*	(SEQ ID NO: 166)	O, T

图11(续)

核心装订的模板序列加N端延伸 (aa 1168-1197) :

DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL*	(SEQ ID NO: 107)	
DISGINASVVNI ~~X~~ KEI ~~X~~ RLNEVA ~~X~~ NLN ~~X~~ SL*	(SEQ ID NO: 167)	N, S
DISGINASVVNIQ ~~X~~ EID ~~X~~ LNEVA ~~X~~ NLN ~~X~~ SL*	(SEQ ID NO: 168)	O, S
DISGINASVVNI ~~X~~ KEI ~~X~~ RLNEVA ~~X~~ KLN ~~X~~ SL*	(SEQ ID NO: 169)	N, T
DISGINASVVNIQ ~~X~~ EID ~~X~~ LNEVA ~~X~~ KLN ~~X~~ SL*	(SEQ ID NO: 170)	O, T

核心装订的模板序列加N端和C端延伸 (aa 1168-1203) :

DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 109)	
DISGINASVVNI ~~X~~ KEI ~~X~~ RLNEVA ~~X~~ NLN ~~X~~ SLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 171)	N, S
DISGINASVVNIQ ~~X~~ EID ~~X~~ LNEVA ~~X~~ NLN ~~X~~ SLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 172)	O, S
DISGINASVVNI ~~X~~ KEI ~~X~~ RLNEVA ~~X~~ KLN ~~X~~ SLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 173)	N, T
DISGINASVVNIQ ~~X~~ EID ~~X~~ LNEVA ~~X~~ KLN ~~X~~ SLIDLQEL*	(SEQ ID NO: 174)	O, T

基于包括核心装订的模板序列 (aa 1179-1197) 的模板SEQ ID NO 9 (1169-1210) 的经缝合的和双装订的构建体

ISGINASVVNI ~~8~~ KEIDRL ~~#~~ EVAKNL ~~8~~ ESLIDLQELGKYEQYI	(SEQ ID NO: 153)	H, L
ISGINASVVNIQ ~~8~~ EIDRLN ~~#~~ VAK ~~X~~ LNESLIDLQELGKYEQYI	(SEQ ID NO: 154)	I, R
ISGINASVVNI ~~X~~ KEI ~~X~~ RLNEVA ~~X~~ NLN ~~X~~ SLIDLQELGKYEQYI	(SEQ ID NO: 156)	N, S
ISGINASVVNIQ ~~X~~ EID ~~X~~ LNEVA ~~X~~ NLN ~~X~~ SLIDLQELGKYEQYI	(SEQ ID NO: 158)	O, S
ISGINASVVNI ~~X~~ KEI ~~X~~ RLNEVA ~~X~~ KLN ~~X~~ SLIDLQELGKYEQYI	(SEQ ID NO: 160)	N, T
ISGINASVVNIQ ~~X~~ EID ~~X~~ LNEVA ~~X~~ KLN ~~X~~ SLIDLQELGKYEQYI	(SEQ ID NO: 162)	O, T

包括核心模板装订位置并且采用替代性HR2肽序列模板**SLDQINVTFLDLLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL (SEQ ID NO: 110) 的经缝合的和双装订的构建体**

SLDQINVTFLDL ~~8~~ YEBKKL ~~#~~ EAIKKL ~~8~~ ESYIDLKE	(SEQ ID NO: 175)	H, L
SLDQINVTFLDL ~~8~~ YEBKKL ~~#~~ EAIKKL ~~8~~ ESYIDLKE	(SEQ ID NO: 176)	I, M
SLDQINVTFLDL ~~X~~ YEB ~~X~~ KLEEAIA ~~X~~ KLE ~~X~~ SYIDLKE	(SEQ ID NO: 177)	N, S
SLDQINVTFLDL ~~X~~ YEB ~~X~~ KLEEAIA ~~X~~ KLE ~~X~~ SYIDLKE	(SEQ ID NO: 178)	O, S
SLDQINVTFLDL ~~X~~ YEB ~~X~~ KLEEAIA ~~X~~ KLE ~~X~~ SYIDLKE	(SEQ ID NO: 179)	N, T
SLDQINVTFLDL ~~X~~ YEB ~~X~~ KLEEAIA ~~X~~ KLE ~~X~~ SYIDLKE	(SEQ ID NO: 180)	O, T

图11 (续)

- (1) — IQKEIDRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO 10)
 (2) — I~~XX~~KEI~~XX~~RLNEVA~~XX~~NLN~~XX~~SL (SEQ ID NO 49; 装订N,S)
 (3) — I~~XX~~KEI~~XX~~RLNEVA~~XX~~LNE~~XX~~L (SEQ ID NO 51; 装订N,T)
 (4) — IQKEI~~8~~RLNEVA~~#~~NLN~~XX~~SL (SEQ ID NO 47; 装订J,S)
 (5) — IQKEI~~8~~LNEVA~~#~~LNE~~XX~~L (SEQ ID NO 48; 装订K,T)

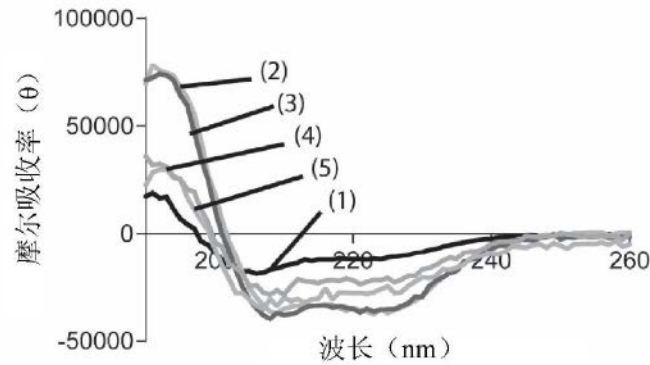


图12A

- (1) — ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 9)
 (2) — DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL (SEQ ID NO 108)
 (3) — SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL (SEQ ID NO 110)
 (4) — ISGINASVVNIQ~~XEIDXX~~LNEVA~~XX~~NLN~~XX~~SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 158) (装订O,S)
 (5) — SLDQINVTFLDL~~XYEBXX~~KLEEAIA~~XX~~L~~XX~~SYIDLKE (SEQ ID NO 177) (装订N,S)

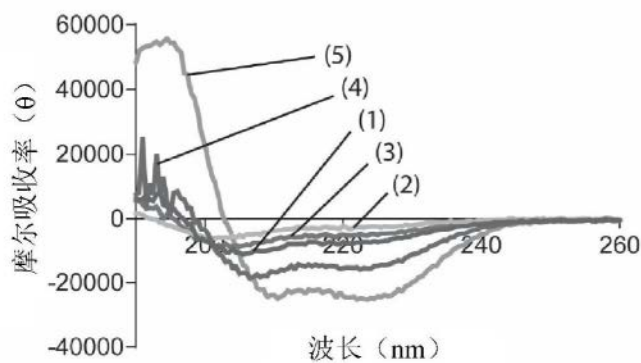


图12B

- ◆ IQKEIDRLNEVAKNLNESL (SEQ ID NO 10)
- IQKEID~~8~~LNEVAK~~#~~LNEXL (SEQ ID NO 48; 装订K,T)
- IQ~~X~~EID~~X~~LNEVAK~~X~~LNEXL (SEQ ID NO 52; 装订O,T)

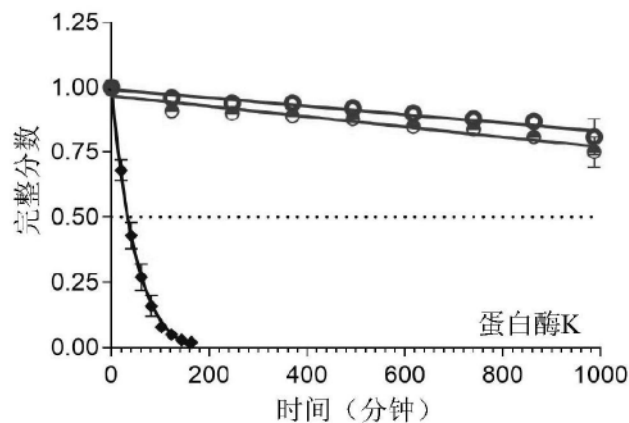


图13A

- ▼ ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 9)
- ISGINASVVNIQ~~X~~EID~~X~~LNEVA~~X~~NLN~~X~~SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 158; 装订O,S)
- SLDQINVTFDL~~X~~YEB~~X~~KLEEAI~~X~~KLE~~X~~SYIDLKE (SEQ ID NO 177; 装订N,S)

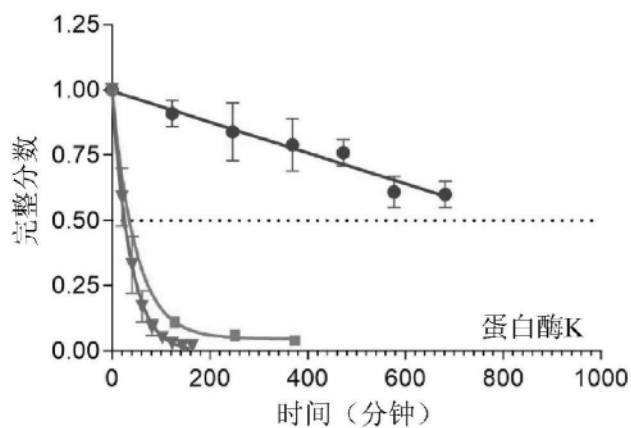


图13B

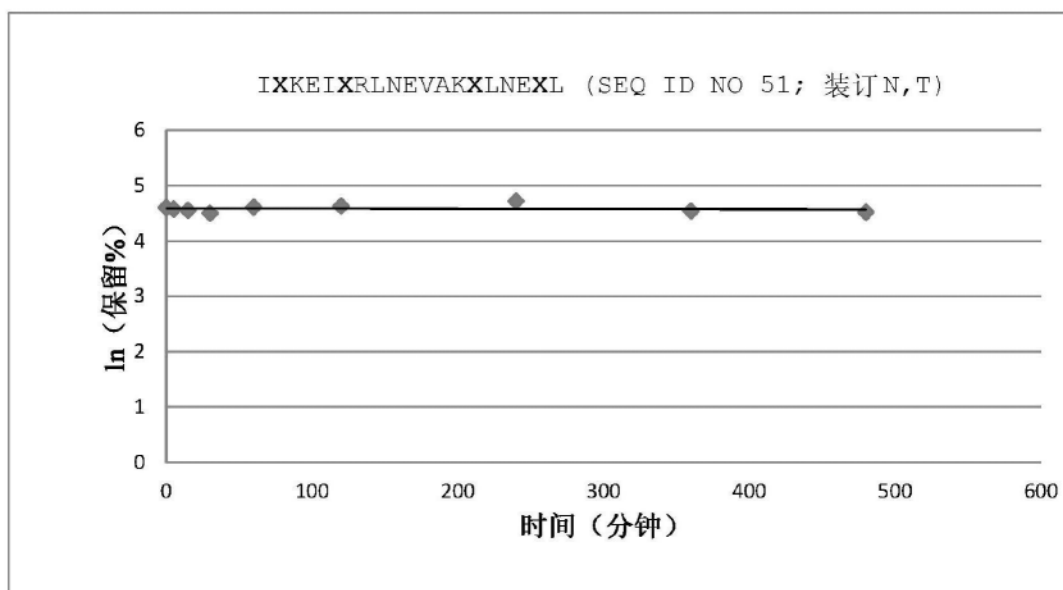


图14A

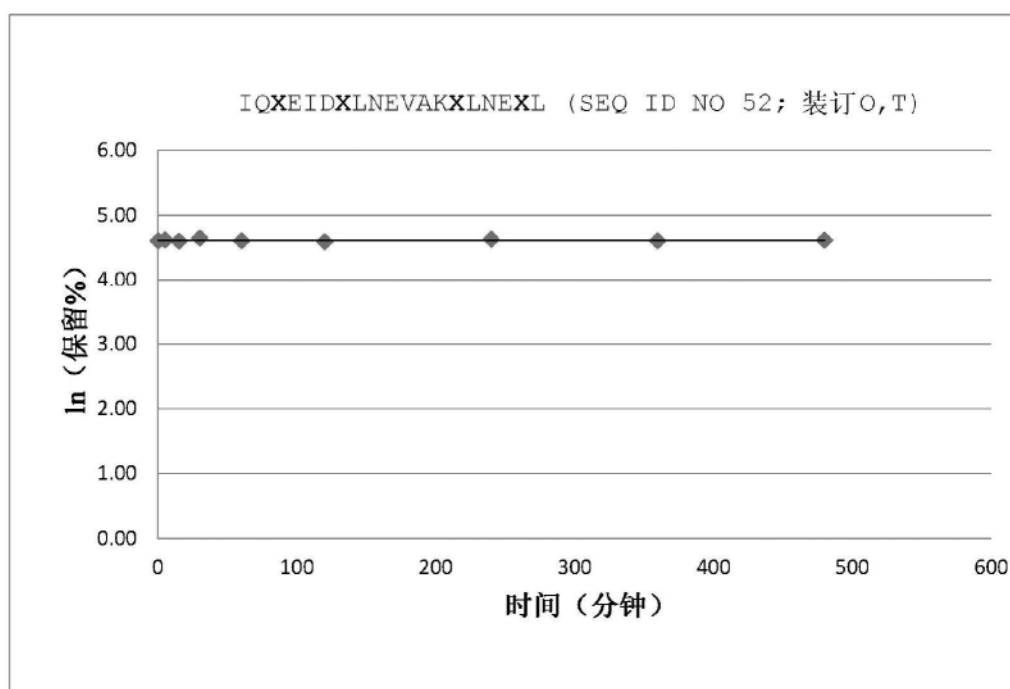


图14B

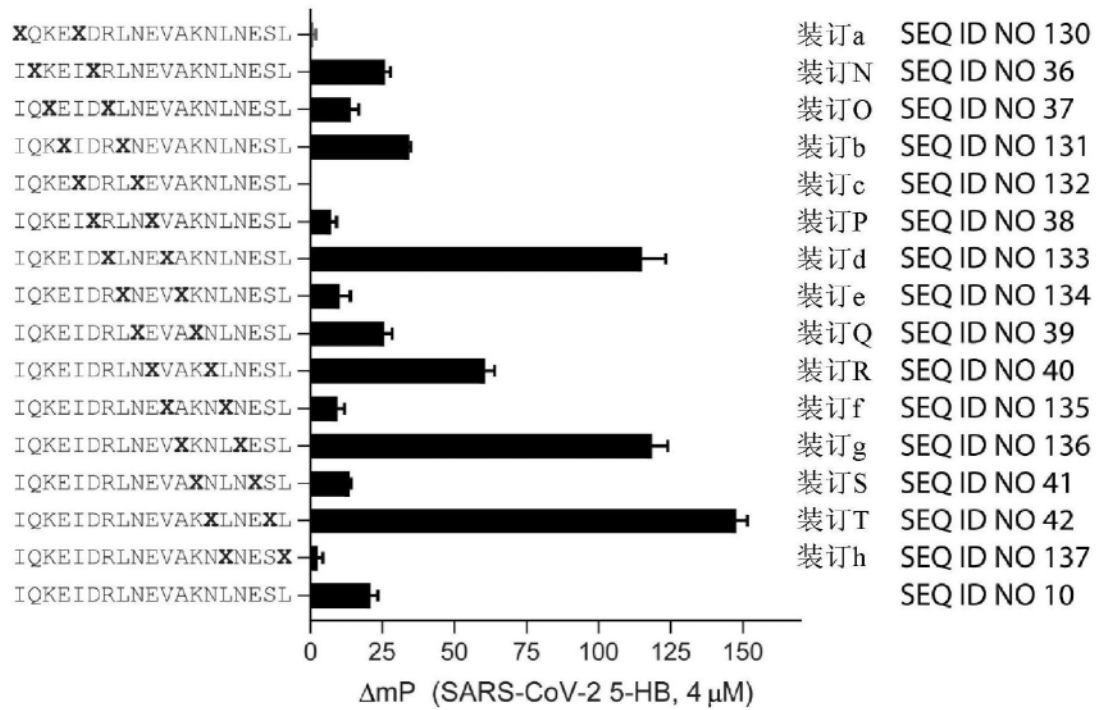


图15A

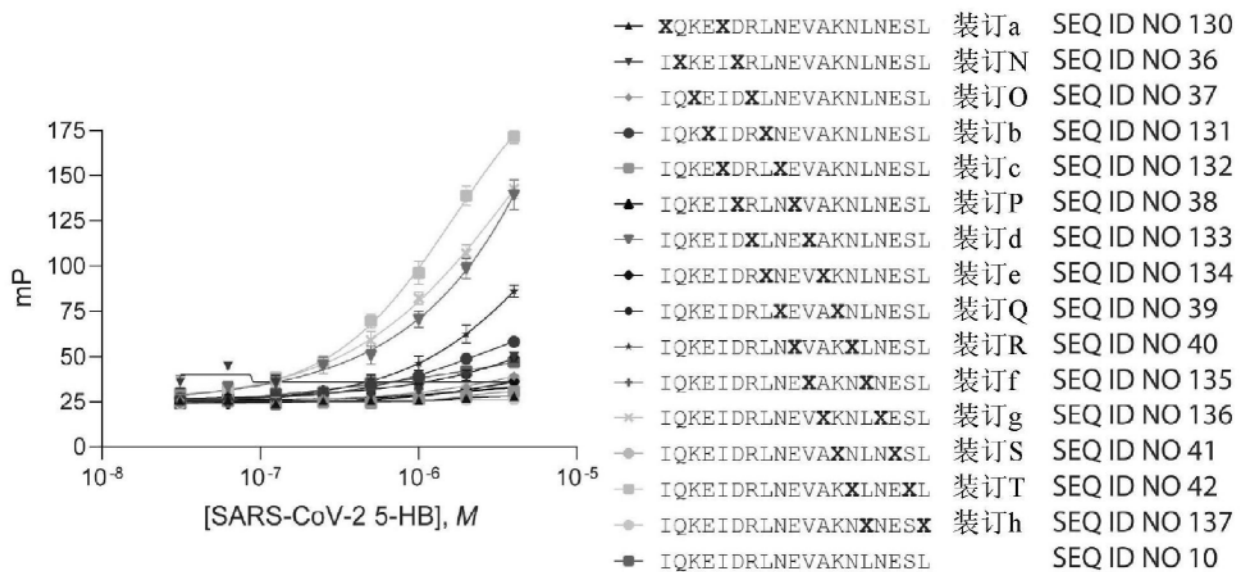


图15B

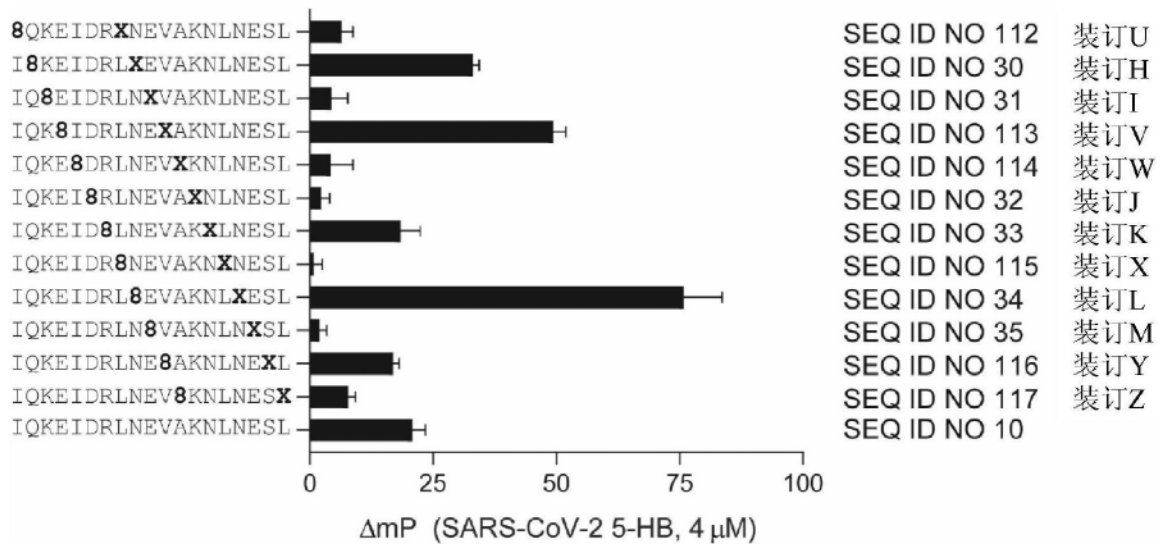


图16A

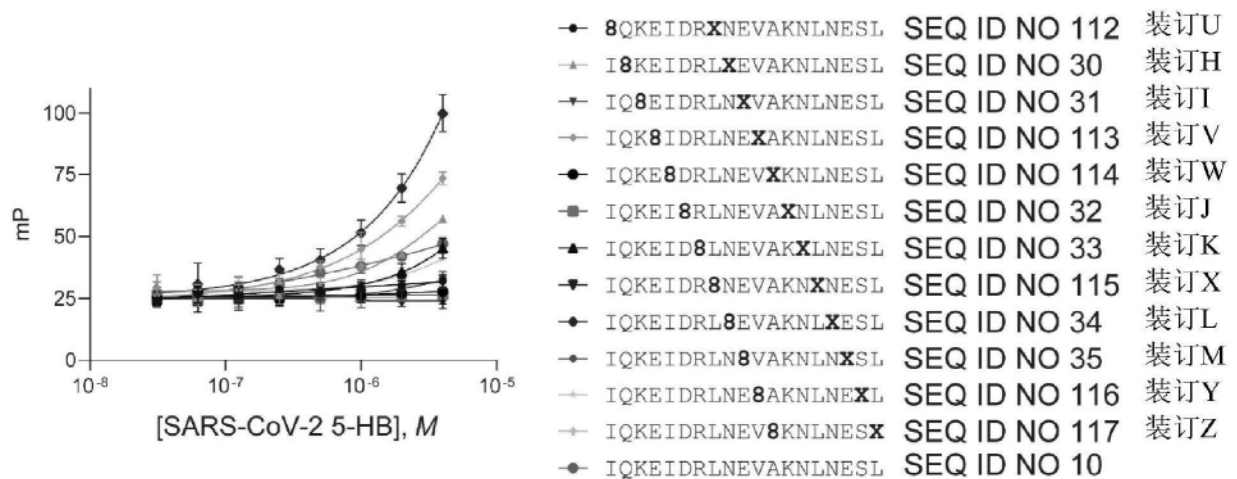


图16B

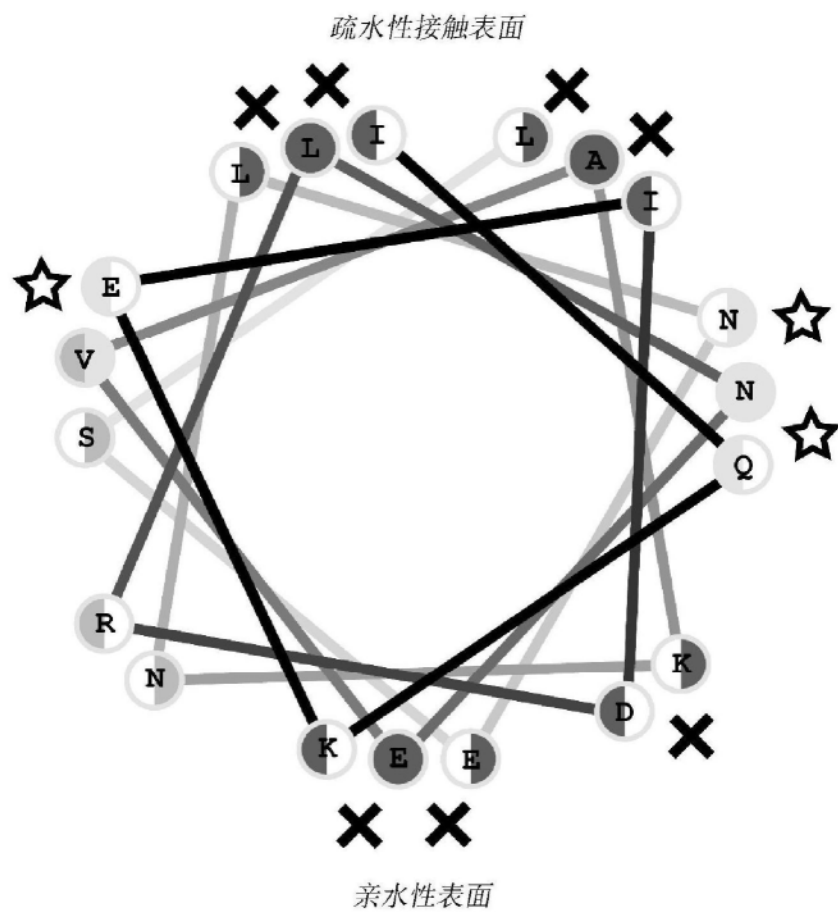


图16C

1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178					
E	L	D	K	Y	F	K	N	H	T	S	P	D	V	D	L	G	D	I	S	G	I	N	A	S	V	V	N					
																HR1 HR1 U/B U/B HR1 U/B HR1 HR1 U/B HR1 U/B																
																U/B HR1 U/B U/B HR1 U/B HR1 U/B																
1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197														
I	Q	K	E	I	D	R	L	N	E	V	A	K	N	L	N	E	S	L														
PHB	X	N/S	X	PHB	N/S	X	PHB	X	N/S	X	PHB	N/S	X	PHB	X	N/S	X	PHB														
1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230
I	D	L	Q	E	L	G	K	Y	E	Q	Y	I	K	W	P	W	Y	I	W	L	G	F	I	A	G	L	I	A	I	V	M	V
HR1 U/B HR1 U/B U/B HR1 U/B U/B HR1 U/B U/B U/B																																

N/S = 核心HR2螺旋上重要的极性/带电荷残基; 装订在此位置中不耐受

Sequence	ΔmP (SARS-CoV-2 5-HB, 4 μM)
SEQ ID NO 51 装订N,T	~55
SEQ ID NO 52 装订O,T	~95
SEQ ID NO 10	~20

[SARS-CoV-2 5-HB], M	SEQ ID NO 51 (mP)	SEQ ID NO 52 (mP)	SEQ ID NO 10 (mP)
10 ⁻⁸	~25	~25	~25
10 ⁻⁷	~28	~32	~28
10 ⁻⁶	~48	~70	~38
10 ⁻⁵	~78	~115	~48

Legend:

- SEQ ID NO 51: ~~I~~XKEI~~X~~RLNEVAK~~X~~LNEXL (装订N,T)
- SEQ ID NO 52: IQ~~X~~EID~~X~~LNVEAK~~X~~LNEXL (装订O,T)
- SEQ ID NO 10: IQKEIDRLNEVAKNLNESL

256

- ◆ ISGINASVVNI**X**KEI**X**RLNEVA**X**NLN**X**SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 156) (装订N,S)
- ISGINASVVNIQ**X**EID**X**LNEVA**X**NLN**X**SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 158) (装订O,S)
- ◆ ISGINASVVNI**X**KEI**X**RLNEVA**X**LNE**X**LIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 160) (装订N,T)
- ISGINASVVNIQ**X**EID**X**LNEVA**X**LNE**X**LIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 162) (装订O,T)
- ▲ SLDQINVTFDL**X**YEB**X**KLEEA**X**IK**X**LEE**X**YIDLKE (SEQ ID NO 179) (装订N,T)
- ▼ SLDQINVTFDL**X**EBK**X**KLEEA**X**IK**X**LEE**X**YIDLKE (SEQ ID NO 180) (装订O,T)

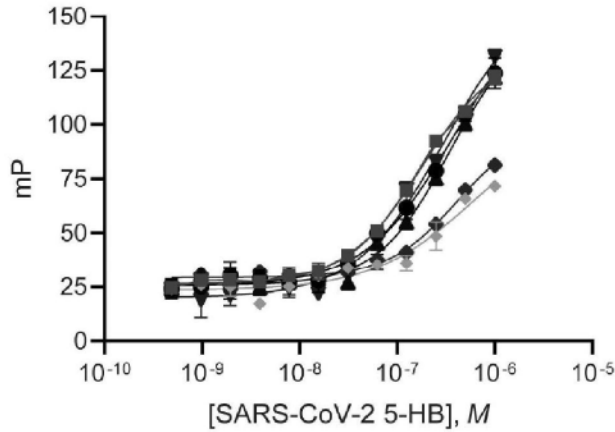


图18

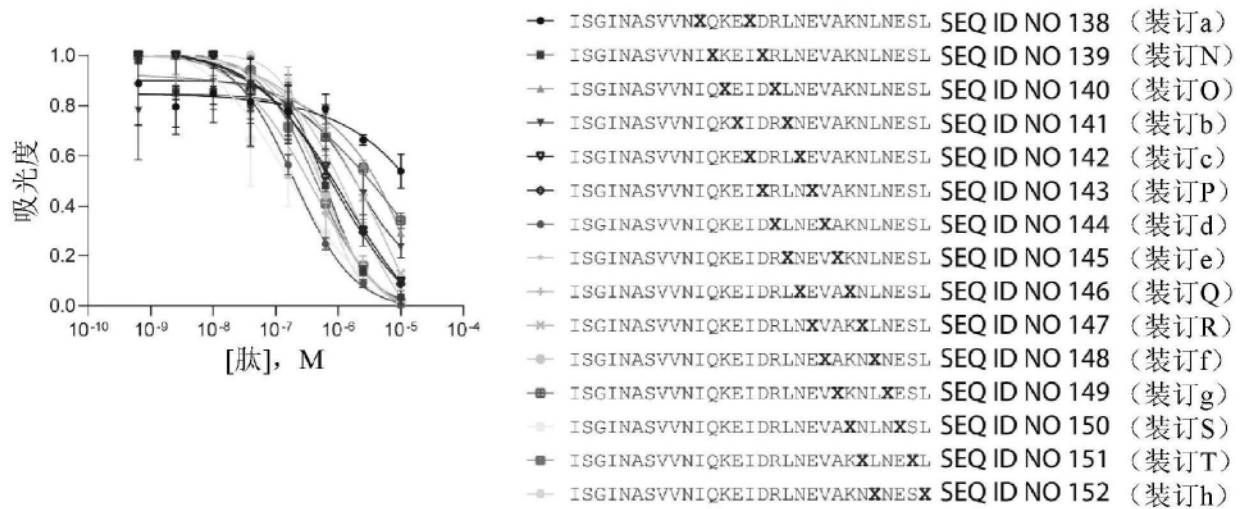


图19A

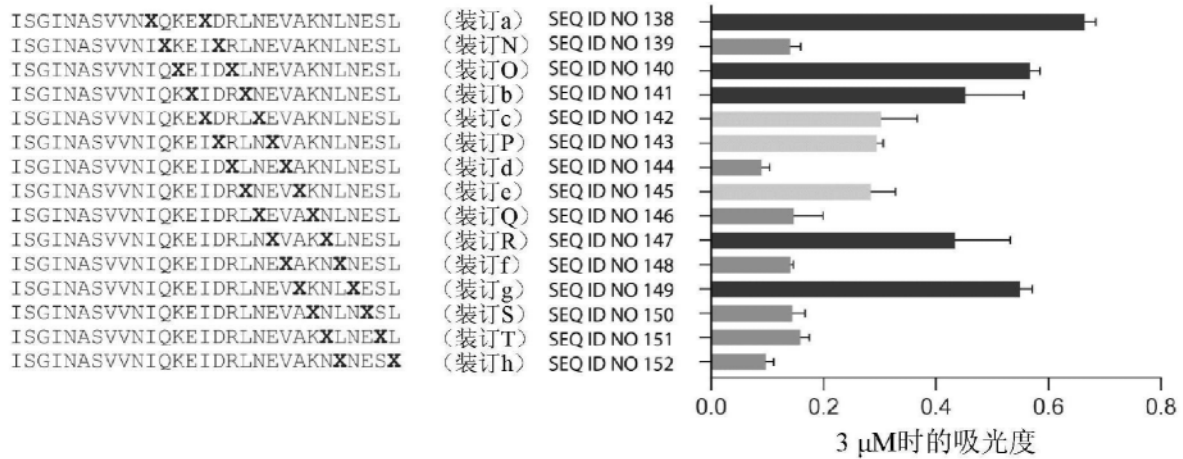


图19B

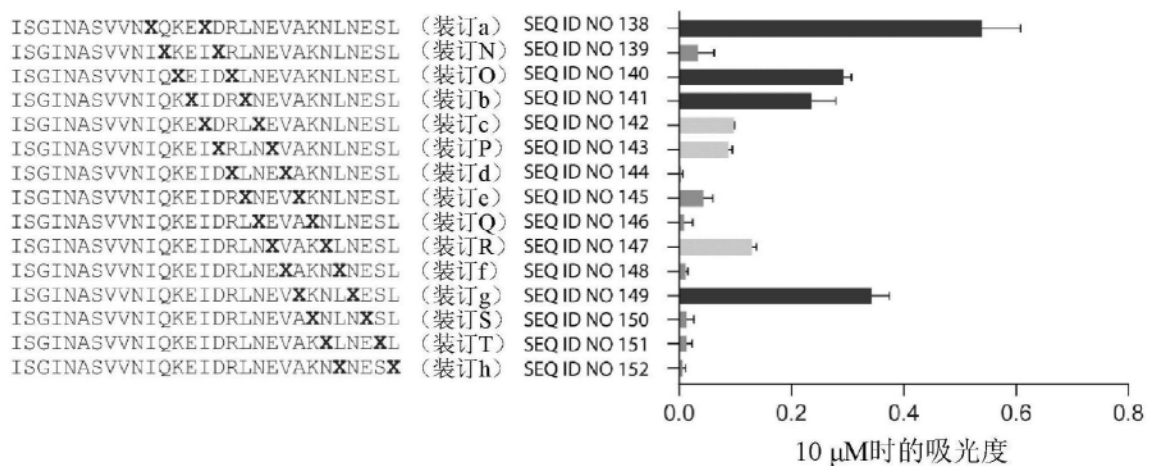


图19C

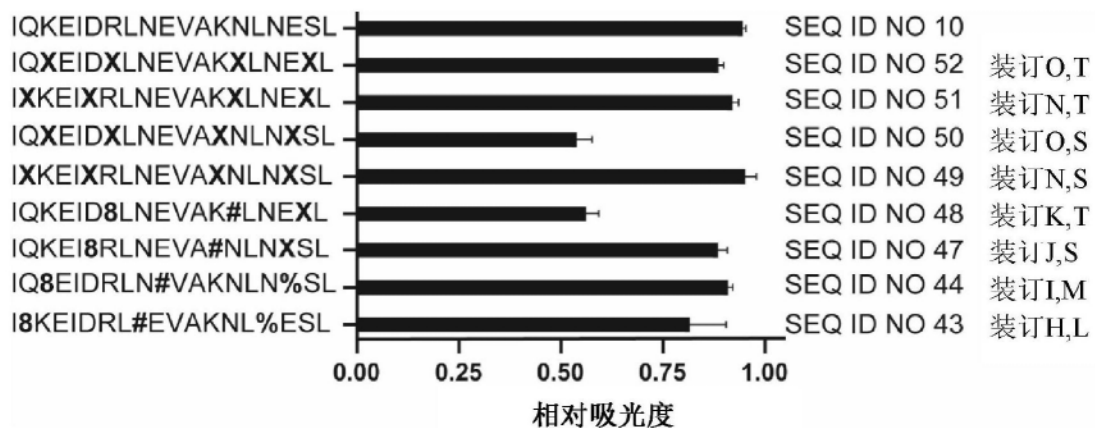


图20

- ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 9)
- ISGINASVVNI8KEIDRL#EVAKNL#ESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 153) (装订H,L)
- ▲— ISGINASVVNIQ8EIDRLN#VAKXLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 154) (装订I,R)
- ▼— ISGINASVVNI8KEIXRLNEVAXNLN8SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 156) (装订N,S)
- ◆— ISGINASVVNIQ8EIDXLNEVAXNLN8SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 158) (装订O,S)
- ⊙— ISGINASVVNI8KEIXRLNEVAKXLNE8SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 160) (装订N,T)
- ⊠— ISGINASVVNIQ8EIDXLNEVAKXLNE8SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 162) (装订O,T)

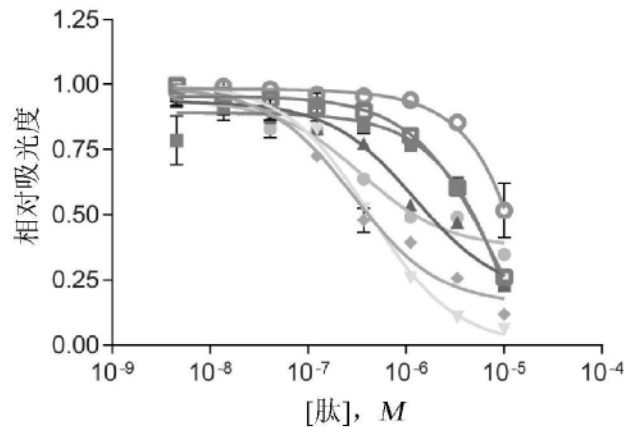


图21

- SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAIKKLEESYIDLKEL (SEQ ID NO 110)
- SLDQINVTFLDL8YEBKKL#EAIKKL8ESYIDLKE (SEQ ID NO 175) (装订H,L)
- ▲— SLDQINVTFLDLE8EBKKLE#AIKKLE8SYIDLKE (SEQ ID NO 176) (装订I,M)
- ▼— SLDQINVTFLDL8YEB8KLEEAIAIKKLE8SYIDLKE (SEQ ID NO 177) (装订N,S)
- ◆— SLDQINVTFLDLE8YEB8KLEEAIAIKKLE8SYIDLKE (SEQ ID NO 178) (装订O,S)
- ⊙— SLDQINVTFLDL8YEB8KLEEAIAIKLE8SYIDLKE (SEQ ID NO 179) (装订N,T)
- ⊠— SLDQINVTFLDLE8YEB8KLEEAIAIKLE8SYIDLKE (SEQ ID NO 180) (装订O,T)

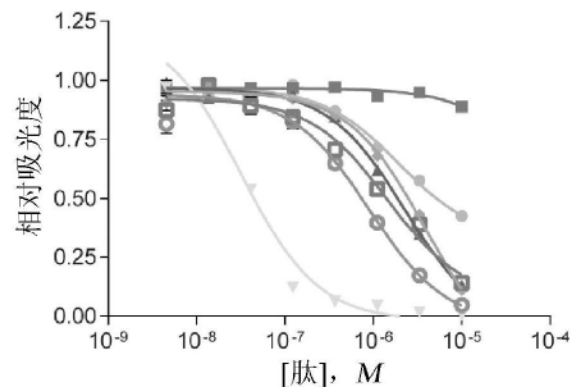


图22

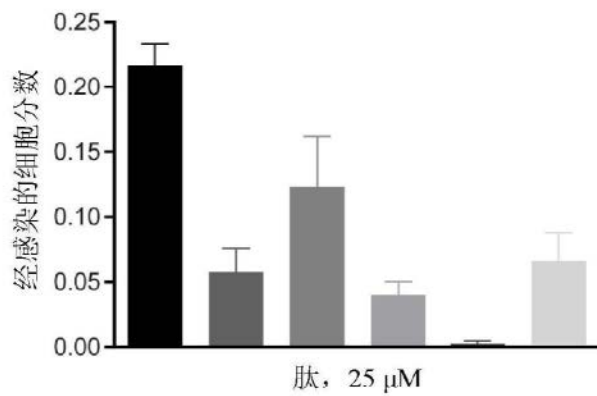


图23

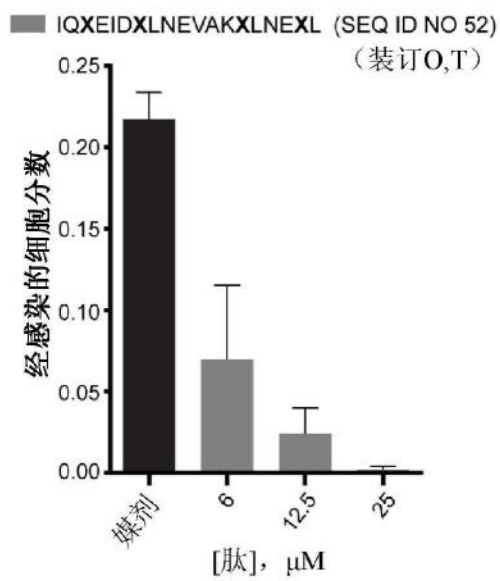


图24

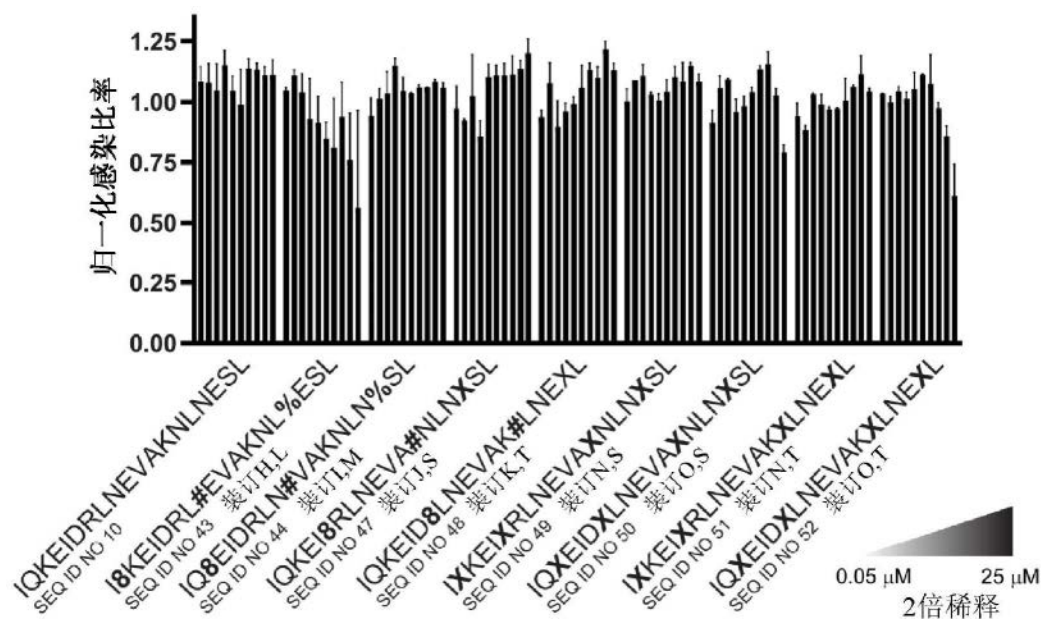


图25

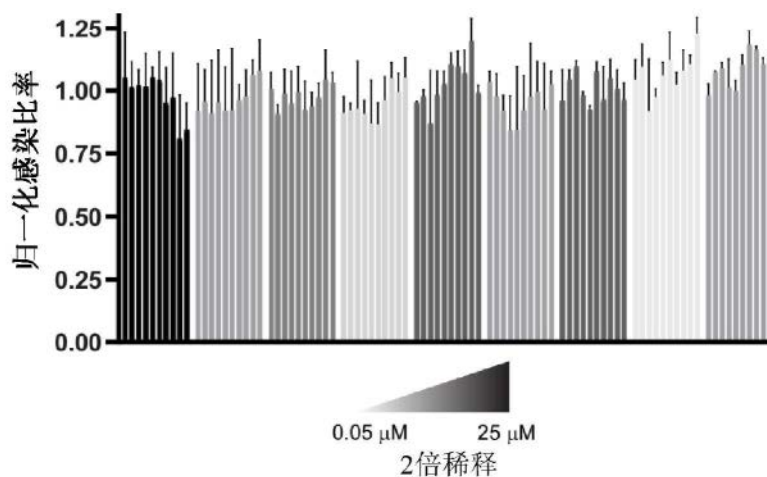


图26

- ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 9)
- ISGINASVVNI**X**KEI**X**RLNEV**X**NLN**X**SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 156) (装订N,S)
- ISGINASVVNIQ**X**EID**X**LNEV**X**NLN**X**SLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 158) (装订O,S)
- ISGINASVVNI**X**KEI**X**RLNEVAK**X**LNE**X**LIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 160) (装订N,T)
- ISGINASVVNIQ**X**EID**X**LNEVAK**X**LNE**X**LIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 162) (装订O,T)
- ISGINASVVNIQ**8**EIDRLN**#**VAK**X**LNESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 154) (装订I,R)
- ISGINASVVNI**8**KEIDRL**#**EVAKNL**%**ESLIDLQELGKYEQYI (SEQ ID NO 153) (装订H,L)

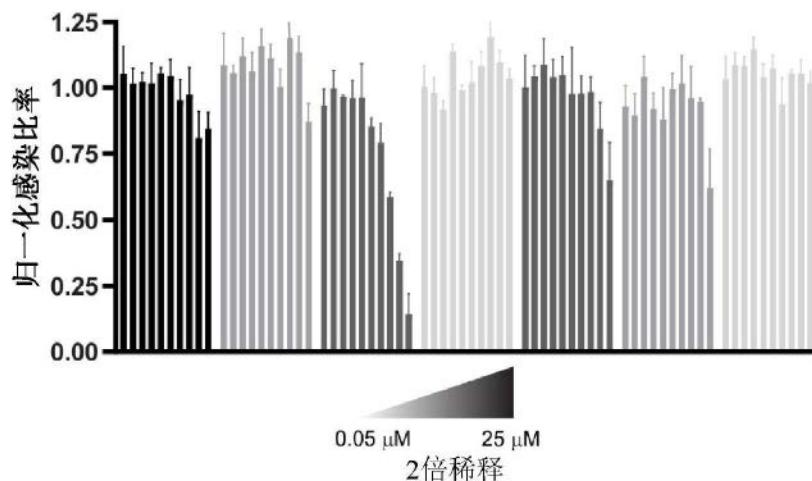


图27

- SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIAKKLEESYIDLKEL (SEQ ID NO 110)
- SLDQINVTFLDL**8**YEBKKL**#**EAIKKL**%**ESYIDLKE (SEQ ID NO 175) (装订H,L)
- SLDQINVTFLDLE**8**EBKKLE**#**AIKKL**%**SYIDLKE (SEQ ID NO 176) (装订I,M)
- SLDQINVTFLDL**X**YEB**X**KLEEA**X**KLE**X**SYIDLKE (SEQ ID NO 177) (装订N,S)
- SLDQINVTFLDLE**X**EBK**X**LEEA**X**KLE**X**SYIDLKE (SEQ ID NO 178) (装订O,S)
- SLDQINVTFLDL**X**YEB**X**KLEEA**X**KLE**X**SYIDLKE (SEQ ID NO 179) (装订N,T)
- SLDQINVTFLDLE**X**EBK**X**KLEEA**X**KLE**X**SYIDLKE (SEQ ID NO 180) (装订O,T)

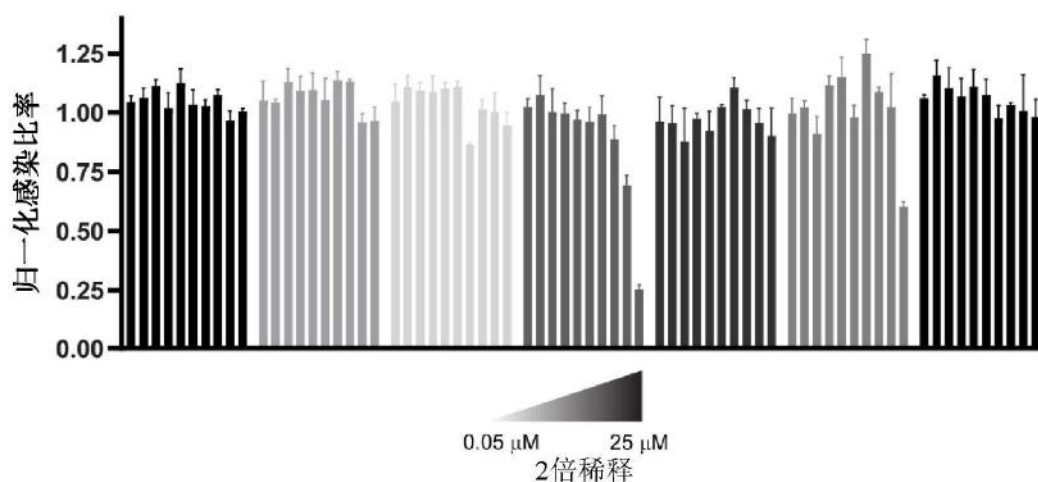


图28

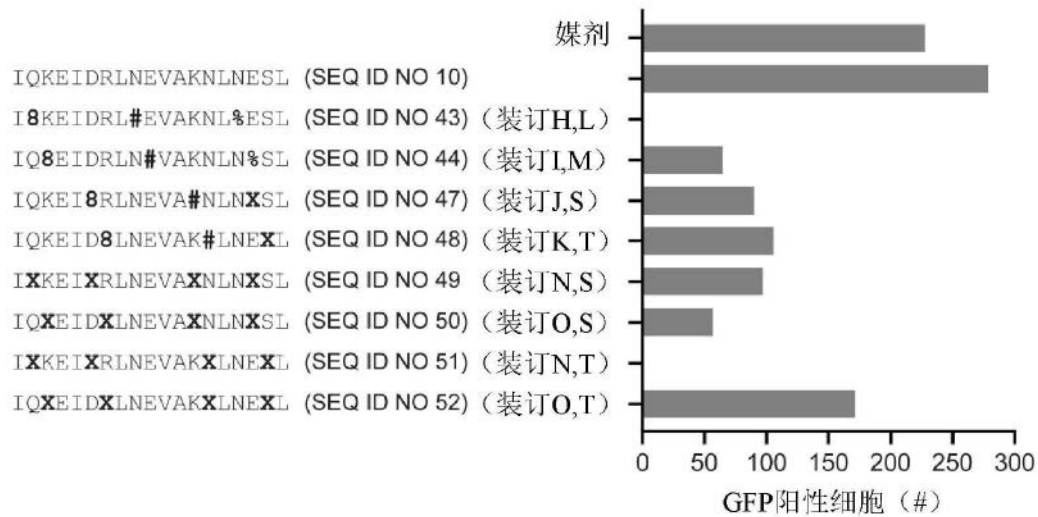


图29



图30



图31

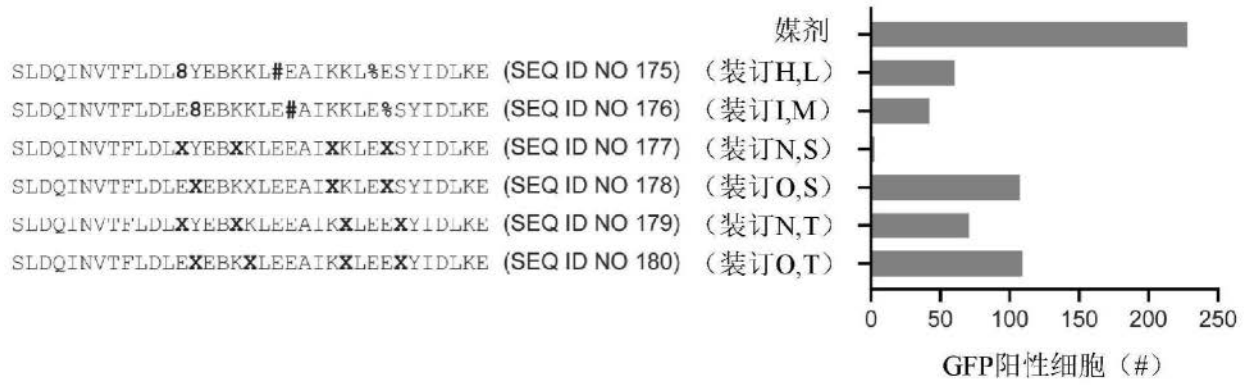


图32