



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110475565 A

(43)申请公布日 2019.11.19

(21)申请号 201880014833.X

(22)申请日 2018.03.16

(30)优先权数据

62/472,485 2017.03.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/023006 2018.03.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/170480 EN 2018.09.20

(71)申请人 光明之火生物科学公司

地址 美国华盛顿州

(72)发明人 J·E·诺瓦克 N·W·奈林

D·M·米勒 S·普利司内尔

C·约士海姆 M·斯陶德

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 陶家蓉 杨昀

(51)Int.Cl.

A61K 38/16(2006.01)

A61K 38/17(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

C07K 14/78(2006.01)

C07K 16/18(2006.01)

C07K 16/46(2006.01)

C07K 16/24(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

C12Q 1/37(2006.01)

权利要求书10页 说明书114页  
序列表234页 附图14页

(54)发明名称

软骨归巢肽缀合物及其使用方法

(57)摘要

披露了归巢、靶向、迁移、导向、保留、或积聚和/或结合到受试者的软骨或肾的肽。还披露了药物组合物和肽或包含此类肽的肽-活性剂复合物的用途。可配制此类组合物用于将活性剂靶向递送至软骨中的靶区、组织、结构或细胞。本披露的靶向组合物可将肽或肽-活性剂复合物递送至由所述肽靶向的靶区、组织、结构或细胞。



1. 一种肽活性剂缀合物,其包含:

a) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨,和

选自从表3或表5选择的活性剂类的活性剂;

b) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的肾,和

选自从表4或表5选择的活性剂类的活性剂;

c) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨或肾,和

选自表3、表4或表5的活性剂;

d) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨,和

选自表3或表5的活性剂;

e) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的肾,和

选自从表4或表5选择的活性剂类的活性剂;

f) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨或肾,和

选自从表3、表4或表5选择的活性剂类的活性剂;

g) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨,和

选自表3、表5或表6的活性剂;

h) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的肾,和

选自表4、表5或表6的活性剂;

i) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨或肾,和

选自表3、表4、表5或表6的活性剂;

j) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向

到所述受试者的软骨,和

选自表3、表5或表6的活性剂;

k) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的肾,和

选自表4、表5或表6的活性剂;或

l) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨或肾,和

选自表3、表4、表5或表6的活性剂。

2. 根据权利要求1所述的肽活性剂缀合物,其中所述肽包含:

a) 与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段;

b) 与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段;

c) 与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段;或

d) 与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的肽活性剂缀合物,其中所述肽包含:

a) SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个的序列或其片段;

b) SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个的序列或其片段;

c) SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个的序列或其片段;或

d) SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个的序列或其片段。

4. 一种肽,其包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:574中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性,或与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4所述的肽,其中所述肽包含:

a) SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:23中的任一个的序列或其片段;

b) SEQ ID NO:275-SEQ ID NO:297中的任一个的序列或其片段;

c) SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:23中的任一个的序列或其片段;或

d) SEQ ID NO:295-SEQ ID NO:297中的任一个的序列或其片段。

6. 根据权利要求1-3或5中任一项所述的肽活性剂缀合物,或根据权利要求4-5中任一项所述的肽,其中所述肽与SEQ ID NO:494-SEQ ID NO:540中的任一个至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、或至少99%相同,或与SEQ ID NO:204-SEQ ID NO:250中的任一个至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、或至少

99%相同。

7. 根据权利要求1-3或5-6中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-6中任一项所述的肽,其中所述肽与以下序列至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%相同:

- a) SEQ ID NO:111;
- b) SEQ ID NO:401;
- c) SEQ ID NO:24;
- d) SEQ ID NO:314;
- e) SEQ ID NO:27;
- f) SEQ ID NO:317;
- g) SEQ ID NO:185;
- h) SEQ ID NO:475;
- i) SEQ ID NO:30;
- j) SEQ ID NO:320;
- k) SEQ ID NO:108;
- l) SEQ ID NO:398;
- m) SEQ ID NO:36;
- n) SEQ ID NO:326;
- o) SEQ ID NO:199;
- p) SEQ ID NO:478;
- q) SEQ ID NO:25;
- r) SEQ ID NO:315;
- s) SEQ ID NO:106;
- t) SEQ ID NO:396;
- u) SEQ ID NO:26;
- v) SEQ ID NO:316;
- w) SEQ ID NO:187;
- x) SEQ ID NO:477;
- y) SEQ ID NO:107;或
- z) SEQ ID NO:397。

8. 根据权利要求1-3或5-7中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-7中任一项所述的肽,其中所述肽与以下序列至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%相同:

- a) SEQ ID NO:550;
- b) SEQ ID NO:551;
- c) SEQ ID NO:552;
- d) SEQ ID NO:553;
- e) SEQ ID NO:554;
- f) SEQ ID NO:555;



g) SEQ ID NO:556;  
h) SEQ ID NO:557;  
i) SEQ ID NO:558;  
j) SEQ ID NO:559;  
k) SEQ ID NO:560;  
l) SEQ ID NO:561;  
m) SEQ ID NO:562;  
n) SEQ ID NO:563;  
o) SEQ ID NO:564;  
p) SEQ ID NO:260;  
q) SEQ ID NO:261;  
r) SEQ ID NO:262;  
s) SEQ ID NO:263;  
t) SEQ ID NO:264;  
u) SEQ ID NO:265;  
v) SEQ ID NO:266;  
w) SEQ ID NO:267;  
x) SEQ ID NO:268;  
y) SEQ ID NO:269;  
z) SEQ ID NO:270;  
aa) SEQ ID NO:271;  
bb) SEQ ID NO:272;  
cc) SEQ ID NO:273;或  
dd) SEQ ID NO:274。

9. 根据权利要求1-3或5-8中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-8中任一项所述的肽,其中所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到软骨、肾、或软骨和肾。

10. 根据权利要求1-3或5-9中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-9中任一项所述的肽,其中所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到肾的近端小管。

11. 根据权利要求1-3或5-10中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-10中任一项所述的肽,其中所述抗体共价缀合至所述活性剂。

12. 根据权利要求1-3或5-11中任一项所述的肽活性剂缀合物,其中所述肽活性剂缀合物归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向到所述受试者的软骨或肾。

13. 根据权利要求1-3或5-12中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-12中任一项所述的肽,其中所述肽包含4个或更多个半胱氨酸残基。

14. 根据权利要求1-3或5-13中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-13中任一项所述的肽,其中所述肽包含在半胱氨酸残基之间形成的三个或更多个二硫桥,其中这些二硫桥中的一个通过由其他两个二硫桥形成的环。

15. 根据权利要求1-3或5-14中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-14中

任一项所述的肽,其中所述肽包含在半胱氨酸残基之间形成的多个二硫桥。

16. 根据权利要求1-3或5-15中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-15中任一项所述的肽,其中所述肽包含通过二硫化物结的二硫化物。

17. 根据权利要求1-3或5-16中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-16中任一项所述的肽,其中所述肽的至少一个氨基酸残基为L构型,或其中所述肽的至少一个氨基酸残基为D构型。

18. 根据权利要求1-3或5-17中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-17中任一项所述的肽,其中所述序列包含至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、至少46个、至少47个、至少48个、至少49个、至少50个、至少51个、至少52个、至少53个、至少54个、至少55个、至少56个、至少57个、至少58个残基、至少59个、至少60个、至少61个、至少62个、至少63个、至少64个、至少65个、至少66个、至少67个、至少68个、至少69个、至少70个、至少71个、至少72个、至少73个、至少74个、至少75个、至少76个、至少77个、至少78个、至少79个、至少80个、或至少81个残基。

19. 根据权利要求1-3或5-18中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-18中任一项所述的肽,其中任何一个或多个K残基被R残基替换或其中任何一个或多个R残基被K残基替换。

20. 根据权利要求1-3或5-19中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-19中任一项所述的肽,其中任何一个或多个M残基被I、L、或V残基中的任一个替换。

21. 根据权利要求1-3或5-20中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-20中任一项所述的肽,其中任何一个或多个L残基被V、I、或M残基中的任一个替换。

22. 根据权利要求1-3或5-21中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-21中任一项所述的肽,其中任何一个或多个I残基被M、L、或V残基中的任一个替换。

23. 根据权利要求1-3或5-22中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-22中任一项所述的肽,其中任何一个或多个V残基被M、I、或L残基中的任一个替换。

24. 根据权利要求1-3或5-23中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-23中任一项所述的肽,其中任何一个或多个G残基被A残基替换或其中任何一个或多个A残基被G残基替换。

25. 根据权利要求1-3或5-24中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-24中任一项所述的肽,其中任何一个或多个S残基被T残基替换或其中任何一个或多个T残基被S残基替换。

26. 根据权利要求1-3或5-25中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-25中任一项所述的肽,其中任何一个或多个Q残基被N残基替换或其中任何一个或多个N残基被Q残基替换。

27. 根据权利要求1-3或5-26中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-26中任一项所述的肽,其中任何一个或多个D残基被E残基替换或其中任何一个或多个E残基被D残基替换。

28. 根据权利要求1-3或5-27中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-27中任一项所述的肽, 其中所述肽具有包含酸性区和碱性区的电荷分布。

29. 根据权利要求28所述的肽, 其中所述酸性区是小块。

30. 根据权利要求28所述的肽, 其中所述碱性区是片。

31. 根据权利要求1-3或5-30中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-30中任一项所述的肽, 其中所述肽包含5-12个碱性残基。

32. 根据权利要求1-3或5-31中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-31中任一项所述的肽, 其中所述肽包含0-5个酸性残基。

33. 根据权利要求1-3或5-32中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-32中任一项所述的肽, 其中所述肽包含6个或更多个碱性残基和2个或更少个酸性残基。

34. 根据权利要求1-3或5-33中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-33中任一项所述的肽, 其中所述肽包含含有至少2个半胱氨酸残基和至少2个带正电荷的氨基酸残基的4-19个氨基酸残基片段。

35. 根据权利要求1-3或5-34中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-34中任一项所述的肽, 其中所述肽包含含有至少2个半胱氨酸残基、不超过2个碱性残基和至少2个带正电荷的氨基酸残基的20-70个氨基酸残基片段。

36. 根据权利要求1-3或5-35中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-35中任一项所述的肽, 其中所述肽包含至少3个带正电荷的氨基酸残基。

37. 根据权利要求34-36中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求34-36中任一项所述的肽, 其中所述带正电荷的氨基酸残基选自K、R、或其组合。

38. 根据权利要求1-3或5-37中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-37中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于2的电荷。

39. 根据权利要求1-3或5-38中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-38中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于3.5的电荷。

40. 根据权利要求1-3或5-39中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-39中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于4.5的电荷。

41. 根据权利要求1-3或5-40中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-40中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于5.5的电荷。

42. 根据权利要求1-3或5-41中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-41中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于6.5的电荷。

43. 根据权利要求1-3或5-42中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-42中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于7.5的电荷。

44. 根据权利要求1-3或5-43中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-43中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于8.5的电荷。

45. 根据权利要求1-3或5-44中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-44中任一项所述的肽, 其中所述肽在生理pH下具有大于9.5的电荷。

46. 根据权利要求1-3或5-45中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-45中任一项所述的肽, 其中所述肽选自钾通道激动剂、钾通道拮抗剂、部分钾通道、钠通道激动剂、钠通道拮抗剂、钙通道激动剂、钙通道拮抗剂、hadrucalcin、theraphotoxin、虎纹捕鸟

蛛毒素、短肽蝎毒素、cobatoxin、或凝集素。

47. 根据权利要求46所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求46所述的肽, 其中所述凝集素是SHL-Ib2。

48. 根据权利要求1-3或5-47中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-47中任一项所述的肽, 其中所述肽与至少一个其他肽以多聚体结构排列。

49. 根据权利要求1-3或5-48中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-48中任一项所述的肽, 其中所述肽的至少一个残基包含化学修饰。

50. 根据权利要求49所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求49所述的肽, 其中所述化学修饰阻断所述肽的N-末端。

51. 根据权利要求49所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求49所述的肽, 其中所述化学修饰是甲基化、乙酰化、或酰化。

52. 根据权利要求49所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求49所述的肽, 其中所述化学修饰是:

一个或多个赖氨酸残基或其类似物的甲基化;

所述N-末端的甲基化; 或

一个或多个赖氨酸残基或其类似物的甲基化和所述N-末端的甲基化。

53. 根据权利要求1-3或5-52中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-52中任一项所述的肽, 其中所述肽连接至酰基加合物。

54. 根据权利要求1-3或5-53中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-53中任一项所述的肽, 其中所述肽连接至活性剂。

55. 根据权利要求54所述的肽活性剂缀合物, 其中所述活性剂在所述肽的N-末端或C-末端与所述肽融合。

56. 根据权利要求55所述的肽活性剂缀合物, 其中所述活性剂是另一个肽。

57. 根据权利要求56所述的肽活性剂缀合物, 其中所述活性剂是抗体。

58. 根据权利要求56所述的肽活性剂缀合物, 其中所述活性剂是Fc结构域、Fab结构域、scFv、或Fv片段。

59. 根据权利要求55-58中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述肽与包含连续序列的Fc结构域融合。

60. 根据权利要求1-3或5-59中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-59中任一项所述的肽, 其中1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个活性剂连接至所述肽。

61. 根据权利要求1-3或5-60中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述肽在所述肽的N-末端处、内部赖氨酸残基的 $\epsilon$ 胺处、天冬氨酸或谷氨酸残基的羧酸处、或C-末端处通过接头连接至所述活性剂。

62. 根据权利要求1-3或5-61中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述肽经由可切割的接头连接至所述活性剂。

63. 根据权利要求1-3或5-62中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-62中任一项所述的肽, 其进一步包含非天然氨基酸, 其中所述非天然氨基酸是对另一个氨基酸的插入、附加或取代。

64. 根据权利要求63所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求63所述的肽, 其中所述肽

通过接头在所述非天然氨基酸处连接至所述活性剂。

65. 根据权利要求1-3或5-64中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述接头包含酰胺键、酯键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、腈键、肟键、二硫键、硫酯键、硫醚键、三唑、碳-碳键、或碳-氮键。

66. 根据权利要求62所述的肽活性剂缀合物, 其中所述可切割的接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶、或 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的切割位点。

67. 根据权利要求61-66中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述接头是水解不稳定接头。

68. 根据权利要求61-67中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述接头是pH敏感性的、可还原的、谷胱甘肽敏感性的或蛋白酶可切割的。

69. 根据权利要求1-3或5-68中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述肽经由稳定的接头连接至所述活性剂。

70. 根据权利要求1-3或5-69中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-69中任一项所述的肽, 其中所述肽具有约9的等电点。

71. 根据权利要求1-3或5-70中任一项所述的肽活性剂缀合物或根据权利要求4-70中任一项所述的肽, 其中所述肽连接至可检测剂。

72. 根据权利要求71所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述可检测剂在所述肽的N-末端或C-末端与所述肽融合。

73. 根据权利要求71-72中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个可检测剂连接至所述肽。

74. 根据权利要求71-73中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述肽经由可切割的接头连接至所述可检测剂。

75. 根据权利要求71-74中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述肽在所述肽的N-末端处、内部赖氨酸残基的 $\epsilon$ 胺处、或C-末端处通过接头连接至所述可检测剂。

76. 根据权利要求71-75中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其进一步包含非天然氨基酸, 其中所述非天然氨基酸是对另一个氨基酸的插入、附加或取代。

77. 根据权利要求76所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述肽通过接头在所述非天然氨基酸处连接至所述可检测剂。

78. 根据权利要求71-77中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述接头包含酰胺键、酯键、氨基甲酸酯键、腈键、肟键、或碳-氮键。

79. 根据权利要求74所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述可切割的接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶、或 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的切割位点。

80. 根据权利要求71-74中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述肽经由稳定的接头连接至所述可检测剂。

81. 根据权利要求71-80中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述可检测剂是荧光团、近红外染料、造影剂、纳米颗粒、含金属的纳米颗粒、金属螯合物、X射线造影剂、PET剂、放射性同位素、或放射性核素螯合剂。

82. 根据权利要求71-81中任一项所述的肽活性剂缀合物或肽, 其中所述可检测剂是荧光染料。

83. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-3或5-82中任一项所述的肽活性剂缀合物或其盐,或根据权利要求4-82中任一项所述的肽或其盐,和药学上可接受的载体。

84. 根据权利要求83所述的药物组合物,其中配制所述药物组合物用于给予受试者。

85. 根据权利要求83-84中任一项所述的药物组合物,其中配制所述药物组合物用于吸入、鼻内给予、口服给予、局部给予、肠胃外给予、静脉内给予、皮下给予、关节内给予、肌肉内给予、腹膜内给予、皮肤给予、经皮给予、或其组合。

86. 一种治疗有需要的受试者中的病症的方法,所述方法包括给予所述受试者根据权利要求1-3或5-82中任一项所述的肽活性剂缀合物、根据权利要求4-82中任一项所述的肽、或根据权利要求83-85中任一项所述的药物组合物。

87. 根据权利要求86所述的方法,其中所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物是通过吸入、鼻内、口服、局部、肠胃外、静脉内、皮下、关节内、肌肉内、腹膜内、皮肤、经皮、或其组合给予。

88. 根据权利要求86-87中任一项所述的方法,其中所述肽活性剂缀合物或所述肽在给予后归巢、靶向、或迁移至所述受试者的软骨。

89. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症与软骨相关。

90. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症与关节相关。

91. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是炎症、癌、退化、生长紊乱、遗传的、撕裂、感染、疾病、或损伤。

92. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是软骨营养障碍。

93. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是创伤性破裂或脱离。

94. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是肋软骨炎。

95. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是疝出。

96. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是多软骨炎。

97. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是脊索瘤。

98. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是一种类型的关节炎。

99. 根据权利要求98所述的方法,其中所述类型的关节炎是类风湿性关节炎。

100. 根据权利要求198所述的方法,其中所述类型的关节炎是骨关节炎。

101. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是软骨发育不全。

102. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是良性软骨瘤、或恶性软骨肉瘤。

103. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述病症是滑囊炎、肌腱炎、痛风、假性痛风、关节病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、或感染。

104. 根据权利要求91所述的方法,其中给予所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物以治疗损伤、以修复由损伤损害的组织、或以治疗由损伤引起的疼痛。

105. 根据权利要求91所述的方法,其中给予所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物以治疗撕裂或以修复由撕裂损害的组织。

106. 根据权利要求86-87中任一项所述的方法,其中所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物在给予后归巢、靶向、或迁移至所述受试者的肾。

107. 根据权利要求86-87或106中任一项所述的方法,其中所述病症与肾相关。

108. 根据权利要求107所述的方法, 其中所述病症是狼疮肾炎、急性肾损伤 (AKI)、慢性肾疾病 (CKD)、高血压性肾损害、糖尿病性肾病、或肾纤维化。

109. 一种对受试者的器官或身体区成像的方法, 所述方法包括:

给予所述受试者根据权利要求1-3或5-82中任一项所述的肽活性剂缀合物、根据权利要求4-82中任一项所述的肽、或根据权利要求83-85中任一项所述的药物组合物; 以及对所述受试者成像。

110. 根据权利要求109所述的方法, 其中进一步包括检测癌或患病区、组织、结构或细胞。

111. 根据权利要求109-110中任一项所述的方法, 其进一步包括对所述受试者进行外科手术。

112. 根据权利要求109-111中任一项所述的方法, 其进一步包括治疗所述癌。

113. 根据权利要求109-111中任一项所述的方法, 其中所述外科手术包括移除所述受试者的所述癌或所述患病区、组织、结构或细胞。

114. 根据权利要求111所述的方法, 其进一步包括在外科手术移除后对所述受试者的所述癌或患病区、组织、结构或细胞成像。

115. 根据权利要求1-3或5-82中任一项所述的肽活性剂缀合物, 其中所述肽活性剂缀合物表达为融合蛋白。

## 软骨归巢肽缀合物及其使用方法

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2017年3月16日提交的美国临时专利申请号62/472,485的权益,其全部披露内容通过引用并入本文。

### 序列表

[0002] 本申请含有一份已经以ASCII格式电子递交的序列表并且将该序列表通过引用以其全文特此结合。创建于2018年3月15日的所述ASCII副本被命名为45639-711\_601\_SL.txt,并且大小是302,571字节。

### 背景技术

[0003] 软骨包含软骨细胞,软骨细胞是一种产生胞外基质成分的特化的细胞类型,主要包括胶原蛋白、蛋白多糖(例如聚集蛋白聚糖)和弹性纤维。胞外基质蛋白为身体富含软骨的部分(如关节、耳、鼻和气管)提供支持、缓冲和耐久性。软骨是体内不含有血管的少数组织之一,被认为是无血管组织。与身体中依赖于血流和扩散相结合的许多细胞不同,软骨细胞依赖于扩散。因为它没有直接的血液供应,与其他结缔组织相比,软骨生长和修复要慢得多。因此,软骨障碍特别难以治疗。

### 发明内容

[0004] 本披露涉及用于治疗软骨障碍的组合物和方法。本文描述了在受试者中给予后归巢、迁移、积聚、结合、保留、或导向和/或结合在软骨中的肽。在一些实施例中,本披露的归巢肽用于递送检测剂以成像和/或诊断软骨、损伤或疾病。在一些实施例中,描述了用于治疗肾障碍的组合物和方法。在其他的实施例中,本披露的归巢肽用于治疗或将活性剂递送至其区域、组织、结构或细胞。

[0005] 在一些方面,肽活性剂缀合物包含:a)肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨,和选自从表3或表5选择的活性剂类的活性剂;b)肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的肾,和选自从表4或表5选择的活性剂类的活性剂;c)肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨或肾,和选自表3、表4、或表5的活性剂;d)肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨,和选自表3或表5的活性剂;e)肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的肾,和选自从表4或表5选择的活性剂类的活性剂;f)肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个



具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨或肾,和选自表3、表4、或表5选择的活性剂类的活性剂;g) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨,和选自表3、表5、或表6的活性剂;h) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的肾,和选自表4、表5、或表6的活性剂;i) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨或肾,和选自表3、表4、表5、或表6的活性剂;j) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨,和选自表3、表5、或表6的活性剂;k) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的肾,和选自表4、表5、或表6的活性剂;或l) 肽,其中所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%序列同一性的序列,并且当给予受试者后,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨或肾,和选自表3、表4、表5、或表6的活性剂。在一些实施例中,所述多肽包含:a) 与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段;b) 与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段;c) 与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段;或d) 与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列或其片段。在一些实施例中,所述多肽包含:a) SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个的序列或其片段;b) SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个的序列或其片段;c) SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个的序列或其片段;或d) SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个的序列或其片段。

[0006] 在一些方面,肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:574中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性,或与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列。

[0007] 在一些实施例中,所述多肽包含:a) SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:23中的任一个的序列或其片段;b) SEQ ID NO:275-SEQ ID NO:297中的任一个的序列或其片段;c) SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:23中的任一个的序列或其片段;或d) SEQ ID NO:295-SEQ ID NO:297中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽与SEQ ID NO:494-SEQ ID NO:540中的任一个至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、或至少99%相同,或与SEQ ID NO:204-SEQ ID NO:250中的任一个至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、

至少98%、或至少99%相同。在一些实施例中,所述肽与以下序列至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%相同:a) SEQ ID NO:111;b) SEQ ID NO:401;c) SEQ ID NO:24;d) SEQ ID NO:314;e) SEQ ID NO:27;f) SEQ ID NO:317;g) SEQ ID NO:185;h) SEQ ID NO:475;i) SEQ ID NO:30;j) SEQ ID NO:320;k) SEQ ID NO:108;l) SEQ ID NO:398;m) SEQ ID NO:36;n) SEQ ID NO:326;o) SEQ ID NO:199;p) SEQ ID NO:478;q) SEQ ID NO:25;r) SEQ ID NO:315;s) SEQ ID NO:106;t) SEQ ID NO:396;u) SEQ ID NO:26;v) SEQ ID NO:316;w) SEQ ID NO:187;x) SEQ ID NO:477;y) SEQ ID NO:107;或z) SEQ ID NO:397。在一些实施例中,所述肽与以下序列至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%相同:a) SEQ ID NO:550;b) SEQ ID NO:551;c) SEQ ID NO:552;d) SEQ ID NO:553;e) SEQ ID NO:554;f) SEQ ID NO:555;g) SEQ ID NO:556;h) SEQ ID NO:557;i) SEQ ID NO:558;j) SEQ ID NO:559;k) SEQ ID NO:560;l) SEQ ID NO:561;m) SEQ ID NO:562;n) SEQ ID NO:563;o) SEQ ID NO:564;p) SEQ ID NO:260;q) SEQ ID NO:261;r) SEQ ID NO:262;s) SEQ ID NO:263;t) SEQ ID NO:264;u) SEQ ID NO:265;v) SEQ ID NO:266;w) SEQ ID NO:267;x) SEQ ID NO:268;y) SEQ ID NO:269;z) SEQ ID NO:270;aa) SEQ ID NO:271;bb) SEQ ID NO:272;cc) SEQ ID NO:273;或dd) SEQ ID NO:274。在一些实施例中,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向软骨、肾、或软骨和肾。在一些实施例中,所述肽归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向肾的近端小管。在一些实施例中,所述抗体共价缀合至所述活性剂。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物归巢、靶向、迁移、积聚、结合、保留、或导向受试者的软骨或肾。

[0008] 在一些实施例中,所述肽包含4个或更多个半胱氨酸残基。在一些实施例中,所述肽包含在半胱氨酸残基之间形成的三个或更多个二硫桥,其中这些二硫桥中的一个通过由其他两个二硫桥形成的环。在一些实施例中,所述肽包含在半胱氨酸残基之间形成的多个二硫桥。在一些实施例中,所述肽包含通过二硫化物结的二硫化物。在一些实施例中,所述肽的至少一个氨基酸残基为L构型,或其中所述肽的至少一个氨基酸残基为D构型。

[0009] 在一些实施例中,所述序列包含至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、至少46个、至少47个、至少48个、至少49个、至少50个、至少51个、至少52个、至少53个、至少54个、至少55个、至少56个、至少57个、至少58个残基、至少59个、至少60个、至少61个、至少62个、至少63个、至少64个、至少65个、至少66个、至少67个、至少68个、至少69个、至少70个、至少71个、至少72个、至少73个、至少74个、至少75个、至少76个、至少77个、至少78个、至少79个、至少80个、或至少81个残基。

[0010] 在一些实施例中,任何一个或多个K残基被R残基替换或其中任何一个或多个R残基被K残基替换。在一些实施例中,任何一个或多个M残基被I、L、或V残基中的任一个替换。在一些实施例中,任何一个或多个L残基被V、I、或M残基中的任一个替换。在一些实施例中,任何一个或多个I残基被M、L、或V残基中的任一个替换。在一些实施例中,任何一个或多个V残基被M、I、或L残基中的任一个替换。在一些实施例中,任何一个或多个G残基被A残基替换或其中任何一个或多个A残基被G残基替换。在一些实施例中,任何一个或多个S残基被T残

基替换或其中任何一个或多个T残基被S残基替换。在一些实施例中,任何一个或多个Q残基被N残基替换或其中任何一个或多个N残基被Q残基替换。在一些实施例中,任何一个或多个D残基被E残基替换或其中任何一个或多个E残基被D残基替换。

[0011] 在一些实施例中,所述肽具有包含酸性区和碱性区的电荷分布。在一些实施例中,所述酸性区是小块(nub)。在一些实施例中,所述碱性区是片(patch)。在一些实施例中,所述肽包含5-12个碱性残基。在一些实施例中,所述肽包含0-5个酸性残基。在一些实施例中,所述肽包含6个或更多个碱性残基和2个或更少个酸性残基。在一些实施例中,所述肽包含含有至少2个半胱氨酸残基和至少2个带正电荷的氨基酸残基的4-19个氨基酸残基片段。在一些实施例中,所述肽包含含有至少2个半胱氨酸残基、不超过2个碱性残基和至少2个带正电荷的氨基酸残基的20-70个氨基酸残基片段。在一些实施例中,所述肽包含至少3个带正电荷的氨基酸残基。在一些实施例中,所述带正电荷的氨基酸残基选自K、R、或其组合。

[0012] 在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于2的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于3.5的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于4.5的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于5.5的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于6.5的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于7.5的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于8.5的电荷。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有大于9.5的电荷。

[0013] 在一些实施例中,所述肽选自钾通道激动剂、钾通道拮抗剂、部分钾通道、钠通道激动剂、钠通道拮抗剂、钙通道激动剂、钙通道拮抗剂、hadrucalcin、theraphotoxin、虎纹捕鸟蛛毒素(huwentoxin)、短肽蝎毒素(kalioxin)、cobatoxin、或凝集素。在一些实施例中,所述凝集素是SHL-Ib2。

[0014] 在一些实施例中,所述肽与至少一个其他肽以多聚体结构排列。

[0015] 在一些实施例中,所述肽的至少一个残基包含化学修饰。在一些实施例中,所述化学修饰阻断所述肽的N-末端。在一些实施例中,其中所述化学修饰是甲基化、乙酰化、或酰化。在一些实施例中,所述化学修饰是:一个或多个赖氨酸残基或其类似物的甲基化;所述N-末端的甲基化;或一个或多个赖氨酸残基或其类似物的甲基化和所述N-末端的甲基化。在一些实施例中,所述肽连接至酰基加合物。

[0016] 在一些实施例中,所述肽连接至活性剂。在一些实施例中,所述活性剂在所述肽的N-末端或C-末端与所述肽融合。在一些实施例中,所述活性剂是另一个肽。在一些实施例中,所述活性剂是抗体。在一些实施例中,所述活性剂是Fc结构域、Fab结构域、scFv、或Fv片段。在一些实施例中,与Fc结构域融合的肽包含连续序列的。在一些实施例中,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个活性剂连接至所述肽。在一些实施例中,所述肽在所述肽的N-末端处、内部赖氨酸残基的ε胺处、天冬氨酸或谷氨酸残基的羧基处、或C-末端处通过接头连接至所述活性剂。在一些实施例中,所述肽经由可切割的接头连接至所述活性剂。在一些实施例中,所述肽或肽活性剂缀合物进一步包含非天然氨基酸,其中所述非天然氨基酸是对另一个氨基酸的插入、附加或取代。

[0017] 在一些实施例中,所述肽通过接头在非天然氨基酸处连接至所述活性剂。在一些实施例中,所述接头包含酰胺键、酯键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、胺键、腈键、二硫键、硫醚键、硫醚键、三唑、碳-碳键、或碳-氮键。在一些实施例中,所述可切割的接头包含基质金属

蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶、或 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的切割位点。在一些实施例中，所述接头是水解不稳定接头。在一些实施例中，所述接头是pH敏感性的、可还原的、谷胱甘肽敏感性或蛋白酶可切割的。在一些实施例中，所述肽经由稳定的接头连接至所述活性剂。在一些实施例中，所述肽具有约9的等电点。

[0018] 在一些实施例中，所述肽连接至可检测剂。在一些实施例中，所述可检测剂在所述肽的N-末端或C-末端与所述肽融合。在一些实施例中，1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个可检测剂连接至所述肽。在一些实施例中，所述肽经由可切割的接头连接至所述可检测剂。在一些实施例中，所述肽在所述肽的N-末端处、内部赖氨酸残基的 $\epsilon$ 胺处、或C-末端处通过接头连接至所述可检测剂。在一些实施例中，所述肽活性剂缀合物或肽进一步包含非天然氨基酸，其中所述非天然氨基酸是对另一个氨基酸的插入、附加或取代。

[0019] 在一些实施例中，所述肽通过接头在非天然氨基酸处连接至所述可检测剂。在一些实施例中，所述接头包含酰胺键、酯键、氨基甲酸酯键、腙键、肟键、或碳-氮键。在一些实施例中，所述可切割的接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶、或 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的切割位点。在一些实施例中，所述肽经由稳定的接头连接至所述可检测剂。在一些实施例中，所述可检测剂是荧光团、近红外染料、造影剂、纳米颗粒、含金属的纳米颗粒、金属螯合物、X射线造影剂、PET剂、放射性同位素、或放射性核素螯合剂。在一些实施例中，所述可检测剂是荧光染料。

[0020] 在一些方面，药物组合物包含如本文所述的任何实施例的肽活性剂缀合物或其盐，或如本文所述的任何实施例的肽或其盐，和药学上可接受的载体。在一些实施例中，配制所述药物组合物用于给予受试者。在一些实施例中，配制所述药物组合物用于吸入、鼻内给予、口服给予、局部给予、肠胃外给予、静脉内给予、皮下给予、关节内给予、肌肉内给予、腹膜内给予、皮肤给予、经皮给予、或其组合。

[0021] 在一些方面，治疗有此需要的受试者的病症的方法包括给予受试者如本文所述的任何实施例的所述肽活性剂缀合物、如本文所述的任何实施例的任一个的肽，或者如本文所述的任何实施例的药物组合物。在一些实施例中，所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物是通过吸入、鼻内、口服、局部、肠胃外、静脉内、皮下、关节内、肌肉内、腹膜内、皮肤、经皮、或其组合给予。在一些实施例中，所述肽活性剂缀合物或所述肽在给予后归巢、靶向、或迁移至受试者的软骨。在一些实施例中，所述病症与软骨相关。在一些实施例中，所述病症与关节相关。在一些实施例中，所述病症是炎症、癌、退化、生长紊乱、遗传的、撕裂、感染、疾病、或损伤。在一些实施例中，所述病症是软骨营养障碍。在一些实施例中，所述病症是创伤性破裂或脱离。在一些实施例中，所述病症是肋软骨炎。在一些实施例中，所述病症是疝出。在一些实施例中，所述病症是多软骨炎。在一些实施例中，所述病症是脊索瘤。在一些实施例中，所述病症是一种类型的关节炎。在一些实施例中，所述类型的关节炎是类风湿性关节炎。在一些实施例中，所述类型的关节炎是骨关节炎。在一些实施例中，所述病症是软骨发育不全。在一些实施例中，所述病症是良性软骨瘤、或恶性软骨肉瘤。在一些实施例中，所述病症是滑囊炎、肌腱炎、痛风、假性痛风、关节病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、或感染。在一些实施例中，给予所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物以治疗损伤、以修复由损伤损害的组织、或以治疗由损伤引起的疼痛。在一些实施例中，给予所述肽活性剂缀合物、肽、或药物组合物以治疗撕裂或以修复由撕裂损害的组织。在一些实施例中，所述肽活性剂缀合

物、肽、或药物组合物在给予后归巢、靶向、或迁移至受试者的肾。在一些实施例中，所述病症与肾相关。在一些实施例中，所述病症是狼疮肾炎、急性肾损伤(AKI)、慢性肾疾病(CKD)、高血压性肾损害、糖尿病性肾病、或肾纤维化。

[0022] 在一些方面，一种对受试者的器官或身体区成像的方法包括：给予受试者如本文所述的任何实施例的肽活性剂缀合物、如本文所述的任何实施例的肽、或者如本文所述的任何实施例的药物组合物；并且对受试者成像。在一些实施例中，所述方法进一步包括检测癌或患病区、组织、结构或细胞。在一些实施例中，所述方法进一步包括对受试者进行外科手术。在一些实施例中，所述方法进一步包括治疗癌。在一些实施例中，所述外科手术包括移除受试者的癌或患病区、组织、结构或细胞。在一些实施例中，所述方法进一步包括在外科手术移除后使所述受试者的癌或患病区、组织、结构或细胞成像。在一些实施例中，所述肽活性剂缀合物表达为融合蛋白。

通过引用并入

[0023] 将本说明书中提及、披露或引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用以其全文并入本文，并且其程度就像明确且单独地指出每一个单独的出版物、专利或专利申请通过引用并入一样。

## 附图说明

[0024] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考对说明性实施例进行阐述的以下详细说明，将获得对本披露的特征和优点的更好理解，在所述实施例中利用了本披露的原理，并且在所述附图中：

[0025] 图1说明了用SEQ ID NO:27的肽处理的动物的关节和其他软骨中<sup>14</sup>C信号的鉴定。

[0026] 图2说明了SEQ ID NO:31的肽的三维结构和线结构。

[0027] 图3说明了表达SEQ ID NO:X的序列的构建体的示例性架构，其中X可以是SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:36的肽中的任一种。

[0028] 图4说明了制造制备本披露的肽的方法的示意图。

[0029] 图5说明了SEQ ID NO:541 (SEQ ID NO:541是SEQ ID NO:27，但没有前三个氨基酸“GSG”并且也是SEQ ID NO:317，但没有第一个氨基酸“G”)与SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:541与SEQ ID NO:542 (SEQ ID NO:542是SEQ ID NO:30，但没有前三个氨基酸“GSQ”并且是SEQ ID NO:320，但没有第一个氨基酸“Q”)、和SEQ ID NO:541与SEQ ID NO:483的比对。图5A说明了SEQ ID NO:541的肽与SEQ ID NO:316的肽的比对。框描绘了保守的带正电荷的残基。图5B说明了SEQ ID NO:541的肽与SEQ ID NO:542的肽的比对。框描绘了保守的带正电荷的残基。图5C说明了SEQ ID NO:541的肽与SEQ ID NO:483的肽的比对。框描绘了保守的带正电荷的残基。

[0030] 图6说明了SEQ ID NO:320的肽与SEQ ID NO:484的肽的比对。框描绘了保守的带正电荷的残基。

[0031] 图7说明了SEQ ID NO:494-SEQ ID NO:540的pfam00451:毒素\_2结构类家族内的肽的比对。加框和粗体的残基表明相对保守的序列，而非加框和非粗体的残基表明序列可塑性较高的区域。

[0032] 图8说明了来自pfam00451:毒素2结构类家族的SEQ ID NO:494的肽与SEQ ID NO:

27的本披露的软骨归巢肽的比对。星号表明具有单个、完全保守的残基的位置,冒号表明具有强烈相似特性的组之间(在Gonnet点接受突变(PAM) 250矩阵中评分>0.5)的保守性,并且句号表明具有弱相似特性的组之间(在Gonnet PAM 250矩阵中评分≤0.5)的保守性。

[0033] 图9说明了用SEQ ID NO:27的肽治疗后24小时具有完整肾的动物软骨中的<sup>14</sup>C信号。

[0034] 图10显示在给予后24小时,给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽的小鼠的白光图像和相应的全身荧光图像。图10A说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽后24小时,小鼠的冷冻切片的图像。图10B说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽后24小时,对应于图10A中示出的切片,小鼠中的荧光信号。图10C说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽后24小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图10D说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽后24小时,对应于图10C中示出的切片,小鼠中的荧光信号。图10E说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽后24小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图10F说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108的肽后24小时,对应于图10E中示出的切片,小鼠中的荧光信号。

[0035] 图11说明了SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:340、SEQ ID NO:398、SEQ ID NO:474、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:486、和SEQ ID NO:543-SEQ ID NO:549的多重序列比对,该比对用于预测增强的肽稳定性和免疫原性。SEQ ID NO:295是共有序列。

[0036] 图12说明了用SEQ ID NO:27的肽处理的动物的鼻、脊柱、气管和其他软骨中<sup>14</sup>C信号定位的鉴定。

[0037] 图13显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后,来自第一小鼠的分离的后肢和来自第二小鼠的分离的后肢的IVIS荧光成像。低信号强度的区域用细实线示出,中信号强度的区域用粗实线示出,并且高信号强度区域用细虚线示出。图13A显示在肽给予后3小时来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13B显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后3小时,来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13C显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后24小时,来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13D显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后24小时,来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13E显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后48小时,来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13F显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后48小时,来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13G显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108肽后72小时,来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13H显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团(SEQ ID NO:108A)的SEQ ID NO:108后72小时,来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。

[0038] 图14说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:108的肽后3小时,来自小鼠的冷

冻切片的放射自显影图像。图14A说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:108的肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片中的<sup>14</sup>C信号。图14B说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:108的肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片中的<sup>14</sup>C信号。

[0039] 图15说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:106的肽后3小时,来自小鼠的冷冻切片的放射自显影图像。图15A说明了小鼠的冻结切片中的<sup>14</sup>C信号。图15B说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:106的肽后3小时,小鼠的冷冻切片中的<sup>14</sup>C信号。

[0040] 图16说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:187的肽后3小时,来自小鼠的冷冻切片的放射自显影图像。图16A说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:187的肽后3小时,小鼠的冷冻切片中的<sup>14</sup>C信号。图16B说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:187的肽后3小时,小鼠的冷冻切片中的<sup>14</sup>C信号。

### 具体实施方式

[0041] 本披露通常涉及用于软骨治疗的组合物和方法。在一些实施例中,本文的组合物和方法使用在给予受试者后归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨的肽。在一些实施例中,本披露的软骨归巢肽在软骨或其组织或细胞中发挥治疗效果。在一些实施例中,本披露的软骨归巢肽用于将活性剂递送至软骨或其组织或细胞。所述活性剂能对其软骨或组织或细胞发挥治疗效果。例如,在某些实施例中,所述肽本身或活性剂允许将抗炎剂或其他药剂局部递送至软骨或其组织或细胞。作为另一个实例,所述活性剂是可用于软骨的成像的荧光团。在某些实施例中,所述肽本身诱导治疗应答。

[0042] 软骨障碍特别难以治疗。活性剂给予的直接途径可以是肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌肉内)、关节内、通过吸入、皮肤、局部、或口服。然而,软骨可以是无血管的,因此静脉内给予药物可能无法大量到达软骨。用于软骨疾病如骨关节炎的药物可以直接局部注射到受影响区域,例如,直接注射到关节中。很少有旨在治疗软骨障碍的药物证明在治疗上是可行的,缺乏进入靶组织是导致失败的主要原因。如果药物可以归巢、靶向、或导向、保留、和/或结合到靶区、组织、结构或细胞,则缺乏进入靶组织也会导致给予高于所需剂量的剂量。因此,软骨病症的治疗通常需要使用高浓度的非特异性药物。此外,许多治疗方法目的是治疗关节障碍,但由于药物全身给予引起的副作用的水平而有问题(Dancevic和McCulloch, *Arthritis Res Ther.* [关节炎研究与治疗]16:429 (2014))。

[0043] 能够接触软骨的特异性和有效药物可以通过选择性地靶向和递送化合物到特定区、组织、细胞和结构来抵消许多治疗的非特异性。这些药物也可用于调节离子通道、蛋白-蛋白相互作用、胞外基质重塑(即蛋白酶抑制)等。这种靶向治疗可以允许降低的剂量、减少的副作用、改善的患者顺应性、和治疗结果的改善,这不仅在软骨的急性疾病中是有利的,而且在慢性病症中也是有利的。

[0044] 本披露提供了可包含或可衍生自胱氨酸密集肽的肽。如本文所用,术语“胱氨酸密集肽”可与术语“打结的肽”、“打结素(knottin)”和“optide”互换,并且胱氨酸密集肽也可缩写为“CDP”。出于本披露的目的,希金斯(Hitchins),以及其他含有二硫化物的肽也可以被认为是“打结的肽”或“胱氨酸密集肽”。例如,打结素是一类胱氨酸密集肽,其包含长度为从约11至约80个氨基酸,通常折叠成紧密结构。打结素和其他胱氨酸密集肽典型地组装成复杂的三级结构,其特征在于许多分子内二硫键交联,并且可以含有β链、α螺旋、和其他二

级结构。二硫键的存在可以使胱氨酸密集肽具有显着的环境稳定性,允许它们能够承受极端的温度和pH、抵抗血流或消化道中的蛋白水解酶,并且可以提供特定的生物分布、药代动力学、结合相互作用、细胞加工、或其他生理和治疗价值的特性。本文披露的所述肽可衍生自某些胱氨酸密集肽。本披露描述了一类胱氨酸密集肽,其可以有效地接触软骨并且可以直接使用或作为活性药物、肽或分子的载体用于治疗软骨病症。例如,骨关节炎是一种软骨病症,其与覆盖骨末端的软骨变薄(导致骨直接接触关节内的骨)相关。随着时间骨的末端受到摩擦的水平增加,最终导致骨末端的侵蚀。患有骨关节炎的个体经历运动减少和疼痛增加。治疗性肽可以接触骨的关节和末端的软骨以与软骨细胞相互作用并且诱导胞外基质蛋白的增加的表达,所述治疗性肽可以通过增加胶原蛋白的表达(例如,生产速率、生产量、抑制降解胶原蛋白的蛋白、促进维持现有胶原蛋白完整性的其他蛋白的表达、或其他机制)来治疗和预防骨关节炎。肽还可以影响附近的组织或细胞,如骨、韧带、肌肉、腱、粘液囊、结缔组织、血管、外周神经、破骨细胞、成骨细胞、成纤维细胞、滑膜细胞、单核细胞/巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞、脂肪细胞、内皮细胞,神经元、韧带、肌肉、腱和粘液囊。本披露的所述肽可用于治疗各种病症的症状。本披露的所述肽可结合软骨及其组分、归巢软骨及其组分、迁移至软骨及其组分、积聚在软骨及其组分中、由软骨及其组分保留或导向软骨及其组分,包括软骨细胞、胞外基质、胶原蛋白、透明质酸、聚集蛋白聚糖(也称为软骨特异性蛋白多糖核心蛋白(CSPCP))、或胞外基质和关节的其他组分、或如以上所列的关节和软骨组织中的如本文所述的那些其他附近组分。

[0045] 本文还描述了选择性地归巢、靶向、指向导向、迁移、保留、或积聚、和/或结合到软骨的特定区、组织、结构或细胞的肽,所述肽有助于管理、减少、消除或减轻由于如本文所述的慢性疾病或软骨损伤或其他治疗适应症引起的疼痛(例如,关节疼痛)。归巢、靶向、迁移、导向、保留、或积聚、和/或结合到软骨的一个或多个特定区、组织、结构或细胞的肽可具有较少的脱靶和潜在的负面影响,例如,通常限制止痛药的使用和功效的副作用。此外,通过将这些肽直接靶向软骨的特定区、组织、结构或细胞并帮助接触软骨或增加局部药剂的浓度,这些肽可以减少剂量并提高现有药物的功效。所述肽本身可以调节疼痛,或者它可以与调节疼痛的药剂缀合。这种疼痛调节可以通过各种机制起作用,如调节炎症、自身免疫应答、对疼痛受体的直接或间接作用、细胞杀伤或程序性细胞死亡(无论是经由患病细胞或组织等的凋亡和/或非凋亡途径(Tait等人, *J Cell Sci* [细胞科学杂志] 127 (Pt 10):2135-44 (2014))。

[0046] 本披露的归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到软骨的特定区、组织、结构或细胞的肽可以以不同的效率程度起作用。肽在软骨中的浓度可能高于其他位置,如血液或肌肉。可以将肽记录为在软骨中具有的信号作为血中信号的百分比。例如,200%的软骨信号表明软骨中的信号是血中信号的两倍。在一些实施例中,具有软骨归巢特性的肽可通过射线照相光密度测定法测量具有>170%的软骨信号。在其他的实施例中,作为软骨归巢的肽可通过射线照相光密度测定法测量具有>200%的软骨信号。在其他的实施例中,具有更有效软骨归巢的肽可通过射线照相光密度测定法测量具有>300%的软骨信号。在其他的实施例中,具有更有效软骨归巢的肽可通过射线照相光密度测定法测量具有>400%的软骨信号。在其他的实施例中,具有最高兴趣的最强软骨归巢的肽可通过射线照相光密度测定法测量具有>500%的软骨信号。在血、肌肉或其他组织中肽浓度相对于在软骨中肽浓度的



比率的测量可以通过使用各种方法,包括测量用放射性同位素标记的肽的光密度信号(如上所述),或通过使用其他测定法进行。

[0047] 选择性地归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到软骨的特定区、组织、结构或细胞的肽可在将肽给予受试者后发生。“受试者”可以是人或非人动物。

[0048] 本文披露的所述肽可用作活性剂,或与检测剂缀合,如荧光团、含碘化物的X射线造影剂、镧系螯合物(例如,用于MRI成像的钆)、全氟化碳(用于超声)、或用于成像和示踪肽的PET示踪物(例如,18F或11C),或与如抗炎活性剂或其他活性剂的试剂缀合至关节以治疗炎症或其他疾病。

[0049] 本文披露的所述肽可用于离体结合软骨外植体。软骨外植体可来自任何受试者,如人或动物。肽与软骨外植体结合的评估可用于筛选可在体内有效归巢于软骨的肽。

[0050] 在一些实施例中,本披露的肽归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到肾的特定区、组织、结构或细胞。例如,在一些实施例中,本披露的肽归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到肾的近端小管、肾的肾单位或足细胞。选择性地归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到肾的特定区、组织、结构或细胞的肽可在将肽给予受试者后发生。“受试者”可以是人或非人动物。本文披露的所述肽可用作活性剂,或与检测剂缀合,如荧光团、含碘化物的X射线造影剂、镧系螯合物(例如,用于MRI成像的钆)、全氟化碳(用于超声)、或用于成像和示踪肽的PET示踪物(例如,18F或11C),或与如抗炎剂或其他药剂的药剂缀合至肾以治疗肾癌、慢性肾衰竭或其他肾疾病。

[0051] 肽作为治疗剂的进步和广泛使用的一个障碍是肽可能在化学上和物理上不稳定。在制造治疗性肽的过程中,基本考虑因素可包括储存条件、持续的生化功能和体内递送。肽降解产物可导致改变所述肽的安全性特征、效力和免疫原性的物质的形成。这些肽降解产物可在制造和储存期间以及在递送至患者后在体内形成。此外,由于不稳定的肽需要在干冰上冷藏或运输,肽降解可能限制保质期并增加生产成本。后者可能需要肽的连续监测和验证,因为在制造过程中可能形成降解产物。因此,迫切需要治疗性肽的基本原理设计和生产,所述肽具有增强的稳定性,例如,在周围环境中,在制造过程中,在储存过程中,并且防止在各种条件下肽降解的可能性。

[0052] 在一些实施例中,本披露的所述肽和肽-药物缀合物具有使所述肽或肽-药物缀合物降解最小化以实现充分储存的稳定性特性。本披露的所述肽和肽-药物缀合物的长期、加速和中期储存条件可包括 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ ,或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 持续至少6个月、至少12个月、和长达1年、长达2年、长达3年、长达4年、或超过4年的长期储存条件。此外,中期和短期储存条件(例如,在运输,分配,制造或处理期间),或某些气候和基础设施的长期储存条件,可包括 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 或 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 持续长达1小时、持续长达8小时、持续长达1天、持续长达3天、持续长达1周、持续长达1个月、持续长达3个月、持续长达6个月或至少6个月、长达1年、长达2年、长达3年、长达4年、或超过4年的储存条件。另外,本披露的所述肽和肽-药物缀合物可以冷藏,例如在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之间持续至少6个月、至少12个月、和长达1年、长达2年、长达3年、长达4年、或超过4年。此外,中期和短期冷藏条件(例如,在运输,分配,制造或处理期间),可包括 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 持续长达1小时、持续长达8小时、持续长达1天、持续长达3天、持续长达1周、持续长达1个月、持续长达3个月、持续长达6个月或至少6个月、和潜在地更久(至少12个月和长达1

年、长达2年、长达3年、长达4年、或超过4年)。无论是基于环境条件或是冷藏条件,这些储存条件都可以根据世界上的四个区域(它们以其特有的普遍年度气候条件而区分)进行调整(例如,国际人类用药技术要求协调委员会(ICH)稳定区域I、II、III、或IV)。此外,可以原则上针对以下能力选择配制品组分:能够通过防止疏水相互作用和聚集引起的变性,以及通过防止化学降解,包括截短、氧化、脱酰胺、切割、水解、异构化、二硫化物交换、外消旋化和 $\beta$ 消除来保持本披露的所述肽和肽-药物缀合物在储存中的天然构象和化学结构(Cleland, 等人, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst[治疗药物载体系统锐评]10(4):307-377(1993);Shire等人, J Pharm Sci[药物科学杂志]93(6):1390-1402(2004);Wakankar和 Borchardt, J Pharm Sci[药物科学杂志]95(11):2321-2336(2006))。

[0053] 在一些实施例中,本披露的所述肽和肽-药物缀合物已并入使所述肽和肽-药物缀合物的免疫原性最小化的特性。免疫原性可能是治疗性肽和蛋白开发的主要问题,并且迫切需要具有降低的免疫原性并增加其安全性和功效的治疗性肽的基本原理设计和生产。针对希望的肽序列或肽降解产物可以发生免疫原性。当患者对治疗性肽、蛋白、缀合物或其他药物产生免疫应答时,如通过产生结合和/或中和治疗性肽、蛋白、缀合物或其他药物的抗体,可以发生免疫原性。当药物不止一次或长期给予时,免疫原性的可能性会增加。免疫原性可以减少患者暴露于药物,可以降低药物的有效性,并且还可以导致患者的安全性风险,如产生对自身蛋白的免疫应答或与对治疗性肽蛋白、缀合物或其他药物的免疫原性增加相关的其他不良应答。免疫原性应答可以随病人而变化,并且也可以在不同的HLA等位基因组之间以及随着时间的推移而变化。因此,用治疗性肽或蛋白时最小化免疫原性的风险对于开发可以有效且安全地用于治疗药物可能是重要的。存在用于评估免疫原性潜力的各种方法,其可包括计算机方法、体外测试、临床前体内测试、和临床给药期间的评估。在其起作用的体内环境(例如,在炎性环境中或在生理pH下)中对本披露的治疗性肽和肽-药物缀合物的产品设计和开发的早期评价可以揭示可能导致功效丧失或免疫应答诱导的修饰(例如聚集和脱酰胺)的易感性。此类信息可用于促进产品工程以增强产品在这种体内条件下的稳定性或降低免疫原性。另外,可以设计本披露的治疗性肽和肽-药物缀合物以使蛋白聚集最小化。最小化聚集体形成的策略可以在药物开发的早期使用,例如,通过使用适当的细胞基质,选择使聚集体形成最小化的制造条件,采用尽可能地去聚集体的稳健的纯化方案,并且选择最大限度地减少存储期间的聚集的配制品和容器封闭系统。

[0054] 从以下详细说明中,本披露的其他方面和优点对于本领域技术人员将变得显而易见,其中示出和描述了本披露的说明性实施例。如将认识到的,本披露能够具有其他和不同的实施例,并且其若干细节能够在各个方面进行修改,所有这些都不脱离本披露。因此,应该认为附图和说明都是示例性的,而不是限制性的。

[0055] 如本文所用,天然L-对映异构体氨基酸的缩写是常规的并且如下:丙氨酸(A, Ala);精氨酸(R, Arg);天冬酰胺(N, Asn);天冬氨酸(D, Asp);半胱氨酸(C, Cys);谷氨酸(E, Glu);谷氨酰胺(Q, Gln);甘氨酸(G, Gly);组氨酸(H, His);异亮氨酸(I, Ile);亮氨酸(L, Leu);赖氨酸(K, Lys);甲硫氨酸(M, Met);苯丙氨酸(F, Phe);脯氨酸(P, Pro);丝氨酸(S, Ser);苏氨酸(T, Thr);色氨酸(W, Trp);酪氨酸(Y, Tyr);缬氨酸(V, Val)。典型地,Xaa可以指示任何氨基酸。在一些实施例中,X可以是天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)、组氨酸(H)、赖氨酸(K)、或精氨酸(R)。

[0056] 本披露的一些实施例考虑任何标准或非标准氨基酸或其类似物的d-氨基酸残基。当氨基酸序列表示为一系列三字母或单字母氨基酸缩写时,根据标准用法惯例左手方向是氨基末端方向,并且右手方向是羧基末端方向。

## 肽

本文中的胱氨酸密集肽能以抗体样亲和力结合靶标。胱氨酸密集肽可以调节多个软骨区、组织、结构或细胞的活性。例如,在一些实施例中,所述胱氨酸密集肽缀合至归巢至患病关节的软骨的骨修饰药物,并释放药物,在没有肽的软骨靶向功能的情况下,在骨侵蚀或受损的区域中产生更高的局部药物浓度。所述胱氨酸密集肽可以缀合至药物,所述药物可以影响附近的组织或细胞,如骨、韧带、肌肉、腱、粘液囊、结缔组织、血管、外周神经、破骨细胞、成骨细胞、成纤维细胞、滑膜细胞、单核细胞/巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞、脂肪细胞、内皮细胞,神经元、韧带、肌肉、腱和粘液囊。缀合至药物的所述胱氨酸密集肽可结合、归巢、迁移、积聚、保留或导向到软骨及其组分,包括软骨细胞、胞外基质、任何类型的胶原蛋白、透明质酸、聚集蛋白聚糖(也称为软骨特异性蛋白多糖核心蛋白(CSPCP))、蛋白多糖、糖胺聚糖、糖蛋白、核心蛋白聚糖、双糖链蛋白多糖、纤连蛋白、或胞外基质和关节的其他组分、或如以上所列的关节和软骨组织中的如本文所述的那些其他附近组分。肽和肽-药物缀合物可以靶向以治疗软骨相关障碍的一些软骨区、组织、和结构包括:(a)弹性软骨;(b)透明软骨,如关节软骨和生长软骨(physeal cartilage);(c)纤维软骨;和(d)在以上(a)-(c)中的任何细胞或细胞类型。其中所述肽和肽-药物缀合物可以靶向以治疗软骨相关障碍的一些区域包括:软骨包括关节,如膝、髌、或足趾、鼻软骨、脊椎软骨、气管软骨、和肋软骨。在各方面,软骨组分包括聚集蛋白聚糖和II型胶原蛋白。另外,在一些实施例中,胱氨酸密集肽穿透进入细胞。在其他的实施例中,胱氨酸密集肽不进入细胞。在其他的实施例中,与其他类型的分子相比,胱氨酸密集肽展现出更快的清除和细胞摄取。

[0057] 本披露的所述肽可包含半胱氨酸氨基酸残基。在一些情况下,所述肽具有至少4个半胱氨酸氨基酸残基。在一些情况下,所述肽具有至少6个半胱氨酸氨基酸残基。在其他的实施例中,所述肽具有至少8个半胱氨酸氨基酸残基、至少10个半胱氨酸氨基酸残基、至少12个半胱氨酸氨基酸残基、至少14个半胱氨酸氨基酸残基、或至少16个半胱氨酸氨基酸残基。

[0058] 胱氨酸密集肽可包含二硫桥。胱氨酸密集可以是肽,其中5%或更多的残基是半胱氨酸,形成分子内二硫键作为胱氨酸。二硫键连接的肽可以是药物支架。在一些实施例中,所述二硫桥形成抑制剂结。二硫桥可以在半胱氨酸残基之间形成,例如,在半胱氨酸1和4、2和5、或3和6之间。在一些情况下,一个二硫桥穿过由另外两个二硫桥形成的环,例如,以形成抑制剂结。在其他的情况下,所述二硫桥可以在任何两个半胱氨酸残基之间形成。

[0059] 本披露进一步包括肽支架,其例如可以用作产生可以靶向和归巢至软骨的额外肽的起始点。在一些实施例中,这些支架可衍生自多种胱氨酸密集肽。在某些实施例中,将胱氨酸密集肽组装成复杂的三级结构,其特征不在于许多分子内二硫键交联,并且任选地含有 $\beta$ 链和其他二级结构,如 $\alpha$ 螺旋。例如,在一些实施例中,胱氨酸密集肽包括小的富含二硫化物的蛋白,其特征不在于二硫化物通过二硫化物结。例如,当一个二硫桥穿过由另外两个二硫化物和互相连接骨架形成的大环时,可以获得这种结。在一些实施例中,所述胱氨酸密集肽可包括生长因子半胱氨酸结或抑制剂半胱氨酸结。其他可能的肽结构可包括具有两个平行螺旋的肽,所述两个平行螺旋通过两个二硫桥连接而没有 $\beta$ -折叠(例如,hefutoxin)。

[0060] 胱氨酸密集肽可包含至少一个L构型的氨基酸残基。胱氨酸密集肽可包含至少一个D构型的氨基酸残基。在一些实施例中,胱氨酸密集肽是15-40个氨基酸残基长。在其他的实施例中,胱氨酸密集肽是11-57个氨基酸残基长。在另外的实施例中,胱氨酸密集肽是至少20个氨基酸残基长。

[0061] 在一些实施例中,所述肽是pfam00451:毒素\_2家族的成员。所述pfam00451:毒素\_2结构类家族可包括SEQ ID NO:494-SEQ ID NO:540中的任一个的肽。本披露的软骨归巢肽可以是pfam00451:毒素\_2家族的任何肽成员的变体。在一些实施例中,作为pfam00451:毒素\_2结构类家族的变体的本披露内容的示例性软骨归巢肽是SEQ ID NO:27的肽。在其他的实施例中,作为pfam00451:毒素\_2结构类家族的变体的本披露内容的示例性软骨归巢肽是SEQ ID NO:108的肽。在其他的实施例中,所述变体肽与结构类pfam00451:毒素\_2家族的肽至少30%相同。在一些的实施例中,所述变体肽与结构类pfam00451:毒素\_2家族的肽30%、40%、50%、60%、80%、90%或95%相同。在一些实施例中,所述变体肽与结构类pfam00451:毒素\_2家族的肽至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少80%、至少90%或至少95%相同。

[0062] 在一些实施例中,软骨归巢肽是序列GSXVXXXVKCXGSKQCXXPCKRXXGXRKGKINKKXCKCYXXX (SEQ ID NO:9) 或XVXXXVKCXGSKQCXXPCKRXXGXRKGKINKKXCKCYXXX (SEQ ID NO:283) 的家族成员,其中X可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或无,其中这些序列基于以下序列中发现的最常见元件:

GSGVPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGKCINSK-CHCTP-- (SEQ ID NO:27)、  
GS-VRIPVSCKHSGQCLKPKDA-GMRFGKCMNGK-CDCTPK- (SEQ ID NO:26)、  
GSQVQTNVCKQGGG-CASVCRREIGVAAGKCINGK-CVCYRN- (SEQ ID NO:30)、  
GS-----ISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKS-CKCYGCG (SEQ ID NO:29)、  
GSEV---IRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKV-CKCYGCG (SEQ ID NO:31)、  
GSAVCVYRT-----CDKDCKRR-GYRSGKINNA-CKCYPYG (SEQ ID NO:28)、  
GS----GIVC---KVCKIICGMQ-GKKVNICKAPIKCKCKKG- (SEQ ID NO:24)、和

GSQIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKINKK-CYCYR-- (SEQ ID NO:33), 其中以下残基可以在序列中独立地互换:K和R;M、I、L、和V;G和A;S和T;Q和N;并且X可以独立地为任何数量的任何氨基酸或不含氨基酸。可以在本披露的所述肽之间包括或排除N-末端GS序列。

[0063] 在一些实施例中,软骨归巢肽是序列GSXVXIXVKCXGSXQCLXPCKXAXGXRKGKCMNGKXCXPXX (SEQ ID NO.21) 或XVXIXVKCXGSXQCLXPCKXAXGXRKGKCMNGKXCXPXX (SEQ ID NO.295) 的家族成员,其中X可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或无,其中这些序列基于以下序列中发现的最常见元件:

-VRIPVSCKHSGQCLKPKDA-GMRFGKCMNGKCDCTPK- (SEQ ID NO:316)、  
GVPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGKCINSKCHCTP-- (SEQ ID NO:317)、  
---EVIRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKVCKCYGCG (SEQ ID NO:321)、  
GVIINVKCKISRQCLEPCKKA-GMRFGKCMNGKCHCTPK- (SEQ ID NO:333)、  
GVPTDVKCRGSPQCIQPKDA-GMRFGKCMNGKCHCTPK- (SEQ ID NO:337)、  
GVPINVSTGSPQCIKPKDA-GMRFGKCMNRKCHCTPK- (SEQ ID NO:338)、  
-VGINVKCKHSGQCLKPKDA-GMRFGKCMNGKCDCTPK- (SEQ ID NO:340)、

GVPINVRCRGSRDCLDPCRRA-GMRFGRCINSRCHCTP-- (SEQ ID NO:398)、  
QKILSNRCNNSSECIPHICIRIFGTAAKCINRKCYCYP-- (SEQ ID NO:474)、  
-VFINVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP-- (SEQ ID NO:483)、  
-VPTDVKCRGSPQCIQPCCKDA-GMRFGKCMNGKCHCTP-- (SEQ ID NO:486)、  
--AEIIRCSGTRECYAPCQKLTGCLNAKCMNKACKCYGCV (SEQ ID NO:543)、  
-RPTDIKCSASYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNGLCDCF---- (SEQ ID NO:544)、  
-QFTDVKCTGSKQCWPVCKQMFQKPNKGKCMNGKCRCS-- (SEQ ID NO:545)、  
-VGINVKCKHSRQCLKPCCKDA-GMRFGKCTNGKCHCTPK- (SEQ ID NO:546)、  
-VVIGQRCYRSPDCYSACKKLVGKATGKCTNGRCDC---- (SEQ ID NO:547)、  
--NFKVEGACSKPCRKYCIDK-GARNGKCINGRCHCY-- (SEQ ID NO:548)、和  
QIDTNVKS GSSKCVKICIDRYNTRGAKCINGRCTCYP-- (SEQ ID NO:549)。

[0064] 在一些实施例中,所述软骨归巢肽是序列GSXVXIXVRCXGSXQCLXPCRAXGXRXGRCMN GRCXCXPXX (SEQ ID NO:22) 或XVXIXVRCXGSXQCLXPCRAXGXRXGRCMNGRCXCXPXX (SEQ ID NO:296) 的家族成员,其中X可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或无,其中这些序列基于以下序列中发现的最常见元件,并且K与R互换:SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:340、SEQ ID NO:398、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:486、或SEQ ID NO:543-SEQ ID NO:549。

[0065] 在一些实施例中,肽包含序列GSGVPIX<sup>1</sup>VRCRGSRD<sup>2</sup>CX<sup>3</sup>PCRRAGX<sup>4</sup>RFGR<sup>5</sup>CIX<sup>5</sup>X<sup>6</sup>RCX<sup>7</sup>CX<sup>8</sup>P (SEQ ID NO:23) 或GVPIX<sup>1</sup>VRCRGSRD<sup>2</sup>CX<sup>3</sup>PCRRAGX<sup>4</sup>RFGR<sup>5</sup>CIX<sup>5</sup>X<sup>6</sup>RCX<sup>7</sup>CX<sup>8</sup>P (SEQ ID NO:297), 其中以下残基其中X<sup>1</sup>选自N、S、或G,其中X<sup>2</sup>选自L或Y,其中X<sup>3</sup>选自D或E,其中X<sup>4</sup>选自M或T,其中X<sup>5</sup>选自N、Q、A、S、T、或L,其中X<sup>6</sup>选自S、G、或R,其中X<sup>7</sup>选自H或Y,并且其中X<sup>8</sup>选自T或Y。在一些实施例中,SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:297中的零或一个或多个R残基可以被K残基替换。在一些实施例中,SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:297中的零或一个或多个R残基可以被A残基替换。在其他的实施例中,SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:297中的零或一个或多个R残基可各自被任何组合的K或A残基替换。在其他的实施例中,肽是序列GSXXXGCVXXXXKCRPGXKXCCXPXKRCRRFGXXXXKKCKXXXXXX (SEQ ID NO:10) 或XXXGCVXXXXKCRPGXKXCCXPXKRCRRFGXXXXKKCKXXXXXX (SEQ ID NO:284) 的家族成员,其中所述序列基于以下序列中发现的最常见元件:

GS---ACKGVFD<sup>2</sup>ACTPGKNECC-PNRVCS<sup>3</sup>DK-H----KWCKWKL--- (SEQ ID NO:32)、

GS---GCL<sup>2</sup>EFWWKCNPNDDKCCR<sup>3</sup>PKLKCSKLF-----KLCNFSFG-- (SEQ ID NO:34)、

GSSEKDCIKHLQRCR-ENKDCC--SKKCSRR-GTNPEKRCR----- (SEQ ID NO:25)、和

GS---GCFGY--KCDYY-KGCCSGYV-CSPTW-----KWCVRPGPGR (SEQ ID NO:36), 其中以下残基可以在序列中独立地互换:K和R;M、I、L、和V;G和A;S和T;Q和N;并且X可以独立地为任何数量的任何氨基酸或不含氨基酸。可以在本披露的所述肽之间包括或排除N-末端GS序列。

[0066] 在一些实施例中,肽包含序列GSGVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>KCX<sup>4</sup>GSKQCX<sup>5</sup>DPCKX<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GKCX<sup>11</sup>NK KCKCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:1) 或GVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>KCX<sup>4</sup>GSKQCX<sup>5</sup>DPCKX<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GKCX<sup>11</sup>NKKCKCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:275), 其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>和X<sup>15</sup>各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物或无。在一些情况下,所述肽包含序列GSGVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>KCX<sup>4</sup>GSKQCX<sup>5</sup>DPCKX<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GKCX<sup>11</sup>NKKCKCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:2) 或GVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>KCX<sup>4</sup>GSKQCX<sup>5</sup>DPCKX<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GKCX<sup>11</sup>NKKCKCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:276), 其中X<sup>1</sup>选自P或R,其中X<sup>2</sup>选自P

或N,其中X<sup>3</sup>选自V或I,其中X<sup>4</sup>选自S、T、R或K,其中X<sup>5</sup>选自Y或L,其中X<sup>6</sup>选自Q、R或K,其中X<sup>7</sup>选自A、K或R,其中X<sup>8</sup>选自T或A,其中X<sup>9</sup>选自C或M,其中X<sup>10</sup>选自F或N,其中X<sup>11</sup>选自M或I,其中X<sup>12</sup>选自Y或T,其中X<sup>13</sup>选自G或P,其中X<sup>14</sup>选自C或无,并且其中X<sup>15</sup>选自G或无。

[0067] 在一些实施例中,肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSKQCYX<sup>7</sup>PCKX<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>KCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>KX<sup>15</sup>CKCYG CG (SEQ ID NO:3) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSKQCYX<sup>7</sup>PCKX<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>KCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>KX<sup>15</sup>CKCYGCG (SEQ ID NO:277),其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>和X<sup>15</sup>各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物或无。在一些情况下,所述肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSKQCYX<sup>7</sup>PCKX<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>KCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>KX<sup>15</sup>CKCYG CG (SEQ ID NO:4) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSKQCYX<sup>7</sup>PCKX<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>KCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>KX<sup>15</sup>CKCYGCG (SEQ ID NO:278),其中X<sup>1</sup>选自G或无,其中X<sup>2</sup>选自S或无,其中X<sup>3</sup>选自E、G或无,其中X<sup>4</sup>选自V、S、或无,其中X<sup>5</sup>选自R或S,其中X<sup>6</sup>选自S或T,其中X<sup>7</sup>选自G或D,其中X<sup>8</sup>选自Q或R,其中X<sup>9</sup>选自Q或K,其中X<sup>10</sup>选自T或P,其中X<sup>11</sup>选自N或Q,其中X<sup>12</sup>选自S或A,其中X<sup>13</sup>选自M或L,其中X<sup>14</sup>选自N或Q,并且其中X<sup>15</sup>选自V或S。

[0068] 在一些实施例中,肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCKX<sup>12</sup>AGMRFGKCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>KCX<sup>15</sup>C TPX<sup>16</sup> (SEQ ID NO:5) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCKX<sup>12</sup>AGMRFGKCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>KCX<sup>15</sup>CTP X<sup>16</sup> (SEQ ID NO:279),其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>、X<sup>15</sup>、X<sup>16</sup>各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物或无。在一些情况下,所述肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCKX<sup>12</sup>AGMRFGKCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>KCX<sup>15</sup>C TPX<sup>16</sup> (SEQ ID NO:6) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCKX<sup>12</sup>AGMRFGKCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>KCX<sup>15</sup>CTP X<sup>16</sup> (SEQ ID NO:280),其中X<sup>1</sup>选自G或无,其中X<sup>2</sup>选自G、S或无,其中X<sup>3</sup>选自G、S或无,其中X<sup>4</sup>选自P或R,其中X<sup>5</sup>选自N或P,其中X<sup>6</sup>选自K或S,其中X<sup>7</sup>选自R或K,其中X<sup>8</sup>选自G或H,其中X<sup>9</sup>选自R或G,其中X<sup>10</sup>选自D或Q,其中X<sup>11</sup>选自D或K,其中X<sup>12</sup>选自K或D,其中X<sup>13</sup>选自I或M,其中X<sup>14</sup>选自S或G,其中X<sup>15</sup>选自H或D,并且其中X<sup>16</sup>选自K或无。

[0069] 在一些实施例中,肽包含序列GSXVXVKCXGSKQCPCKRXGXRKGKINKKXCKCYX (SEQ ID NO:7) 或GSXGCVXKCRPGXKXCCXPXKRCRRFGXKKCKX (SEQ ID NO:8),其中每个字母各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物,并且其中X不是氨基酸或1-10个氨基酸长的肽片段,其中这种肽片段内的每个氨基酸在每种情况下可以是任何氨基酸或氨基酸类似物。在一些实施例中,肽包含序列XVXVKCXGSKQCPCKRXGXRKGKINKKXCKCYX (SEQ ID NO:281) 或XGCVXKCRPGXKXCCXPXKRCRRFGXKKCKX (SEQ ID NO:282),其中每个字母各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物,并且其中X不是氨基酸或1-10个氨基酸长的肽片段,其中这种肽片段内的每个氨基酸在每种情况下可以是任何氨基酸或氨基酸类似物。

[0070] 在一些实施例中,肽包含序列GSGVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>RCX<sup>4</sup>GSRQCX<sup>5</sup>DPCR<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GRCX<sup>11</sup>NRRCRCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:11) 或GVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>RCX<sup>4</sup>GSRQCX<sup>5</sup>DPCR<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GRCX<sup>11</sup>NRRCRCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:285),其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>和X<sup>15</sup>各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物或无。在一些情况下,所述肽包含序列GSGVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>RCX<sup>4</sup>GSRQCX<sup>5</sup>DPCR<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GRCX<sup>11</sup>NRRCRCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:12) 或GVX<sup>1</sup>IX<sup>2</sup>X<sup>3</sup>RCX<sup>4</sup>GSRQCX<sup>5</sup>DPCR<sup>6</sup>X<sup>7</sup>X<sup>8</sup>GX<sup>9</sup>RX<sup>10</sup>GRCX<sup>11</sup>NRRCRCX<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>X<sup>15</sup> (SEQ ID NO:286),其中X<sup>1</sup>选自P或R,其中X<sup>2</sup>选自P或N,其中X<sup>3</sup>选自V或I,其中X<sup>4</sup>选自S、T、R或K,其中X<sup>5</sup>选自Y或L,其中X<sup>6</sup>选自Q、R或K,其中X<sup>7</sup>选自A、K或R,其中X<sup>8</sup>选自T或A,其中X<sup>9</sup>选自C或M,其中X<sup>10</sup>选自F或N,其中X<sup>11</sup>选自M或I,其中X<sup>12</sup>选自Y或T,其中X<sup>13</sup>选自G或P,其中X<sup>14</sup>选自C或无,并且其中X<sup>15</sup>选自G或无。

[0071] 在一些实施例中,肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSRQCYX<sup>7</sup>PCR<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>RCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>RX<sup>15</sup>CRCYGC (SEQ ID NO:13) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSRQCYX<sup>7</sup>PCR<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>RCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>RX<sup>15</sup>CRCYGC (SEQ ID NO:287), 其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>和X<sup>15</sup>各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物或无。在一些情况下,所述肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSRQCYX<sup>7</sup>PCR<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>RCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>RX<sup>15</sup>CRCYGC (SEQ ID NO:14) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>X<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>CX<sup>6</sup>GSRQCYX<sup>7</sup>PCR<sup>8</sup>X<sup>9</sup>TGCX<sup>10</sup>X<sup>11</sup>X<sup>12</sup>RCX<sup>13</sup>X<sup>14</sup>RX<sup>15</sup>CRCYGC (SEQ ID NO:288), 其中X<sup>1</sup>选自G或无, 其中X<sup>2</sup>选自S或无, 其中X<sup>3</sup>选自E、G或无, 其中X<sup>4</sup>选自V、S、或无, 其中X<sup>5</sup>选自R或S, 其中X<sup>6</sup>选自S或T, 其中X<sup>7</sup>选自G或D, 其中X<sup>8</sup>选自Q或R, 其中X<sup>9</sup>选自Q、R、或K, 其中X<sup>10</sup>选自T或P, 其中X<sup>11</sup>选自N或Q, 其中X<sup>12</sup>选自S或A, 其中X<sup>13</sup>选自M或L, 其中X<sup>14</sup>选自N或Q, 并且其中X<sup>15</sup>选自V或S。

[0072] 在一些实施例中,肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCR<sup>12</sup>AGMRFGRCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>RCX<sup>15</sup>CTP X<sup>16</sup> (SEQ ID NO:15) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCR<sup>12</sup>AGMRFGRCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>RCX<sup>15</sup>CTP X<sup>16</sup> (SEQ ID NO:289), 其中X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>、X<sup>15</sup>、X<sup>16</sup>各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物或无。在一些情况下,所述肽包含序列GSX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCR<sup>12</sup>AGMRFGRCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>RCX<sup>15</sup>CTP X<sup>16</sup> (SEQ ID NO:16) 或X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>VX<sup>4</sup>IX<sup>5</sup>VX<sup>6</sup>CX<sup>7</sup>X<sup>8</sup>SX<sup>9</sup>X<sup>10</sup>CLX<sup>11</sup>PCR<sup>12</sup>AGMRFGRCX<sup>13</sup>NX<sup>14</sup>RCX<sup>15</sup>CTP X<sup>16</sup> (SEQ ID NO:290), 其中X<sup>1</sup>选自G或无, 其中X<sup>2</sup>选自G、S或无, 其中X<sup>3</sup>选自G、S或无, 其中X<sup>4</sup>选自P或R, 其中X<sup>5</sup>选自N或P, 其中X<sup>6</sup>选自R、K或S, 其中X<sup>7</sup>选自R或K, 其中X<sup>8</sup>选自G或H, 其中X<sup>9</sup>选自R或G, 其中X<sup>10</sup>选自D或Q, 其中X<sup>11</sup>选自D、R、或K, 其中X<sup>12</sup>选自K、R、或D, 其中X<sup>13</sup>选自I或M, 其中X<sup>14</sup>选自S或G, 其中X<sup>15</sup>选自H或D, 并且其中X<sup>16</sup>选自K、R、或无。

[0073] 在一些实施例中,肽包含序列GSXVXVRCXGSRQCXPCRRXGXRXGRCINRRXCRCYX (SEQ ID NO:17) 或GSXGCVXRCRPGXRXCXCPXRRCSSRRFGXRRCRX (SEQ ID NO:18), 其中每个字母各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物, 并且其中X不是氨基酸或1-10个氨基酸长的肽片段, 其中这种肽片段内的每个氨基酸在每种情况下可以是任何氨基酸或氨基酸类似物。在一些实施例中,肽包含序列XVXVRCXGSRQCXPCRRXGXRXGRCINRRXCRCYX (SEQ ID NO:291) 或XGCVXRCRPGXRXCXCPXRRCSSRRFGXRRCRX (SEQ ID NO:292), 其中每个字母各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似物, 并且其中X不是氨基酸或1-10个氨基酸长的肽片段, 其中这种肽片段内的每个氨基酸在每种情况下可以是任何氨基酸或氨基酸类似物。

[0074] 在一些实施例中,肽包含序列GSXVXXXVRCXGSRQCXXPCRRXXGXRXGRCINRRXCRCYXXX (SEQ ID NO:19)、XVXXXVRCXGSRQCXXPCRRXXGXRXGRCINRRXCRCYXXX (SEQ ID NO:293)、GSXXGCVXXXXRCRPGXRXCXCPXRRCSSRRFGXXXXRRRCRXXXXXX (SEQ ID NO:20)、或XXXGCVXXXXRCRPGXRXCXCPXRRCSSRRFGXXXXRRRCRXXXXXX (SEQ ID NO:294), 其中X不是氨基酸或任何氨基酸类似物。

[0075] 在一些实施例中,肽包含以下肽片段一个或多个:GKCMNGKC (SEQ ID NO:312); GRCMNGRC (SEQ ID NO:313); GKCINKKCKC (SEQ ID NO:298); KCIN (SEQ ID NO:299); KKCK (SEQ ID NO:300); PCKR (SEQ ID NO:301); KRCSRR (SEQ ID NO:302); KQC (SEQ ID NO:303); GRCINRRCRC (SEQ ID NO:304); RCIN (SEQ ID NO:305); RRCR (SEQ ID NO:306); PCRR (SEQ ID NO:307); RRCSSRR (SEQ ID NO:308); RQC (SEQ ID NO:309); PCKK (SEQ ID NO:310)、和KKCSKK (SEQ ID NO:311)。

[0076] 表1列出了一些根据本披露的示例性肽。

表1-示例性氨基酸序列

| SEQ ID NO:    | 氨基酸序列:                                                             |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 24 | GSGIVCKVCKIICGMQGGKKNICKAPIKCKCKKG                                 |
| SEQ ID NO: 25 | GSSEKDCIKHLQRCRENKDCCSKKCSRRGTNPEKRCR                              |
| SEQ ID NO: 26 | GSVRIPVSKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK                             |
| SEQ ID NO: 27 | GSGVPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCTP                            |
| SEQ ID NO: 28 | GSAVCVYRTCDKDKRRRGYRSGKINNACKCYPYG                                 |
| SEQ ID NO: 29 | GSISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKSCKCYGCG                              |
| SEQ ID NO: 30 | GSQVQTNVCKCQGGSCASVCRREIGVAAGKCINGKVCYRN                           |
| SEQ ID NO: 31 | GSEVIRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKVCKCYGCG                            |
| SEQ ID NO: 32 | GSACKGVFDCTPGKNECCPNRVCSDKHKWCKWKL                                 |
| SEQ ID NO: 33 | GSQIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKKCYCYR                           |
| SEQ ID NO: 34 | GSGCLEFWWKCNPNDKCCRPKLKCSKLFKLCNFSFG                               |
| SEQ ID NO: 35 | GSDCVRFWKGCSQTSDDCPHLACKSKWPRNICVWDGSVG                            |
| SEQ ID NO: 36 | GSGCFGYKCDYYKGCCSGYVCSPTWKWCVRPGPGR                                |
| SEQ ID NO: 37 | GSMNAKFILLVLTMTMLLPDTKGAEVIRCSGSKQCYGPCKQ<br>QTGCTNSKCMNKVCKCYGCG  |
| SEQ ID NO: 38 | GSMNAKLIYLLLVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPKQCYGPCK<br>KETGCPNAKCMNRRCKCYGCV |



| SEQ ID NO:    | 氨基酸序列:                                                               |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 39 | GSMNAKLIYLLLVVTTMMLTFDITQAGDIKCSGTRQCWGPCK<br>KQTTCTNSKCMNGKCKCYGCVG |
| SEQ ID NO: 40 | GSMNTKFIFLLLVVTNTMMLFDITKPVEGISCTGSKQCYDPCKR<br>KTGCPNAKCMNKSCKCYGCG |
| SEQ ID NO: 41 | GSGVPINVKCSGSRDCLPCKKAGMRFGKCMNRKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 42 | GSGVPINVKCTGSPQCLKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                            |
| SEQ ID NO: 43 | GSGVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNRKCHCTPK                             |
| SEQ ID NO: 44 | GSGVPINVKCRGSPQCIQPCRDAGMRFGKCMNRKCHCTPQ                             |
| SEQ ID NO: 45 | GSGVEINVKCTGSHQCIKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                            |
| SEQ ID NO: 46 | GSGVEINVKCSGSPQCLKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                            |
| SEQ ID NO: 47 | GSGVPTDVKCRGSPQCIQPCRDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                             |
| SEQ ID NO: 48 | GSGVPINVSTGSPQCIKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                             |
| SEQ ID NO: 49 | GSGVPINVPCTGSPQCIKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                            |
| SEQ ID NO: 50 | GSVGINVKCKHSGQCLKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                             |
| SEQ ID NO: 51 | GSVGINVKCKHSGQCLKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                             |
| SEQ ID NO: 52 | GSVGIPVSCKHSGQCIKPKCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                             |
| SEQ ID NO: 53 | GSRKGCFFKEGHSCPCTAPCCRPLVCKGSPNTKKCTRP                               |
| SEQ ID NO: 54 | GSSFCIPFKPCKSDENCKKFKCKTTGIVKLCRW                                    |
| SEQ ID NO: 55 | GSLKGCLPRNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 56 | GSGNYCLRGRCLPGGRKCCNGRPCECFKICSCPK                                   |
| SEQ ID NO: 57 | GSTVKCGGCNRKCCPGGCRSGKCMNRKCHCTPK                                    |
| SEQ ID NO: 58 | GSGCMKEYCAGQCRGKVSQDYCLKHCKCIPR                                      |
| SEQ ID NO: 59 | GSACLGFGKCNPSNDKCKSSSLVCSQKHKWCKYG                                   |
| SEQ ID NO: 60 | GSRGGCLPHNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 61 | GSRGGCLPRNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 62 | GSQRSCAKPGDMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRFCFK                                  |
| SEQ ID NO: 63 | GSARGCADAYKSCNHPRTCCDGYNGYKRACICSGSNCKCKKS                           |
| SEQ ID NO: 64 | GSRGGCLPHNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 65 | GSRGGCLPHNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 66 | GSRGGCLPHNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 67 | GSRGGCLPHNRFNALSGLRCKELSIWASKCL                                      |
| SEQ ID NO: 68 | GSSCADAYKSCDSLKCCNRTCMCSMIGTNCTCRKK                                  |
| SEQ ID NO: 69 | GSERRCLPAGKTCVRGPMRVPCCGSCSQNKCT                                     |
| SEQ ID NO: 70 | GSLCSREGEFCYKLRKCCAGFYCKAFVLHCYRN                                    |
| SEQ ID NO: 71 | GSACGSCRKKCKGSGKCMNRKCHCTPK                                          |
| SEQ ID NO: 72 | GSACGSCRKKCKGSGKCMNRKCHCTPK                                          |
| SEQ ID NO: 73 | GSACQGYMRKCGRDKPPCKKLECSKTWRWCWVN                                    |
| SEQ ID NO: 74 | GSGRYCQKWMWTCDSKRACCEGLRCKLWCRKI                                     |
| SEQ ID NO: 75 | GSSNAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNRKCHCTPK                               |
| SEQ ID NO: 76 | GSSNVKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNRKCHCTPK                               |
| SEQ ID NO: 77 | GSSNVKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNRKCHCTPK                               |
| SEQ ID NO: 78 | GSSNAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNRKCHCTPK                               |
| SEQ ID NO: 79 | GSRGYCAEKGIKCHNIHCCSGLTCKCKGSSCVCRK                                  |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 80  | GSERGCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR                                 |
| SEQ ID NO: 81  | GSKKKCIAKDYGRCKWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECKPR                         |
| SEQ ID NO: 82  | GSGCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR                                   |
| SEQ ID NO: 83  | GSACKGLFVTCTPGKDECCPNHVCSSKHKWCKYK                                |
| SEQ ID NO: 84  | GSACAPRGLLCFRDKECCCKGLTCKGRFVNTWPTFCLV                            |
| SEQ ID NO: 85  | GSACAGLYKKCGKGVNTCCENRPCKCDLAMGNICKKK                             |
| SEQ ID NO: 86  | GSFTCAISCDIKVNGKPKCGSGEKKCSGGWSCKFNVCKV                           |
| SEQ ID NO: 87  | GSGFCAQKGIKCHDIHCCTNLKCVREGSNRVCRA                                |
| SEQ ID NO: 88  | GSCAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQSTITGLF<br>KKC                  |
| SEQ ID NO: 89  | GSYCQKWMWTCDSARKCCEGLVCRLWCKKI                                    |
| SEQ ID NO: 90  | GSRRGCLPHNKFCLNLSGPRCCSLKCKELTIWNTKCLE                            |
| SEQ ID NO: 91  | GSNVKCTGSKQCLPACKAAVGAAGKCMNGKCKCYT                               |
| SEQ ID NO: 92  | GSQRSCAKPGEMCMRIKCCDGQCGCNRGTRGRCFK                               |
| SEQ ID NO: 93  | GSGCIPKHKRCTWSGPKCCNNISCHCNISGTLCKCRPG                            |
| SEQ ID NO: 94  | GSNYCVAKRCRPGGRQCCSGKPCACVGKVCKCPRD                               |
| SEQ ID NO: 95  | GSERGC SGAYKRCSSSQRCCGRCVCSAINSNCKCRKT                            |
| SEQ ID NO: 96  | GSRYCPRNPEACYNCLRTGRPGGYCGGRSRITCFR                               |
| SEQ ID NO: 97  | GSQRSCAKPGEMCMGIKCCDGQCGCNRGTRGRCFK                               |
| SEQ ID NO: 98  | GSRRGCFKEGKWCPKSAPCCAPLKCKGPSIKQQKCVRE                            |
| SEQ ID NO: 99  | GSTVKCGGCNRKCCAGGCRSGKCINGKCQCYGR                                 |
| SEQ ID NO: 100 | GSERRCEPSGKPCRPLMRIPCCGSCVRGKCA                                   |
| SEQ ID NO: 101 | GSRRGCLPRNKFCLNPSGPRCCSLTCKELNIWANKCL                             |
| SEQ ID NO: 102 | GSCAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQTITGLF<br>KKC                   |
| SEQ ID NO: 103 | GSVRIPVSCKHSGQCLKPKDAGMRTGKCMNGKCDCTPK                            |
| SEQ ID NO: 104 | GSVKCTTSKDCWPPCKKVTGRA                                            |
| SEQ ID NO: 105 | GSGIVCRVCRIICGMQGRRVNICRAPIRCRCRRG                                |
| SEQ ID NO: 106 | GSSERDCIRHLQRCRENDRCCSRRCSRRGTNPERRCR                             |
| SEQ ID NO: 107 | GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR                           |
| SEQ ID NO: 108 | GSGVPINVRCRGSRDCLDPCRRAGMRFGRCINSRCHCTP                           |
| SEQ ID NO: 109 | GSAVCVYRTCDRDCRRRGYRSGRCINNACRCYPYG                               |
| SEQ ID NO: 110 | GSISCTGSRQCYDPCRRRTGCPNARCMNRSCRCYGCG                             |
| SEQ ID NO: 111 | GSQVQTNVRCQGGSCASVCRREIGVAAGRCINGRCVCYRN                          |
| SEQ ID NO: 112 | GSEVIRCSGSRQCYGPCRQQTGCTNSRCMNRVCRCYGCG                           |
| SEQ ID NO: 113 | GSACRGVFDAC TPGRNECCPNRVCSDRHRWCRWRL                              |
| SEQ ID NO: 114 | GSQIYTSRECNGSSECYSHCEGITGRRSGRCINRRCYCYR                          |
| SEQ ID NO: 115 | GSGCLEFWWRCNPNDRCRRLRCSRLFRLCNFSFG                                |
| SEQ ID NO: 116 | GSDCVRFWGRCSQTSDCPHLACRSRWPRNICVWDGSVG                            |
| SEQ ID NO: 117 | GSGCFGYRCDYYRGCCSGYVCSPTWRWCVRPGPGR                               |
| SEQ ID NO: 118 | GSMNARFILLVLTMTMLLPDTRGAEVIRCSGSRQCYGPCRQQ<br>TGCTNSRCMNRVCRCYGCG |
| SEQ ID NO: 119 | GSMNARLIYLLVVTMTLMFDTAQAVDIMCSGPRQCYGPCR<br>RETGCPNARCMNRRCRCYGC  |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                                               |
|----------------|----------------------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 120 | GSMNARLIYLLLVVTTMMLTFDITQAGDIRCSGTRQCWGPCR<br>RQTTCTNSRCMNGRCRCYGCVG |
| SEQ ID NO: 121 | GSMNTRFIFLLLVVTNTMMLFDTRPVEGISCTGSRQCYDPCRR<br>RTGCPNARCMNRSRCRCYGCG |
| SEQ ID NO: 122 | GSGVPINVRCSGSRDCLEPCRRAGMRFGRCINRRCHCTPR                             |
| SEQ ID NO: 123 | GSGVPINVRCTGSPQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCHCTPR                             |
| SEQ ID NO: 124 | GSGVIINVRRCISRQCLEPCRRAGMRFGRCMNGRCHCTPR                             |
| SEQ ID NO: 125 | GSGVPINVRRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPQ                            |
| SEQ ID NO: 126 | GSGVEINVRCTGSHQCIRPCRDAGMRFGRCINRRCHCTPR                             |
| SEQ ID NO: 127 | GSGVEINVRCSGSPQCLRPCRDAGMRFGRCMNRCHCTPR                              |
| SEQ ID NO: 128 | GSGVPTDVRRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPR                            |
| SEQ ID NO: 129 | GSGVPINVSTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRCHCTPR                               |
| SEQ ID NO: 130 | GSGVPINVPCTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRCHCTPR                              |
| SEQ ID NO: 131 | GSVGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCDCTPR                              |
| SEQ ID NO: 132 | GSVGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR                              |
| SEQ ID NO: 133 | GSVGIPVSCRHSGQCIRPCRDAGMRFGRCMNRCDCTPR                               |
| SEQ ID NO: 134 | GSRRGCFREGHSCPRTAPCCRPLVCRGPSPNTRRCTR                                |
| SEQ ID NO: 135 | GSSFCIPFRPCSDENCCRRFRCTTGIVRLCRW                                     |
| SEQ ID NO: 136 | GSLRGCLPRNRFNALSGPRCCSGLRCRELSIWASRCL                                |
| SEQ ID NO: 137 | GSGNYCLRGRCLPGGRRCCNGRPCECFARICSCRPR                                 |
| SEQ ID NO: 138 | GSTVRCGGCNRRCCPGGCRSGRCINGRCQCY                                      |
| SEQ ID NO: 139 | GSGCMREYCAQQRGRVSDYCLRHCRICIPR                                       |
| SEQ ID NO: 140 | GSACLGFGERCNPSNDRCCRSSSLVCSQRHRWCYRG                                 |
| SEQ ID NO: 141 | GSRGGCLPHNRFNALSGPRCCSGLRCRELSIRDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 142 | GSRGGCLPRNRFNCPSSGPRCCSGLTCRELNIWASRCL                               |
| SEQ ID NO: 143 | GSQRSCARPGDMCMGIRCCDGQCGCNRGTRGRCFR                                  |
| SEQ ID NO: 144 | GSARGCADAYRSCNHPRTCCDGYNGYRRACICSGSNCRCRS                            |
| SEQ ID NO: 145 | GSRGGCLPHNRFNALSGPRCCSGLRCRELSIWDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 146 | GSRGGCLPHNRFNALSGPRCCSGLRCRELSIYDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 147 | GSRGGCLPHNRFNALSGPRCCSRLRCRELSIWDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 148 | GSRGGCLPHNRFNALTGPRCCSRLRCRELSIWDSICLG                               |
| SEQ ID NO: 149 | GSSCADAYKSCDSLRCNNRTCMCSMIGTNCTCRRR                                  |
| SEQ ID NO: 150 | GSERRCLPAGRTCVRGPMRVPCCGSCSQRNCT                                     |
| SEQ ID NO: 151 | GSLCSREGEFCYRLRRCAGFYCRAFLHCYRN                                      |
| SEQ ID NO: 152 | GSACGSCRRRCRGSGRCINGRCRCY                                            |
| SEQ ID NO: 153 | GSACGSCRRRCRGPGRCINGRCRCY                                            |
| SEQ ID NO: 154 | GSACQGYMRRCGRDRPPCCRRLECSRTWRWCVWN                                   |
| SEQ ID NO: 155 | GSGRYCQRWMWTCDSSRRACCEGLRCRLWCRI                                     |
| SEQ ID NO: 156 | GSNARCRGSPECLPRCREAIGRAAGRCMNGRCRCYP                                 |
| SEQ ID NO: 157 | GSNVRCRGSRPECLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYP                                |
| SEQ ID NO: 158 | GSNVRCRGSRPECLPRCREAIGRSAGRCMNGRCRCYP                                |
| SEQ ID NO: 159 | GSNARCRGSPECLPRCQAIGRAAGRCMNGRCRCYP                                  |
| SEQ ID NO: 160 | GSRGYCAERGIRCHNIHCCSGLTCRCRGSSVCRR                                   |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                           |
|----------------|--------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 161 | GSERGCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR                |
| SEQ ID NO: 162 | GSRRRCIARDYGRCRWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECRPR        |
| SEQ ID NO: 163 | GSGCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR                  |
| SEQ ID NO: 164 | GSACRGLFVTCTPGRDECCPNHVCSSRHRWCRYR               |
| SEQ ID NO: 165 | GSACAPRGLLCFRDRECCRGLTCRGRFVNTWPTFCLV            |
| SEQ ID NO: 166 | GSACAGLYRRCGRGVNTCCENRPCRCDLAMGNICRRR            |
| SEQ ID NO: 167 | GSFTCAISCDIRVNRPGRGSGERRCSGGWSCRNVCVRV           |
| SEQ ID NO: 168 | GSGFCAQRGIRCHDIHCCTNLRCVREGSNRVCRA               |
| SEQ ID NO: 169 | GSCARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQSTITGLFR<br>RC |
| SEQ ID NO: 170 | GSYCQRWMWTCDsARRCCEGLVCRLWCRI                    |
| SEQ ID NO: 171 | GSRGGCLPHNRFcNALSGPRCCSGLRCRELTIWNTRCLE          |
| SEQ ID NO: 172 | GSNVRCTGSRQCLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYT             |
| SEQ ID NO: 173 | GSQRSCARPGEcMRIRCCDGQCGCNRG TGRCFCR              |
| SEQ ID NO: 174 | GSGCIPRHRRTWSGPRCCNNISCHCNISGTLRCRCPG            |
| SEQ ID NO: 175 | GSNYCVARRCRPGGRQCCSGRPCACVGRVCRCPRD              |
| SEQ ID NO: 176 | GSERGCsGAYRRCSsSRCCeGRPCVCSAINsNCRCRT            |
| SEQ ID NO: 177 | GSQRSCARPGEcMGIRCCDGQCGCNRG TGRCFCR              |
| SEQ ID NO: 178 | GSRRGCFREGRWCPRSAPCCAPLRCRGPSIRQQRCVRE           |
| SEQ ID NO: 179 | GSTVRCGGCNRRCCAGGCRSGRCINGRCQCYGR                |
| SEQ ID NO: 180 | GSERRCEPSGRPCRPLMRIPCCGSCVRGRCA                  |
| SEQ ID NO: 181 | GSRGGCLPRNRFcNPSSGPRCCSGLTCRELNIWANRCL           |
| SEQ ID NO: 182 | GSCARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQTITGLFR<br>RC  |
| SEQ ID NO: 183 | GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRTGRCMNGRCDCTPR          |
| SEQ ID NO: 184 | GSQKILSNRCNNsSECIPHcIRIFGTRAAKcINRKCYCYP         |
| SEQ ID NO: 185 | GSAVCNLKRCQLSCRSLGLLGKcIGDKCEcVKHG               |
| SEQ ID NO: 186 | GSISIGIRCSPsIDLCEGQCRIrryFTGYCSGDTCHCSG          |
| SEQ ID NO: 187 | GSGDCLPHLRRCRENNDCCSRRCRRRGANPERRCR              |
| SEQ ID NO: 188 | GSSCEPGRtFRDRCNTCKCGADGRSAACTLRACPNQ             |
| SEQ ID NO: 189 | GSGDCLPHLKRCkADNDCCGKKCKRRGTNAEKRCR              |
| SEQ ID NO: 190 | GSGDCLPHLKRCkENNDCCSKKCKRRGTNPEKRCR              |
| SEQ ID NO: 191 | GSKDCLKKLKLCKENKDCCSKSKRRGTNIEKRCR               |
| SEQ ID NO: 192 | GSGDCLPHLKRCkENNDCCSKKCKRRGANPEKRCR              |
| SEQ ID NO: 193 | GSVFINVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP          |
| SEQ ID NO: 194 | GSVFINAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP          |
| SEQ ID NO: 195 | GSVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTP           |
| SEQ ID NO: 196 | GSVPTDVKCRGSPQCIQPKDAGMRFGKCMNGKCHCTP            |
| SEQ ID NO: 197 | GSVRIPVSCKHSGQCLKPKDAGMRFGKCMNGKCDCTP            |
| SEQ ID NO: 198 | GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTP           |
| SEQ ID NO: 199 | GSTNVsCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRC              |
| SEQ ID NO: 200 | GSNVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKC               |
| SEQ ID NO: 201 | GSGVPINVRcRGSRDCLDPCRgAGERHGRcGNSRCHCTP          |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                   |
|----------------|------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 202 | GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGERHGRCGGGRCDCPTR  |
| SEQ ID NO: 203 | GSQVQTNVRCQGGSCGSVCRREGGGAGGGCGNGRCGCYRN |
| SEQ ID NO: 204 | GSIKCSESYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNGFCDCF       |
| SEQ ID NO: 205 | GSVKCSSPQQCLKPCKAAFGISAGGKCINGKCKCY      |
| SEQ ID NO: 206 | GSVSCSASSQCWPVCKKLFGTYRGKCMNSKCRCY       |
| SEQ ID NO: 207 | GSECTASNQCWSICKRLHNTNRGKCMNKKCRCY        |
| SEQ ID NO: 208 | GSVSCTTSKECWSVCEKLYNTSRGKCMNKKCRCY       |
| SEQ ID NO: 209 | GSMRCKSSKECLVKCKQATGRPNGKCMNRKCKCY       |
| SEQ ID NO: 210 | GSIKCTLSKDCYSPCKKETGCPRAKCINRNCKCY       |
| SEQ ID NO: 211 | GSIRCSGSRDCYSPCMKQTGCPNAKCINKSCKCY       |
| SEQ ID NO: 212 | GSIRCSGTRECYAPCQKLTGCLNAKCMNKACKCY       |
| SEQ ID NO: 213 | GSISCTNPKQCYPHCKKETGYRNAKCMNRKCKCF       |
| SEQ ID NO: 214 | GSASCRTPKDCADPCRKETGCPYGKCMNRKCKCN       |
| SEQ ID NO: 215 | GSTSCISPKQCTEPCRAKGCKHKGKCMNRKCHCM       |
| SEQ ID NO: 216 | GSKECTGPQHCTNFCRKN-KCTHGKCMNRKCKCF       |
| SEQ ID NO: 217 | GSIKCRTPKDCADPCRKQTGCPHAKCMNKTCRCH       |
| SEQ ID NO: 218 | GSVKCTTSKECWPPCKAATGKAAGKCMNKKCKCQ       |
| SEQ ID NO: 219 | GSLECGASRECYDPCFKAFGRAHGKCMNNKCRCY       |
| SEQ ID NO: 220 | GSEKCFATSQCWTPCKKAIGSLQSKCMNGKCKCY       |
| SEQ ID NO: 221 | GSVRCYASRECWEPCRRVTGSAQAKCQNNQCRCY       |
| SEQ ID NO: 222 | GSVKCSASRECWWACKKVTGSGQGKCQNNQCRCY       |
| SEQ ID NO: 223 | GSVKCISSQECWIACKKVTGRFEGKCQNRQCRCY       |
| SEQ ID NO: 224 | GSVRCYDSRQCWIACKKVTGSTQGKCQNKQCRCY       |
| SEQ ID NO: 225 | GSVDCTVSKECWAPCKAAFGVDRGKCMGKKCKCY       |
| SEQ ID NO: 226 | GSAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCY       |
| SEQ ID NO: 227 | GSKKCQGGSCASVCRRVIGVAAGKCINGRCVCY        |
| SEQ ID NO: 228 | GSKKCSNTSQCYKTCEKVVGVAAGKCMNGKCICY       |
| SEQ ID NO: 229 | GSVKCSGSSKCVKICIDRYNTRGAKCINGRCTCY       |
| SEQ ID NO: 230 | GSNRCNNSSECIPHICIRIFGTRAAKCINRKCYCY      |
| SEQ ID NO: 231 | GSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKKCYCY       |
| SEQ ID NO: 232 | GSAFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKCV          |
| SEQ ID NO: 233 | GSAVCNLKRCQLSCRSLGLLGKCIGDKCECV          |
| SEQ ID NO: 234 | GSAACYSS-DCRVKCVAMGFSSGKCINSKCKCY        |
| SEQ ID NO: 235 | GSAICATDADCSRKCPGNPPCRNGFCACT            |
| SEQ ID NO: 236 | GSTECQIKNDCQRYCQSVKECKYGKCYCN            |
| SEQ ID NO: 237 | GSTQCQSVRDCQQYCLTPDRCSYGTCYCK            |
| SEQ ID NO: 238 | GSVSCRYGSDCAEPCKRLKCLLPSKCINGKCTCY       |
| SEQ ID NO: 239 | GSIKCRYPADCHIMCRKVTGRAEGKCMNGKCTCY       |
| SEQ ID NO: 240 | GSIKCSSSSSCYEPGRGVTGRAHGKCMNGRCTCY       |
| SEQ ID NO: 241 | GSVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCY       |
| SEQ ID NO: 242 | GSVSCKHSGQCIKPKDA-GMRFGKCMNRKCDCT        |
| SEQ ID NO: 243 | GSVKCRGSPQCIQPCRDA-GMRFGKCMNGKCHCT       |
| SEQ ID NO: 244 | GSVKCTSPKQCLPPCKAQFGIRAGKCMNGKCKCY       |



| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                   |
|----------------|------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 245 | GSVKCTSPKQCSKPCKELYGSSAGAKCMNGKCKCY      |
| SEQ ID NO: 246 | GSVKCTSPKQCLPPCKEIYGRHAGAKCMNGKCHCS      |
| SEQ ID NO: 247 | GSVKCTGSKQCWPVCKQMFQKPNGKCMNGKCRCY       |
| SEQ ID NO: 248 | GSVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCT        |
| SEQ ID NO: 249 | GSVRCVTDDDCFRKCPGNPSCCKRGFCACK           |
| SEQ ID NO: 250 | GSVPCNNSRPCVPVCIREVNNKNGKCSNGKCLCY       |
| SEQ ID NO: 251 | GSVPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCTP   |
| SEQ ID NO: 252 | GSVQTNVKCQGGSCASVCRREIGVAAGKCINGKVCYRN   |
| SEQ ID NO: 253 | GSAEIIRCSGTRECYAPCQKLTGCLNAKCMNKACKCYGCV |
| SEQ ID NO: 254 | GSRPTDIKCSASYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNGLCDCF   |
| SEQ ID NO: 255 | GSQFTDVKCTGSKQCWPVCKQMFQKPNGKCMNGKCRCS   |
| SEQ ID NO: 256 | GSVGINVKCKHSRQCLKPCKDAGMRFGKCTNGKCHCTPK  |
| SEQ ID NO: 257 | GSVVIGQRCYRSPDCYSACKKLVGKATGKCTNGRCDC    |
| SEQ ID NO: 258 | GSNFKVEGACSKPCRKYCIDKGARNGKCINGRCHCY     |
| SEQ ID NO: 259 | GSQIDTNVKCSGSSKCVKICIDRYNTRGAKCINGRCTCYP |
| SEQ ID NO: 260 | GSGVPISVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCINGRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 261 | GSGVPISVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 262 | GSGVPISVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCINRRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 263 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCINSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 264 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 265 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 266 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 267 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCYCTP   |
| SEQ ID NO: 268 | GSGVPISVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 269 | GSGVPISVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 270 | GSGVPISVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIQSRCYCTP   |
| SEQ ID NO: 271 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCIASRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 272 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCISSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 273 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCITSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 274 | GSGVPINVRCRGSRDCLPCCRAGTRFGRCINSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 314 | GIVCKVCKIICGMQGGKKNICKAPIKCKCKKG         |
| SEQ ID NO: 315 | SEKDCIKHLQRCRENKDCCSKKCSRRGTNPEKRCR      |
| SEQ ID NO: 316 | VRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK    |
| SEQ ID NO: 317 | GVPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCTP    |
| SEQ ID NO: 318 | AVCVYRTCDKDKRRGYRSGKCINNACKCYPYG         |
| SEQ ID NO: 319 | ISCTGSKQCYDPCKRKGTGCPNAKCMNKSCKCYGCG     |
| SEQ ID NO: 320 | QVQTNVKCQGGSCASVCRREIGVAAGKCINGKVCYRN    |
| SEQ ID NO: 321 | EVIRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKVCKCYGCG    |
| SEQ ID NO: 322 | ACKGVFDCTPGKNECCPNRVCSDKHKWCKWKL         |
| SEQ ID NO: 323 | QIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKKCYCYR   |
| SEQ ID NO: 324 | GCLEFWWKCNPNDDKCCRPKLKSKLFLCNFSFG        |
| SEQ ID NO: 325 | DCVRFWKGCSQTSDDCPHLACKSKWPRNICVWDGSGV    |
| SEQ ID NO: 326 | GCFGYKCDYYKGCCSGYVCSPTWKWCVRPGPGR        |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                                              |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 327 | MNAKFILLLVLTMTMLLPDTKGAEVIRCSGSKQCYGPCKQQT<br>GCTNSKCMNKVCKCYGCG    |
| SEQ ID NO: 328 | MNAKLIYLLLVVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPKQCYGPCKKE<br>TGCPNAKCMNRRCKCYGCV   |
| SEQ ID NO: 329 | MNAKLIYLLLVVTTMTMLTFDTTQAGDIKCSGTRQCWGPCKKQ<br>TTCTNSKCMNGKCKCYGCVG |
| SEQ ID NO: 330 | MNTKFIFLLLVVTNTMMLFDTKPVEGISCTGSKQCYDPCKRKT<br>GCPNAKCMNKSCKCYGCG   |
| SEQ ID NO: 331 | GVPINVKCSGSRDCLEPCKKAGMRFGKCINRKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 332 | GVPINVKCTGSPQCLKPKCDAGMRFGKCINGKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 333 | GVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 334 | GVPINVKCRGSPQCIQPCRDAGMRFGKCMNGKCHCTPQ                              |
| SEQ ID NO: 335 | GVEINVKCTGSHQCIKPKCDAGMRFGKCINRKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 336 | GVEINVKCSGSPQCLKPKCDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 337 | GVPTDVKCRGSPQCIQPKCDAGMRFGKCMNGKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 338 | GVPINVSTGSPQCIKPKCDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                               |
| SEQ ID NO: 339 | GVPINVPCTGSPQCIKPKCDAGMRFGKCMNRKCHCTPK                              |
| SEQ ID NO: 340 | VGINVKCKHSGQCLKPKCDAGMRFGKCINGKCDCTPK                               |
| SEQ ID NO: 341 | VGINVKCKHSGQCLKPKCDAGMRFGKCMNGKCDCTPK                               |
| SEQ ID NO: 342 | VGIPVSCKHSGQCIKPKCDAGMRFGKCMNRKCDCTPK                               |
| SEQ ID NO: 343 | RKGCFKEGHSCPCTAPCCRPLVCKGPSPNTKKCTRP                                |
| SEQ ID NO: 344 | SFCIPFKPCKSDENCKKFKCKTTGIVKLCRW                                     |
| SEQ ID NO: 345 | LKGCLPRNRFNALS GPRCCSGLRCKELSIWASKCL                                |
| SEQ ID NO: 346 | GNYCLRGRCLPGGRKCCNGRPCECFKICSCPK                                    |
| SEQ ID NO: 347 | TVKCGGCNRKCCPGGCRSGKCINGKCQCY                                       |
| SEQ ID NO: 348 | GCMKEYCAGQCRGKVSQDYCLKHCKCIPR                                       |
| SEQ ID NO: 349 | ACLGFGKEKCNPSNDKCKSSSLVCSQKHKWCKYG                                  |
| SEQ ID NO: 350 | RGGCLPHNRFNALS GPRCCSGLRCKELSIWDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 351 | RGGCLPRNKF CNPSSGPRCCSGLTCKELNIWASKCL                               |
| SEQ ID NO: 352 | QRSCAKPGDMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK                                   |
| SEQ ID NO: 353 | ARGCADAYKSCNHPRTCCDGYNGYKRACICSGSNCKCKKS                            |
| SEQ ID NO: 354 | RGGCLPHNRFNALS GPRCCSGLRCKELSIWDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 355 | RGGCLPHNRFNALS GPRCCSGLKCKELSIYDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 356 | RGGCLPHNRFNALS GPRCCSRLKCKELSIWDSRCLG                               |
| SEQ ID NO: 357 | RGGCLPHNRFNALTGPRCCSRLRCKELSIWDSICLG                                |
| SEQ ID NO: 358 | SCADAYKSCDSLKCCNNRTCMCSMIGTNCTCRKK                                  |
| SEQ ID NO: 359 | ERRCLPAGKTCVRGPMRVPCCGSCSQNKCT                                      |
| SEQ ID NO: 360 | LCSREGEFCYKLRKCCAGFYCKAFVLHCYRN                                     |
| SEQ ID NO: 361 | ACGSCRKKCKGSGKCINGRCKCY                                             |
| SEQ ID NO: 362 | ACGSCRKKCKGPGKCINGRCKCY                                             |
| SEQ ID NO: 363 | ACQGYMRKCGRDKPPCCKKLECSKTWRWCVWN                                    |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                         |
|----------------|------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 364 | GRYCQKWMWTCDSKRACCEGLRCKLWCRKI                 |
| SEQ ID NO: 365 | NAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP             |
| SEQ ID NO: 366 | NVKCRGSKECLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCYP             |
| SEQ ID NO: 367 | NVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP             |
| SEQ ID NO: 368 | NAKCRGSPECLPKCKQAIGKAAGKCMNGKCKCYP             |
| SEQ ID NO: 369 | RGYCAEKGIKCHNIHCCSGLTCKCKGSSVCVRK              |
| SEQ ID NO: 370 | ERGCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR                |
| SEQ ID NO: 371 | KKKCIADYGRCKWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECKPR         |
| SEQ ID NO: 372 | GCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR                  |
| SEQ ID NO: 373 | ACKGLFVTCTPGKDECCPNHVCSSKHKWCKYK               |
| SEQ ID NO: 374 | IACAPRGLLCFRDKECKGLTCKGRFVNTWPTFCLV            |
| SEQ ID NO: 375 | ACAGLYKKCGKGVNTCCENRPCKCDLAMGNCICKKK           |
| SEQ ID NO: 376 | FTCAISCDIKVNGKPKGSGEKKCSGGWSCKFNVCKV           |
| SEQ ID NO: 377 | GFCAQKGKICHDIHCCTNLKCVREGSNRVCRA               |
| SEQ ID NO: 378 | CAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQSTITGLFKK<br>C |
| SEQ ID NO: 379 | YCQKWMWTCDSARKCCEGLVCRLWCKKI                   |
| SEQ ID NO: 380 | RGGCLPHNKFNCNALSQPRCCSGLKCKELTIWNTKCLE         |
| SEQ ID NO: 381 | NVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCYT             |
| SEQ ID NO: 382 | QRSCAKPGEMCMRIKCCDGQCGCNRGTGRFCCK              |
| SEQ ID NO: 383 | GCIPKHKRCTWSGPKCCNNISCHCNISGTLCKCRPG           |
| SEQ ID NO: 384 | NYCVAKRRCRPGGRQCCSGKPCACVGKVCKCPRD             |
| SEQ ID NO: 385 | ERGCSGAYKRCSSSQRCCEGRPCVCSAINSNCKCRKT          |
| SEQ ID NO: 386 | RYCPRNPEACYNCLRTGRPGGYCGGRSRITCF CFR           |
| SEQ ID NO: 387 | QRSCAKPGEMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRFCCK              |
| SEQ ID NO: 388 | RRGCFKEGKWCPKSAPCCAPLKCKGPSIKQQKCVRE           |
| SEQ ID NO: 389 | TVKCGGCNRKCCAGGCRSGKCKINGKCQCYGR               |
| SEQ ID NO: 390 | ERRCEPSGKPCRPLMRIPCCGSCVRGKCA                  |
| SEQ ID NO: 391 | RGGCLPRNKFNCNPSSGPRCCSGLTCKELNIWANKCL          |
| SEQ ID NO: 392 | CAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQTTITGLFKK<br>C |
| SEQ ID NO: 393 | VRIPVSKHSGQCLKPKCDAGMRTGKCMNGKCDCTPK           |
| SEQ ID NO: 394 | VKCTTSKDCWPPCKKVTGRA                           |
| SEQ ID NO: 395 | GIVCRVCRHICGMQGRRVNICRAPIRCRCRRG               |
| SEQ ID NO: 396 | SERDCIRHLQRCRENRDCCSRRCSTRGTNPERRCR            |
| SEQ ID NO: 397 | VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFRGRCMNGRCDCTPR         |
| SEQ ID NO: 398 | GVPINVRCRGSRDCLDPCRRAGMRFRGRCINSRCHCTP         |
| SEQ ID NO: 399 | AVCVYRTCDRDCRRRGYRSGRCINNACRCYPYG              |
| SEQ ID NO: 400 | ISCTGSRQCYDPCRRRTGCPNARCMNRSCRCYGCG            |
| SEQ ID NO: 401 | QVQTNVRCQGGSCASVCRREIGVAAGRCINGRCVCYRN         |
| SEQ ID NO: 402 | EVIRCSGSRQCYGPCRQQTGCTNSRCMNRVCRCYGCG          |
| SEQ ID NO: 403 | ACRGVFDACTPGRNECCPNRVCSDRHRWCRWRL              |
| SEQ ID NO: 404 | QIYTSRECNGSSECYSHCEGITGRRSGRCINRRCYCYR         |



| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 405 | GCLEFWWRCNPNDRCRPRLRCSRLFRLCNFSFG                                 |
| SEQ ID NO: 406 | DCVRFWGRCSQTSDDCPHLACRSRWPRNICVWDGSVG                             |
| SEQ ID NO: 407 | GCFGYRCDYYRGCCSGYVCSPTWRWCVRPGPGR                                 |
| SEQ ID NO: 408 | MNARFILLVLTMTMMLLPDTRGAEVIRCSGSRQCYGPCRQQTG<br>CTNSRCMNRVCR CYGCG |
| SEQ ID NO: 409 | MNARLIYLLLVVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPRQCYGPCRRE<br>TGCPNARCMNRRRCRYGCV |
| SEQ ID NO: 410 | MNARLIYLLLVVTTMMLTFDTTQAGDIRCSGTRQCWGPCRRQ<br>TTCTNSRCMNGRCRYGCVG |
| SEQ ID NO: 411 | MNTRFIFLLLVVTNTMMLFDTRPVEGISCTGSRQCYDPCRRRT<br>GCPNARCMNRSCRYGCG  |
| SEQ ID NO: 412 | GVPINVRCSGSRDCLEPCRRAGMRFGRCINRRCHCTPR                            |
| SEQ ID NO: 413 | GVPINVRCTGSPQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCHCTPR                            |
| SEQ ID NO: 414 | GVIINVRCRISRQCLEPCRRAGMRFGRCMNGRCHCTPR                            |
| SEQ ID NO: 415 | GVPINVRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPQ                            |
| SEQ ID NO: 416 | GVEINVRCTGSHQCIRPCRDAGMRFGRCINRRCHCTPR                            |
| SEQ ID NO: 417 | GVEINVRCSGSPQCLRPCRDAGMRFGRCMNRCHCTPR                             |
| SEQ ID NO: 418 | GVPTDVRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPR                            |
| SEQ ID NO: 419 | GVPINVSTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRCHCTPR                              |
| SEQ ID NO: 420 | GVPINVPCTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRCHCTPR                             |
| SEQ ID NO: 421 | VGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCDCTPR                             |
| SEQ ID NO: 422 | VGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR                             |
| SEQ ID NO: 423 | VGIPVSCRHSGQCIRPCRDAGMRFGRCMNRCDCTPR                              |
| SEQ ID NO: 424 | RRGCFREGHSCPRTAPCCRPLVCRGSPNTRRCTR                                |
| SEQ ID NO: 425 | SFCIPFRPCSDENCCRRFRCTTGIVRLCRW                                    |
| SEQ ID NO: 426 | LRGCLPRNRFNCNALS GPRCCSGLRCRELSIWASRCL                            |
| SEQ ID NO: 427 | GNYCLRGRCLPGGRRCCNGRPCECFARICSCRPR                                |
| SEQ ID NO: 428 | TVRCGGCNRRCCPGGCRSGRCINGRCQCY                                     |
| SEQ ID NO: 429 | GCMREYCAGQCRGRVSQDYCLRHCR CIPR                                    |
| SEQ ID NO: 430 | ACLGFGERCNPSNDRCCRSSSLVCSQRHRWCRYG                                |
| SEQ ID NO: 431 | RGGCLPHNRFNCNALS GPRCCSGLRCRELSIRDSRCLG                           |
| SEQ ID NO: 432 | RGGCLPRNRFNCNPSSGPRCCSGLTCRELNIWASRCL                             |
| SEQ ID NO: 433 | QRSCARPGDMCMGIRCCDGQCGCNRG TGRCFCR                                |
| SEQ ID NO: 434 | ARGCADAYRSCNHPRTCCDGYNGYRRACICSGSNCRCRRS                          |
| SEQ ID NO: 435 | RGGCLPHNRFNCNALS GPRCCSGLRCRELSIWDSRCLG                           |
| SEQ ID NO: 436 | RGGCLPHNRFNCNALS GPRCCSGLRCRELSIYDSRCLG                           |
| SEQ ID NO: 437 | RGGCLPHNRFNCNALS GPRCCSRLRCRELSIWDSRCLG                           |
| SEQ ID NO: 438 | RGGCLPHNRFNCNALTGPRCCSRLRCRELSIWDSICLG                            |
| SEQ ID NO: 439 | SCADAYKSCDSLRCNNRTCMCSMIGTNCTCRRR                                 |
| SEQ ID NO: 440 | ERRCLPAGRTCVRGPMRVPCCGSCSQRNCT                                    |
| SEQ ID NO: 441 | LCSREGEFCYRLRRCCAGFYCRAFVLHCYRN                                   |
| SEQ ID NO: 442 | ACGSCRRCRCRSGRCINGRCRY                                            |
| SEQ ID NO: 443 | ACGSCRRCRCRGPGRINGRCRY                                            |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                     |
|----------------|--------------------------------------------|
| SEQ ID NO: 444 | ACQGYMRRRCGRDRPPCCRRLECSRTWVRWCWVN         |
| SEQ ID NO: 445 | GRYCQRWMWTCDSRRACCEGLRCRLWCRI              |
| SEQ ID NO: 446 | NARCRGSPECLPRCREAIGRAAGRCMNGRCRCYP         |
| SEQ ID NO: 447 | NVRCRGSRECLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYP         |
| SEQ ID NO: 448 | NVRCRGSPECLPRCREAIGRSAGRCMNGRCRCYP         |
| SEQ ID NO: 449 | NARCRGSPECLPRCRQAIGRAAGRCMNGRCRCYP         |
| SEQ ID NO: 450 | RGYCAERGIRCHNIHCCSGLTCRCRGSSVCRR           |
| SEQ ID NO: 451 | ERGCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR            |
| SEQ ID NO: 452 | RRRCIARDYGRCRWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECRPR    |
| SEQ ID NO: 453 | GCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR              |
| SEQ ID NO: 454 | ACRGLFVTCTPGRDECCPNHVCSSRHRWCYR            |
| SEQ ID NO: 455 | IACAPRGLLCFRDRECCRGLTCRGRFVNTWPTFCLV       |
| SEQ ID NO: 456 | ACAGLYRRCGRGVNTCCENRPCRCDLAMGNICRRR        |
| SEQ ID NO: 457 | FTCAISCDIRVNGRPCRGSGERRCSGGWSCRNVVVRV      |
| SEQ ID NO: 458 | GFCARQGRIRCHDIHCCTNLRCVREGSNRVCRA          |
| SEQ ID NO: 459 | CARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQSTITGLFRRC |
| SEQ ID NO: 460 | YCQRWMWTCDSARRCCEGLVCRLWCRI                |
| SEQ ID NO: 461 | RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELTIWNTRCLE      |
| SEQ ID NO: 462 | NVRCTGSRQCLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYT         |
| SEQ ID NO: 463 | QRSCARPGEMCMRIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR          |
| SEQ ID NO: 464 | GCIPRHRRTWSGPRCCNNISCHCNISGTLRCRCPG        |
| SEQ ID NO: 465 | NYCVARRCRPGGRQCCSGRPCACVGRVCRCPRD          |
| SEQ ID NO: 466 | ERGCSGAYRRCSSSQRCCEGRPCVCSAINSNCRCRRT      |
| SEQ ID NO: 467 | QRSCARPGEMCMGIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR          |
| SEQ ID NO: 468 | RRGCFREGRWCPRSAPCCAPLRCRGPSIRQQRCVRE       |
| SEQ ID NO: 469 | TVRCGGCNRRCAGGCRSGRCINGRCQCYGR             |
| SEQ ID NO: 470 | ERRCEPSGRPCRPLMRIPCCGSCVVRGCA              |
| SEQ ID NO: 471 | RGGCLPRNRFNPNSSGPRCCSGLTCRELNIWANRCL       |
| SEQ ID NO: 472 | CARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQTTITGLFRRC |
| SEQ ID NO: 473 | VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRTGRCMNGRCDCTPR      |
| SEQ ID NO: 474 | QKILSNRCNNSSECIPHICIRIFGTRAAKCINRKCYCYP    |
| SEQ ID NO: 475 | AVCNLKRCQLSCRSLLGKICIGDKCECVKHG            |
| SEQ ID NO: 476 | ISIGIRCSPSIDLCEGQCRIRRYFTGYCSGDTCHCSG      |
| SEQ ID NO: 477 | GDCLPHLRRCRENNDCCSRRRCRRRGANPERRCR         |
| SEQ ID NO: 478 | SCEPGRTFRDRCNTCKCGADGRSAACTLRACPNQ         |
| SEQ ID NO: 479 | GDCLPHLKRCADNDCCGKKCKRRGTNAEKRCR           |
| SEQ ID NO: 480 | GDCLPHLKRCKENNDCCSKKCKRRGTNPEKRCR          |
| SEQ ID NO: 481 | KDCLKKLKLCKENKDCCSKSKRRGTNIEKRCR           |
| SEQ ID NO: 482 | GDCLPHLKRCKENNDCCSKKCKRRGANPEKRCR          |
| SEQ ID NO: 483 | VFINVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP      |
| SEQ ID NO: 484 | VFINAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP      |
| SEQ ID NO: 485 | VIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTP       |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                  |
|----------------|-----------------------------------------|
| SEQ ID NO: 486 | VPTDVKCRGSPQCIQPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTP    |
| SEQ ID NO: 487 | VRIPVSKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTP     |
| SEQ ID NO: 488 | VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTP    |
| SEQ ID NO: 489 | TNVSCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRC       |
| SEQ ID NO: 490 | NVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKC        |
| SEQ ID NO: 491 | GVPINVRCRGSRDCLDPCRGA GERHGRGCGNSRCHCTP |
| SEQ ID NO: 492 | VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGERHGRGCGGGRCDCTPR  |
| SEQ ID NO: 493 | QVQTNVRCQGGSCGSVCRREGGGAGGGCGNGRCGCYRN  |
| SEQ ID NO: 494 | IKCSESYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNGFCD CF       |
| SEQ ID NO: 495 | VKCSSPQQCLKPCKAAFGISAGgKCINGKCKCY       |
| SEQ ID NO: 496 | VSCSASSQCWPVCKKLFGTYRGKCMNSKCR CY       |
| SEQ ID NO: 497 | ESCTASNQCWSICKRLHNTNRGKCMNKKCR CY       |
| SEQ ID NO: 498 | VSCTTSKECWSVCEKLYNTSRGKCMNKKCR CY       |
| SEQ ID NO: 499 | MRCKSSKECLVKCKQATGRPNGKCMNRKCKCY        |
| SEQ ID NO: 500 | IKCTLSKDCYSPCKKETGCPRAKCINRNCKCY        |
| SEQ ID NO: 501 | IRCSGSRDCYSPCMKQTGCPNAKCINKSCKCY        |
| SEQ ID NO: 502 | IRCSGTRECYAPCQKLTGCLNAKCMNKACKCY        |
| SEQ ID NO: 503 | ISCTNPKQCYPHCKKETGYPNAKCMNRKCKCF        |
| SEQ ID NO: 504 | ASCRTPKDCADPCRKETGCPYGKCMNRKCKCN        |
| SEQ ID NO: 505 | TSCISPKQCTEPCRAKGCKHGKCMNRKCHCM         |
| SEQ ID NO: 506 | KECTGPQHCTNFCRKN-KCTHGKCMNRKCKCF        |
| SEQ ID NO: 507 | IKCRTPKDCADPCRKQTGCPHAKCMNKTCRCH        |
| SEQ ID NO: 508 | VKCTTSKECWPPCKAATGKAAGKCMNKKCKCQ        |
| SEQ ID NO: 509 | LECGASRECYDPCFKAFGRAHGKCMNNKCR CY       |
| SEQ ID NO: 510 | EKCFATSQCWTPCKKAIGSLQSKCMNGKCKCY        |
| SEQ ID NO: 511 | VRCYASRECWEPCRRVTGSAQAKCQNNQCRCY        |
| SEQ ID NO: 512 | VKCSASRECWVACKKVTGSGQGKCQNNQCRCY        |
| SEQ ID NO: 513 | VKCISSQECWIACKKVTGRFEGKCQNRQCRCY        |
| SEQ ID NO: 514 | VRCYDSRQCWIACKKVTGSTQGKCQNKQCRCY        |
| SEQ ID NO: 515 | VDCTVSKECWAPCKAAFGVDRGKCMGKKCKCY        |
| SEQ ID NO: 516 | AKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCY        |
| SEQ ID NO: 517 | KKCQGGSCASVCRRVIGVAAGKCINGRCVCY         |
| SEQ ID NO: 518 | KKCSNTSQCYKTCEKVVGVAAGKCMNGKCICY        |
| SEQ ID NO: 519 | VKCSGSSKCVKICIDRYNTRGAKCINGRCTCY        |
| SEQ ID NO: 520 | NRCNNSSECIPHICIRIFGTRAACINRKCYCY        |
| SEQ ID NO: 521 | KECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKKCYCY        |
| SEQ ID NO: 522 | AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKCV           |
| SEQ ID NO: 523 | AVCNLKRCLSCRSLGLLGKCIGDKCECV            |
| SEQ ID NO: 524 | AACYSS-DCRVKCVAMGFSSGKCINSKCKCY         |
| SEQ ID NO: 525 | AICATDADCSRKCPGNPPCRNGFCACT             |
| SEQ ID NO: 526 | TECQIKNDCQRYCQSVKECKYGKCYCN             |
| SEQ ID NO: 527 | TQCQSVRDCQYCLTPDRCSYGTCTYCK             |
| SEQ ID NO: 528 | VSCRYGSDCAEPCKRLKCLLPSKCINGKCTCY        |

| SEQ ID NO:     | 氨基酸序列:                                 |
|----------------|----------------------------------------|
| SEQ ID NO: 529 | IKCRYPADCHIMCRKVTGRAEGKCMNGKCTCY       |
| SEQ ID NO: 530 | IKCSSSSSCYEPGRGTGRAHGKCMNGRCTCY        |
| SEQ ID NO: 531 | VKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCY       |
| SEQ ID NO: 532 | VSKHSGQCIKPKDA-GMRFGKCMNRKCDCT         |
| SEQ ID NO: 533 | VKCRGSPQCIQPCRDA-GMRFGKCMNGKCHCT       |
| SEQ ID NO: 534 | VKCTSPKQCLPPCKAQFGIRAGAKCMNGKCKCY      |
| SEQ ID NO: 535 | VKCTSPKQCSKPKELYGSSAGAKCMNGKCKCY       |
| SEQ ID NO: 536 | VKCTSPKQCLPPCKEIYGRHAGAKCMNGKCHCS      |
| SEQ ID NO: 537 | VKCTGSKQCWPVCKQMFPGKPNGKCMNGKCRCY      |
| SEQ ID NO: 538 | VKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCT        |
| SEQ ID NO: 539 | VRCVTDDDCFRKCPGNPSCKRGFCAK             |
| SEQ ID NO: 540 | VPCNNSRPCVPVCIREVNNKNGKCSNGKCLCY       |
| SEQ ID NO: 541 | VPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCTP   |
| SEQ ID NO: 542 | VQTNVKCQGGSCASVCRREIGVAAGKCINGKVCYRN   |
| SEQ ID NO: 543 | AEIIRCSGTRECYAPCQKLTGCLNAKCMNKACKCYGCV |
| SEQ ID NO: 544 | RPTDIKCSASYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNLCDCF    |
| SEQ ID NO: 545 | QFTDVKCTGSKQCWPVCKQMFPGKPNGKCMNGKCRCY  |
| SEQ ID NO: 546 | VGINVKCKHSRQCLKPKDAGMRFGKCTNGKCHCTPK   |
| SEQ ID NO: 547 | VVIGQRCYRSPDCYSACKKLVGKATGKCTNGRCDC    |
| SEQ ID NO: 548 | NFKVEGACSKPCRKYCIDKGARNGKCINGRCHCYY    |
| SEQ ID NO: 549 | QIDTNVKCSGSSKCVKICIDRYNTRGAKCINGRCTCYP |
| SEQ ID NO: 550 | GVPISVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCINGRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 551 | GVPISVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 552 | GVPISVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCINRRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 553 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCINSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 554 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 555 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 556 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 557 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 558 | GVPISVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 559 | GVPISVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCTP   |
| SEQ ID NO: 560 | GVPISVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIQSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 561 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCIASRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 562 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCISSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 563 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCITSRCHCYP   |
| SEQ ID NO: 564 | GVPINVRCRGSRDCLPCRRAGTRFGRCINSRCHCYP   |

[0077] 在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564或其任何片段的任一个中,任何一个或多个K残基可被R残基或A残基替换,任何一个或多个R残基可被残基或A残基替换,任何一个或多个A残基可被K残基或R残基替换,所有K残基可被R残基或A残基替换,除了一个K残基外所有可被R或A残基替换,除了两个K残基外所有可被R残基或A残基替换,或以其任何组合。在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564或其任何片段的任一个中,任何一个或多个M残基可被I、L、或V残基的任何一个替换,任何一个或多个L残基可被V、I、或M残基的任何一个替换,任何一个或多个I残基可被M、L、或V残基的任何一个替换,或任何一个或多个V残基可被I、L、或M残基的任何一个替换。在任何实施例中,单独或组合的至少一种氨基酸可以如下在肽或肽片段中互换: K/R、M/I/L/V、G/A、S/T、Q/N、和D/E,其中每个字母各自单独地是任何氨基酸或氨基酸类似

物。在一些情况下,所述肽可仅含有一个赖氨酸残基,或不含赖氨酸残基。在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564或其片段的任一个中,任何氨基酸可被瓜氨酸替换。在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564或其任何片段的任一个中,X可以独立地为任何数量的任何氨基酸或不含氨基酸。在一些情况下,肽可包括前两个N-末端氨基酸GS,如SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:274的肽,或此类N-末端氨基酸(GS)可被任何其他一个或两个氨基酸取代。在其他的情况下,肽不包括前两个N-末端氨基酸GS,如肽SEQ ID NO:275-SEQ ID NO:564的肽。在一些情况下,所述肽的N-末端被封闭,如通过乙酰基基团;在其他的情况下,所述肽的C-末端被封闭,如通过酰胺基团。

[0078] 在一些情况下,所述肽是SEQ ID NO:1-564或其功能性片段的任何一个。在其他的实施例中,本披露的所述肽进一步包含与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564的任何一个具有100%、99%、97%、95%、90%、85%、或80%同源性的肽。在另外的实施例中,所述肽片段包含SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564的任何一个的连续片段,所述连续片段至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、至少46个残基长,其中所述肽片段选自所述肽的任何部分。在一些实施例中此类肽片段接触软骨并且展现本文所述的肽和肽-活性剂缀合物的特性。

[0079] 本披露的所述肽可进一步包含负电氨基酸残基。在一些情况下,所述肽具有2个或更少个负电氨基酸残基。在其他的情况下,所述肽具有4个或更少个负电氨基酸残基、3个或更少个负电氨基酸残基、或1个或更少个负电氨基酸残基。所述负电氨基酸残基可选自任何带负电的氨基酸残基。所述负电氨基酸残基可选自E或D,或E和D两者的组合。

[0080] 本披露的所述肽可进一步包含碱性氨基酸残基。在一些实施例中,将碱性残基添加至所述肽序列以增加在生理pH下的电荷。所述添加的碱性残基可以是任何碱性氨基酸。所述添加的碱性残基可选自K或R,或K和R的组合。

[0081] 在一些实施例中,所述肽具有包含酸性区和碱性区的电荷分布。酸性区可以是小块。小块是从肽的三维结构延伸出来的肽的一部分。碱性区可以是小片。片是肽的一部分,其不指定肽的三维结构的任何特定拓扑特征。在另外的实施例中,胱氨酸密集肽可以是6个或更多个碱性残基和2个或更少个酸性残基。

[0082] 本披露的所述肽可进一步包含带正电荷的氨基酸残基。在一些情况下,所述肽具有至少2个带正电荷的残基。在其他的情况下,所述肽具有至少3个带正电荷的残基、至少4个带正电荷的残基、至少5个带正电荷的残基、至少6个带正电荷的残基、至少7个带正电荷的残基、至少8个带正电荷的残基、或至少9个带正电荷的残基。所述带正电荷的残基可选自任何带正电荷的氨基酸残基。所述带正电荷的残基可选自K或R,或K和R的组合。

[0083] 此外,本文所述肽可包含任何上述序列的4-19个氨基酸残基片段,所述片段含有至少2个半胱氨酸残基,和至少2个或3个带正电荷的氨基酸残基(例如,精氨酸、赖氨酸或组氨酸、或精氨酸、赖氨酸或组氨酸的任何组合)。在其他的实施例中,本文所述肽是任何上述序列的20-70个氨基酸残基片段,所述片段含有至少2个半胱氨酸残基,不超过2个碱性残基,和至少2个或3个带正电荷的氨基酸残基(例如,精氨酸、赖氨酸或组氨酸、或精氨酸、赖氨酸或组氨酸的任何组合)。在一些实施例中此类肽片段接触软骨并且展现本文所述的肽

和肽-活性剂缀合物的特性。

[0084] 在一些实施例中,所述肽含有一个或多个二硫键,并且在中性pH下具有正净电荷。在生理pH下,肽可具有,例如,-5、-4、-3、-2、-1、0、+1、+2、+3、+4、或+5的净电荷。当所述净电荷是零时,所述肽可以是不带电的或两性离子。在一些情况下,所述肽在生理pH下可具有正电荷。在一些情况下,所述肽在生理pH下可具有 $\geq +2$ ,在生理pH下 $\geq +3.5$ ,在生理pH下 $\geq +4.5$ 的电荷。在一些实施例中,所述肽含有一个或多个二硫键并且在中性pH下具有正净电荷,其中所述净电荷可以是+0.5或小于+0.5、+1或小于+1、+1.5或小于+1.5、+2或小于+2、+2.5或小于+2.5、+3或小于+3、+3.5或小于+3.5、+4或小于+4、+4.5或小于+4.5、+5或小于+5、+5.5或小于+5.5、+6或小于+6、+6.5或小于+6.5、+7或小于+7、+7.5或小于+7.5、+8或小于+8、+8.5或小于+8.5、+9或小于+9.5、+10或小于+10。在一些实施例中,所述肽在生理pH下具有负净电荷,其中所述净电荷可以是-0.5或小于-0.5、-1或小于-1、-1.5或小于-1.5、-2或小于-2、-2.5或小于-2.5、-3或小于-3、-3.5或小于-3.5、-4或小于-4、-4.5或小于-4.5、-5或小于-5、-5.5或小于-5.5、-6或小于-6、-6.5或小于-6.5、-7或小于-7、-7.5或小于-7.5、-8或小于-8、-8.5或小于-8.5、-9或小于-9.5、-10或小于-10。在一些情况下,肽内的一个或多个突变的工程化产生在生理pH下具有改变的等电点、电荷、表面电荷或流变学的肽。对源自蝎子或蜘蛛的肽的突变的这种工程化可以改变复合物的净电荷,例如,通过将净电荷减少1、2、3、4或5,或通过将净电荷增加1、2、3、4或5。在此类情况下,工程化突变可以促进肽与软骨接触的能力。用于改善肽的流变学和效力的合适的氨基酸修饰可包括保守或非保守突变。与肽衍生自的毒液或毒素的序列相比,肽可包含至多1个氨基酸突变、至多2个氨基酸突变、至多3个氨基酸突变、至多4个氨基酸突变、至多5个氨基酸突变、至多6个氨基酸突变、至多7个氨基酸突变、至多8个氨基酸突变、至多9个氨基酸突变、至多10个氨基酸突变、或其他合适的数目。在其他的情况下,与肽衍生自的毒液或毒素的序列相比,肽或其功能性片段包含至少1个氨基酸突变、至少2个氨基酸突变、至少3个氨基酸突变、至少4个氨基酸突变、至少5个氨基酸突变、至少6个氨基酸突变、至少7个氨基酸突变、至少8个氨基酸突变、至少9个氨基酸突变、至少10个氨基酸突变、或其他合适的数目。在一些实施例中,可以在肽内工程化突变以提供在生理pH下具有所希望的电荷或稳定性的肽。

[0085] 可以突变肽以添加功能或去除功能。例如,可以突变本披露的肽和肽-缀合物以保留、去除或添加结合离子通道的能力,或促进激动或拮抗离子通道,如与所述肽或肽缀合物可能发生的钾通道结合(例如,钾通道hERG)。在一些情况下,从用于递送活性剂的肽中除去钾通道结合可能是有利的。突变可包括一个或多个N至S、D至E、M至T、N至Q、N至A、N至S、N至T、N至L、S至G、和S至R氨基酸取代,或一个或多个L至Y、H至Y、和T至Y氨基酸取代,或其任何组合,取决于变体是否被设计为保留功能或去除与离子通道结合的功能。在一些实施例中,突变本披露所述肽和肽-药物缀合物以使离子通道结合最小化,以最小化副作用或增强靶组织或全身的安全性。

[0086] 在一些实施例中,电荷可在软骨归巢中起作用。本披露的肽在溶液和体内的相互作用可受肽的等电点(pI)和/或溶液的pH或其所处的局部环境的影响。溶液中肽的电荷可以影响蛋白的溶解度以及如生物分布,生物利用度和总体药代动力学等参数。另外,带正电荷的分子可以与带负电荷的分子相互作用。带正电荷的分子,如本文披露的肽,可以与带负电荷的分子相互作用并结合,所述带负电荷的分子如软骨中的带负电荷的胞外基质分子,



包括透明质酸和聚集蛋白聚糖。带正电荷的残基还可以与其他蛋白和分子的特定区相互作用,如受体的带负电荷的残基或细胞表面上的离子通道孔的电负性区。因此,肽的pI可以影响本披露的肽是否可以有效地归巢至软骨。鉴定pI和软骨归巢之间的相关性可以是鉴定本披露的前导肽候选物的重要策略。可以使用许多不同的方法计算肽的pI,包括Expasy pI计算器和Sillero方法。Expasy pI可以通过计算如Bjellqvist等人所述的氨基酸的pKa值来确定,其通过在固定的pH梯度凝胶环境(9.2M和9.8M尿素在15°C或25°C下)中检查pH 4.5至pH 7.3之间的多肽迁移来定义(Bjellqvist等人Electrophoresis[电泳].14(10):1023-31(1993))。计算pI的Sillero方法可以涉及多项式方程的解答和每个氨基酸的个体pKa。该方法不使用变性条件(尿素)(Sillero等人179(2):319-35(1989))。使用这些pI计算方法并在给予受试者后定量肽信号的软骨与血比率可以是用于鉴定电荷和软骨归巢趋势或相关性的策略。在一些实施例中,pI高于生物pH(~pH 7.4)的肽可以展现出有效的软骨归巢。在一些实施例中,具有至少8、至少9、至少10、或至少11的pI的肽可有效地归巢至软骨。在其他的实施例中,具有11-12的pI的肽可最有效地归巢至软骨。在某些实施例中,肽可具有约9的pI。在其他的实施例中,肽可具有8-10的pI。在一些实施例中,更碱性的肽可更有效地归巢至软骨。在其他的实施例中,单独的高pI可能不足以引起肽的软骨归巢。

[0087] 在一些实施例中,本披露的肽的三级结构和静电可以影响软骨归巢。结构分析或电荷分布分析可以是预测生物功能(如软骨归巢)中重要残基的策略。例如,本披露的归巢至软骨的若干种肽可以分组为本文定义为“希金斯”的结构类别,并且可以共享C1-C4、C2-C5、和C3-C6之间的二硫键的特性。通过三个二硫键(C1-C4、C2-C5、和C3-C6)连接的肽的折叠拓扑结构可以基于二硫化物的三维排列分解成结构家族。一些胱氨酸密集肽具有通过由C1-C4和C2-C5二硫键形成的大环的C3-C6二硫键,希金斯具有通过由C1-C4和C3-C6二硫键形成的大环的C2-C5二硫键,并且其他结构家族具有通过由C2-C5和C3-C6二硫键形成的大环的C1-C4二硫键。在这些半胱氨酸残基处具有保留的二硫键的“希金斯”类别肽的变体,一级序列同一性和/或结构同源性可以是鉴定或预测可以归巢至软骨的其他潜在肽候选物的方法。另外,尽管具有与“希金斯”类别肽不同的三级结构,钙蛋白(calnexin)家族肽的成员和相关成员也可以归巢至软骨。钙蛋白肽在结构上是胱氨酸密集肽的一个子集,具有胱氨酸密集二硫化物连接和拓扑结构,但是基于结合和激活雷诺丁受体(RyR)的功能进一步分类。这些受体是钙通道,其作用是调节肌肉中钙的流入和流出(Schwartz等人Br J Pharmacol [英国药理学杂志]157(3):392-403.(2009))。具有保留的关键残基的钙蛋白家族肽的变体可以是预测可以归巢至软骨的有希望的候选物的一种方式。在一些实施例中,本披露的肽的结构分析可通过评估肽在具有各种蛋白酶或还原剂的缓冲液中对降解的抗性来确定。肽表面上电荷密度分布的结构分析也可以是用于预测可以归巢至软骨的有希望的候选物的策略。具有大片的正表面电荷的肽(当pH在7.5时)可以归巢至软骨。

[0088] NMR溶液结构,X射线晶体学或相关结构同源物的晶体结构可用于为可改善折叠、稳定性和可制造性同时保持肽归巢至软骨的能力的突变策略提供信息。它们可用于预测一组结构上同源支架的3D药效团,以及预测相关蛋白的可能的移植区以产生具有改善的特性的嵌合体。例如,该策略可用于鉴定关键氨基酸位置和环,这些关键氨基酸位置和环可用于设计具有改善特性的药物或校正使肽的折叠和可制造性复杂化的有害突变。可以保留这些关键氨基酸位置和环,同时可以突变肽序列中的其他残基以改善、改变、去除或以其他方式

修饰肽的功能、归巢和活性。

[0089] 另外,两个或更多个肽的一级序列和三级序列的比较可用于揭示序列和3D折叠模式,其可利用以改善肽并解析这些肽的生物活性。例如,比较归巢至软骨的两种不同的肽支架可以导致鉴定可以指导工程化策略的保守的药效团,如设计具有改善的折叠特性的变体。例如,重要的药效团可包含芳香族残基或碱性残基,其对结合可能是重要的。

[0090] 改善的肽还可以基于免疫原性信息(如由TEPITOPE和TEPITOPEpan预测的免疫原性信息)工程化。TEPITOPE是一种计算方法,它使用位置特异性评分矩阵来提供肽是否与51个不同HLA-DR等位基因结合的预测规则,并且TEPITOPEpan是使用TEPITOPE从具有已知结合特异性的HLA-DR分子基于口袋相似性推断出具有未知结合特异性的HLA-DR分子的方法。例如,TEPITOPE和TEPITOPEpan可用于确定归巢至软骨的肽的免疫原性。免疫原性信息也可以使用程序NetMHCII版本2.3预测,该程序可以确定序列可能经由抗原呈递细胞(APC)的主要组织相容性复合物(MHC)呈递系统呈现为免疫原性肽的可能性。(Nielson,M等人BMC Bioinformatics[BMC生物信息学],8:238(2007);Nielsen,M.等人BMC Bioinformatics[BMC生物信息学],10:296(2009))。该程序可以通过预测肽与MHC等位基因的结合来产生免疫原性评分。每个主要MHC等位基因组(DR、DQ和DP)中的强结合等位基因和弱结合等位基因可以分别统计。还可以统计序列内特定长度的具有免疫原性的肽(例如,可以是九个残基长的‘核心’肽)的数量。对具有高免疫原性的肽或“核心”肽与具有低免疫原性的肽或“核心”肽的比较可指导设计具有降低的免疫原性的变体的工程化策略。更强的结合肽更可能在携带给定MHC等位基因的患者中产生免疫应答。从肽序列突变更强的结合氨基酸或肽可降低整个肽的免疫原性。除了肽是否与患者的MHC等位基因结合之外,免疫原性的另一个方面可以是患者的免疫细胞,如专职抗原呈递细胞如巨噬细胞、B细胞或树突细胞,是否可以处理肽。树突细胞可以吸收蛋白或肽,并且然后可以处理肽,如通过切割以形成九个残基长的肽,其然后可以结合MHC并且可以在树突细胞的表面上呈递给免疫系统的各种T细胞,包括辅助T细胞和细胞毒性T细胞,并且因此可以刺激免疫应答。该处理可涉及通过酶的肽键切割和二硫键还原,并且因此对酶促切割和/或还原具有抗性的肽或蛋白可抵抗加工和随后MHC呈递给免疫系统。因此,具有对酶促切割和/或还原具有抗性的肽或蛋白可降低其免疫原性潜力。

[0091] 此外,多序列比对也可用于为使用之前鉴定的序列的突变策略提供信息,并且因此提供进行改变的指导,所述改变将消除肽序列的不稳定残基和免疫原性区。可以评估肽的潜在生化不稳定性残基和潜在免疫原性区。然后,可以从多序列比对中鉴定可以允许肽中某个位置具有更高肽稳定性的残基。例如,可以从多重序列比对中鉴定特定残基,其为肽在先前鉴定为具有脱酰胺、切割、降解、氧化、水解、异构化,二硫化物交换、外消旋化、 $\beta$ 消除或聚集的显著速率的可能风险的位置提供更高的稳定性。然后该信息可用于产生具有更高稳定性或降低的免疫原性的肽。

[0092] 除了利用共晶x射线结构、NMR溶液结构、和诱变研究外,肽序列的多重比对也可用于鉴定特异性氨基酸或高保守性区,所述特异性氨基酸或高保守性区指示与靶或受体的重要相互作用(例如,与钾通道蛋白结合)或对折叠和结构或其他特性很重要。一旦鉴定出保守的氨基酸或区,就可以确定维持肽的重要特性(如维持结构、降低免疫原性、减少与离子通道蛋白的结合、增加稳定性、或其任何组合)的氨基酸替换。



多重序列比对还可以鉴定添加酪氨酸或色氨酸残基的可能位置以用于分光光度报告。将芳香族氨基酸如酪氨酸或色氨酸掺入仅含有在280nm处具有低UV吸光度的氨基酸的肽(例如SEQ ID NO:108)中,在分析上是有利的。酪氨酸和色氨酸氨基酸含有芳香族环结构。这些残基具有不同的吸收和发射波长以及良好的量子产率,如表2中示出的,这不存在于其他氨基酸中。酪氨酸和色氨酸两者都可以为溶液中肽的分析检测提供良好的‘处理’,因为250–300nm范围内的UV吸光度和肽荧光对这些芳香族分子是特异性的。虽然检测肽如SEQ ID NO:108依赖于肽键在220nm处的吸光度,其中许多其他材料(包括溶剂中的微量杂质)也经常带来信号,含有色氨酸和酪氨酸的肽的吸光度和荧光特性可以提供显著更具选择性和灵敏度的检测。因此,掺入芳香族氨基酸可以产生更适合浓度和纯度测量的肽,这在分析、工艺开发、制造和其他药物开发和药物制造活动期间是有用的。可以通过将肽中的一个或多个氨基酸取代为Tyr和/或Trp,将Tyr和/或Trp插入肽中,或经由将Tyr和/或Trp添加至所述肽的N-末端或C-末端来实现掺入。

表2. 色氨酸和酪氨酸的吸光度和荧光特征。

| 氨基酸 | 吸光度     |                             | 荧光      |      |
|-----|---------|-----------------------------|---------|------|
|     | 波长 (nm) | 吸收率<br>(M*cm) <sup>-1</sup> | 波长 (nm) | 量子产率 |
| 色氨酸 | 280     | 5,600                       | 348     | 0.20 |
| 酪氨酸 | 274     | 1,400                       | 303     | 0.14 |

[0093] 本披露的肽可结合至氯通道、钾通道、或钠通道。所述肽也可结合至钙通道。所述肽可阻断钾通道和/或钠通道。所述肽可阻断钙通道。在一些实施例中,所述肽可激活任何一个或多个这种通道。在一些实施例中,所述肽可阻断任何一个或多个这种通道。在一些实施例中,所述肽不能与任何这种通道相互作用或可以突变以减少或去除与任何这种通道的结合。在仍其他的实施例中,所述肽可以是钾通道激动剂、钾通道拮抗剂、部分钾通道、钠通道激动剂、钠通道拮抗剂、氯通道激动剂、氯通道拮抗剂、钙通道激动剂、钙通道拮抗剂、hadrucalcin、theraphotoxin、虎纹捕鸟蛛毒素、短肽蝎毒素、cobatoxin、或凝集素。在一些实施例中,所述凝集素可以是SHL-Ib2。在一些实施例中,所述肽可以与离子通道或氯通道相互作用,结合、抑制、失活离子通道或氯通道或改变其表达。在一些实施例中,所述肽可与Nav1.7离子通道相互作用。在一些实施例中,所述肽可与Kv 1.3离子通道相互作用。在仍其他的实施例中,所述肽与蛋白酶、基质金属蛋白酶相互作用,抑制癌细胞迁移或转移,具有抗微生物活性或具有抗肿瘤活性。除了作用于基质金属蛋白酶外,所述肽还可以与其他可能的蛋白酶(例如,弹性蛋白酶)相互作用。在一些实施例中,本披露的肽可结合多药耐药转运蛋白。结合并阻断多药耐药转运蛋白的肽和肽药物缀合物可用于治疗细菌感染或关节和/或骨的癌。

[0094] 在一些实施例中,所述肽对软骨或其结构或附近结构具有其他治疗效果。关节软骨中β防御素的表达可与免疫调节功能以及骨关节炎、自身免疫性风湿性障碍(如系统性红斑性狼疮和类风湿性关节炎)相关(Vordenbäumen和Schneider 2011,Varoga 2004和Varoga 2005)。在一些实施例中,所述肽或其突变体抑制β防御素,补充β防御素,是β防御素的竞争性抑制剂,激活或阻断β防御素靶标的激活,并且用作免疫调节剂,或用于治疗自身免疫、关节炎、感染和其他关节障碍。

[0095] 本披露还可以涵盖本文所述的各种肽的多聚体。多聚体的实例包括二聚体、三聚体、四聚体、五聚体、六聚体、七聚体等。多聚体可以是由多个相同的亚基形成的同聚体或由多个不同亚基形成的异聚体。在一些实施例中,本披露的肽与至少一个其他肽、或两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个其他的肽以多聚体结构排列。在某些实施例中,多聚体结构的所述肽各自具有相同的序列。在可替代的实施例中,多聚体结构的所述肽的一些或全部具有不同的序列。

[0096] 本披露进一步包括肽支架,其例如可以用作产生额外肽的起始点。在一些实施例中,这些支架可衍生自多种胱氨酸密集肽。用于支架的一些合适的肽可包括但不限于氯毒素、布那珍、环杆菌素、stecrisp、hanatoxin、中肾蛋白聚糖、hefutoxin、马铃薯羧肽酶抑制剂、泡沫蛋白、吸引素、 $\alpha$ -GI、 $\alpha$ -GID、 $\mu$ -PIIIA、 $\omega$ -MVIIA、 $\omega$ -CVID、 $\alpha$ -MrIA、 $\rho$ -TIA、芋螺抑制肽G、芋螺神经降压素糖肽(芋螺)、GsMTx4、玛格毒素、shK、毒素K、胰凝乳蛋白酶抑制剂(CTI)和EGF表皮调节素核心。

[0097] 在一些实施例中,本披露的所述肽序列侧接另外的氨基酸。一个或多个另外的氨基酸可以例如,赋予肽所希望的体内电荷、等电点、化学缀合位点、稳定性、或生理学特性。

[0098] 鉴定序列同源性对于确定保留软骨归巢功能的关键残基可能是重要的。例如,在一些实施例中,保守的带正电荷的残基的鉴定对于保留所制备的任何同源变体中的软骨归巢可能是重要的。在其他的实施例中,碱性或芳香族二分体的鉴定对于保持同源变体中与Kv离子通道的相互作用和活性可能是重要的。

[0099] 两个或更多个肽可以共享一定程度的同源性并且在体内共享相似的特性。例如,肽可以与本披露的肽共享一定程度的同源性。在一些情况下,本披露的肽可与第二肽具有多至约20%成对同源性、多至约25%成对同源性、多至约30%成对同源性、多至约35%成对同源性、多至约40%成对同源性、多至约45%成对同源性、多至约50%成对同源性、多至约55%成对同源性、多至约60%成对同源性、多至约65%成对同源性、多至约70%成对同源性、多至约75%成对同源性、多至约80%成对同源性、多至约85%成对同源性、多至约90%成对同源性、多至约95%成对同源性、多至约96%成对同源性、多至约97%成对同源性、多至约98%成对同源性、多至约99%成对同源性、多至约99.5%成对同源性、或多至约99.9%成对同源性。在一些情况下,本披露的肽可与第二肽具有至少约20%成对同源性、至少约25%成对同源性、至少约30%成对同源性、至少约35%成对同源性、至少约40%成对同源性、至少约45%成对同源性、至少约50%成对同源性、至少约55%成对同源性、至少约60%成对同源性、至少约65%成对同源性、至少约70%成对同源性、至少约75%成对同源性、至少约80%成对同源性、至少约85%成对同源性、至少约90%成对同源性、至少约95%成对同源性、至少约96%成对同源性、至少约97%成对同源性、至少约98%成对同源性、至少约99%成对同源性、至少约99.5%成对同源性、至少约99.9%成对同源性。可以使用各种方法和软件程序(如NCBI BLAST、Clustal W、MAFFT、Clustal Omega、AlignMe、Praline或另一个合适的方法或算法)来确定两个或更多个肽之间的同源性。

[0100] 在仍其他的情况下,SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的任何一个肽的变体核酸分子可通过编码的肽氨基酸序列与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任何一个的氨基酸序列的序列同一性或同源性的确定来鉴定,或通过核酸杂交测定法来鉴定。此类肽变体可包括核酸分子,(1)所述核

酸分子在严格洗涤条件下(其中洗涤严格性相当于在55℃-65℃下,  $0.5 \times -2 \times \text{SSC}$ , 和0.1% SDS)保持与具有SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任何一个的核苷酸序列(或之前序列的任何互补)的核酸分子杂交, 和(2)所述核酸分子编码与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的任何之一的氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或大于95%序列同一性或同源性的肽。可替代地, 任何一个SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽变体可以表征为核酸分子, (1)所述核酸分子在高严格洗涤条件下(其中洗涤严格性相当于在50℃-65℃下,  $0.1 \times -0.2 \times \text{SSC}$ , 和0.1% SDS)保持与具有SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任何一个的核苷酸序列(或之前序列的任何互补)的核酸分子杂交, 和(2)所述核酸分子编码与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的任何之一的氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或大于95%序列同一性或同源性的肽。

[0101] 百分比序列同一性或同源性可通过常规方法确定。参见, 例如, Altschul等人, Bull. Math. Bio[数理生物学通报]. 48:603 (1986), 以及Henikoff和Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA[美国国家科学院院刊] 89:10915 (1992)。简言之, 比对两个氨基酸序列以使用10的空位开放罚分, 1的空位延伸罚分以及Henikoff和Henikoff (Id.) 的“BLOSUM62”评分矩阵来优化比对评分。序列同一性或同源性然后计算为:  $([\text{相同匹配的总数}] / [\text{为了比对两个序列, 较长序列的长度加上引入较长序列的空位数}]) (100)$ 。

[0102] 另外, 有许多已建立的算法可用于比对两个氨基酸序列。例如, 皮尔森 (Pearson) 和里普曼 (Lipman) 的“FASTA”相似性搜索算法是合适的蛋白比对方法, 用于检查由本文披露的肽的氨基酸序列和肽变体的氨基酸序列共享的序列同一性或同源性的水平。FASTA算法由Pearson and Lipman, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA[美国国家科学院院刊] 85:2444 (1988), 以及Pearson, Meth. Enzymol. [酶学方法] 183:63 (1990) 描述。简言之, FASTA首先通过鉴定由查询序列(例如, SEQ ID NO:1)和具有最高同一性密度(如果ktup变量为1)或同一性对(如果ktup=2)的测试序列共享的区来表征序列相似性, 而不考虑保守氨基酸取代、插入或缺失。然后通过使用氨基酸取代矩阵比较所有配对氨基酸的相似性来重新评分具有最高同一性密度的十个区, 并且对区的末端“修剪”以仅包括有助于最高评分的那些残基。如果有若干个评分大于“截止”值的区(根据序列长度和ktup值通过预定公式计算), 则检查修剪的初始区以确定这些区是否可以连接形成在空位情况下的近似比对。最后, 使用Needleman-Wunsch-Sellers算法的修改来比对两个氨基酸序列的最高评分区(Needleman和Wunsch, J. Mol. Biol. [分子生物学杂志] 48:444 (1970); Sellers, Siam J. Appl. Math. [美国工业和应用数学学会杂志] 26:787 (1974)), 其允许氨基酸插入和缺失。FASTA分析的说明性参数是: ktup=1, 空位开放罚分=10, 空位延伸罚分=1, 以及取代矩阵=BLOSUM62。可以通过修改评分矩阵文件(“SMATRIX”)将这些参数引入FASTA程序, 如Pearson的Meth. Enzymol. [酶学方法] 183:63 (1990) 附录2中解释的。

[0103] FASTA还可以用于使用如上披露的比率确定核酸分子的序列同一性或同源性。对于核苷酸序列比较, ktup值范围可以在一至六之间, 优选地从三至六, 最优选地三, 其他参数如上所述设定。

[0104] 通过在以下每组中的氨基酸之间的取代来说明作为“保守氨基酸取代”的常见氨

氨酸的一些实例：(1) 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、和异亮氨酸，(2) 苯丙氨酸、酪氨酸、和色氨酸，(3) 丝氨酸和苏氨酸，(4) 天冬氨酸和谷氨酸，(5) 谷氨酰胺和天冬酰胺，和(6) 赖氨酸、精氨酸和组氨酸。BLOSUM62表是一个氨基酸取代矩阵，衍生自约2,000个局部多重比对的蛋白序列区段，代表超过500组相关蛋白的高度保守区(Henikoff和Henikoff, Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]89:10915(1992))。因此，BLOSUM62取代频率可用于定义可引入本发明氨基酸序列的保守氨基酸取代。尽管仅基于化学特性设计氨基酸取代(如上所讨论)是可能的，但语言“保守氨基酸取代”优选地是指由BLOSUM62值大于-1表示的取代。例如，如果取代的特征在于BLOSUM62值为0、1、2或3，则氨基酸取代是保守的。根据该系统，优选的保守氨基酸取代的特征在于BLOSUM62值至少为1(例如，1、2或3)，而更优选的保守氨基酸取代的特征在于BLOSUM62值至少为2(例如，2或3)。

[0105] 可以确定对维持结构完整性至关重要的区或结构域内的氨基酸残基的确定。在这些区内，可以确定可以或多或少地耐受变化并维持分子的总体三级结构的特定残基。用于分析序列结构的方法包括但不限于具有高氨基酸或核苷酸同一性或同源性的多个序列的比对和使用可用软件(例如，Insight II.RTM.观察器和同源性建模工具；MSI，圣地亚哥，加利福尼亚州)的计算机分析，二级结构倾向，二值模式，互补堆积和埋藏的极性相互作用(Barton,G.J.,Current Opin.Struct.Biol.[结构生物学当前述评]5:372-6(1995)和Cordes,M.H.等人,Current Opin.Struct.Biol.[结构生物学当前述评]6:3-10(1996))。通常，当设计对分子的修饰或鉴定特定片段时，结构的确定典型地可以伴随着评估修饰的分子的活性。

[0106] 成对序列比对用于鉴定可指示两个生物序列(蛋白或核酸)之间的功能、结构和/或进化关系的相似性区。相反，多重序列比对(MSA)是三个或更多个生物序列的比对。从MSA应用的输出，可以推断出同源性并且评估序列之间的进化关系。本领域技术人员将认识到，如本文所用，“序列同源性”和“序列同一性”和“百分比(%)序列同一性”和“百分比(%)序列同源性”可互换使用以意指适当与参考多核苷酸或氨基酸序列的序列相关性或变异。

#### 化学修饰

[0107] 肽可以通过多种方式中的一个或多个进行化学修饰。在一些实施例中，可以突变所述肽以增加功能、删除功能或改变体内行为。可以修饰或替换二硫键之间的一个或多个环以包括来自其他肽的活性元件(如Moore和Cochran,Methods in Enzymology[酶学方法],503,第223-251页,2012中所述)。氨基酸也可以突变，例如以增加半衰期或生物利用度，修饰、添加或删除体内结合行为，添加新的靶向功能，修饰表面电荷和疏水性、或允许缀合位点。N-甲基化是可以在本披露的肽中发生的甲基化的一个实例。在一些实施例中，可以通过游离胺上的甲基化来修饰所述肽。例如，完全甲基化可以通过使用甲醛和氰基硼氢化钠的还原性甲基化来完成。

[0108] 例如，化学修饰可以延长终末半衰期、吸收半衰期、肽的分布半衰期，改变生物分布或药代动力学特征，或者修饰本身可用于为关节提供粘性补充。化学修饰可包含聚合物、聚醚、聚乙二醇、生物聚合物、聚氨基酸、脂肪酸、树枝状聚合物、Fc区、简单的饱和碳链如棕榈酸酯或豆蔻酸酯、糖、透明质酸或白蛋白。具有Fc区的肽的化学修饰可以是融合Fc-肽。聚氨基酸可包括，例如，具有重复单个氨基酸的聚氨基酸序列(例如，聚甘氨酸)，和具有混合的聚氨基酸序列的聚氨基酸序列(例如，gly-ala-gly-ala(SEQ ID NO:568)) (其可以或不

可以遵循模式),或前述的任何组合。

[0109] 在一些实施例中,可以修饰本披露的所述肽,使得修饰增加肽的稳定性和/或半衰期。在一些实施例中,疏水部分的附接(如至N-末端、C-末端、或内部氨基酸)可用于延长本披露的肽的半衰期。在其他的实施例中,本披露的所述肽可以包括翻译后修饰(例如,甲基化和/或酰胺化),其可以影响例如血清半衰期。在一些实施例中,简单的碳链(例如通过豆蔻酰化和/或棕榈酰化)可以与肽缀合。在一些实施例中,例如,简单的碳链可以使缀合的肽易于与未缀合的材料分离。例如,可用于将本发明的所希望的肽与未缀合的材料分离的方法包括但不限于溶剂萃取和反相色谱法。在一些实施例中,亲脂性部分可以与肽缀合,并且可以通过与血清白蛋白的可逆结合延长半衰期。此外,缀合的部分可以是亲脂性部分,其通过与血清白蛋白的可逆结合延长肽的半衰期。在一些实施例中,亲脂性部分可以是胆固醇或胆固醇衍生物,包括胆甾烯、胆甾烷、胆甾二烯和氧甾酮。在一些实施例中,所述肽可以与肉豆蔻酸(十四烷酸)或其衍生物缀合。在其他的实施例中,本披露的所述肽与半衰期修饰剂偶联(例如缀合)。半衰期修饰剂的实例包括但不限于:聚合物,聚乙二醇(PEG),羟乙基淀粉,聚乙烯醇,水溶性聚合物,两性离子水溶性聚合物,水溶性聚(氨基酸),脯氨酸、丙氨酸和丝氨酸的水溶性聚合物,含有甘氨酸、谷氨酸和丝氨酸的水溶性聚合物,Fc区,脂肪酸,棕榈酸,抗体或与白蛋白结合的分子。

[0110] 在一些实施例中,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:274的前两个N-末端氨基酸(GS)可以充当间隔子或接头以促进与另一个分子的缀合或融合,以及促进从这种缀合或融合分子中切割肽。在一些实施例中,本披露的所述肽可以缀合至可以改变或实现肽特性变化的其他部分。

#### 活性剂缀合物

[0111] 根据本披露的肽可以缀合或融合至肽生物试剂或包含氨基酸的其他试剂(例如,抗体或抗体片段、受体或受体片段、配体或配体片段、激素或激素片段、生长因子和生长因子片段、生物毒素及其片段、或肽的其他活性部分)、蛋白、肽、或小分子、RNA、DNA或用于在治疗软骨疾病、障碍或损伤中使用的其他活性剂分子结构。肽活性剂缀合物可以通过本文所述的任何机制与活性剂缀合的肽。例如,肽可以与活性剂共价缀合以形成肽活性剂缀合物。肽可以与活性剂化学缀合以形成肽活性剂缀合物。肽和活性剂可以表达为融合蛋白以形成肽活性剂缀合物。例如,抗体或其片段和肽可以表达为融合蛋白以形成肽活性剂缀合物。例如,在某些实施例中,如本文所述的肽可以与另一个分子融合,如提供功能能力的活性剂。通过含有肽序列和活性剂的序列的载体表达,肽可以与活性剂缀合。在各种实施例中,肽序列和活性剂序列由相同的开放阅读框(ORF)表达。在各种实施例中,肽序列和活性剂序列可包含连续序列。可以采用本领域已知的各种载体和重组系统来制备这种融合肽。与单独表达时的功能能力相比,所述肽和所述活性剂各自在融合肽中保留相似的功能能力。

[0112] 另外,例如,在某些实施例中,如本文所述的肽附接至另一个分子,如提供功能能力的活性剂。在一些实施例中,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个活性剂可以连接至所述肽。可以通过如缀合至多个赖氨酸残基和/或N-末端的方法,或通过多个活性剂连接至支架(如聚合物或树枝状聚合物),并且然后将该试剂-支架附接至肽的方法,来附接多个活性剂(如Yurkovetskiy, A.V., Cancer Res[癌症研究] 75(16):3365-72(2015)中所述的)。

[0113] 本文所述的是可以与本发明的肽缀合的活性剂,用于在软骨障碍或肾障碍或两者中使用。在一些实施例中,某些化合物或药物适用于软骨或肾障碍,取决于适应症或障碍,某些药物类别可优选用于特定治疗。如本文所述,应理解,某些活性剂以非限制性示例性方式描述,用于在治疗软骨和/或肾适应症中使用。一种或多种此类活性剂可以单独缀合至本发明的肽或与本文所述的一种或多种可检测剂组合缀合至本发明的肽。在一些实施例中,可以通过机制对可以与本披露的任何肽缀合的活性剂进行分类。例如,活性剂可属于以下类别:抗炎药物,免疫抑制性(免疫抑制)药物,镇痛药/止痛药物,疾病修饰性骨关节炎药物(DMOAD),细胞耗竭剂/细胞凋亡修饰剂、骨吸收剂和粘性补充剂、和组织正常化(疾病修饰)药物。

[0114] 抗炎活性剂可包括但不限于皮质类固醇、糖皮质激素,非甾体抗炎药物(NSAID)、生物制剂和其他小分子。可以与本披露的任何肽缀合以递送至关节和肾的皮质类固醇活性剂的实例包括曲安奈德地塞米松、布地奈德和曲安奈德。可以与本披露的任何肽缀合以递送至关节和肾的NSAID活性剂的实例包括萘普生和布洛芬。其他活性剂包括乙酰水杨酸和对乙酰氨基酚。NSAID活性剂可以进一步分类为COX2抑制剂。针对前列腺素途径的COX2抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括塞来昔布。具有抗白三烯受体拮抗剂的COX2抑制剂活性剂的实例(其可以与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括孟鲁司特。COX2抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括艾拉莫德(iguratimod)。生物活性剂可进一步分类为作为IL-1家族抑制剂、IL-17或IL-23途径抑制剂、IL-6家族抑制剂、干扰素受体抑制剂、肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂、RANK途径抑制剂等活性剂、B细胞抑制剂、抗IgE活性剂和共刺激抑制剂的活性剂。IL-1家族抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括阿那白滞素。IL-17/IL-23途径抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括苏金单抗。IL-6家族抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括司卢库单抗。干扰素受体抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括阿尼鲁单抗。TNF抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括英夫利昔单抗或依那西普。RANK途径抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括地诺单抗。B细胞抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节和肾)包括利妥昔单抗。抗IgE活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括奥马珠单抗。共刺激抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括阿巴西普。

[0115] 疼痛缓解活性剂可包括但不限于镇痛药、抗刺激物和疼痛受体阻断药物。镇痛药可进一步分为非麻醉剂和麻醉剂。非麻醉活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括对乙酰氨基酚。麻醉活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括羟考酮。抗刺激活性剂可进一步分类为天然产物。天然产物的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括辣椒碱。疼痛受体阻断活性剂可以进一步分类为TRPV4抑制剂。TRPV4抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括GSK2193874。

[0116] 凋亡修饰剂活性剂可包括但不限于生物制剂和小分子。生物细胞凋亡修饰剂活性剂可进一步分类为Fas/FasL抑制剂、TNF/TNFR抑制剂、TRAIL/TRAILR抑制剂、TWEAK/Fn14抑制剂、IL-1抑制剂、IL-1受体拮抗剂、生长因子和硬化蛋白抑制剂。TNF/TNFR抑制剂活性剂

的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括英夫利昔单抗。TRAIL/TRAILR抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括骨保护素。TWEAK/Fn14抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括BIIB023。IL-1受体拮抗剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括阿那白滞素。生长因子活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括IGF-1。生长因子活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括EGF。硬化蛋白抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括洛莫索珠单抗(romosozumab)。小分子细胞凋亡修饰剂活性剂可进一步分类为半胱天冬酶抑制剂、iNOS抑制剂、表面活性剂、和二膦酸盐。半胱天冬酶抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括ZVAD-fmk。iNOS抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括S-甲基异硫脲。表面活性剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括P188。二膦酸盐活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括阿仑膦酸盐。此外,称为杀衰老细胞药(senotherapeutics)的已知类别的药物,也称为杀衰老细胞剂(senolytics)或杀衰老细胞(senolytic)药物或杀衰老细胞(senolytic)化合物,是指可以选择性地诱导衰老细胞死亡的小分子,并且例如通过在衰老细胞中直接或间接诱导细胞凋亡。此外,杀衰老细胞剂还可以经由细胞死亡的非细胞凋亡机制起作用,包括程序性坏死、自噬性细胞死亡、细胞焦亡和半胱天冬酶非依赖性细胞死亡(Journal of Cell Science[细胞科学杂志]127:2135-2144(2014))。这些药物可以减轻与年龄相关的组织或器官的恶化。可以与本披露的任何肽缀合以诱导细胞凋亡或诱导经由非细胞凋亡机制的细胞死亡的药物的实例包括本文披露的其他化合物中的槲皮素、达沙替尼、硼替佐米、卡非佐米和纳威托克斯(navitoclax)。另外的活性剂描述于以下参考文献中:Zhu,Y等人,Aging Cell[衰老细胞]14(4):644-58(2015);Kirkland,JL,Exp Gerontol.[实验老年学]48(1):1-5(2013);Kirkland JL和Tchkonia T,Exp Gerontol.[实验老年学]68:19-25(2015)Tchkonia,T等人,J Clin Invest.[临床研究杂志],123(3):966-72(2013);WO 2016118859;Sugumar,D等人,Pharmagenomics Pers Med.[药物基因组学和个性化药物]8:23-33(2015);Jiafa,R等人,Sci Rep.[科学通讯]6:23968(2016);Swanson,CD等人,Nat Rev Rheumatol.[自然评论风湿病学],5(6):317-324(2009);Oh,CJ等人,PLoS One[公共科学图书馆·综合],7(10):e45870(2012);以及Adebajo,A和Boehncke,W,Psoriatic Arthritis and Psoriasis: Pathology and Clinical Aspects[银屑病关节炎和银屑病:病理学和临床方面],Springer[施普林格](2016)。

[0117] 组织标准化(疾病修饰)活性剂可包括但不限于生物制剂和小分子。生物活性剂可进一步分类为趋化因子(例如,用于干细胞募集)和生长因子。组织标准化趋化因子活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括MIP-3 $\alpha$ 。组织标准化生长因子活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括BMP-2。小分子活性剂可进一步分类为类黄酮、ACE抑制剂、和抗增殖活性剂。组织标准化类黄酮活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括淫羊藿苷。组织标准化ACE抑制剂活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至肾)包括卡托普利。组织标准化抗增殖活性剂的实例(其可与本披露的任何肽缀合以递送至关节)包括甲氨蝶呤。

[0118] 表3描述了用于治疗软骨障碍的活性剂,所述活性剂可以缀合至本披露的任何肽



以形成肽-药物缀合物。

表3-用于软骨障碍的示例性活性剂

| 活性剂类            | 活性剂                         |
|-----------------|-----------------------------|
| 金化合物            | 金                           |
| 金化合物            | 金诺芬                         |
| 金化合物            | 金硫丁二钠                       |
| 金化合物            | 硫葡萄糖金                       |
| 金化合物            | 硫代苹果酸                       |
| 金化合物            | 金硫代硫酸盐                      |
| 镇痛药             | 曲马多（例如，盐酸曲马多，及通安锭）和衍生物      |
| 镇痛药             | 羟考酮（例如，扑热息痛，奥施康定）和衍生物       |
| 镇痛药             | 氢可酮（例如，耐而可，布洛芬（Vicoprofen）） |
| 镇痛药             | 吗啡                          |
| 镇痛药             | 芬太尼                         |
| 镇痛药             | 羟吗啡酮                        |
| 镇痛药             | 氢化吗啡酮                       |
| 镇痛药             | 哌替啶                         |
| 镇痛药             | 丁丙诺啡                        |
| 镇痛药             | 美沙酮                         |
| 二膦酸盐            | 阿仑膦酸盐                       |
| 二膦酸盐            | 伊班膦酸盐                       |
| 二膦酸盐            | 利塞膦酸盐                       |
| 二膦酸盐            | 帕米膦酸盐                       |
| 二膦酸盐            | 唑来膦酸盐                       |
| 非含氮第一代二膦酸盐      | 氯膦酸盐                        |
| 非含氮第一代二膦酸盐      | 依替膦酸盐                       |
| 非含氮第一代二膦酸盐      | 替鲁膦酸盐                       |
| 细胞凋亡抑制剂         | 骨保护素（OPG）                   |
| 硬化蛋白拮抗剂细胞凋亡抑制剂  | AMG785（洛莫索珠单抗）              |
| 半胱天冬酶-1 ICE 抑制剂 | VX-740（普那卡生）                |
| 抗刺激物            | 薄荷脑                         |
| 抗刺激物            | 辣椒碱                         |
| RANKL 靶向剂       | 地诺单抗                        |

| 活性剂类               | 活性剂          |
|--------------------|--------------|
| 组织蛋白酶 K 靶向剂        | 奥当卡替         |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂  | CDP571       |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂  | ISIS 104838  |
| 抗疼痛药物              | 度洛西汀         |
| 聚合物                | 低分子量壳聚糖      |
| 基质药物               | 硫酸软骨素葡萄糖胺    |
| 细胞因子/生长因子          | TGF- $\beta$ |
| 基质                 | 层粘连蛋白        |
| 基质                 | 纤连蛋白         |
| 基质                 | 人润滑素         |
| 基质                 | 透明质酸注射剂      |
| 基质                 | 葡萄糖胺         |
| 免疫抑制剂              | 雷帕霉素         |
| HIF-1 $\alpha$ 调节剂 |              |
| HIF-2 $\alpha$ 调节剂 |              |
| 皮质类固醇              | 巯氢可的松        |
| 糖皮质激素皮质类固醇         | 乙酸氢化可的松      |
| 糖皮质激素皮质类固醇         | 氢化可的松乙酸叔丁酯   |
| 糖皮质激素皮质类固醇         | 乙酸泼尼松龙       |
| 糖皮质激素皮质类固醇         | 泼尼松龙乙酸叔丁酯    |
| 皮质类固醇              | 乙酸地塞美松       |
| 皮质类固醇              | 乙酸地塞米松叔丁酯    |
| 糖皮质激素皮质类固醇         | 双醋曲安西龙       |

[0119] 表4描述了用于治疗肾障碍的活性剂,所述活性剂可以缀合至本披露的任何肽以形成肽-药物缀合物。

表4-用于肾障碍的示例性活性剂

| 活性剂类            | 活性剂                 |
|-----------------|---------------------|
| ACE 抑制剂         | 卡托普利                |
| 血管紧张素受体阻断剂      | 血管紧张素受体阻断剂氯沙坦 (科素亚) |
| 激素              | 促肾上腺皮质激素            |
| 激素              | 促肾上腺皮质激素释放激素        |
|                 | 两性霉素 B              |
|                 | 毛地黄糖苷               |
|                 | 钾-耗竭利尿剂             |
|                 | 香豆素抗凝剂              |
|                 |                     |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | MCC950              |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | BHB                 |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | I 型干扰素              |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | IFN- $\beta$        |

| 活性剂类            | 活性剂        |
|-----------------|------------|
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | 白藜芦醇       |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | 阿加来必       |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | CB2R 激动剂   |
| NLRP3 炎症小体靶向的药物 | 微小 RNA-223 |

[0120] 表5描述了用于治疗软骨障碍和肾障碍的活性剂,所述活性剂可以缀合至本披露的任何肽以形成肽-药物缀合物。

表5-用于软骨障碍和肾障碍的示例性活性剂

| 活性剂类                     | 活性剂                                 |
|--------------------------|-------------------------------------|
| IL-6 受体调节剂               | 托珠单抗                                |
| IL-6 受体调节剂               | 三瑞林单抗 (Sarilumab)                   |
| IL-6 受体调节剂               | ALX-0061                            |
| IL-6 受体调节剂               | 司卢库单抗                               |
| IL-6 受体调节剂               | 克莱赞珠单抗 (Clazakizumab)               |
| IL-6 受体调节剂               | 奥鲁凯珠单抗 (Olokizumab)                 |
| IL-6 受体调节剂               | MEDI5117                            |
| IL-17 拮抗剂                | 苏金单抗                                |
| IL-17 拮抗剂                | 布朗德柳单抗 (brodalumab)                 |
| IL-17 拮抗剂                | 伊珠单抗                                |
| IL-12/IL-23 的 p40 亚基的拮抗剂 | 优特克单抗                               |
| IL-12/IL-23 的 p40 亚基的拮抗剂 | 布雷奴单抗 (briakinumab)                 |
| IL-23 的 p19 亚基的拮抗剂       | 替加珠单抗 (Tildrakizumab)               |
| IL-23 的 p19 亚基的拮抗剂       | 古塞库单抗 (Guselkumab)                  |
| IL-23 拮抗剂                | 可溶性 IL-23 (或可溶性 IL-23 的细胞因子-结合同源性区) |
| IL-1 拮抗剂                 | 康纳单抗                                |
| IL-1 拮抗剂                 | 利纳西普                                |
| IL-1 拮抗剂                 | 加沃坦珠单抗 (Gevokizumab)                |
| IL-1 拮抗剂                 | LY2189102                           |
| IL-1 拮抗剂                 | 慢病毒介导的 RNAi                         |
| IL-12 拮抗剂                |                                     |
| IL-1 受体拮抗剂               | 阿那白滞素 (Anakinra)                    |
| IL-1 受体拮抗剂               | MEDI-8968                           |
| IL-1 受体拮抗剂               | AMG-108                             |
| IL-1 受体                  | 阿那白滞素 (Kineret)                     |
| 白细胞介素/促炎性细胞因子            | 促炎性 IL-1 $\alpha$ 或 IL-1 $\beta$    |
| 白细胞介素                    | IL-8                                |
| 白细胞介素                    | IL-15                               |
| 白细胞介素                    | IL-18                               |
| 白细胞介素                    | IL-4                                |
| 白细胞介素                    | IL-10                               |

| 活性剂类         | 活性剂                         |
|--------------|-----------------------------|
| 白细胞介素        | IL-13                       |
| 白细胞介素        | IL-22                       |
| 白细胞介素        | IL-17                       |
| p38 抑制剂      | VX-745                      |
| p38 抑制剂      | BIRB 796                    |
| p38 抑制剂      | SCIO-469                    |
| p38 抑制剂      | VX-702                      |
| p38 抑制剂      | 帕吡莫德                        |
| p38 抑制剂      | ARRY-797                    |
| 皮质类固醇        | 17-单丙酸盐                     |
| 皮质类固醇        | 去环索奈德 (Desciclesonide)      |
| 皮质类固醇        | 氟尼缩松                        |
| 皮质类固醇        | 糠酸莫米他松                      |
| 皮质类固醇        | 22-羟基中间体布地奈德衍生物             |
| 皮质类固醇        | 6 $\beta$ -羟基布地奈德衍生物        |
| 皮质类固醇        | $\Delta$ 6-布地奈德衍生物          |
| 皮质类固醇        | 23-羟基布地奈德衍生物                |
| 皮质类固醇        | 16 $\alpha$ -丁氧基泼尼松龙布地奈德衍生物 |
| 皮质类固醇        | 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙布地奈德衍生物  |
| 皮质类固醇 (倍氯米松) | QVAR 吸入剂                    |
| 皮质类固醇 (布地奈德) | 普米克令舒                       |
| 皮质类固醇        | 氟替卡松 HFA 44                 |
| 皮质类固醇 (莫米松)  | 糠酸莫米松 HFA                   |
| 皮质类固醇 (莫米松)  | 布地奈德信必可                     |
| 皮质类固醇        | 地塞米松磷酸钠                     |
| 皮质类固醇        | 疏氢可的松                       |
| 皮质类固醇        | 环索奈德                        |
| 糖皮质激素        | 21-去甲曲安奈德缩丙酮                |
| 糖皮质激素        | $\Delta$ 6-曲安奈德             |
| 糖皮质激素        | 6b-羟基曲安奈德                   |
| 糖皮质激素        | 21-羧基曲安奈德                   |
| 糖皮质激素        | 6b-OH, 21-COOH 曲安奈德         |
| 糖皮质激素        | 6 $\alpha$ 氟皮质醇             |
| 糖皮质激素        | 9 $\alpha$ 氟皮质醇             |
| 糖皮质激素        | 泼尼松龙中的 $\Delta$ 1-脱氢构型      |
| 糖皮质激素        | 16-亚甲基地塞米松衍生物               |
| 糖皮质激素        | 16 $\alpha$ -甲基地塞米松衍生物      |
| 糖皮质激素        | 16 $\beta$ -甲基倍他米松衍生物       |
| 糖皮质激素        | 环磷酰胺                        |
| 糖皮质激素        | 麦考酚酯                        |
| 糖皮质激素/盐皮质激素  | 皮质醇                         |

| 活性剂类           | 活性剂                              |
|----------------|----------------------------------|
| 糖皮质激素/盐皮质激素    | 氢化可的松                            |
| 糖皮质激素/盐皮质激素    | 泼尼松龙                             |
| 糖皮质激素/盐皮质激素    | 倍他米松                             |
| 糖皮质激素          | 氟替卡松                             |
| 糖皮质激素          | 氟替卡松丙酸酯                          |
| 类固醇（氟尼缩松）      | 氟尼缩松（Aerobid）                    |
| 类固醇（氟尼缩松）      | 氟尼缩松-M                           |
| 类固醇（氟尼缩松）      | Aerospan                         |
| 类固醇（氟尼缩松）      | 糠酸氟替卡松                           |
| 类固醇（氟替卡松）      | 氟替卡松 HFA 110                     |
| 类固醇（氟替卡松）      | 氟替卡松 HFA 220                     |
| 类固醇（氟替卡松）      | 氟替卡松干粉吸入剂 50                     |
| 类固醇（氟替卡松）      | 糠酸莫米松                            |
| 类固醇            | 乙酸倍他米松                           |
| 类固醇            | 倍他米松磷酸钠                          |
| 类固醇            | 戊酸倍他米松                           |
| 类固醇            | 二丙酸倍氯米松                          |
| 局部麻醉剂          | 盐酸普鲁卡因                           |
| 局部麻醉剂          | 奴佛卡因                             |
| 麻醉剂            | 盐酸布比卡因                           |
| 麻醉剂            | 盐酸利多卡因                           |
| 局部麻醉剂          | 盐酸罗哌卡因                           |
| 镇痛药            | 吗啡                               |
| 镇痛药            | 芬太尼                              |
| 喹唑啉类           | 吉非替尼/易瑞沙                         |
| 喹唑啉类           | 索拉非尼/索拉非尼                        |
| 喹唑啉类           | 二甲苯磺酸拉帕替尼/拉帕替尼（Tykerb/Tyverb）    |
| 喹唑啉类           | 舒尼替尼（Sunitinib/Sutent）           |
| 喹唑啉类           | 硼替佐米（Bortezomib/Velcade/Cytomib） |
| 喹唑啉类           | 依维莫司/替西罗莫司                       |
| 喹唑啉类           | IAPS 的抑制剂                        |
| 喹唑啉类           | 半胱天冬酶途径的激活剂                      |
| 喹唑啉类           | AKT 途径的激活剂                       |
| 喹唑啉类           | 丙基肽酶抑制剂                          |
| 喹唑啉类           | p53 的激活剂                         |
| 喹唑啉类           | 抗细胞凋亡蛋白抑制剂的抑制剂                   |
| 脯氨酰羟化酶（PHD）抑制剂 | 去铁胺                              |
| 脯氨酰羟化酶（PHD）抑制剂 | 二甲基草酰甘氨酸（DMOG）                   |
| 脯氨酰羟化酶（PHD）抑制剂 | L-含羞草氨酸（L-mim）                   |
| 适体             | 肽适体                              |
| 适体             | RNA 适体 A-p50                     |

| 活性剂类                    | 活性剂                                       |
|-------------------------|-------------------------------------------|
| 适体                      | 肽 A 适体 TrxLef1D                           |
| 适体                      | 适体 E07                                    |
| 适体                      | 适体吉西他滨聚合物                                 |
| 适体                      | RAGE                                      |
| 适体                      | 哌加他尼                                      |
| 蛋白酶体抑制剂                 | 硼替佐米                                      |
| 蛋白酶体抑制剂                 | 卡非佐米                                      |
| 第二代蛋白酶体抑制剂              | 伊沙佐米                                      |
| 第二代蛋白酶体抑制剂              | 德兰佐米 (Delanzomib)                         |
| 第二代蛋白酶体抑制剂              | 奥泼佐米                                      |
| 第二代蛋白酶体抑制剂              | 麻瑞佐米                                      |
| 细胞凋亡抑制剂                 | FLIP 激动剂                                  |
| 细胞凋亡抑制剂                 | 一氧化氮合酶抑制剂                                 |
| 细胞凋亡抑制剂                 | 半胱天冬酶-3 抑制剂 (Z-DEVD-fmk (SEQ ID NO: 569)) |
| 细胞凋亡抑制剂                 | 半胱天冬酶-9 抑制剂 (Z-LEHD-fmk (SEQ ID NO: 570)) |
| 细胞凋亡抑制剂                 | 硬化蛋白拮抗剂                                   |
| 细胞凋亡抑制剂/生长因子            | IGF-1                                     |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 奥利莫森                                      |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 奥巴克拉 (Obatoclax)                          |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 纳威托克斯                                     |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 维奈托克 (ABT-199)                            |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | Navotoclax (ABT-263)                      |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | GX01 化合物系列                                |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | BCL-2 小分子拮抗剂                              |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | Tetraocarcin-A 衍生物                        |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 白屈菜赤碱                                     |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 抗霉素 A 衍生物                                 |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | HA14-1                                    |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | BH3 的合成化合物拮抗剂                             |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | 根纳三思 (Genasense)                          |
| BCL-2 激动剂细胞凋亡抑制剂        | ISIS 22783                                |
| BCL-2/BCL-XL 激动剂细胞凋亡抑制剂 | 双特异性反义                                    |
| 促细胞凋亡 BCL-2 靶向药物        | Bax、Bak、Bid、Bad 衍生的 BH3 肽                 |
| 促细胞凋亡 BCL-2 靶向药物        | SAHB                                      |
| 促细胞凋亡 BCL-2 靶向药物        | BH3I                                      |
| BCL-2/BCL-XL 激动剂细胞凋亡抑制剂 | ABT-737                                   |
| BCL-X 抑制剂               |                                           |

| 活性剂类                   | 活性剂                    |
|------------------------|------------------------|
| 细胞凋亡修饰剂                | 半胱天冬酶-1 抑制剂            |
| 细胞凋亡修饰剂                | 半胱天冬酶-8 抑制剂            |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶抑制剂         | IDN-6556               |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶抑制剂         | IDN-6734               |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶抑制剂         | VX-799                 |
| 泛半胱天冬酶抑制剂              | MX1013                 |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶抑制剂         | M-920                  |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶激活剂         | MX-2060 衍生物            |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶激活剂         | 小-分子化合物                |
| 泛半胱天冬酶半胱天冬酶激活剂         | RGD 肽                  |
| 泛半胱天冬酶抑制剂              | ZVAD-fmk               |
| 半胱天冬酶-1 ICE 抑制剂        | IDN-11104              |
| 半胱天冬酶-1 ICE 抑制剂        | VX-756                 |
| 半胱天冬酶-3 抑制剂            | M-826                  |
| 半胱天冬酶-3 抑制剂            | M-791                  |
| 半胱天冬酶-3 抑制剂            | 免疫半胱天冬酶-3              |
| 半胱天冬酶-3 抑制剂            | Ad-G/iCasp3            |
| 半胱天冬酶-3 抑制剂            | PEF-F8-CP3             |
| 半胱天冬酶-6 抑制剂            | 免疫半胱天冬酶-6              |
| 半胱天冬酶-9 抑制剂            | FKBP12/半胱天冬酶-9 融合蛋白    |
| IAP 拮抗剂                | BIR3 拮抗剂               |
| XIAP 拮抗剂               | 加帽三肽 XIAP 拮抗剂          |
| XIAP 拮抗剂               | Smac-模拟物化合物            |
| XIAP 拮抗剂               | AEG35156/GEM®640       |
| XIAP 抑制剂               | 恩贝素                    |
| XIAP 抑制剂               | XIAP 反义和 RNA 构建体       |
| XIAP/cIAP-1/cIAP-2 抑制剂 | 小分子 SMAC 模拟物           |
| IAP/半胱天冬酶抑制剂           | HIV-Tat/聚精氨酸缀合的 SMAC 肽 |
| BIR2/半胱天冬酶-3 抑制剂       | TWX024                 |
| BIR2 抑制剂               | 聚苯脲衍生物                 |
| 生存素靶向药物                | LY2181308              |
| 生存素靶向药物                | Ad-生存素 T34A            |
| 抗 TWEAK 细胞凋亡修饰剂        | BIIB023                |
| 黄嘌呤氧化酶抑制剂              | 别嘌呤醇                   |
| 黄嘌呤氧化酶抑制剂              | 非布索坦                   |
| 黄嘌呤氧化酶抑制剂              | 别嘌呤醇                   |
| 生长因子                   | bFGF                   |
| 生长因子                   | IGF                    |
| 生长因子                   | TFG-β                  |
| 生长因子                   | BMP-2                  |
| 生长因子                   | BMP-9                  |



| 活性剂类                   | 活性剂              |
|------------------------|------------------|
| 生长因子                   | BMP-13           |
| 生长因子                   | BMP-7            |
| 生长因子                   | BMP-3 抑制剂        |
| 生长因子                   | TFG- $\beta$ 1   |
| 生长因子                   | OP-1             |
| 生长因子                   | PDGF             |
| 生长因子                   | PTH              |
| 生长因子                   | PTHrP            |
| 生长因子                   | MIP-3 $\alpha$   |
| 生长因子                   | EPO              |
| 生长因子                   | FGF              |
| 生长因子                   | FGF-2            |
| 生长因子                   | FGF-18           |
| 生长因子                   | TGF- $\beta$ 3   |
| 生长因子                   | VEGF             |
| 生长因子                   | Wnt 蛋白           |
| 生长因子                   | EGF              |
| 生长因子                   | GM-CSF           |
| 类黄酮                    | 淫羊藿苷             |
| 类黄酮                    | 槲皮苷              |
| 酪氨酸激酶抑制剂 (Lck/Btk 抑制剂) | 达沙替尼             |
| TRPV4 激活剂              | GSK1016790A      |
| TRPV4 激活剂              | 4 $\alpha$ -PDD  |
| TRPV4 抑制剂              | HC-067047        |
| TRPV4 抑制剂              | GSK2193874       |
| NSAID                  | Ampion           |
| NSAID                  | 苯基丁氮酮            |
| NSAID                  | 萘普生溶菌酶缀合物        |
| NSAID                  | 乙酰水杨酸            |
| DMARD                  | 柳氮磺胺吡啶           |
| DMARD                  | 来氟米特             |
| DMARD                  | 羟化氯喹 (Plaquenil) |
| 疾病修饰的骨关节炎药物 (DMOAD)    | FGF-18           |
| 促尿酸排泄药                 | 磺吡酮              |
| MSC 基质                 | 胶原蛋白             |
| MSC 基质                 | 纤维蛋白             |
| MSC 基质                 | Polylactatous    |
| 表面活性剂                  | P188 和其他表面活性剂    |
| 针对骨髓微环境的分子             | 血管生成素            |

| 活性剂类                             | 活性剂                 |
|----------------------------------|---------------------|
| 针对骨髓微环境的分子                       | 骨形态发生蛋白             |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 肾上腺素                |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 去甲肾上腺素              |
| 针对骨髓微环境的分子                       | GDF5                |
| 针对骨髓微环境的分子                       | ICAN1               |
| 针对骨髓微环境的分子                       | Jagged1             |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 骨桥蛋白                |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 甲状腺激素激素             |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 降血钙素                |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 青灰因子                |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 血小板生成素              |
| 针对骨髓微环境的分子                       | 血管细胞粘附分子 1          |
| 针对骨髓微环境的趋化因子分子                   | CXCL12              |
| B 细胞靶向剂                          | 利妥昔单抗               |
| B 细胞靶向剂                          | BLy                 |
| B 细胞靶向剂                          | TACI                |
| T 细胞共刺激拮抗剂                       | 阿巴西普                |
| JAK 靶向剂                          | 托法替尼 (Tofacitinib)  |
| 钙调磷酸酶抑制剂                         | 他克莫司 (Tacrolimus)   |
| 钙调磷酸酶抑制剂                         | 环孢菌素                |
| 钙调磷酸酶抑制剂                         | 伏环孢素 (voclosporin)  |
| COX-2 抑制剂                        | 艾拉莫德                |
| COX-2 抑制剂                        | 孟鲁司特                |
| COX-2 抑制剂                        | 罗非考昔                |
| COX-2 抑制剂                        | 伐地考昔                |
| 干扰素受体抑制剂                         | 阿尼鲁单抗 (Anifrolumab) |
| IFN- $\alpha$ 抑制剂                | 西法木单抗               |
| 抗 IgE 剂                          | 奥马珠单抗               |
| iNOS 抑制剂                         | S-甲基异硫脲             |
| CD20 拮抗剂/B 细胞抑制剂                 | 奥美珠单抗               |
| BAFF 拮抗剂/B 细胞抑制剂                 | 贝利单抗                |
| TNF 超家族 BAFF 和 APRIL 拮抗剂/B 细胞抑制剂 | 阿塞西普                |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂                | 萨力多胺                |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂                | 来那度胺                |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂                | 泊马度胺                |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂                | 己酮可可碱               |
| TNF- $\alpha$ 拮抗剂                | 丁氨苯丙酮               |
| TNF 拮抗剂                          | 慢病毒介导的 RNAi         |
| TNF 激动剂                          | 重组 TNF- $\alpha$    |
| TRAIL 受体激动剂                      | HGS-ETR1            |

| 活性剂类                       | 活性剂                 |
|----------------------------|---------------------|
| TRAIL 受体激动剂                | HGS-ETR2            |
| TRAIL 受体激动剂                | HGS-TR2J            |
| TRAIL 受体激动剂                | PRO1762             |
| TRAIL 受体激动剂                | TRA-8               |
| CD95/Fas 激动剂               | CD95-Fc             |
| 海洋生物活性化合物                  | TRAIL 耐受克服海洋生物活性化合物 |
| 海洋生物活性化合物                  | mazamine A          |
| 海洋生物活性化合物                  | 源自海洋的色霉素            |
| 海洋生物活性化合物                  | 类胡萝卜素               |
| 海洋生物活性化合物                  | 海兔素                 |
| 海洋生物活性化合物                  | 阿普立定                |
| 海洋生物活性化合物                  | 管藻黄素                |
| 海洋生物活性化合物                  | 扇贝毒素-2              |
| 抗补体药物                      | 依库丽单抗               |
| PAR-2 调节剂                  | Pepducin P2pal-18   |
| miR-2013 阻断剂               | 反义寡核苷酸              |
| Nrf2 激活剂                   | 富马酸二甲酯              |
| p53 靶向药物                   | INGN201             |
| p53 靶向药物                   | SCH58500            |
| p53 靶向药物                   | ONYX-015            |
| p53 靶向药物                   | C-末端 p53 肽          |
| p53 靶向药物                   | CDB3                |
| p53 靶向药物                   | CP31398             |
| p53 靶向药物                   | 普瑞玛 (Prima) -1      |
| p53 靶向药物                   | HPV E6-结合肽适体        |
| p53 靶向药物                   | Nutlin              |
| p53 靶向药物                   | 查耳酮                 |
| p53 靶向药物                   | 小肽                  |
| p53 靶向药物                   | 皮斐松- $\alpha$       |
| p53 靶向药物/细胞凋亡修饰剂 (T 细胞)    | QP1-1002            |
| Apaf-1 靶向药物/细胞凋亡修饰剂 (T 细胞) | QM56                |
| Apaf-1 靶向药物/细胞凋亡修饰剂 (T 细胞) | SVT016426           |
| Ferrostatin                | 16/86               |
| BASP1 靶向药物/细胞凋亡修饰剂 (T 细胞)  | BASP siRNA          |
| 抗炎药物                       | CCX140              |
| 抗炎药物                       | CXA-10              |
| 抗炎药物/抗纤维化药物                | 碱性磷酸酶               |

| 活性剂类                | 活性剂                                                    |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| 抗纤维化药物              | Dnmt1 抑制剂                                              |
| 抗炎药物/细胞凋亡修饰剂 (T 细胞) | THR-184                                                |
| 免疫抑制剂               | 锂                                                      |
| $\beta$ 2-肾上腺素激动剂   | 福莫特罗                                                   |
| 抗炎药物                | CRMD-001                                               |
| 内皮素-1 靶向药物          | Astrasentan                                            |
| 加压素受体拮抗剂            | 托伐普坦                                                   |
| 加压素受体拮抗剂            | RWJ-676070                                             |
| 免疫抑制剂               | 咪唑硫嘌呤                                                  |
| 免疫抑制剂               | 霉酚酸                                                    |
| 免疫抑制剂               | 环孢霉素                                                   |
| 免疫调节剂               | 拉喹莫德                                                   |
| 较慢作用的抗风湿药物 (SAARD)  |                                                        |
|                     | 秋水仙碱                                                   |
| 激素                  | 甲状旁腺激素                                                 |
| 激素                  | 生长激素                                                   |
|                     | 11- $\beta$ 羟基类固醇脱氢酶                                   |
|                     | 盐皮质激素                                                  |
|                     | 阿黑皮素原                                                  |
|                     | 乙酸氟氢可的松<br>(fludrocortisonesoxycorticosterone acetate) |
|                     | 来自活减毒病毒的疫苗                                             |
|                     | 阿司匹林                                                   |
|                     | 胰岛素                                                    |
|                     | Isonizaid                                              |
|                     | 口服降血糖剂                                                 |
|                     | 抗酸剂                                                    |
|                     | 卡马西平                                                   |
|                     | 消胆胺                                                    |
|                     | 考来替泊                                                   |
|                     | 麻黄素                                                    |
|                     | 红霉素                                                    |
|                     | 米托坦                                                    |
|                     | 口服避孕药                                                  |
|                     | 苯巴比妥                                                   |
|                     | 苯妥英                                                    |
|                     | 利福平                                                    |
|                     | 醋竹桃霉素                                                  |
|                     | 非选择性半胱天冬酶抑制剂                                           |
|                     | 冈田酸                                                    |

| 活性剂类                        | 活性剂                                                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                             | Camptothetic                                                          |
|                             | 星形孢菌素                                                                 |
|                             | HFA                                                                   |
|                             | 环索奈德吸入剂                                                               |
|                             | 氟替卡松维兰特罗 (Breco Ellipta)                                              |
|                             | 舒利迭                                                                   |
|                             | 莫米松                                                                   |
|                             | 从杜乐拉                                                                  |
|                             | 茚地铵 (Umeclidinium)                                                    |
|                             | 欧乐欣                                                                   |
| 活性氧物质靶向药物                   |                                                                       |
| 细胞因子/生长因子                   | TGF- $\beta$                                                          |
| NOD 样受体蛋白 3-依赖性半胱天冬酶 1 靶向药物 |                                                                       |
| NSAID                       | 依托考昔                                                                  |
| 细胞凋亡修饰剂                     | MCL1 抑制剂                                                              |
|                             | 特立帕肽                                                                  |
|                             | BH3 模拟物                                                               |
|                             | AZD 4320                                                              |
| 载体蛋白                        | 低分子量人血清白蛋白                                                            |
| 神经酰胺靶向药物                    |                                                                       |
| DMARD                       | 青霉胺                                                                   |
| 软骨形成因子                      |                                                                       |
| 抗氧化因子                       |                                                                       |
| A(1)AR 激动剂                  |                                                                       |
| S1P(2)R 拮抗剂                 |                                                                       |
| 抗疟疾药                        |                                                                       |
| BAX/BAK 激活药物                |                                                                       |
| 选择性 GR 激活剂 (SEGRA)          |                                                                       |
| Rap1 靶向的药物                  |                                                                       |
| 杀衰老细胞剂                      | 肝配蛋白配体 (EFN) B1 阻断剂                                                   |
| 杀衰老细胞剂                      | 细胞周期素-依赖性激酶抑制剂 1A (p21) 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶 $\delta$ 催化亚基 (PI3KCD) 阻断剂 |
| 杀衰老细胞剂                      | 血纤维蛋白溶酶原激活抑制剂-2 (PAI-2) 阻断剂                                           |
| 衰老相关分泌表型 (SASP) 抑制剂         |                                                                       |
| 激素                          | 替可克肽                                                                  |

[0121] 表6描述了用于治疗软骨障碍和肾障碍的另外的活性剂,所述活性剂可以缀合至本披露的任何肽以形成肽-药物缀合物。

表6-用于软骨障碍和肾障碍的示例性活性剂

| 活性剂类        | 活性剂              |
|-------------|------------------|
| 肽           | 寡肽               |
| 肽           | 多肽               |
| 肽           | 肽模拟物             |
| 核酸          | 多核苷酸             |
| 核酸          | 多核糖核苷酸           |
| 核酸          | 寡核苷酸             |
| 核酸          | DNA              |
| 核酸          | cDNA             |
| 核酸          | ssDNA            |
| 核酸          | RNA              |
| 核酸          | dsRNA            |
| 核酸          | 微小 RNA           |
| 核酸          | 干扰 RNA           |
| 核酸          | 适体               |
| 抗体          | 单链可变片段 (scFv)    |
| 抗体          | 抗体片段             |
| 抗体          | 适体               |
| 抗体          | Fc 结构域           |
| 抗体          | Fc 区             |
| 抗体          | Fc 活性片段或其修饰      |
| 细胞因子        |                  |
| 细胞因子拮抗剂     | 马瑞林单抗            |
| 细胞因子拮抗剂     | 伊珠单抗             |
| 细胞因子拮抗剂     | 托珠单抗             |
| 细胞因子拮抗剂     | 阿那白滞素 (Anakinra) |
| 细胞因子拮抗剂     | 优特克单抗            |
| 细胞因子拮抗剂     | 苏金单抗             |
| 干扰素         |                  |
| 激素          |                  |
| 酶           |                  |
| 生长因子        |                  |
| 检查点抑制剂      |                  |
| CD 抗原       |                  |
| 趋化因子        |                  |
| 神经递质        |                  |
| 离子通道抑制剂     |                  |
| G-蛋白偶联受体抑制剂 |                  |
| G-蛋白偶联受体激活剂 |                  |

| 活性剂类                               | 活性剂                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| 肿瘤坏死因子抑制剂                          |                                       |
| 化学试剂                               |                                       |
| 放射致敏剂                              |                                       |
| 辐射防护剂                              |                                       |
| 放射性核素                              |                                       |
| 治疗小分子                              |                                       |
| 类固醇                                |                                       |
| 皮质类固醇                              |                                       |
| 抗炎剂                                |                                       |
| 免疫调节剂                              | 阿巴西普                                  |
| 免疫调节剂                              | 利妥昔单抗                                 |
| 补体结合肽或蛋白                           |                                       |
| 肿瘤坏死因子家族抑制剂                        | 肿瘤坏死因子（TNF）可溶性受体或抗体                   |
| 肿瘤坏死因子家族激活剂                        |                                       |
| 肿瘤坏死因子（TNF）可溶性受体或抗体                |                                       |
| 半胱天冬酶蛋白酶抑制剂或激活剂                    |                                       |
| NF- $\kappa$ B、RIPK1 和/或 RIPK3 抑制剂 |                                       |
| NF- $\kappa$ B、RIPK1 和/或 RIPK3 激活剂 |                                       |
| 死亡受体配体激活剂或抑制剂                      |                                       |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | TNFR1                                 |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | TNFR2                                 |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | CD27/TNFRSF7                          |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | CD30/TNFRSF8                          |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | OX40/TNFRSF4                          |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | CD40/TNFRSF5                          |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | 4-1BB/TNFRSF9                         |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | RANK（NF- $\kappa$ B/TNFRSF11A 的受体激活剂） |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | TWEAK 受体/TNFRSF12A                    |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | TAC1/TNFRSF13B                        |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | BAFF-R（BAFF 受体/TNFRSF13C）             |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | HVEM（疱疹病毒进入介质/TNFRSF14）               |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | REL1/TNFRSF19L                        |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | 外异蛋白 A2 同种型受体/TNFRSF27                |
| 肿瘤坏死因子家族激动剂                        | 外异蛋白 A1                               |
| TNF 家族成员                           | 止汗受体                                  |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂                        | 诱饵受体 3/TNFRSF6B                       |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂                        | 诱饵受体 1/TNFRSF10C                      |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂                        | 诱饵受体 2/TNFRSF10D                      |

| 活性剂类        | 活性剂                            |
|-------------|--------------------------------|
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | DR3 (死亡受体 3/TNFRSF25)          |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | DR4 (死亡受体 4/TNFRSF10A)         |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | DR5 (死亡受体 5/TNFRSF10B)         |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | DR6 (死亡受体 6/TNFRSF21)          |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | Fas/TNFRSF6                    |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | 淋巴毒素 b 受体/TNFRSF3              |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | OPG (骨保护素/TNFRSF11B)           |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | 神经生长因子受体/TNFRSF16              |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | BCMA (B 细胞成熟抗原/TNFRSF17)       |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | GITR(糖皮质激素诱导的 TNF 受体/TNFRSF18) |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | TAJ (毒性和 JNK 诱导物/TNFRSF19)     |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | TNFRSF22                       |
| 肿瘤坏死因子家族拮抗剂 | TNFRSF23                       |
| TNF 受体超家族配体 | TNF $\alpha$                   |
| TNF 受体超家族配体 | 淋巴毒素-a                         |
| TNF 受体超家族配体 | 肿瘤坏死因子膜形式                      |
| TNF 受体超家族配体 | 肿瘤坏死因子脱落形式                     |
| TNF 受体超家族配体 | LIGHT                          |
| TNF 受体超家族配体 | 淋巴毒素 b2a1 异三聚体                 |
| TNF 受体超家族配体 | OX-40 配体                       |
| TNF 受体超家族配体 | 化合物 1 [PMID: 24930776]         |
| TNF 受体超家族配体 | CD40 配体                        |
| TNF 受体超家族配体 | Fas 配体                         |
| TNF 受体超家族配体 | TL1A                           |
| TNF 受体超家族配体 | CD70                           |
| TNF 受体超家族配体 | CD30 配体                        |
| TNF 受体超家族配体 | TRAF1                          |
| TNF 受体超家族配体 | TRAF2                          |
| TNF 受体超家族配体 | TRAF3                          |
| TNF 受体超家族配体 | TRAIL                          |
| TNF 受体超家族配体 | RANK 配体                        |
| TNF 受体超家族配体 | APRIL                          |
| TNF 受体超家族配体 | BAFF                           |
| TNF 受体超家族配体 | B 和 T 淋巴细胞弱化子                  |
| TNF 受体超家族配体 | NGF                            |
| TNF 受体超家族配体 | BDNF                           |
| TNF 受体超家族配体 | 神经营养素-3                        |
| TNF 受体超家族配体 | 神经营养素-4                        |
| TNF 受体超家族配体 | TL6                            |



| 活性剂类          | 活性剂          |
|---------------|--------------|
| TNF 受体超家族配体   | 外异蛋白 A2      |
| TNF 受体超家族配体   | 外异蛋白 A1      |
| TNF 阻断剂       | 类克（英夫利昔）     |
| TNF 阻断剂       | Enbrel（依那西普） |
| TNF 阻断剂       | 修美乐（阿达木单抗）   |
| TNF 阻断剂       | 赛妥珠单抗（妥珠单抗）  |
| TNF 阻断剂       | 欣普尼（戈利木单抗）   |
| 肿瘤坏死因子受体家族激动剂 |              |
| Toll 样受体激动剂   |              |
| TIMP-3 抑制剂    |              |
| BCL-2 家族抑制剂   |              |
| IAP 干扰物       |              |
| 蛋白酶抑制剂        |              |
| 氨基糖           |              |
| 化学治疗剂         |              |
| 细胞毒性化学药物      |              |
| 毒素            |              |
| 酪氨酸激酶抑制剂      | 甲磺酸伊马替尼      |
| 质子            |              |
| 抗血管剂          | 贝伐单抗         |
| EGFR 抑制剂      | 埃罗替尼         |
| 抗感染剂          |              |
| 抗生素           |              |
| 抗病毒剂          |              |
| 抗真菌剂          |              |
| 氨基糖苷类         |              |
| 他汀类药物         |              |
| 纳米颗粒          |              |
| 脂质体           |              |
| 聚合物           | 生物聚合物        |
| 多糖            |              |
| 蛋白多糖          |              |
| 葡糖氨基葡聚糖       |              |
| 聚乙二醇          |              |
| 脂质            |              |
| 树枝状聚合物        |              |
| 脂肪酸           |              |
| 糖皮质激素         |              |
| 皮质类固醇         |              |

| 活性剂类       | 活性剂        |
|------------|------------|
| 胶原蛋白酶抑制剂   |            |
| 基质金属蛋白酶抑制剂 | MMP-13 抑制剂 |
| 维生素        | 维生素 D      |
| 抗生素        |            |
| 抗病毒药       |            |
| 抗真菌药       |            |
| 他汀类药物      |            |
| 免疫调节剂      |            |
| 放射性同位素     |            |
| 毒素         |            |
| 酶          |            |
| 致敏药物       |            |
| 抗血管生成剂     | 顺铂         |
| 抗血管生成剂     | 抗代谢物       |
| 抗血管生成剂     | 有丝分裂抑制剂    |
| 抗血管生成剂     | 生长因子抑制剂    |
| 化学治疗剂      | 紫杉醇        |
| 化学治疗剂      | 替莫唑胺       |
| 化学治疗剂      | 拓扑替康       |
| 化学治疗剂      | 氟二氧嘧啶      |
| 化学治疗剂      | 长春新碱       |
| 化学治疗剂      | 长春花碱       |
| 化学治疗剂      | 甲基苄肼       |
| 化学治疗剂      | 钨烯咪胺       |
| 化学治疗剂      | 六甲蜜胺       |
| 化学治疗剂      | 甲氨蝶呤       |
| 化学治疗剂      | 巯嘌呤        |
| 化学治疗剂      | 硫鸟嘌呤       |
| 化学治疗剂      | 磷酸氟达拉滨     |
| 化学治疗剂      | 克拉屈滨       |
| 化学治疗剂      | 喷司他丁       |
| 化学治疗剂      | 阿糖胞苷       |
| 化学治疗剂      | 阿扎胞苷       |
| 化学治疗剂      | 依托泊苷       |
| 化学治疗剂      | 替尼泊苷       |
| 化学治疗剂      | 伊立替康       |
| 化学治疗剂      | 多西他赛       |
| 化学治疗剂      | 多柔比星       |
| 化学治疗剂      | 道诺霉素       |

| 活性剂类            | 活性剂                    |
|-----------------|------------------------|
| 化学治疗剂           | 更生霉素                   |
| 化学治疗剂           | 伊达比星                   |
| 化学治疗剂           | 普卡霉素                   |
| 化学治疗剂           | 丝裂霉素                   |
| 化学治疗剂           | 争光霉素                   |
| 化学治疗剂           | 它莫西芬                   |
| 化学治疗剂           | 氟他胺                    |
| 化学治疗剂           | 亮丙瑞林                   |
| 化学治疗剂           | 戈舍瑞林                   |
| 化学治疗剂           | 氨鲁米特 (aminogluthimide) |
| 化学治疗剂           | 阿纳托唑                   |
| 化学治疗剂           | 安吖啶                    |
| 化学治疗剂           | 天冬酰胺酸酶                 |
| 化学治疗剂           | 米托蒽醌                   |
| 化学治疗剂           | 米托坦                    |
| 化学治疗剂           | 氨磷汀                    |
| 细胞凋亡剂           |                        |
| 细胞死亡或细胞杀伤剂      | 半胱天冬酶                  |
| 细胞凋亡激活剂         |                        |
| 细胞凋亡抑制剂         | XBP-1                  |
| 细胞凋亡抑制剂         | Bcl-2                  |
| 细胞凋亡抑制剂         | Bcl-Xl                 |
| 细胞凋亡抑制剂         | Bcl-w                  |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | COX-2 抑制剂              |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 酮咯酸                    |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 吲哚美辛                   |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 依托度酸                   |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 托美汀                    |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 萘普生                    |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 烯醇酸衍生物                 |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 邻氨基苯甲酸衍生物              |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 塞来昔布                   |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 磺酰苯胺                   |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 水杨酸盐类                  |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 乙酰氯芬酸                  |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 纳布美通                   |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 舒林酸                    |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 双氯芬酸                   |
| 非甾体抗炎药物 (NSAID) | 布洛芬                    |

| 活性剂类      | 活性剂                            |
|-----------|--------------------------------|
| 类固醇       | 地塞米松                           |
| 类固醇       | 布地奈德                           |
| 类固醇       | 曲安奈德 (Triamcinolone)           |
| 类固醇       | 曲安奈德 (Triamcinolone acetonide) |
| 类固醇       | 可的松                            |
| 类固醇       | 泼尼松                            |
| 类固醇       | 泼尼松龙                           |
| 类固醇       | 己曲安缩松                          |
| 类固醇       | 甲基泼尼松龙                         |
| 止痛剂       | 醋氨酚                            |
| 阿片类药物     |                                |
| 局部麻醉药     |                                |
| 抗抑郁剂      |                                |
| 谷氨酸盐受体拮抗剂 |                                |
|           | 腺苷                             |
| 神经肽       |                                |
| 尿酸酶       |                                |
| 弹性蛋白酶     |                                |

[0122] 活性剂的另外的实例包括但不限于：肽、寡肽、多肽、肽模拟物、多核苷酸、多核糖核苷酸、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、微小RNA、RNAi、寡核苷酸、抗体、单链可变片段 (scFv)、抗体片段、适体、细胞因子、干扰素、激素、酶、生长因子、检查点抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA4抑制剂、CD抗原、趋化因子、神经递质、离子通道抑制剂、G-蛋白偶联受体抑制剂、G-蛋白偶联受体激活剂、化学试剂、放射致敏剂、辐射防护剂、放射性核素、治疗小分子、类固醇、皮质类固醇、抗炎剂、免疫调节剂、补体结合肽或蛋白、肿瘤坏死因子抑制剂、肿瘤坏死因子激活剂、肿瘤坏死因子受体家族激动剂、肿瘤坏死因子受体拮抗剂、肿瘤坏死因子 (TNF) 可溶性受体或抗体、半胱天冬酶蛋白酶激活剂或抑制剂、NF- $\kappa$ B 和 RIPK1 和/或RIPK3抑制剂或激活剂 (例如, 通过Toll样受体 (TLR) TLR-3和/或TLR-4、或T-细胞受体 (TCR) 等))、死亡-受体配体 (例如, Fas配体) 激活剂或抑制剂、TNF受体家族 (例如, TNFR1、TNFR2、淋巴毒素 $\beta$ 受体/TNFRSF3、OX40/TNFRSF4、CD40/TNFRSF5、Fas/TNFRSF6、诱饵受体3/TNFRSF6B、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、4-1BB/TNFRSF9、DR4 (死亡受体4/TNFRSF10A)、DR5 (死亡受体5/TNFRSF10B)、诱饵受体1/TNFRSF10C、诱饵受体2/TNFRSF10D、RANK (NF- $\kappa$ B/TNFRSF11A的受体激活剂)、OPG (骨保护素/TNFRSF11B)、DR3 (死亡受体3/TNFRSF25)、TWEAK受体/TNFRSF12A、TAC1/TNFRSF13B、BAFF-R (BAFF受体/TNFRSF13C)、HVEM (疱疹病毒进入介质/TNFRSF14)、神经生长因子受体/TNFRSF16、BCMA (B细胞成熟抗原/TNFRSF17)、GITR (糖皮质激素诱导的TNF受体/TNFRSF18)、TAJ (毒性和JNK诱导物/TNFRSF19)、REL1/TNFRSF19L、DR6 (死亡受体6/TNFRSF21)、TNFRSF22、TNFRSF23、外异蛋白A2同种型受体/TNFRSF27、外异蛋白1、和止汗受体、TNF受体超家族配体 (包括-TNF $\alpha$ )、淋巴毒素- $\alpha$ 、肿瘤坏死因子膜形式、肿瘤坏死因子脱落形式、LIGHT、淋巴毒素 $\beta_2\alpha_1$ 异三聚体、OX-40配体、化合物1 [PMID: 24930776]、CD40配体、Fas配体、TL1A、CD70、CD30配体、TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAIL、RANK配体、APRIL、BAFF、B和T淋巴细胞弱化子、NGF、BDNF、神经营养素-3、神经营养素-4、TL6、外异

蛋白A2、外异蛋白A1-TIMP-3抑制剂、BCL-2家族抑制剂、纳威托克斯 (Aging Cell.[衰老细胞]15(3):428-435.(2016)) IAP干扰物、蛋白酶抑制剂、氨基糖、化学治疗剂(无论通过细胞凋亡或非细胞凋亡途径作用) (Ricci等人Oncologist[肿瘤学家]11(4):342-57(2006))、细胞毒性化学药物、毒素、酪氨酸激酶抑制剂(例如,甲磺酸伊马替尼)、质子、贝伐珠单抗(抗血管剂)、埃罗替尼(EGFR抑制剂)、抗感染剂、抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、氨基糖苷类、非甾体抗炎药物(NSAID)、他汀类、纳米颗粒、脂质体、聚合物、生物聚合物、多糖、蛋白多糖、葡糖氨基葡聚糖、聚乙二醇、脂质、树枝状聚合物、脂肪酸、或Fc结构域或Fc区、或活性片段或其修饰。以上活性剂的任何组合可以与本披露的肽或肽缀合物共递送。另外,在一些实施例中,其他共同疗法例如质子疗法或消融放射疗法可以与本披露的肽或肽缀合物一起给予有需要的受试者。在一些实施例中,所述肽与活性剂共价或非共价连接,例如直接或经由接头连接。TNF阻断剂通过阻断TNF的活性来抑制免疫系统,TNF是一种可引起炎症并导致免疫系统疾病的物质,如克罗恩病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和斑块状银屑病。这类药物包括类克(英夫利昔)、Enbrel(依那西普)、修美乐(阿达木单抗)、赛妥珠单抗(妥珠单抗)和欣普尼(戈利木单抗)。本文披露的所述肽可用于归巢、分布、靶向、导向、保留、积聚、迁移和/或结合到软骨,并且因此也可用于定位附接或融合的活性剂。此外,胱氨酸密集氯毒素肽可以在细胞中内化(Wiranowska,M.,Cancer Cell Int.[癌细胞国际研究],11:27(2011))。因此,肽本身或活性剂肽缀合物或融合肽内化后的细胞内化、亚细胞定位、和胞内运输可能是活性剂缀合或融合的功效的重要因素。(Ducry,L.,Antibody Drug Conjugates[抗体药物缀合物](2013);和Singh,S.K.,Pharm Res.[药物研究],32(11):3541-3571(2015))。适用于本文实施例的示例性接头在下面进一步详细讨论。

[0123] 本披露的所述肽或肽-活性剂融合物还可以与可以起其他作用的其他部分缀合,如提供亲和力处理剂(例如,生物素)以从组织或流体中回收肽。例如,本披露的所述肽或肽-活性剂融合物也可以与生物素缀合。除了延长半衰期外,生物素还可以作为从组织或其他位置回收肽或肽-活性剂融合物的亲和力处理剂。在一些实施例中,可以使用可同时充当可检测标记物和亲和力处理剂的荧光生物素缀合物。可商购的荧光生物素缀合物的非限制性实例包括Atto 425-生物素、Atto 488-生物素、Atto 520-生物素、Atto-550生物素、Atto 565-生物素、Atto 590-生物素、Atto 610-生物素、Atto 620-生物素、Atto 655-生物素、Atto 680-生物素、Atto 700-生物素、Atto 725-生物素、Atto 740-生物素、荧光素生物素、生物素-4-荧光素、生物素-(5-荧光素)缀合物、以及生物素-B-藻红蛋白、Alexa fluor 488生物胞素、Alexa fluor 546、Alexa Fluor 549、荧光黄尸胺生物素-X、荧光黄生物胞素、俄勒冈绿488生物胞素、生物素-罗丹明以及四甲基罗丹明生物胞素。在一些其他实例中,缀合物可以包括化学发光化合物、胶体金属、发光化合物、酶、放射性同位素和顺磁性标记。在一些实施例中,本文所述的肽活性剂融合物可以附接到另一分子。例如,肽序列还可以附接到另一活性剂(例如,小分子、肽、多肽、多核苷酸、抗体、适体、细胞因子、生长因子、神经递质、任何前述的活性片段或改性、荧光团、放射性同位素、放射性核素螯合剂、酰基加合物、化学链接剂或糖等)。在一些实施例中,肽可以与活性剂融合或者共价键合或非共价键合。

[0124] 另外,一种以上的肽序列可以存在于特定肽上或与特定肽融合。可以通过各种技术将肽掺入生物分子中,例如通过化学转化,如形成共价键(如酰胺键),或通过固相或溶液相肽合成,或通过制备编码生物分子的核酸序列,其中核酸序列包括编码肽的子序列。子序



光谱红、光谱绿、花青染料(例如,CY-3、Cy-5、CY-3.5、CY-5.5等)、ALEXA FLUOR染料(例如,ALEXA FLUOR 350、ALEXA FLUOR 488、ALEXA FLUOR 532、ALEXA FLUOR 546、ALEXA FLUOR 568、ALEXA FLUOR 594、ALEXA FLUOR 633、ALEXA FLUOR 660、ALEXA FLUOR 680等)、BODIPY染料(例如,BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665等)、IR染料(例如,IRD40、IRD 700、IRD 800等)、吡啶菁绿染料等。对于以上列出的每种荧光染料,各种活化形式可用于缀合。另外的合适的可检测剂描述于PCT/US14/56177。放射性同位素的非限制性实例包括 $\alpha$ 发射体、 $\beta$ 发射体、正电子发射体和 $\gamma$ 发射体。在一些实施例中,金属或放射性同位素选自由以下组成的组:钐、镅、铋、钷、铯、钴、铜、钆、铟、铅、镭、锰、钪、钋、镤、钒、钷、锆、铌、和钼。在一些实施例中,金属是钐、铋、铅、镭、锆、钷、钇或钼。在一些实施例中,放射性同位素是钐-225或铅-212。

[0126] 本披露的其他实施例提供与放射致敏剂或光敏剂缀合的肽。放射致敏剂的实例包括但不限于:ABT-263、ABT-199、WEHI-539、紫杉醇、卡铂、顺铂、奥沙利铂、吉西他滨、依他硝唑、米索硝唑、替拉扎明、和核酸碱基衍生物(例如,卤化嘌呤或嘧啶,如5-氟脱氧尿苷)。光敏剂的实例包括但不限于:发光时产生热量的荧光分子或珠子,卟啉和卟啉衍生物(例如,二氢卟吩、菌绿素、异菌绿素、酞菁、和萘酞菁)、金属卟啉、金属酞菁、白芷素、chalcogenapyrrillium染料、叶绿素、香豆素、黄素和相关化合物如咯嗪和核黄素、富勒烯、脱镁叶绿酸、鲍光过敏素、青色素(例如,部花青540)、脱镁叶绿素、sapphyrin、texaphyrin、红紫素、卟啉烯、吩噻嗪、亚甲蓝衍生物、萘二甲酰亚胺、尼罗蓝衍生物、醌、花醌(perylenequinone)(例如,金丝桃素、竹红菌素、和尾孢菌素)、补骨脂素、醌、类视黄醇、罗丹明、噻吩、verdin、氧杂蒽染料(例如,曙红、赤藓红、玫瑰红)、二聚和寡聚形式的卟啉、和前体药物如5-氨基乙酰丙酸。有利地,该方法允许同时使用治疗剂(例如,药物)和电磁能(例如,辐射或光)两者对患病细胞(例如癌细胞)进行高度特异性靶向。在一些实施例中,所述肽与试剂共价或非共价连接,例如直接或经由接头连接。适用于本文实施例的示例性接头在下面进一步详细讨论。

## 接头

[0127] 根据本披露,归巢、靶向、迁移、保留、积聚、和/或结合、或导向到软骨的肽可以通过接头,或直接在不存在接头的情况下附接至另一个部分(例如,活性剂),如小分子,第二肽、蛋白、抗体、抗体片段、适体、多肽、多核苷酸、荧光团、放射性同位素、放射性核素螯合剂、聚合物、生物聚合物、脂肪酸、酰基加合物、化学接头、或本文所述的糖或其他活性剂。

[0128] 肽可以通过共价附接直接附接到另一个分子上。例如,肽附接至较大多肽或肽分子的氨基酸序列的末端,或附接至侧链,如赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、非天然氨基酸残基、或谷氨酸残基的侧链。所述附接可以经由酰胺键、酯键、醚键、氨基甲酸酯键、碳-氮键、三唑、大环、脲键、腙键、碳-碳单双或三键、二硫键、或硫醚键。在一些实施例中,本披露的一种或多种肽本身的相似区(如氨基酸序列的末端、氨基酸侧链,如赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、非天然氨基酸残基、或谷氨酸残基的侧链,经由酰胺键、酯键、醚键、氨基甲酸酯键、碳-氮键、三唑、大环、脲键、腙键、碳-碳单双或三键、二硫键、或硫醚键、或如本文所述的接头)可用于连接其他的分子。

[0129] 经由接头的附接可涉及在另一分子和肽之间掺入接头部分。所述肽和另一分子两

者可共价附接至接头。所述接头可以是可切割的、不稳定的、非可切割的、稳定的自我牺牲、亲水的、或疏水的。如本文所用,术语“非可切割的”(例如与酰胺、环状或氨基甲酸酯接头或如本文所述的其他的结合使用)通常由技术人员用于区分相对稳定的结构与更不稳定或“可切割的”(例如,与可切割的接头结合使用,所述接头可通过酶、蛋白酶、自我牺牲、pH、还原、水解、某些生理条件或如本文所述另外方式在结构上解离或切割)。应理解,与“可切割的”接头相比,“非可切割的”接头提供抗切割或其他解离的稳定性,并且该术语在任何条件下都不旨在被认为是绝对非可切割或非解离的结构。因此,如本文所用,“非可切割的”接头还被称为“稳定的”接头。接头可以具有至少两个官能团(其中一个与肽键合,另一个与另一个分子键合),以及两个官能团之间的连接部分。

[0130] 用于附接的官能团的非限制性实例可包括能够形成酰胺键、酯键、醚键、碳酸键、氨基甲酸酯键或硫醚键的官能团。能够形成这些键的官能团的非限制性实例可包括:氨基基团;羧基基团;羟基基团;醛基基团;叠氮化物基团;炔和烯炔基团;酮;酰肼类;酰基卤如酰基氟、酰基氯、酰基溴、和酰基碘;酸酐,包括对称的、混合的、和环状的酸酐;碳酸酯;键合至离去基团的羰基官能度如氰基、琥珀酰亚胺基、和N-羟基琥珀酰亚胺基;羟基基团;巯基基团;和具有例如,烷基、烯基、炔基、烯丙基、或苄基离去基团的分子,如卤化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、环氧化物、磷酸酯、硫酸酯、和苯磺酸酯。

[0131] 连接部分的非限制性实例可包括亚烷基、亚烯基、亚炔基、聚醚如聚乙二醇(PEG)、羟基羧酸、聚酯、聚酰胺、聚氨基酸、多肽、可切割的肽、缬氨酸-瓜氨酸、氨基苄基氨基甲酸酯、D-氨基酸、和多胺,其中任何一个是被任何数目的取代基取代,所述取代基如卤素、羟基基团、巯基基团、氨基基团、硝基基团、亚硝基基团、氰基基团、叠氮基基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基基团、甲醛基团、亚胺基团、烷基基团、卤代-烷基基团、烯基基团、卤代-烯基基团、炔基基团、卤代-炔基基团、烷氧基基团、芳基基团、芳氧基基团、芳烷基基团、芳基烷氧基基团、杂环基基团、酰基基团、酰氧基基团、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、氨基甲酸酯基团、环氧化物和酯基基团。

[0132] 经由接头缀合的肽和药物用式肽-A-B-C-药物描述,其中所述接头是A-B-C。A可以是稳定的酰胺键,是肽和接头上的胺,并且可以经由四氟苯基(TFP)酯或NHS酯实现。B可以是 $(-CH_2-)_x$ -或短PEG $(-CH_2CH_2O-)_x$ ( $x$ 是1-10),并且C可以是药物上的羟基或羧酸的酯键。在一些实施例中,C可以指接头的“可切割的”或“稳定的”部分。在其他的实施例中,A也可以是“可切割的”部分。在一些实施例中,A可以是经由马来酰亚胺或溴乙酰胺、三唑、胍或氧杂喹啉的酰胺、氨基甲酸酯、硫醚。切割的活性剂或药物可以在切割之前保留所述活性剂的化学结构,或者可以由于切割而被修饰。此外,取决于肽-药物缀合物的所希望的治疗特性,这种活性剂在与肽连接时可以是活性的,在切割后保持活性,或在与肽连接时变得失活(是失活的),或者它可以在切割后被激活。

[0133] 在一些实施例中,肽缀合物具有稳定的接头。可以重组表达或化学合成本披露的肽。所述肽可以经由稳定的接头(如酰胺键或氨基甲酸酯键)缀合至可检测剂或活性剂。基于化学或者基于亚硫酰氯或氯化磷的生物缀合化学,使用标准的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或二环己基碳二亚胺(DCC),可以将肽经由稳定的接头(如酰胺键)缀合至可检测剂或活性剂。稳定的接头可以在延长的时间段(例如,小时、天或周)中在缓冲液中切割或不切割。稳定的接头可以在延长的时间段(例如,小时、天或周)中在体液如血浆或



滑液中切割或不切割。在暴露于可存在于细胞(例如,巨噬细胞)、细胞区室(例如,内体和溶酶体)、身体的发炎区域(例如,发炎的关节)、组织或身体区室中的酶、活性氧物质、其他化学物质或酶之后,稳定的接头可以被或可以不被切割。稳定的接头可以通过未知的机制切割。稳定的接头可以在体内切割或不切割,但在肽缀合后保持是活性剂。

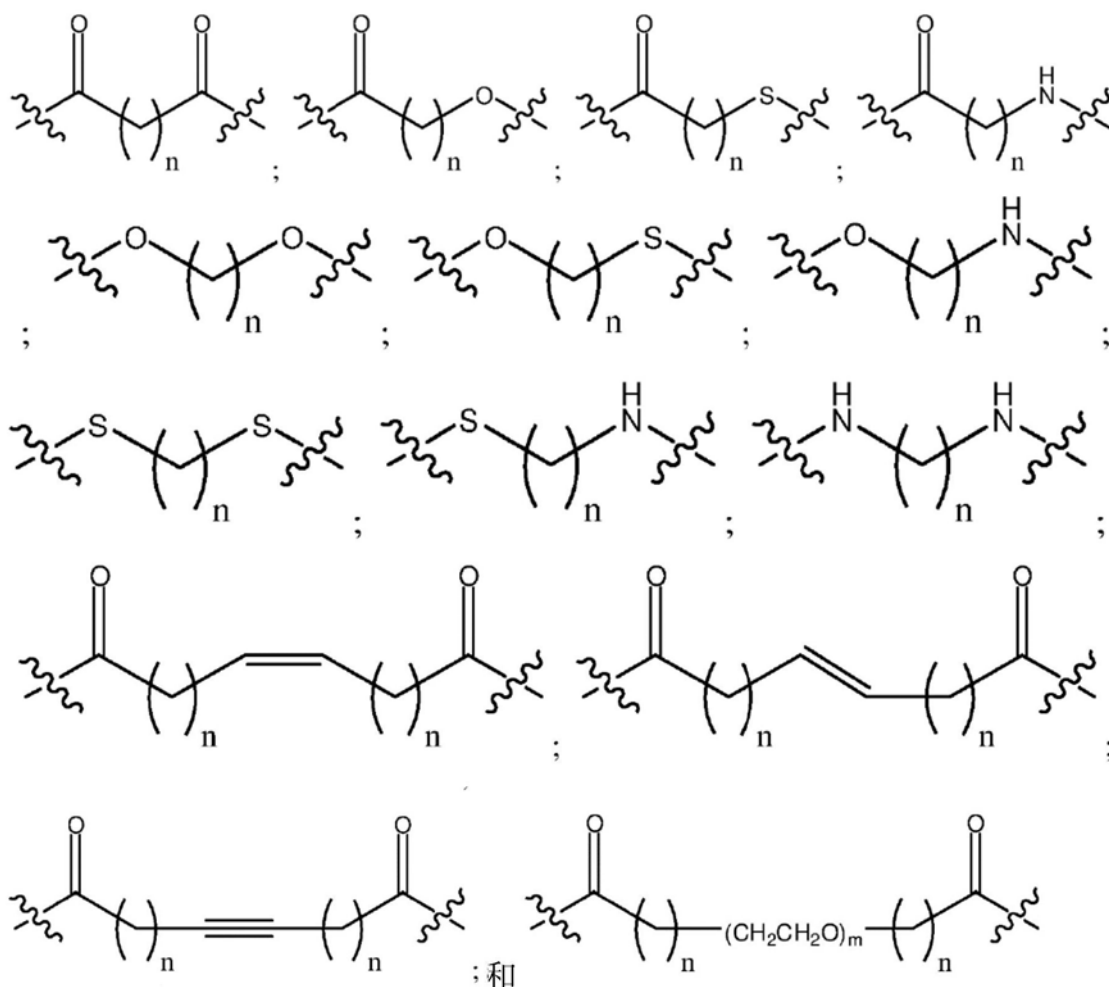
[0134] 经由接头缀合的肽和药物可以用式肽-A-B-C-药物描述,其中所述接头是A-B-C。A可以是稳定的酰胺键,其例如通过使肽上的胺与含有四氟苯基(TFP)酯或NHS酯的接头进行反应而形成。A也可以是稳定的氨基甲酸酯接头,其例如通过使肽上的胺与咪唑氨基甲酸酯活性中间体(通过CDI与接头上的羟基反应形成)进行反应而形成。A也可以是稳定的仲胺键,其例如通过肽上的胺与接头上的醛或酮基团的还原烷基化而形成。A也可以是使用接头中的马来酰亚胺或溴乙酰胺与肽中的硫醇形成的稳定的硫醚接头、三唑接头、稳定的脲接头或氧杂咔啉接头。B可以是 $(-CH_2-)_x$ -或短PEG $(-CH_2CH_2O-)_x$ ( $x$ 是0-20)或其他间隔子或无间隔子。C可以是在药物上的胺或羧酸形成的酰胺键,在接头上的马来酰亚胺和药物上的硫氢基之间形成的硫醚,仲胺或叔胺,氨基甲酸酯,或其它稳定的键。可以使用“Current ADC Linker Chemistry[当前ADC接头化学]”Jain等人,Pharm Res[药学研究],2015DOI10.1007/s11095-015-1657-7中描述的任何接头化学。

[0135] 可以将所得的肽缀合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节给予至人或动物以治疗疾病。所述肽不是经由靶向机制从可检测剂或活性剂特异性切割的。所述肽可以通过如分解代谢等机制来降解,释放出经修饰或未经修饰的其天然形式的药物(Antibody-Drug Conjugates:Design,Formulation,and Physicochemical Stability[抗体-药物缀合物:设计、配制和物理化学稳定性],Singh,Luisi,和Pak.Pharm Res[药学研究](2015)32:3541-3571)。在仍然完整,或者部分或完全地被降解、代谢或分解代谢的同时,所述肽药物缀合物发挥其药理学活性。

[0136] 在一些实施例中,肽缀合物可以具有可切割的接头。在一些实施例中,肽和药物可以经由接头缀合并且可以用式肽-A-B-C-药物描述,其中所述接头是A-B-C。在一些实施例中,A可以是稳定的酰胺键,其例如通过使肽上的胺与含有四氟苯基(TFP)酯或NHS酯的接头进行反应而形成。在某些实施例中,A也可以是稳定的氨基甲酸酯接头,其通过使肽上的胺与咪唑氨基甲酸酯活性中间体(通过CDI与接头上的羟基反应形成)进行反应而形成。在其他的实施例中,A也可以是稳定的仲胺键,其例如通过肽上的胺与接头上的醛或酮基团的还原烷基化而形成。在一些实施例中,A也可以是使用接头中的马来酰亚胺或溴乙酰胺与肽中的硫醇形成的稳定的硫醚接头、三唑接头、稳定的脲接头或氧杂咔啉接头。B可以是 $(-CH_2-)_x$ -或短PEG $(-CH_2CH_2O-)_x$ ( $x$ 是0-20)或其他间隔子或无间隔子。C可以是药物上的羟基或羧酸的酯键,或者设计用于水解切割的碳酸酯、脎或酰脎。可以通过改变键周围的局部环境来改变切割的水解速率,包括碳长度 $(-CH_2-)_x$ ,空间位阻(包括相邻的侧基团如甲基、乙基、环状的空间位阻),亲水性或疏水性。在一些实施例中,肽缀合物可具有直链或环状酯键,其可包括或不包括侧链,如甲基或乙基基团。由于空间位阻或疏水性/亲水性效应,线性酯键比环状酯更易于切割(如通过水解,酶如酯酶或其他化学反应)。同样,直链酯键上的侧链例如甲基或乙基基团可任选地使该键比没有侧链时更不易于切割。在一些实施例中,水解速率可以受局部pH(如在身体的某些区室中或细胞(如内体和溶酶体)的或患病组织的更低pH)的影响。在一些实施例中,C还可以是pH敏感基团,如脎或脲键。在其他的实施例中,C

可以是设计为通过还原释放的二硫键,如谷胱甘肽。在其他的实施例中,(或A-B-C)可以是用于酶可切割的肽键设计。任选地,可以包括自我牺牲基团(如pABC)以在切割后引起游离的未经修饰的药物的释放(Antibody-Drug Conjugates:Design,Formulation,and Physicochemical Stability[抗体-药物缀合物:设计、配制和物理化学稳定性],Singh,Luisi,和Pak.Pharm Res[药学研究](2015) 32:3541-3571)。所述接头可以被酶如酯酶、基质金属蛋白酶、组织蛋白酶(如组织蛋白酶B)、葡萄糖醛酸糖苷酶、蛋白酶、或凝血酶切割。可替代地,设计用于切割的键可以在A处而不是在C处,并且C可以是稳定的键或可切割的键。可替代的设计可以是在A和C处具有稳定的接头(如酰胺或氨基甲酸酯)并且在B中具有可切割的接头(如二硫键)。还原速率可以通过局部效应(如来自甲基或乙基基团的空间位阻)或者调节疏水性/亲水性来调节。在一些实施例中,肽缀合物可具有酯羰基键,长烃接头或氨基甲酸酯接头,其中每个可包括亲水基团,如醇、酸或醚,或包括烃侧链或其他调节切割速率的部分。例如,在酯羰基附近,亲水基团如醇、酸或醚的水解速率可以更快。在另一个实例中,作为侧链或作为较长的烃接头存在的疏水基团可以减慢酯的切割速率。同样,氨基甲酸酯基团的切割也可以通过位阻、疏水性等来调节。在另一个实例中,使用较不稳定的连接基团,如氨基甲酸酯而不是酯,可以减慢接头的切割速率。

[0137] 接头的非限制性实例包括:



,其中每个 $n$ 独立地是0至约1,000;1至约1,000;0至约500;1至约500;0至约250;1至约250;0至约200;1至约200;0至约150;1至约150;0至约100;1至约100;0至约50;1至约50;0至

约40;1至约40;0至约30;1至约30;0至约25;1至约25;0至约20;1至约20;0至约15;1至约15;0至约10;1至约10;0至约5;或1至约5。在一些实施例中,每个n独立地是0、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约26、约27、约28、约29、约30、约31、约32、约33、约34、约35、约36、约37、约38、约39、约40、约41、约42、约43、约44、约45、约46、约47、约48、约49、或约50。在一些实施例中,m是1至约1,000;1至约500;1至约250;1至约200;1至约150;1至约100;1至约50;1至约40;1至约30;1至约25;1至约20;1至约15;1至约10;或1至约5。在一些实施例中,m是0、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约26、约27、约28、约29、约30、约31、约32、约33、约34、约35、约36、约37、约38、约39、约40、约41、约42、约43、约44、约45、约46、约47、约48、约49、或约50。

[0138] 在一些情况下,接头可以是琥珀酸酯接头,并且药物可以经由酯键或酰胺键与肽附接,药物与肽之间具有两个亚甲基碳。在其他的情况下,接头可以是具有羟基基团和羧酸(如羟基己酸或乳酸)的任何接头。

[0139] 所述接头可以是可切割的或稳定的接头。使用可切割的接头允许例如在靶向软骨后从肽中释放缀合的部分(例如治疗剂)。在一些情况下,所述接头是酶可切割的,例如缬氨酸-瓜氨酸接头。在一些实施例中,所述接头含有自我牺牲部分。在其他的实施例中,所述接头包括特异性蛋白酶的一个或多个切割位点,如基质金属蛋白酶(MMP)、凝血酶、或组织蛋白酶的切割位点。可替代地或组合地,所述接头可通过其他机制切割,如经由pH、还原或水解。就从肽释放活性剂而言,水解不稳定的接头(在本文所述的其他可切割的接头之中)可能是有利的。例如,与肽处于缀合形式的活性剂可能不具有活性,但在靶向软骨后从缀合物释放后,所述活性剂是活性的。

[0140] 可以调节接头的水解速率。例如,与具有靠近酯羰基的庞大基团的接头水解相比,具有无位阻的酯的接头的水解速率更快。庞大基团可以是甲基、乙基、苯基、环或异丙基、或任何提供立体位阻效应的基团。在一些情况下,立体位阻效应可以由药物本身提供,如当经由其羧酸缀合时通过酮咯酸提供。可以根据缀合物在软骨中的驻留时间来调节接头的水解速率。例如,当肽相对快速地从软骨中清除时,可以调节接头以快速水解。相反,例如,当肽在软骨中具有更长的停留时间时,较慢的水解速率可以允许活性剂的延长的递送。当所述肽用于将药物递送至软骨时,这可能是重要的。“Programmed hydrolysis in designing paclitaxel prodrug for nanocarrier assembly[设计用于纳米载体组装的紫杉醇前药的程序性水解]”Sci Rep[科学通讯]2015,5,12023Fu等人,提供了修饰的水解速率的实例。

#### 肽稳定性

[0141] 本披露的肽在多种生物条件下(以及在制造、处理、储存期间)和其他条件下(在液态或干燥状态下)可以是稳定的。另外,本披露的肽可以抵抗通过免疫系统进行肽加工所需的酶切割。例如,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564的任何肽都可以表现出对还原剂、蛋白酶、氧化条件或酸性条件的抗性。

[0142] 在一些情况下,生物分子(如肽和蛋白质)可以提供治疗功能,但是由体内环境引起的不稳定性降低或阻碍了这些治疗功能。(Moroz等人,Adv Drug Deliv Rev[先进药物递送综述]101:108-21(2016),Mitragotri等人,Nat Rev Drug Discov[自然评论药物发现]

13 (9) :655-72 (2014) ,Bruno等人,Ther Deliv[治疗递送] (11) :1443-67 (2013) ,Sinha等人,Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.[治疗药物载体系统锐评]24 (1) :63-92 (2007) ,Hamman等人,BioDrugs[生物药物]19 (3) :165-77 (2005) )。肽降解可以是许多过程的结果,这些过程涉及水解途径、肽氧化(如甲硫氨酸(Met) 残基的氧化)、天冬酰胺(Asn) 和谷氨酰胺(Gln) 残基的脱酰胺、以及相邻天冬酰胺(Asp) 残基的异构化和水解。(Manning等人,Pharmaceutical Research[药物研究],第27卷,第4期(2010))。紧接Asn或Gln残基后的氨基酸也可以影响脱酰胺的速率,而:Asn-Gly、Asn-Ser、Asn-His和Gln-Gly更有可能经历脱酰胺。另外,与氨基酸(如Asp) 相邻的肽键可以与氨基酸配对(如Asp-Gly、Asp-Ser、Asp-Tyr和Asp-Pro) 经历水解,这些配对更有可能经历水解。氨基酸残基(如Met) 的氧化可形成亚砷种类。对于任何给定的肽或蛋白质序列,特定的降解反应速率可以变化。

[0143] 此外,肽的分子结构内的微环境、溶剂可及性和每个残基的构象稳定性可影响肽降解的可能性。因此,通过修饰肽序列以减少此类降解事件的发生,相比于未经修饰的肽或肽-药物缀合物,经修饰的肽或肽缀合物可以具有增加的有益特性,如改善的治疗功效、增加的安全性特征、以及制造和开发成本更低。可以防止肽衰变的关键配制考虑可包括赋形剂的使用,在所希望的pH下配制以及在特定条件(例如温度、氧气、光照、固态或液态,和容器赋形剂材料) 下储存。为了避免降解,肽残基可以被增加稳定性的氨基酸取代,这可以产生更有效和持久的治疗肽。

[0144] 关于体内稳定性,胃肠道可含有低pH(例如,pH约1) 区、还原环境或可降解肽和蛋白质的富含蛋白酶的环境。身体其他区域(如口、眼睛、肺、鼻腔、关节、皮肤、阴道、粘膜和血清) 中的蛋白水解活性也可以是功能活性肽和多肽递送的障碍。另外,血清中肽的半衰期可以非常短,部分归因于蛋白酶,使得当给予治疗性和安全的给药方案时,肽可以被过快降解而不具有持久的治疗效果。同样,细胞区室(如溶酶体) 中的蛋白水解活性以及溶酶体和细胞溶质中的还原活性可以降解肽和蛋白质,使得它们可能不能对细胞内靶标提供治疗功能。因此,对还原剂、蛋白酶和低pH具有抗性的肽可能能够提供增强的治疗效果或增强共同配制或缀合的活性剂在体内的治疗功效。

[0145] 另外,为了靶向身体的某些区域(例如胃肠道中的疾病,如结肠癌、肠易激综合症、感染、代谢障碍和便秘),口服递送药物是所希望的,尽管通过这种给予方法对于功能活性肽和多肽的递送存在障碍。例如,通过提供与肠胃外递送相比更方便患者服用的剂型,口服递送药物可以增加顺应性。口服递送可用于具有大的治疗窗的治疗方案。因此,对还原剂、蛋白酶和低pH具有抗性的肽可以允许口服递送肽而不会使其治疗功能无效。

[0146] 肽对还原剂的抗性。本披露的肽可含有一个或多个半胱氨酸,其可参与二硫桥,这些二硫桥在保持肽的折叠状态方面是不可或缺的。将肽暴露于具有还原剂的生物环境可导致肽的解折叠以及官能度和生物活性的丧失。例如,谷胱甘肽(GSH) 是可存在于身体的许多区域和细胞中的还原剂,并可还原二硫键。作为另一个实例,在口服给予后肽通过胃肠上皮细胞运输期间,肽可以在细胞内化后被还原,肽可以在暴露于胃肠道的多个部分后被还原。胃肠道可以是还原环境,由于二硫键的还原,其可以抑制具有二硫键的治疗分子具有最佳治疗功效的能力。肽也可以在进入细胞后被还原,如在通过内体或溶酶体内化或者进入细胞溶质或其他细胞区室后。二硫键的还原和肽的解折叠可导致官能度丧失或影响关键药代动力学参数(如生物利用度、峰值血浆浓度、生物活性和半衰期)。二硫键的还原还可导致肽

对随后蛋白酶的降解的敏感性增加,导致给予后完整肽的快速丧失。在一些实施例中,与更易于被还原的肽相比,对还原具有抗性的肽可以保持完整并且可以在身体的多个区室和细胞中赋予更长时间的功能活性。

[0147] 在某些实施例中,可以分析本披露的肽对还原剂的抗性特征以鉴定稳定的肽。在一些实施例中,在暴露于不同摩尔浓度(如0.00001M-0.0001M、0.0001M-0.001M、0.001M-0.01M、0.01M-0.05M、0.05M-0.1M)的还原剂超过15分钟或更长长时间后,本披露的肽可保持完整。在一些实施例中,用于测定肽稳定性的还原剂可以是二硫苏糖醇(DTT)、三(2-羧乙基)膦HCl (TCEP)、2-巯基乙醇、(还原的)谷胱甘肽(GSH)、或其任何组合。在一些实施例中,在暴露于还原剂后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。

[0148] 肽对蛋白酶的抗性。本披露的肽的稳定性可以通过对蛋白酶的降解的抗性来测定。蛋白酶,也称为肽酶或朊酶,可以通过破坏相邻氨基酸之间的键来降解肽和蛋白质的酶。对具有靶向特定氨基酸的特异性的蛋白酶家族可包括丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶、谷氨酸蛋白酶、酯酶、血清蛋白酶和天冬酰胺蛋白酶。另外,金属蛋白酶、基质金属蛋白酶、弹性蛋白酶、羧肽酶、细胞色素P450酶和组织蛋白酶也可以消化肽和蛋白质。蛋白酶可以高浓度存在于血液、粘膜、肺、皮肤、胃肠道、口、鼻、眼睛和细胞的区室中。蛋白酶的误调节也可存在于多种疾病中,如类风湿性关节炎和其他免疫障碍。蛋白酶的降解可降低治疗分子的生物利用度、生物分布、半衰期和生物活性,使得它们不能发挥其治疗功能。在一些实施例中,对蛋白酶具有抗性的肽可以在体内合理耐受的浓度下更好地提供治疗活性。

[0149] 在一些实施例中,本披露的肽可以抵抗任何类别的蛋白酶的降解。在某些实施例中,本披露的肽抵抗胃蛋白酶(其可在胃中发现)、胰蛋白酶(其可在十二指肠中发现)、血清蛋白酶或其任何组合的降解。在某些实施例中,本披露的肽可以抵抗肺蛋白酶(例如丝氨酸、半胱氨酸基、和天冬氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶、分泌型白细胞蛋白酶抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂),或其任何组合的降解。在一些实施例中,用于测定肽稳定性的蛋白酶可以是胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶或其任何组合。在一些实施例中,在暴露于蛋白酶后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:108的肽可具有特定的结构特性,这使得它们对蛋白酶降解更具抗性。例如,SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:109的肽表现出如前所述的“希金斯”拓扑结构,其可以与对蛋白酶的抗性和化学降解相关。

[0150] 酸性条件下的肽稳定性。本披露的肽可以在酸性的生物环境中给予。例如,在口服给予后,肽可以在胃和胃肠(GI)道的胃液中经历酸性环境条件。胃的pH可以在约1-4的范围内,并且胃肠道的pH范围为从酸性至正常的生理pH(从胃肠道上部到结肠下降)。此外,阴道、晚期内体和溶酶体也可以具有酸性pH值,如小于pH 7。这些酸性条件可导致肽和蛋白质变性为解折叠状态。肽和蛋白质的解折叠可导致对随后其他酶的消化的敏感性增加以及肽的生物活性丧失。

[0151] 在某些实施例中,本披露的肽可以在酸性条件下和在模拟酸性条件的缓冲液中抵抗变性和降解。在某些实施例中,本披露的肽可以抵抗缓冲液中的变性或降解,该缓冲液具有pH小于1、pH小于2、pH小于3、pH小于4、pH小于5、pH小于6、pH小于7、或pH小于8。在一些实施例中,本披露的肽在pH为1-3下保持完整。在某些实施例中,在暴露于缓冲液(其具有pH小于1、pH小于2、pH小于3、pH小于4、pH小于5、pH小于6、pH小于7、或pH小于8)后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。在其他的实施例中,在暴露于pH为1-3的缓冲液后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。在其他的实施例中,本披露的肽可以抵抗在模拟胃液(pH 1-2)中的变性或降解。在一些实施例中,在暴露于模拟胃液后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。在一些实施例中,可以使用低pH溶液(如模拟胃液或柠檬酸盐缓冲液)来测定肽稳定性。

[0152] 高温下的肽稳定性。本披露的肽可以在高温的生物环境中给予。例如,在口服给予后,肽可以在体内经历高温。体温范围可以为从36℃至40℃。高温可导致肽和蛋白质变性为解折叠状态。肽和蛋白质的解折叠可导致对随后其他酶的消化的敏感性增加以及肽的生物活性丧失。在一些实施例中,本披露的肽可在25℃至100℃的温度下保持完整。高温可导致肽的更快降解。在更高温度下的稳定性可以允许肽在热带环境或冷藏受限的区域中储存。在某些实施例中,在暴露于25℃6个月至5年后,5%-100%的肽可保持完整。在暴露于70℃15分钟至1小时后,5%-100%的肽可保持完整。在暴露于100℃15分钟至1小时后,5%-100%的肽可保持完整。在其他的实施例中,在暴露于25℃6个月至5年后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。在其他的实施例中,在暴露于70℃15分钟至1小时后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。在其他的实施例中,在暴露于100℃15分钟至1小时后,至少5%-10%、至少10%-20%、至少20%-30%、至少30%-40%、至少40%-50%、至少50%-60%、至少60%-70%、至少70%-80%、至少80%-90%、或至少90%-100%的肽保持完整。

[0153] 在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%序列同一性的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%序列同一性的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含与SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%序列同一性的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%

或100%序列同一性的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物的肽包含SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽包含与SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:574中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列。在一些实施例中,所述肽包含与SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中的任一个具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的序列。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物或肽包含SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:23中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物或肽包含SEQ ID NO:275-SEQ ID NO:297中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物或肽包含SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:23中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物或肽包含SEQ ID NO:295-SEQ ID NO:297中的任一个的序列或其片段。在一些实施例中,所述肽活性剂缀合物或肽包含如下肽,该肽与SEQ ID NO:494-SEQ ID NO:540中的任一个至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、或至少99%相同,或与SEQ ID NO:204-SEQ ID NO:250中的任一个至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、或至少99%相同。

#### 肽的药代动力学

[0154] 本披露的任何肽的药代动力学可以在经由不同给予途径给予肽后来测定。例如,本披露的肽的药代动力学参数可以在静脉内、皮下、肌肉内、直肠、气溶胶、肠胃外、眼、肺、经皮、阴道、视神经、鼻腔、口服、舌下、吸入、皮肤、鞘内、鼻内、关节内、腹膜、经颊、滑膜或局部给予后来定量。可以通过使用追踪剂(如放射性标记或荧光团)来分析本披露的肽。例如,本披露的放射标记的肽可以经由多种给予途径进行给予。可以使用包括HPLC,荧光检测技术(TECAN定量、流式细胞术、iVISA)或液体闪烁计数的一系列方法来测定多种生物样品(如血浆、尿液、粪便、任何器官、皮肤、肌肉和其他组织)中的肽浓度或剂量恢复。

[0155] 本文描述的方法和组合物可涉及经由任何途径向受试者给予肽的药代动力学。可以使用方法和模型描述药代动力学,例如房室模型或非房室方法。房室模型包含但不限于单房室模型、二房室模型、多房室模型等。模型可分为不同房室并且可通过对应方案进行描述。例如,一种方案是吸收、分布、代谢以及排泄(ADME)方案。再例如,另一种方案是释放、吸收、分布、代谢以及排泄(LADME)方案。在一些方面,代谢和排泄可以被归类为一个房室,被称为消除房室。例如,释放可包括从递送系统中释放组合物的活性部分,吸收包括由受试者吸收组合物的活性部分,分布包括组合物通过血浆分布至不同组织,代谢包括组合物的代谢或失活,而最后排泄包括组合物或组合物的代谢产物的排泄或消除。向受试者静脉内给予的组合物可经受多相药代动力学曲线,其包括但不限于组织分布和代谢/排泄的方面。这样,组合物的血浆或血清浓度的减少通常是双相的,包括例如 $\alpha$ 相位和 $\beta$ 相位,偶尔观察到 $\gamma$ 、 $\delta$ 或其他相位。

[0156] 药代动力学包括测定至少一个与向受试者给予肽相关的参数。在一些方面,参数

包括至少剂量(D)、给药间隔( $\tau$ )、曲线下面积(AUC)、最大浓度( $C_{\text{最大}}$ )、在给予随后的剂量之前达到的最小浓度( $C_{\text{最小}}$ )、最短时间( $T_{\text{最小}}$ )、达到 $C_{\text{最大}}$ 的最大时间( $T_{\text{最大}}$ )、分布体积( $V_d$ )、稳态分布体积( $V_{ss}$ )、时刻0处回推的浓度( $C_0$ )、稳态浓度( $C_{ss}$ )、消除速率常数( $k_e$ )、输注速率( $k_{in}$ )、清除率(CL)、生物利用度(f)、波动(%PTF)以及消除半衰期( $t_{1/2}$ )。

[0157] 在某些实施例中,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564中任一个的肽在口服给予后表现出最佳的药代动力学参数。在其他的实施例中,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564中任一个的肽在以下的任何给予途径后表现出最佳的药代动力学参数,如口服给予、吸入、鼻内给予、局部给予、肠胃外给予、静脉内给予、皮下给予、关节内给予、肌肉内给予、腹膜内给予、经皮给予、皮肤给予、或其任何组合。

[0158] 在一些实施例中,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564的任何肽表现出0.5-12小时或1-48小时(达到 $C_{\text{最大}}$ )的平均 $T_{\text{最大}}$ ;在通过口服途径向受试者给予肽后,受试者血清中的平均生物利用度为0.1%-10%;在向受试者口服给予用于递送至胃肠道后,血清中的平均生物利用度小于0.1%;在肠胃外给予后,血清中的平均生物利用度为10%-100%;在向受试者给予肽后,受试者的平均 $t_{1/2}$ 为0.1小时-168小时,或0.25小时-48小时;在向受试者给予肽后,肽的平均清除率(CL)为0.5-100L/小时或0.5-50L/小时;在向受试者全身给予肽后受试者的平均分布体积( $V_d$ )为200-20,000mL,或者任选地没有全身摄取,其任何组合。

#### 制造方法

[0159] 多种表达载体/宿主系统可用于生产本文所述的肽的重组表达。这些系统的非限制性实例包括微生物,如用含有编码本文所述的肽或肽融合蛋白/嵌合蛋白的核酸序列的重组噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的细菌;用含有上述核酸序列的重组酵母表达载体转化的酵母;用含有上述核酸序列的重组病毒表达载体(例如杆状病毒)感染的昆虫细胞系统;用重组病毒表达载体(例如花椰菜花叶病毒(CaMV)、烟草花叶病毒(TMV))感染或用含有上述核酸序列的重组质粒表达载体(例如Ti质粒)转化的植物细胞系统;或者用重组病毒表达载体(例如腺病毒、痘苗病毒)感染的动物细胞系统,包括经工程化以含有上述核酸序列的多个拷贝的细胞系(在双微体染色体(例如鼠细胞系)中稳定扩增(例如CHO/dhfr、CHO/谷氨酰胺合成酶)或不稳定扩增)。二硫键形成和肽的折叠可发生在表达期间或表达后或两者。

[0160] 宿主细胞可以适于表达本文所述的一种或多种肽。宿主细胞可以是原核细胞、真核细胞或昆虫细胞。在一些情况下,宿主细胞能够调节插入序列的表达,或以所希望的特定方式修饰和加工基因或蛋白质产物。例如,在某些诱导物(例如,用于金属硫蛋白启动子的锌和镉离子)的存在下,来自某些启动子的表达可以升高。在一些情况下,肽产物的修饰(例如磷酸化)和加工(例如切割)对于肽的功能来说可能是重要的。宿主细胞对于肽的翻译后加工和修饰可以具有特征和特定机制。在一些情况下,用于表达肽的宿主细胞分泌最少量的蛋白水解酶。

[0161] 在基于细胞或基于病毒的样品的情况下,可以在纯化之前处理生物体以保存和/或释放靶多肽。在一些实施例中,使用固定剂来固定这些细胞。在一些实施例中,裂解这些细胞。可以以不会破坏很大比例的细胞、但从细胞材料表面和/或从细胞之间的间隙去除蛋白质的方式来处理细胞材料。例如,细胞材料可以浸泡在液体缓冲液中,或者在植物材料的情况下,可以经受真空以除去位于胞内空间和/或植物细胞壁中的蛋白质。如果细胞材料是



微生物,则可以从微生物培养基中提取蛋白质。可替代地,这些肽可以包装在包涵体中。这些包涵体可以进一步与培养基中的细胞组分分离。在一些实施例中,这些细胞没有被破坏。由细胞或病毒呈递的细胞肽或病毒肽可用于完整细胞或病毒颗粒的附接和/或纯化。除了重组系统之外,还可以使用在蛋白质和肽合成中采用的多种已知技术在无细胞系统中合成肽。

[0162] 在一些情况下,宿主细胞生产具有药物附接点的肽。附接点可包含赖氨酸残基、N-末端、半胱氨酸残基、半胱氨酸二硫键或非天然氨基酸。肽也可以经合成生产,如通过固相肽合成或溶液相肽合成。肽在合成期间或合成后或两者可被折叠(形成二硫键)。肽片段可以经合成或经重组生产,然后经合成、经重组或经由酶连接在一起。

[0163] 图4说明了制造表达本披露的肽的构建体的方法的示意图,如图3中说明的构建体以及如贯穿本披露和在本文提供的SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:564中所述的构建体。

[0164] 在其他方面,本披露的肽可通过常规固相化学合成技术来制备,例如,根据Fmoc固相肽合成方法(“Fmoc solid phase peptide synthesis,a practical approach,”[Fmoc固相肽合成,一种实用方法],由W.C.Chan和P.D.White编辑,Oxford University Press[牛津大学出版社],2000)、Boc固相肽合成、或溶液相肽合成。二硫键可以在从树脂上切割后形成,如通过空气氧化或具有设定pH范围(如7-10)的缓冲系统形成,并且可以含有氧化还原系统如谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽或半胱氨酸/胱氨酸。二硫键也可以通过选择性保护和脱保护特定的半胱氨酸残基,随后通过氧化形成,或在树脂上形成。可以在生产过程中的任何一个或多个步骤中,如通过反相色谱法来纯化肽。肽可以通过冻干分离,并且可以是多种盐形式(如TFA盐或铵和乙酸盐)。

#### 肽的药物组合物

[0165] 本披露的药物组合物可以是本文所述的任何肽与其他化学组分(如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、抗氧化剂、增溶剂、缓冲剂、渗透剂、盐、表面活性剂、氨基酸、包封剂、填充剂、冷冻保护剂和/或赋形剂)的组合。药物组合物促进了向生物体给予本文所述的肽。药物组合物可以通过多种形式和途径(包括例如,静脉内、皮下、肌肉内、直肠、气溶胶、肠胃外、眼、肺、经皮、阴道、视神经、鼻腔、口服、舌下、吸入、皮肤、鞘内、鼻内、关节内、和局部给予)以治疗有效量作为药物组合物进行给予。药物组合物可以以局部或全身方式进行给予,例如,经由将本文所述的肽直接注射到器官中,任选地在贮库中。

[0166] 肠胃外注射可配制用于推注注射或连续输注。药物组合物可以是适于肠胃外注射的呈油性的或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外给予的药物配制品包括本文所述的呈水溶性形式的肽的水性溶液。本文所述的肽的悬浮液可以制备成油性注射悬浮液。合适的亲脂溶剂或媒介物包括脂肪油(如芝麻油)、或合成的脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)、或脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加该悬浮液的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。悬浮液还可以含有合适的稳定剂或药剂,这些稳定剂或药剂增加了本文所述的此类肽的溶解度和/或减少了其聚集以允许制备高度浓缩的溶液。可替代地,本文所述的肽在使用前可以是冻干形式或粉末形式,以用合适的媒介物(例如无菌无热原质水)重构。在一些实施例中,静脉内给予纯化的肽。

[0167] 本披露的肽可以在外科手术过程中直接应用于器官或器官组织或细胞中,如脑或

脑组织或癌细胞中。本文所述的重组肽可以局部给予,并且可以配制成多种局部给予的组合物,如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药用棒、香膏、乳膏和软膏。此类药物组合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0168] 在实践本文提供的治疗或使用方法中,治疗有效量的本文所述的肽可以在药物组合物中被给予至患有影响免疫系统的病症的受试者。在一些实施例中,受试者是哺乳动物(如人)。治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他因素而广泛变化。

[0169] 药物组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂,它们促进了将这些活性化合物加工成药学上可使用的制剂)来配制。可以根据所选择的给予途径来修饰配制品。包含本文所述的肽的药物组合物可以例如通过在重组系统中表达肽、纯化肽、冻干肽、混合、溶解、造粒、造糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或压缩过程来制造。药物组合物可以包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂、以及呈游离碱或药学上可接受的盐形式的本文所述的化合物。

[0170] 制备本文所述的肽(其包含本文所述的化合物)的方法包括用一种或多种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体配制本文所述的肽,以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括例如粉末、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。这些组合物还可以含有少量无毒的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂和其它药学上可接受的添加剂。

[0171] 药学上可接受的赋形剂的非限制性实例可以例如在,Remington The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company[宾夕法尼亚州伊斯顿:麦克出版公司],1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],马克出版公司(Mack Publishing Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿,1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型],马塞尔·德克尔公司(Marcel Decker),纽约州纽约市,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems[药物剂型与药物递送系统],第7版.(Lippincott Williams&Wilkins[利平科特威廉姆斯&威尔金斯出版社]1999)中找到,将这些文献各自通过引用以其全文并入。

#### 药物组合物的给予

[0172] 本披露的药物组合物可以是本文所述的任何肽与其他化学组分(如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂)的组合。药物组合物促进了向生物体给予本文所述的肽。药物组合物可以通过多种形式和途径(包括例如,静脉内、皮下、肌肉内、直肠、气溶胶、肠胃外、眼、肺、经皮、阴道、视神经、鼻腔、口服、吸入、皮肤、关节内、鞘内、鼻内、和局部给予)以治疗有效量作为药物组合物进行给予。药物组合物可以以局部或全身方式进行给予,例如,经由将本文所述的肽直接注射到器官中,任选地在贮库中。

[0173] 肠胃外注射可配制用于推注注射或连续输注。药物组合物可以是适于肠胃外注射的呈油性的或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外给予的药物配制品包括本文所述的呈水溶性形式的肽的水性溶液。本文所述的肽的悬浮液可以制备成油性注射悬浮液。合适的亲脂溶剂或媒介物包括脂肪油(如芝麻油)、或合成的脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)、或脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加该悬浮液的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。悬

浮液还可以含有合适的稳定剂或药剂,这些稳定剂或药剂增加了本文所述的此类肽的溶解度和/或减少了其聚集以允许制备高度浓缩的溶液。可替代地,本文所述的肽在使用前可以是冻干形式或粉末形式,以用合适的媒介物(例如无菌无热原质水)重构。在一些实施例中,静脉内给予纯化的肽。本文所述的肽可以给予至受试者,归巢、靶向、迁移、保留、和/或结合、或导向到器官(例如软骨)。

[0174] 本披露的肽可以在外科手术过程中直接应用于器官或器官组织或细胞中,如软骨或软骨组织或细胞中。本文所述的重组肽可以局部给予,并且可以配制成多种局部给予的组合物,如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药用棒、香膏、乳膏和软膏。此类药物组合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0175] 在实践本文提供的治疗或使用方法中,治疗有效量的本文所述的肽在药物组合物中被给予至患有病症的受试者。在一些情况下,药物组合物将影响动物的生理学,如免疫系统、炎症应答或其他生理效应。在一些实施例中,受试者是哺乳动物(如人)。治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他因素而广泛变化。

[0176] 药物组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂,它们促进了将这些活性化合物加工成药学上可使用的制剂)来配制。可以根据所选择的给予途径来修饰制品。包含本文所述的肽的药物组合物可以例如通过在重组系统中表达肽、纯化肽、冻干肽、混合、溶解、造粒、造糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或压缩过程来制造。药物组合物可以包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂、以及呈游离碱或药学上可接受的盐形式的本文所述的化合物。

[0177] 制备本文所述的肽(其包含本文所述的化合物)的方法包括用一种或多种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体配制本文所述的肽,以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括例如粉末、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。这些组合物还可以含有少量无毒的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂和其它药学上可接受的添加剂。

[0178] 药学上可接受的赋形剂的非限制性实例可以例如在,Remington The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company[宾夕法尼亚州伊斯顿:麦克出版公司],1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],马克出版公司(Mack Publishing Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿,1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型],马塞尔·德克尔公司(Marcel Decker),纽约州纽约市,1980;以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems[药物剂型与药物递送系统],第7版。(Lippincott Williams&Wilkins[利平科特威廉姆斯&威尔金斯出版社]1999)中找到,将这些文献各自通过引用以其全文并入。

肽在成像和外科手术方法中的用途

[0179] 本披露通常涉及归巢、靶向、迁移、保留、积聚和/或结合或导向到体内特定区、组织、结构或细胞的肽和使用此类肽的方法。这些肽具有与软骨接触的能力,这使得它们可用于多种应用。特别地,这些肽可以应用于肽所导向的生物分子的位点特异性调节。此类肽的最终用途可以包括例如,成像、研究、治疗、治疗诊断、药物、化学疗法、螯合疗法、靶向药物递送、和放射疗法。一些用途可以包括靶向药物递送和成像。

[0180] 在一些实施例中,本披露提供了用于检测癌、癌组织或肿瘤组织的方法,该方法包括使目的组织与本披露的肽接触的步骤,其中该肽缀合至可检测剂并测量肽的结合水平,其中相对于正常组织,升高的结合水平指示该组织是癌、癌组织或肿瘤组织。

[0181] 在一些实施例中,本披露提供了对受试者的器官或身体区或区域、组织或结构成像的方法,该方法包括向受试者给予本文披露的肽或药物组合物并且对受试者成像。在一些实施例中,此类成像用于检测与软骨或软骨功能相关的病症。在一些情况下,所述病症是炎症、癌、退化、生长紊乱、遗传的、撕裂或损伤、或其他合适的病症。在一些情况下,所述病症是软骨营养不良、创伤性破裂或脱离、外科手术后在含有软骨的身体区的疼痛、肋软骨炎、疝出、多软骨炎、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎(AS)、系统性红斑狼疮(SLE或“狼疮”)、银屑病关节炎(PsA)、痛风、软骨发育不全、或其他合适的病症。在一些情况下,所述病症与软骨的癌或肿瘤相关。在一些情况下,所述病症是一种类型的软骨瘤或软骨肉瘤(无论是否转移),或其他合适的病症。在一些实施例中,如与癌相关的那些,成像可能与外科手术移除受试者的患病区、组织、结构或细胞相关。

[0182] 此外,本披露提供了使用与可检测剂缀合的本披露的肽,对患病的或发炎的组织、癌、癌组织或肿瘤组织进行术中成像和切除的方法。在一些实施例中,使用本披露的肽通过荧光成像可检测所述患病的或发炎的组织、癌、癌组织或肿瘤组织,所述荧光成像允许癌、癌组织或肿瘤组织的术中可视化。在一些实施例中,本披露的肽缀合至一种或多种可检测剂。在另外的实施例中,所述可检测剂包含与肽偶联的荧光部分。在另一个实施例中,所述可检测剂包含放射性核素。在一些实施例中,在开放式外科手术的过程中实现成像。在另外的实施例中,使用内窥镜检查或其他非侵入性外科手术技术来完成成像。

#### 软骨障碍的治疗

[0183] 本文所用的术语“有效量”可以指使所治疗疾病或病症的一种或多种症状得到某种程度缓解的药剂或化合物的充足给予量。结果可为体征、症状或疾病原因的减少和/或缓和,或者任何其他所希望的生物系统变化。可以给予包含此类药剂或化合物的组合物用于预防性、增强性和/或治疗性处理。任何个体情况中的适当“有效”量可以使用如剂量增加研究等技术来测定。

[0184] 本披露的方法、组合物和试剂盒可包含防止、治疗、抑制、逆转或减轻病症症状的方法。所述治疗可包括用本披露的肽治疗受试者(例如个体、家畜、野生动物、或患有疾病或病症的实验动物)。在治疗疾病中,所述肽可以接触受试者的软骨。所述受试者可以是人。受试者可以是人;非人灵长类动物,如黑猩猩、或其他猿类和猴类;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,如兔、狗和猫;实验动物,其包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠等。受试者可以是任何年龄的。受试者可以是例如,老年人、成人、青少年、未成年人、儿童、幼儿、婴儿或子宫内的胎儿。

[0185] 可以在疾病的临床发作前向受试者提供治疗。可以在疾病的临床发作后向受试者提供治疗。可以在疾病的临床发作后1天、1周、6个月、12个月、或2年或更长时间后,向受试者提供治疗。可以在疾病的临床发作后,向受试者提供超过1天、1周、1个月、6个月、12个月、2年或更长时间的治疗。可以在疾病的临床发作后,向受试者提供少于1天、1周、1个月、6个月、12个月、或2年的治疗。治疗还可以包括在临床试验中治疗人。治疗可包括向受试者给予药物组合物,如贯穿本披露所述的一种或多种药物组合物。治疗可包括每日一次给药。治疗

可包括将本披露的肽肠胃外,静脉内,皮下,肌肉内,通过吸入,皮肤,关节内注射,口服,鞘内,经皮,鼻内,经由腹膜途径,或直接在关节上或关节内,例如经由局部、关节内注射途径或注射施用途径递送至受试者。治疗可包括将肽-活性剂络合物肠胃外,静脉内,皮下,肌肉内,通过吸入,皮肤,关节内注射,口服,鞘内,经皮,鼻内,经由腹膜途径,或直接在关节上或关节内,或直接在软骨上、软骨附近或软骨内,例如经由局部、关节内注射途径或注射施用途径给予至受试者。

[0186] 可以用本披露的肽治疗的软骨疾病或病症的类型可以包括炎症、疼痛管理、抗感染、疼痛缓解、抗细胞因子、癌、损伤、退化、遗传基础、重塑、增生、外科手术损伤/创伤等。与软骨相邻的骨的疾病或病症也可以用本披露的肽治疗。可以用本披露的肽治疗的软骨疾病或病症的实例包括肋软骨炎,椎间盘突出症,复发性多软骨炎,关节软骨损伤,任何形式的风湿疾病(例如类风湿性关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、系统性红斑狼疮(SLE或“狼疮”)、银屑病关节炎(PsA)、骨关节炎、痛风等),疝出,软骨发育不全,良性或非癌性软骨瘤,恶性或癌性软骨肉瘤,软骨营养不良,髌骨软骨软化症,肋软骨炎,拇趾僵硬,髌关节唇撕裂,剥脱性骨软骨炎,骨软骨生成障碍,半月板撕裂,鸡胸,漏斗胸,软骨病,软骨软化症,多软骨炎,复发性多软骨炎,骨骺滑脱,剥脱性骨软骨炎,软骨营养不良,肋软骨炎,软骨膜炎,骨软骨瘤,膝骨关节炎,手指骨关节炎,手腕骨关节炎,髌骨关节炎,脊柱骨关节炎,软骨软化症,骨关节炎易感性,踝骨关节炎,颈椎病,继发性软骨肉瘤,骨关节炎中可见小而不稳定的结节,骨软骨病,原发性软骨肉瘤,软骨障碍,硬皮病,胶原蛋白障碍,软骨营养不良,泰齐(Tietze)综合征,弗兰-克伊斯氏皮肤软骨角膜营养不良,多发性骨骺发育不良1型,多发性骨骺发育不良2型,多发性骨骺发育不良3型,多发性骨骺发育不良4型,多发性骨骺发育不良5型,心智缺陷型耳软骨骨化,肌肉耗损和骨质变化,骨膜软骨肉瘤,腕骨软骨瘤病,软骨发育不全,基因软骨瘤病II型,基因软骨瘤病,软骨营养不良--性发育障碍,软骨瘤,脊索瘤,骨发育不全1型,骨发育不全III型,骨发育不全2型,致密性软骨发育不全,手指家族性骨关节病,软骨生成障碍-肾炎,眼距过宽的鼻翼软骨缺损,翼软骨生成障碍-缺损-眼距过宽,皮尔罗宾氏综合征-胎儿软骨营养不良,不规则椎体的内生软骨瘤病,区域性软骨发育不全-腹肌发育不全,剥脱性骨软骨炎,家族性关节软骨钙质沉着症,气管支气管软化症,软骨炎,软骨生成障碍,Jequier-Kozlowski-骨骼发育不良,软骨营养不良,颅骨骨关节病,泰齐综合征,髌关节发育不良-外生软骨瘤,贝塞尔-哈根(Bessel-Hagen)疾病,软骨瘤病(良性),内生软骨瘤病(良性),由于磷灰石晶体沉积导致的软骨钙质沉着症,Meyenburg-Altherr-Uehlinger综合征,内生软骨瘤病-侏儒症-耳聋,过早生长板闭合(例如,由于侏儒症、损伤、治疗如青少年痤疮的维甲酸治疗、或ACL修复导致的),Astley-Kendall综合征,滑膜骨软骨瘤病,严重软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病,软骨钙质沉着症,Stanescu综合征,家族性剥脱性骨软骨炎,软骨成长不全1A型,软骨成长不全2型,软骨成长不全,Langer-Saldino型,软骨成长不全1B型,软骨成长不全1A和1B型,软骨成长不全II型-软骨发育不良,软骨成长不全,软骨成长不全3型,软骨成长不全4型,软骨钙质沉着症1型,软骨钙质沉着症2型,家族性关节软骨钙质沉着症,萎缩性发育不良,纤维软骨增生症,软骨发育低下,Keutel综合征,Maffucci综合征,骨关节炎易感性6型,骨关节炎易感性5型,骨关节炎易感性4型,骨关节炎易感性3型,骨关节炎易感性2型,骨关节炎易感性1型,假性软骨发育不全,菜花状耳,肋软骨炎,生长板骨折,漏斗胸,脓毒性关节炎,痛风,假性痛风(焦磷酸钙沉积疾

病或CPPD), 痛风性关节炎, 关节内或附近的细菌、病毒或真菌感染, 滑囊炎, 肌腱炎, 关节病或关节疾病病症。可以用本披露的肽治疗的骨疾病或病症的实例包括骨质减少、绝经后骨损失、骨维持、骨折、关节成形术恢复、骨质疏松症、由于转移性癌症导致的骨损失、由于骨损失导致的骨折(例如骨质疏松症患者的髌部骨折)、病理性骨折、或非典型骨折。

[0187] 在一些实施例中, 本披露的肽或肽缀合物可以给予至受试者以靶向关节炎的关节。在其他的实施例中, 本披露的肽或肽缀合物可以给予至受试者以治疗关节炎的关节。

[0188] 在一些实施例中, 本披露提供了治疗癌的方法, 该方法包括向有需要的受试者给予有效量的本披露的肽。

[0189] 在一些实施例中, 本披露提供了治疗癌的方法, 该方法包括向有需要的患者给予有效量的包含本披露的肽和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0190] 在一些实施例中, 本披露的肽可用于治疗软骨肉瘤。软骨肉瘤是软骨生成细胞的癌, 并且通常发现于骨和关节中。它属于骨和软组织肉瘤的家族。在某些实施例中, 给予本披露的肽或肽缀合物可用于对患有软骨肉瘤的受试者进行成像和诊断或靶向和治疗。给予本披露的肽或肽缀合物可以与消融放射疗法或质子疗法组合使用以治疗软骨肉瘤。所述受试者可以是人或动物。

[0191] 在一些实施例中, 本披露的肽或肽缀合物可用于治疗脊索瘤。在某些实施例中, 给予本披露的肽或肽缀合物可用于对患有脊索瘤的受试者进行成像和诊断或靶向和治疗。给予本披露的肽或肽缀合物可以与酪氨酸激酶抑制剂(如甲磺酸伊马替尼)、和消融放射疗法或质子疗法组合使用以治疗脊索瘤。给予本披露的肽或肽缀合物可以与抗血管剂(如贝伐单抗)和表皮生长因子受体抑制剂(如厄洛替尼)组合使用以治疗脊索瘤。所述受试者可以是人或动物。

[0192] 在一些实施例中, 本披露提供了用于抑制细胞的侵袭活性的方法, 该方法包括向受试者给予有效量的本披露的肽。

[0193] 在一些实施例中, 本披露的肽缀合至一种或多种治疗剂。在另外的实施例中, 所述治疗剂是化学治疗剂、抗癌药或抗癌剂, 选自但不限于: 抗炎剂(例如像糖皮质激素、皮质类固醇), 蛋白酶抑制剂(例如像胶原酶抑制剂)或基质金属蛋白酶抑制剂(即MMP-13抑制剂), 氨基糖, 维生素(例如维生素D)和抗生素, 抗病毒药或抗真菌药, 他汀类药物, 免疫调节剂, 放射性同位素, 毒素, 酶, 致敏药物, 核酸(包括干扰RNA), 抗体, 抗血管生成剂, 顺铂, 抗代谢药, 有丝分裂抑制剂, 生长因子抑制剂, 紫杉醇, 替莫唑胺, 拓扑替康, 氟尿嘧啶, 长春新碱, 长春花碱, 丙卡巴肼, 氨烯咪胺, 六甲蜜胺, 甲氨蝶呤, 巯基嘌呤, 硫鸟嘌呤, 磷酸氟达拉滨, 克拉屈滨, 喷司他丁, 阿糖胞苷, 阿扎胞苷, 依托泊苷, 替尼泊苷, 伊立替康, 多西他赛, 阿霉素, 柔红霉素, 更生霉素, 伊达比星, 普卡霉素, 丝裂霉素, 博来霉素, 三苯氧胺, 氟他米特, 亮丙瑞林, 戈舍瑞林, 氨鲁米特(aminogluthimide), 阿那曲唑, 安吖啶, 天冬酰胺酶, 米托蒽醌, 米托坦和氨磷汀, 及其等同物, 以及光消融。这些活性剂中的一些诱导程序性细胞死亡, 如靶细胞中的细胞凋亡, 从而改善症状或减轻疾病。细胞凋亡可由许多活性剂诱导, 包括例如化学治疗剂、抗炎剂、皮质类固醇、NSAIDs、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 调节剂、肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 家族调节剂。在一些实施例中, 本披露的肽可用于将活性剂靶向细胞死亡或细胞杀伤的途径, 如半胱天冬酶、细胞凋亡激活剂和抑制剂、XBP-1、Bcl-2、Bcl-Xl、Bcl-w、以及本文披露的其他。在其他的实施例中, 所述治疗剂是任何非甾体抗炎药 (NSAID)。所述

NSAID可以是任何杂环乙酸衍生物(如酮咯酸、吲哚美辛、依托度酸或托美汀),任何丙酸衍生物(如萘普生),任何烯醇酸衍生物,任何氨基甲酸衍生物,任何选择性COX-2抑制剂(如塞来昔布),任何磺酰苯胺,任何水杨酸盐,醋氯芬酸,萘丁美酮,舒林酸,双氯芬酸、或布洛芬。在其他的实施例中,所述治疗剂是任何类固醇,如地塞米松、布地奈德、倍氯米松单丙酸酯、去环索奈德、曲安奈德、可的松、泼尼松、泼尼松龙、己曲安奈德、或甲基泼尼松龙。在其他的实施例中,所述治疗剂是止痛剂,如对乙酰氨基酚、阿片类药物、局部麻醉剂、抗抑郁药、谷氨酸受体拮抗剂、腺苷、或神经肽。在一些实施例中,治疗由给予任何上述治疗剂和肽缀合物的组合组成,如向患者给予地塞米松-肽缀合物和NSAID的治疗。靶向软骨的本披露的肽可用于治疗如本文所述的疾病病症,例如,包括撕裂、损伤(即运动损伤)、遗传因素、退化、变薄、炎症、癌的任何疾病或病症,或者软骨的任何其他疾病或病症,或者用于靶向治疗活性物质以治疗其中的这些疾病。在其他的情况下,本披露的肽可用于治疗创伤性破裂、脱离、肋软骨炎、椎间盘突出症、复发性和非复发性多软骨炎、关节软骨损伤、骨关节炎、关节炎、或软骨发育不全。在一些情况下,所述肽或肽活性剂可用于靶向软骨中的癌,例如良性软骨瘤或恶性软骨肉瘤,其是通过扩散进入软骨细胞来接触软骨,然后具有抗肿瘤功能、靶向毒性、抑制转移等。此外,此类肽或肽活性剂可用于标记、检测或成像此类软骨病变,包括其他病变(其可以通过多种外科手术技术或通过靶向诱导程序性细胞死亡或杀死细胞的肽活性剂来除去)中的肿瘤和转移。

[0194] 可以给予本文所述的毒液或一种或多种毒素衍生的肽、肽、经修饰的肽、经标记的肽、肽-活性剂缀合物和药物组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,可以按足以治愈或至少部分地抑制疾病或病症的症状,或者足以治愈、愈合、改善或减轻病症的量将组合物给予已经患有疾病或病症的受试者。还可以给予本文所述的此类肽以防止(全部或部分),减少病症发展、感染或恶化的可能性。对该用途有效的量可以基于疾病或病症的严重程度和病程、先前的治疗、受试者的健康状况、体重、对药物的应答以及治疗医师的判断而变化。本文所述的毒液或一种或多种毒素衍生的肽、肽、经修饰的肽、经标记的肽、肽-活性剂缀合物和药物组合物可以允许肽的靶向归巢和任何缀合物的局部递送。例如,缀合至类固醇的肽允许类固醇的局部递送,其显著地比传统的全身性类固醇更有效且毒性更低。缀合至NSAID的肽是另一实例。在这种情况下,缀合至NSAID的肽允许NSAID的局部递送,其允许给予更低的NSAID剂量并且随后的毒性更低。与没有靶向的全身给药相比,通过向关节递送活性剂,疼痛缓解可以更快,可以更持久,并且可以用更低的全身剂量和位点外不希望效果获得。

[0195] 靶向软骨的本披露的肽可用于治疗或管理与软骨损伤或障碍、或本文所述的任何其他软骨或关节病症相关的疼痛。肽可以直接使用或作为活性药物、肽或分子的载体使用。例如,因为离子通道可以与疼痛相关并且可以在疾病状态(如关节炎)中被激活,所以与离子通道相互作用的肽可以直接用于减轻疼痛。在另一个实施例中,所述肽缀合至具有抗炎活性的活性剂,其中所述肽充当局部递送活性剂以减轻疼痛的载体。

[0196] 在一些实施例中,本文所述的肽提供了治疗受试者的软骨病症的方法,该方法包括向受试者给予治疗有效量的包含序列SEQ ID NO:1或其片段的肽。在一些实施例中,本文所述的肽提供了治疗受试者的软骨病症的方法,该方法包括向受试者给予SEQ ID NO:2-SEQ ID NO:564中的任一个的肽或其片段。



### 肾障碍的治疗

[0197] 在一些实施例中,本披露的归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到肾的特定区、组织、结构或细胞的肽可用于治疗肾障碍。在其他的实施例中,肽用于本披露的肽缀合物中以递送用于治疗肾障碍的活性剂。

[0198] 在一些实施例中,本披露的肽和肽-缀合物用于治疗肾、或其区域、组织、结构或细胞的病症。在某些实施例中,所述病症与肾或受试者的肾功能相关。本披露涵盖多种急性和慢性肾疾病,包括肾小球疾病、肾小管-间质疾病和微血管疾病。适用于本披露的病症的实例包括但不限于:高血压性肾损害,急性肾疾病和障碍(AKD),急性肾损伤(AKI),其由于缺血再灌注损伤、药物治疗(如化学疗法、心血管外科手术、外科手术、医疗干预或治疗、造影剂肾病)导致,或者由顺铂或卡铂诱导,这些疾病可以预防性治疗,已确定的AKI包括缺血性肾损伤、内毒素血症诱导的AKI、内毒素血症/败血症综合征、或已确定的肾毒性AKI(例如横纹肌溶解症、造影剂肾病、顺铂/卡铂AKI、氨基糖苷类肾毒性),终末期肾病,急性和快速进展性肾小球肾炎,肾病综合征的急性表现,急性肾盂肾炎,急性肾衰竭,慢性肾小球肾炎,慢性心力衰竭,慢性间质性肾炎,肾移植后移植物抗宿主病,慢性肾疾病(CKD)(如糖尿病性肾病),高血压性肾硬化,特发性慢性肾小球肾炎(例如局灶性肾小球硬化、膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、微小病变疾病转变为慢性疾病、抗GBM疾病、快速进展性新月体性肾小球肾炎、IgA肾病),继发性慢性肾小球肾炎(例如系统性狼疮、结节性多动脉炎、硬皮病、淀粉样变性、心内膜炎),遗传性肾病(例如多囊性肾疾病、阿尔波特氏综合征),药物(例如中草药、NSAID)诱导的间质性肾炎,多发性骨髓瘤或肉样瘤,或者肾移植(如供体肾预防(移植前治疗供体肾)),移植后治疗以治疗延迟的移植物功能,急性排斥反应,或慢性排斥反应,慢性肝病,慢性肾盂肾炎,糖尿病,糖尿病性肾疾病,纤维化,局灶性节段性肾小球硬化,古德帕斯丘氏疾病,高血压性肾硬化,IgG4相关性肾疾病,间质性炎症,狼疮肾炎,肾炎综合征,泌尿道部分阻塞,多囊性肾疾病,进行性肾疾病,肾细胞癌,肾纤维化和血管炎。例如,在某些实施例中,本披露的肽和肽-缀合物用于减少急性肾损伤,以防止其进展为慢性肾疾病。

[0199] 可替代地或组合地,在一些实施例中,本披露的肽和肽-缀合物用于在受试者的肾中引发保护性应答,如缺血预处理和/或获得性细胞抗性。在一些实施例中,通过给予上调保护性应激蛋白(如抗氧化剂、抗炎蛋白、或蛋白酶抑制剂)的表达的药剂(例如,本披露的肽或肽-缀合物)来诱导缺血预处理和/或获得性细胞抗性。在某些实施例中,所述诱导的应答通过全部或部分保留肾功能和/或通过减少对肾组织和细胞的损伤来保护肾,例如相对于没有诱导保护性应答的情况。与用于诱导缺血预处理和/或获得性细胞抗性的其他药剂相比,本披露的肽和肽-缀合物可提供某些益处,如定义明确的化学结构和避免低pH沉淀。

[0200] 在一些实施例中,诱导所述保护性应答以保护肾或其组织或细胞免受预期发生(例如,由于受试者的病症,可能发生与计划事件(如医疗程序)相关的事件)或已经发生的损伤或伤害。在某些实施例中,所述诱导的应答防止或减少由损伤或伤害引起的对肾或其组织或细胞的损害程度。例如,在某些实施例中,所述肽和肽-缀合物通过激活保护性途径和/或上调保护性应激蛋白的表达来诱导获得性细胞抗性。任选地,所述肽和肽-缀合物能够诱导此类保护性应答,同时对肾造成最小的损伤或没有损伤。

[0201] 在多种实施例中,所述损伤或伤害与以下一种或多种相关:外科手术、造影剂成像、心肺分流术、球囊血管成形术、诱导的心脏或脑缺血再灌注损伤、器官移植、败血症、休



克、低血压、高血压、肾灌注不足、化学疗法、药物给予、肾毒性药物给予、钝力创伤、穿刺、毒药、或吸烟。例如,在某些实施例中,所述损伤或伤害与已经或将要对受试者进行的医疗程序相关,如以下一种或多种:外科手术、造影剂成像、心肺分流术、球囊血管成形术、诱导的心脏或脑缺血再灌注损伤、器官移植、化学疗法、药物给予、或肾毒性药物给予。

[0202] 在一些实施例中,所述肽本身表现出肾治疗效果。例如,在某些实施例中,所述胱氨酸密集肽与肾离子通道相互作用,抑制蛋白酶,具有抗微生物活性,具有抗癌活性,具有抗炎活性,诱导缺血预处理或获得性细胞抗性,或者对受试者的肾产生保护性或治疗效果,或其组合。任选地,由所述肽表现出的肾治疗效果是肾保护性效果或肾预防性效果(例如,缺血预处理或获得性细胞抗性),其保护肾或其组织或细胞免受即将发生的损伤或伤害。

[0203] 例如,在某些实施例中,本披露的肽激活保护性途径和/或上调肾或其组织或细胞中保护性应激蛋白的表达。作为另一个实例,在某些实施例中,本披露的肽接近并阻遏细胞内损伤途径。在又一个实例中,在某些实施例中,本披露的肽抑制间质炎症并防止肾纤维化。作为另外的实例,在某些实施例中,在给予肾毒性剂(例如,氨基糖苷类抗生素如庆大霉素和米诺环素,化学治疗剂如顺铂,免疫球蛋白或其片段,甘露醇,NSAID如酮咯酸或布洛芬,环孢菌素,环磷酰胺,放射性对比染料)之前或同时给予时,给予本披露的肽以使其损害作用最小化,例如通过阻断巨蛋白-铜蛋白(cubulin)结合位点使得肾毒性剂穿过肾。

[0204] 在一些实施例中,本披露提供了包括SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的本披露的任何肽可以作为与活性剂的肽缀合物一起用于治疗肾障碍。例如,可以将SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:108、或SEQ ID NO:199的肽缀合至活性剂,并给予至有需要的受试者以治疗肾障碍。

[0205] 在一些实施例中,可以在动物模型中评估本披露的肽归巢至软骨或肾,如Alves等人(Clin Rev Allergy Immunol.[变态反应与免疫学临床评论]2016年8月;51(1):27-47.doi:10.1007/s12016-015-8522-7),Kuyinu等人(J Orthop Surg Res.[骨科外科研究杂志]2016年2月2日;11:19.doi:10.1186/s13018-016-0346-5),Li等人(Exp Biol Med[实验生物学与医学](梅坞市).2015年8月;240(8):1029-38.doi:10.1177/1535370215594583),以及Mullins等人(Dis Model Mech.[疾病模型和机制]2016年12月1日;9(12):1419-1433)描述的那些,将其全部通过引用并入本文。

[0206] 本文所述的多种肽可以以任何顺序给予或同时给予。在一些情况下,衍生自毒素或毒液的肽的多个功能片段可以以任何顺序给予或同时给予。如果是同时给予,本文所述的多种肽可以以单一、统一的形式(如静脉内注射)或以多种形式(如随后的静脉内剂量)提供。

[0207] 肽可以被包装为试剂盒。在一些实施例中,试剂盒包括关于肽的用途或给予的书面说明。

#### 实例

[0208] 以下实例被包括在内以进一步描述本披露的一些实施例,并且不应当用来限制本披露的范围。

#### 实例1

##### 肽的制造

[0209] 使用标准分子生物学技术,将肽序列反向翻译成DNA,合成,并与噬铁蛋白在框内

克隆。(M.R.Green, Joseph Sambrook. Molecular Cloning. [分子克隆] 2012 Cold Spring Harbor Press. [冷泉港出版社])。将所得的构建体包装到慢病毒中, 转染到 HEK293 细胞中, 扩增, 通过固定化金属亲和色谱法 (IMAC) 分离, 用烟草蚀纹病毒蛋白酶切割, 并通过反相色谱法纯化至均一。纯化后, 将每种肽冻干并冷冻储存。

#### 实例2

##### 肽的放射标记

[0210] 该实例描述了用标准技术对肽进行放射标记。参见 J Biol Chem. [生物化学杂] 254 (11): 4359-65 (1979)。将序列经工程化以在 N 末端具有氨基酸“G”和“S”。参见 Methods in Enzymology [酶学方法] V91: 1983 第 570 页和 Journal of Biological Chemistry [生物化学杂志] 254 (11): 1979 第 4359 页。使用过量的甲醛以确保完全甲基化 (每个游离胺的二甲基化)。在 Strata-X 柱 (菲罗门 8B-S100-AAK) 上经由固相萃取分离经标记的肽, 用含有 5% 甲醇的水漂洗, 并在含有 2% 甲酸的甲醇中回收。随后, 在具有温和加热和氮气流的排污蒸发器中除去溶剂。

#### 实例3

##### 肽可检测剂缀合物

[0211] 该实例描述了进行肽的染料标记。重组表达或化学合成本披露的肽, 然后使用 DCC 或 EDC 经由 NHS 酯将肽的 N-末端缀合至可检测剂以产生肽-可检测剂缀合物。所述可检测剂是荧光团染料, 其是菁染料如 Cy5.5 或 Alexa 荧光团如 Alexa647。

[0212] 将肽可检测剂缀合物给予至受试者。所述受试者可以是人或非人动物。给予后, 所述肽可检测剂缀合物归巢至软骨。可以对受试者或来自受试者的活组织检查切片进行成像, 以可视化所述肽可检测剂缀合至软骨的定位。在一些方面, 给予后可可视化软骨中的肽可检测剂缀合物导致关节炎、软骨损害或任何软骨障碍的诊断。

#### 实例4

##### 测定改善的肽变体的方法

[0213] 该实例显示了通过比较和分析支架肽的一级序列和三级结构来确定改善肽变体的方式的方法。图 5A-图 5C 显示了与 SEQ ID NO: 316 比对的 SEQ ID NO: 541 的、与 SEQ ID NO: 542 比对的 SEQ ID NO: 541 的, 以及与 SEQ ID NO: 483 比对的 SEQ ID NO: 541 的序列。两个支架的序列比对用于鉴定对于软骨归巢可能是重要的保守带正电荷的残基 (显示在框中)。SEQ ID NO: 483 的肽归巢至软骨, 并且在相似位置中带正电荷残基、或在相似位置中带半胱氨酸、或在相似位置中带其他残基的其他肽也被预测归巢至软骨。

[0214] 图 6 显示了与 SEQ ID NO: 484 比对的 SEQ ID NO: 320 的序列。两个支架的序列比对用于鉴定可能参与与 Kv 离子通道的相互作用的碱性/芳香族二分体 (SEQ ID NO: 484 的 K27 和 Y36)。K27 突变为丙氨酸、精氨酸或谷氨酸破坏了针对 squid Kv1A 离子通道的活性。可能需要 K27 和 Y36 维持或增加本披露的软骨归巢肽, 以维持或改善归巢, 以维持或改善软骨中的停留时间, 或以维持或改善离子通道 (如 Kv) 的调节。相反, 可能需要 K27 和 Y36 从软骨归巢肽中突变以减少与离子通道 (如 Kv) 的相互作用。碱性或芳香族残基的破坏消除了离子通道活性。在另一个实例中, 预期 D 氨基酸会减少或消除结合。

#### 实例5

##### pFam00451: 毒素\_2 家族的序列比对以鉴定软骨归巢肽

[0215] 该实例描述了通过pFam00451:毒素\_2结构类家族的序列比对来鉴定新的软骨归巢肽的方法。所述pFam00451:毒素\_2结构类是通过序列同一性的相似性相关的肽家族。图7说明了SEQ ID NO:494-SEQ ID NO:540的pfam00451:毒素\_2结构类家族内的肽的比对。加框和粗体的残基表明相对保守的序列,而非加框和非粗体的残基表明序列可变性较高的区域。基于SEQ ID NO:494与pFam00451:毒素\_2结构类家族的结构相似性,SEQ ID NO:494被鉴定为软骨归巢候选肽。图8说明了来自pfam00451:毒素2结构类家族的SEQ ID NO:494的肽与SEQ ID NO:27的序列的序列比对。星号表明具有单个、完全保守的残基的位置,冒号表明具有强烈相似特性的组之间(在Gonnet点接受突变(PAM) 250矩阵中评分>0.5)的保守性,并且句号表明具有弱相似性质的组之间(在Gonnet PAM 250矩阵中评分≤0.5)的保守性。基于SEQ ID NO:108与pfam00451:毒素\_2结构类家族的肽的结构相似性,SEQ ID NO:108被鉴定为软骨归巢候选物。

[0216] 所述pFam00451:毒素\_2结构类家族用作支架以鉴定具有软骨归巢特性的变体肽。基于同源性、保留的残基或保留的半胱氨酸残基,pFam00451:毒素\_2结构类家族的任何成员用于预测新的软骨归巢肽。

#### 实例6

在肾结扎(Kidney Ligation)情况下的肽的给药

[0217] 该实例描述了用于与肾结扎联合向小鼠给予肽的给药方案。经由尾静脉注射(n=2只小鼠/肽),将不同剂量的肽给予至重20g-25g的雌性哈伦(Harlan)无胸腺裸鼠。SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:36的十三种软骨归巢肽的序列示于表1中。一式两份地进行该实验。对肾进行结扎以防止肽的肾过滤。通过在N-末端甲基化赖氨酸来对每种肽进行放射标记,因此实际结合剂可含有一个或多个甲基赖氨酸或二甲基赖氨酸和甲基化的或二甲基化的氨基末端。

[0218] 将50-100nmol靶剂量的携带10-25uCi的<sup>14</sup>C的每种肽给予至雌性哈伦无胸腺裸鼠,同时对它们进行麻醉。在使动物安乐死并切片之前,允许每种肽在动物内自由循环。

#### 实例7

在肾结扎情况下的肽归巢

[0219] 该实例说明了在给予肽之前肾被结扎的情况下肽向小鼠的软骨的归巢。在实例6的给药期结束时,将小鼠在己烷/干冰浴中冷冻,然后在羧甲基纤维素块中冷冻。制备全动物矢状薄片,使得薄的冷冻切片可用于成像。用切片机获得动物的薄的冷冻切片(包括组织(如脑、肿瘤、肝、肾、肺、心脏、脾脏、胰腺、肌肉、脂肪、胆囊、上胃肠道、下胃肠道、骨、骨髓、生殖道、眼睛、软骨、胃、皮肤、脊髓、膀胱、唾液腺)和其他类型的组织的成像),允许在冷冻箱中干燥,并暴露于磷光成像板约十天。

[0220] 使这些板显影,并将来自每个器官的信号(光密度测定法)归一化为在每只动物的心脏血液中发现的信号。组织中比预期来自血液的信号更暗的该组织中的信号表明在区域、组织、结构或细胞中的肽积聚。例如,软骨是无血管的并含有少量血液。选择在软骨(相对于心室)中至少170%信号的比率作为显著靶向软骨的参考水平,其也与薄片图像中软骨组织中的明显积聚有关。图1鉴定了在关节和其他软骨中的SEQ ID NO:27肽分布的位置。图12鉴定了在鼻,脊柱,气管和其他软骨(包括透明软骨如关节软骨和骨膜软骨,以及纤维软骨)中的SEQ ID NO:27肽分布的位置。

[0221] 另外,在治疗后,所述肽可以在软骨中保留数小时。如实例6中那样对SEQ ID NO:27肽进行放射标记,并将100nmol的肽注射到具有完整肾的小鼠中。图9说明了给予后24小时,SEQ ID NO:27的肽在软骨中的保留和组织分布。

#### 实例8

##### 在无肾结扎情况下的肽的给药

[0222] 该实例描述了用于在无肾结扎情况下向小鼠给予肽的给药方案。给予的肽具有如表1中所示的SEQ ID NO:27的序列。通过在N-末端甲基化赖氨酸来对肽进行放射标记,因此实际结合剂可含有一个或多个甲基赖氨酸或二甲基赖氨酸和甲基化的或二甲基化的氨基末端。

[0223] 通过尾静脉注射,将100nmol靶剂量的携带10-25 $\mu$ Ci的<sup>14</sup>C的每种肽给予至雌性哈伦无胸腺裸鼠。在使动物安乐死并切片之前,允许每种肽在动物内自由循环4小时或24小时。

#### 实例9

##### 具有完整肾的肽归巢

[0224] 该实例说明了肽归巢至具有完整肾的动物中的软骨。在实例8中的4小时或24小时给药期结束时,将小鼠在己烷/干冰浴中冷冻,然后在羧甲基纤维素块中冷冻。制备全动物矢状薄片,使得薄的冷冻切片可用于成像。用切片机获得动物的薄的冷冻切片(包括组织(如脑、肿瘤、肝、肾、肺、心脏、脾脏、胰腺、肌肉、脂肪、胆囊、上胃肠道、下胃肠道、骨、骨髓、生殖道、眼睛、软骨、胃、皮肤、脊髓、膀胱、唾液腺)和其他类型的组织的成像),允许在冷冻箱中干燥,并暴露于磷光成像板约十天。

[0225] 使这些板显影。组织中比预期来自血液的信号更暗的该组织中的信号表明在区域、组织、结构或细胞中的肽积聚。例如,软骨是无血管的并含有少量血液。肾中的高信号表明肽存在于肾中,并在肾中积聚。图1鉴定了在关节和其他软骨以及肾中的SEQ ID NO:27肽分布的位置。

#### 实例10

##### 在治疗剂情况表的肽归巢

[0226] 该实例描述了缀合至肽的某些示例性治疗剂。重组表达或化学合成本披露的肽,然后使用本领域已知的技术(如Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些)缀合至示例性药物(如紫杉醇或曲安奈德缩丙酮或布地奈德)。每个肽缀合一个或多个药物,或者每个肽缀合平均少于一个药物。

[0227] 这些药物与SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564中任一个的肽的偶联将药物靶向受试者的软骨。向人或动物给予一种或多种药物-肽缀合物。

#### 实例11

##### 肽归巢至关节炎的关节

[0228] 该实例说明了肽归巢至患有关节炎的人或动物中的软骨。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物后直接使用。肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将肽或肽缀合物经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到关节内给予至人或动物。肽或肽

缀合物归巢至软骨。

#### 实例12

肽归巢至非人动物中的软骨

[0229] 该实例说明了本披露的肽或肽缀合物归巢至非人动物中的软骨。非人动物包括但不限于豚鼠、兔、狗、猫、马、大鼠、小鼠、牛、猪、非人灵长类动物、和其他非人动物。重组表达或化学合成本披露的肽，并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物后直接使用。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将所得的肽或肽缀合物经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到关节内给予至非人动物。通过LC/MS、放射自显影、正电子发射断层摄影术 (PET)、或荧光成像评估生物分布。肽或肽缀合物归巢至非人动物中的软骨。

#### 实例13

归巢肽的全身荧光和分离的肢体荧光

[0230] 该实例说明了本披露的归巢肽的全身荧光和分离的肢体荧光。经由染料上的活性NHS酯，将本披露的任何肽在肽的N-末端化学缀合至一个近红外荧光团分子。将缀合至荧光团的10nmol剂量的每种肽给予至重20g-25g的雌性哈伦无胸腺裸鼠，并经由尾静脉注射给予。至少一式两份地进行每个实验 (n=2只小鼠/组)。在使小鼠在不同时间点安乐死之前，允许肽荧光团缀合物自由循环所述的时间段。在全身成像和分离的后肢成像中评估小鼠的肽荧光的肽分布。

[0231] 对于全身荧光 (WBF)，在给药期结束时，将小鼠在己烷/干冰浴中冷冻，然后包埋在冷冻的羧甲基纤维素块中。制备全动物矢状薄片，使得薄的冷冻切片可用于成像。使用切片机获得薄的冷冻切片并允许组织的可视化。在成像前，允许切片在冷冻箱中干燥。在荧光切片上进行WBF，将其在Li-Cor奥德赛 (Odyssey) 扫描仪上以169 $\mu$ m分辨率，中等质量，700通道，L-2.0强度的设置进行扫描。

[0232] 对于分离的后肢荧光研究，在给药期结束时通过CO<sub>2</sub>窒息使小鼠安乐死。在髋关节处移除右后肢并在光谱IVIS成像仪 (ex/em:675nm.720nm) 上成像，其中曝光时间为1秒，焦点高度为0.5cm。在移除了皮肤且移除了肌肉的情况下，对肢体进行成像。

#### 实例14

归巢肽的全身放射自显影

[0233] 该实例说明了本披露的归巢肽的全身放射自显影。如实例2中所述，通过在N-末端甲基化赖氨酸来对肽进行放射标记。这样，所述肽可含有甲基赖氨酸或二甲基赖氨酸和甲基化的或二甲基化的氨基末端。经由尾静脉注射，在重20g-25g的雌性哈伦无胸腺裸鼠中给予100nmol剂量的放射标记的肽。至少一式两份地进行该实验 (n=2只动物/组)。在一些动物中，对肾进行结扎以防止放射标记的肽的肾过滤并延长血浆半衰期。在使动物安乐死并切片之前，允许每种放射标记的肽在动物内自由循环所述的时间段。

[0234] 如下进行全身放射自显影 (WBA) 矢状切片。在给药期结束时，将小鼠在己烷/干冰浴中冷冻，然后包埋在冷冻的羧甲基纤维素块中。制备全动物矢状薄片，使得薄的冷冻切片可用于成像。使用切片机获得薄的冷冻切片并允许组织 (如脑、肿瘤、肝、肾、肺、心脏、脾脏、胰腺、肌肉、脂肪、胆囊、上胃肠道、下胃肠道、骨、骨髓、生殖道、眼睛、软骨、胃、皮肤、脊髓、膀胱、唾液腺、以及更多) 的可视化。在成像前，允许切片在冷冻箱中干燥。

[0235] 对于放射自显影成像,将带上安装的薄切片冷冻干燥,并将放射活性样品暴露于磷光成像板7天。使这些板显影,并将来自每个器官的信号(光密度测定法)归一化为在每只动物的心脏血液中发现的信号。组织中比预期来自血液的信号更暗的该组织中的信号表明在区域、组织、结构或细胞中的积聚。

#### 实例15

##### 软骨细胞中的肽定位

[0236] 该实例说明了本披露的肽与具有完整肾的动物中软骨内的软骨细胞的结合。在一个实施例中,如实例13和实例14所述对动物给药并进行加工。在给药期结束时,使动物安乐死并任选地移除软骨以用于染色和成像程序。制备全动物矢状薄片,使得薄的冷冻切片可用于染色和成像。使用标准染色技术在薄的冷冻切片或活软骨外植体中鉴定一种或多种以下软骨组分:胶原纤维、糖胺聚糖、或软骨细胞。发现本披露的肽经细胞内定位或细胞外结合或两者定位于软骨中的软骨细胞。通过显微镜检查可视化并确认定位。

[0237] 在另一个实施例中,本披露的肽或肽-药物缀合物在人中给予,并定位于软骨中的软骨细胞上或软骨细胞中。

#### 实例16

##### 软骨细胞外基质中的肽定位

[0238] 该实例说明了本披露的肽在软骨细胞外基质中的定位。在一个实施例中,如实例13和实例14所述对动物给药并在具有完整肾的动物中进行加工。在给药期结束时,使动物安乐死并任选地移除软骨以用于染色和成像程序。制备全动物矢状薄片,使得薄的冷冻切片可用于染色和成像。如实例15中所述获得、染色并可视化薄的冷冻切片或活软骨外植体。发现本披露的肽定位于软骨中的细胞外基质。所述肽可以与细胞外基质的一种或多种组分结合,如蛋白聚糖、糖胺聚糖、聚集蛋白聚糖、核心蛋白聚糖、或胶原蛋白。通过显微镜检查可视化并确认定位。

[0239] 在另一个实施例中,本披露的肽或肽-药物缀合物在人中给予,并定位于软骨细胞外基质。

#### 实例17

##### 肽与软骨外植体的结合

[0240] 该实例说明了本披露的肽或肽缀合归巢、靶向、导向、迁移、保留、积聚、或结合到培养物中的人和动物软骨外植体。肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。重组表达或化学合成肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物后直接使用。将本披露的肽缀合物的肽与衍生自人或动物的软骨外植体一起孵育。发现肽缀合物的肽与软骨外植体结合。使用多种方法确认与软骨的相互作用,所述方法包括但不限于液体闪烁计数、共聚焦显微镜检查、免疫组织化学、HPLC、或LC/MS。所述肽显示出比给予的非软骨结合肽的对照肽更高水平的信号。

#### 实例18

##### 肽对离子通道的影响

[0241] 该实例描述了本披露的肽与离子通道之间的相互作用。离子通道可以与疼痛相关并且可以在疾病状态(如关节炎)中被激活。将本披露的肽表达并在药物组合中给予至患者,以治疗与离子通道相关的并通过结合、阻断离子通道或与其相互作用可治疗的关节病

症或疾病。离子通道如Nav 1.7被本披露的肽抑制。重组表达或化学合成给定的肽,其中所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564。在表达或合成后,将所述肽直接使用或缀合至治疗性化合物,如本文所述的那些。本披露的肽选择性地与离子通道相互作用,或者经突变以与离子通道相互作用。例如,本披露的肽与Nav 1.7结合或者Nav 1.7被本披露的肽阻断。当将所述肽给予至人受试者时,Nav 1.7信号传导在关节附近的组织中减少,从而提供疼痛缓解。

#### 实例19

##### 肽-Fc蛋白融合物

[0242] 该实例说明了制造和使用肽-Fc蛋白融合物。用HEK293细胞中的人IgG1 Fc蛋白的序列重组表达SEQ ID NO:108的肽,以产生SEQ ID NO:565的序列(METDTLLLWVLLLWVPGSTG GSGVPINVRCRGRDCLDPCRRAGMRFGRCINSRCHCTPGSGGSDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK)。

[0243] 通过向N-末端添加分泌信号序列和向C-末端添加Fc序列,将本披露的任何肽的序列表示为具有鼠或人Fc的融合蛋白。这产生了具有改善的分泌特性的二价分子。更大的肽-Fc融合物在不同的哺乳动物或昆虫细胞系中表达,并且可用作研究试剂和治疗剂。

[0244] Fc融合至SEQ ID NO:108的肽以产生SEQ ID NO:565的序列延长了半衰期并改善了肽对软骨的生物分布。本披露的任何肽与Fc蛋白共表达以产生具有更长半衰期和改善的归巢至软骨的Fc-融合肽。在SEQ ID NO:565中,分泌信号序列METDTLLLWVLLLWVPGSTG(SEQ ID NO:566)之后是SEQ ID NO:108的肽,随后是Fc蛋白的序列。切割可以是不精确的,这导致在SEQ ID NO:565的位置20或位置21处的切割。

#### 实例20

##### 肽缀合物水解

[0245] 该实例描述了制备具有可调节水解速率的肽缀合物。用修饰(而非使用琥珀酸酐)合成以下所述的肽-药物缀合物,其他分子用于在与最终可水解酯相邻的碳处提供对水解的空间位阻或改变的局部环境。在一个示例性缀合物中,用四甲基琥珀酸酐合成所述肽-药物缀合物以生成位阻酯,这导致水解速率降低。在另一个示例性缀合物中,一个甲基基团存在于相邻的碳处。在另一个示例性缀合物中,两个甲基基团存在于相邻的碳处。在另一个示例性缀合物中,一个乙基基团存在于相邻的碳处。在另一个示例性缀合物中,两个乙基基团存在于相邻的碳处。在另一个示例性缀合物中,如通过使用戊二酸酐而非琥珀酸酐来增加碳接头长度,这增加了局部疏水性并降低了水解速率。在另一个示例性缀合物中,羟基基团位于相邻的碳上,这增加了局部亲水性并提高了水解速率。因此,调节这些示例性缀合物中的水解速率,防止过早切割并确保大多数肽-地塞米松缀合物在通过水解释放药物之前在软骨中积聚,但地塞米松也及时被释放在软骨中。

[0246] 将所得的肽缀合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节给予至人或动物以治疗疾病。

#### 实例21

##### 具有稳定的接头的肽缀合物

[0247] 该实例描述了制备具有稳定的接头的肽缀合物。重组表达或化学合成本披露的肽。所述肽经由稳定的接头(如酰胺键或氨基甲酸酯键)缀合至可检测剂或活性剂。基于化学或者基于亚硫酰氯或氯化磷的生物缀合化学,使用标准的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或二环己基碳二亚胺(DCC),将肽经由稳定的接头(如酰胺键)缀合至可检测剂或活性剂。

[0248] 经由接头缀合的肽和药物用式肽-A-B-C-药物描述,其中所述接头是A-B-C。A可以是稳定的酰胺键,其通过使肽上的胺与含有四氟苯基(TFP)酯或NHS酯的接头进行反应而形成。A也可以是稳定的氨基甲酸酯接头,其通过使肽上的胺与咪唑氨基甲酸酯活性中间体(通过CDI与接头上的羟基反应形成)进行反应而形成。A也可以是稳定的仲胺键,其通过肽上的胺与接头上的醛或酮基团的还原烷基化而形成。A也可以是使用接头中的马来酰亚胺或溴乙酰胺与肽中的硫醇形成的稳定的硫醚接头、三唑接头、稳定的脲接头或氧杂咔啉接头。B是 $(-\text{CH}_2-)_x$ ,短PEG $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_x$ ( $x$ 是0-20)。可替代地,接头内的间隔子是任选的,并且可以被包括或完全不包括。C是在药物上的胺或羧酸形成的酰胺键,在接头上的马来酰亚胺和药物上的硫氢基之间形成的硫醚,仲胺或叔胺,氨基甲酸酯,或其它稳定的键。可以使用“Current ADC Linker Chemistry[当前ADC接头化学]”Jain等人,Pharm Res[药学研究],2015 DOI10.1007/s11095-015-1657-7中描述的任何接头化学。

[0249] 将所得的肽缀合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节给予至人或动物以治疗疾病。所述肽不是经由靶向机制从可检测剂或活性剂特异性切割的。所述肽可以通过如分解代谢等机制来降解,释放出经修饰或未经修饰的其天然形式的药物(Singh,Luisi,和Pak,Pharm Res[药学研究]32:3541-3571(2015))。在仍然完整,或者部分或完全地被降解、代谢或分解代谢的同时,所述肽药物缀合物发挥其药理学活性。

## 实例22

### 具有可切割的接头的肽缀合物

[0250] 该实例描述了制备具有可切割的接头的肽缀合物。重组表达或化学合成本披露的肽。将肽和药物经由接头缀合并用式肽-A-B-C-药物描述,其中该接头是A-B-C。A是稳定的酰胺键,其例如通过使肽上的胺与含有四氟苯基(TFP)酯或NHS酯的接头进行反应而形成。A也可以是稳定的氨基甲酸酯接头,其例如通过使肽上的胺与咪唑氨基甲酸酯活性中间体(通过CDI与接头上的羟基反应形成)进行反应而形成。A也可以是稳定的仲胺键,其例如通过肽上的胺与接头上的醛或酮基团的还原烷基化而形成。A也可以是使用接头中的马来酰亚胺或溴乙酰胺与肽中的硫醇形成的稳定的硫醚接头、三唑接头、稳定的脲接头或氧杂咔啉接头。B是 $(-\text{CH}_2-)_x$ -或短PEG $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_x$ ( $x$ 是0-20)或其他间隔子或无间隔子。C是药物上的羟基或羧酸的酯键,或者设计用于水解切割的碳酸酯、脲或酰脲。通过改变酯周围的局部环境来改变切割的水解速率,包括碳长度 $(-\text{CH}_2-)_x$ ,空间位阻(包括相邻的侧基团如甲基、乙基、环状的空间位阻),亲水性或疏水性。水解速率受局部pH(如在身体的某些区室中或细胞(如内体和溶酶体)的或患病组织的更低pH)的影响。C是pH敏感基团,如脲或脲键。可替代地,C是被设计为通过还原释放的二硫键,如谷胱甘肽。可替代地,C(或A-B-C)是用于酶可切割的肽键设计。任选地,包括自我牺牲基团(如pABC)以在切割后引起游离的未经修饰的药物的释放(Antibody-Drug Conjugates:Design,Formulation,and Physicochemical Stability[抗体-药物缀合物:设计、配制和物理化学稳定性],Singh,Luisi,和Pak.Pharm



Res[药学研究] (2015) 32:3541-3571)。所述接头被酶如酯酶、基质金属蛋白酶、组织蛋白酶(如组织蛋白酶B)、葡糖醛酸糖苷酶、蛋白酶、或凝血酶切割。可替代地,设计用于切割的键在A处而不是在C处,并且C可以是稳定的键或可切割的键。可替代的设计是在A和C处具有稳定的接头(如酰胺或氨基甲酸酯)并且在B中具有可切割的接头(如二硫键)。还原速率通过局部效应(如来自甲基或乙基基团的空间位阻)或者调节疏水性/亲水性来调节。

[0251] 将所得的肽缀合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节给予至人或动物以治疗疾病。

#### 实例23

##### 乙酰水杨酸肽缀合物

[0252] 该实例描述了使用乳酸接头将乙酰水杨酸缀合至肽。缀合物产生自(R,S)-乙酰水杨酸、乳酸和肽的混合物:

[0253] 然后使以上所述的乙酰水杨酸-乳酸接头缀合物与胱氨酸密集肽的赖氨酸或N-末端进行反应,以产生乙酰水杨酸-乳酸-肽缀合物。所述胱氨酸密集肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽。

[0254] 目前将乙酰水杨酸作为对映体混合物给药,其中具有单个外消旋立体中心的对映体是非常难以分离的。如在反应方案(I)中,通过添加手性接头(如L-乳酸)产生具有两个手性中心的非对映体。由于非对映体易于分离,因此可以在缀合至胱氨酸密集肽之前纯化缀合至乳酸接头的乙酰水杨酸的活性对映体。化学合成可以使用本领域已知的任何缀合技术,如Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术]中以及Vyas,Trivedi和Chaturvedi在“Ketorolac-dextran conjugates:synthesis,in vitro,and in vivo evaluation[酮咯酸-葡聚糖缀合物:合成、体外和体内评估]”Acta Pharm.[药学报]57(2007) 441-450中描述的。缀合物可以展示出抗炎活性或者游离的乙酰水杨酸从所述缀合物中释放以提供抗炎活性。所述游离的乙酰水杨酸可以由发生在给予后的水解产生,如在酯键处的水解。通过含有软骨归巢肽的缀合物的给药,可以实现比通过乙酰水杨酸的单独全身给药所实现的更高的递送至关节的乙酰水杨酸的AUC。

[0255] 可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例24

##### 乙酰水杨酸肽缀合物

[0256] 该实例描述了使用PEG接头将乙酰水杨酸缀合至肽。使用乙酰水杨酸和PEG接头产生缀合物,其形成可水解的酯键,如在“In vitro and in vivo study of poly(ethylene glycol)conjugated ibuprofen to extend the duration of action[聚(乙二醇)缀合的布洛芬的体外和体内研究以延长作用的持续时间]”Scientia Pharmaceutica[制药科学], 2011, 79:359-373, Nayak和Jain中描述的。费歇尔酯化用于将布洛芬与短PEG(例如,与三甘醇)缀合,以产生布洛芬-酯-PEG-OH。

[0257] 在如上所示制备PEG-布洛芬缀合物之后,用N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC)激活PEG的羟基部分以形成布洛芬-酯-PEG-琥珀酰亚胺基碳酸酯,使其然后与胱氨酸密集肽的赖氨酸或N-末端反应以形成布洛芬-酯-PEG-肽缀合物。所述胱氨酸密集肽选自序列SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。缀合物可以

展示出抗炎活性或者游离的布洛芬从所述缀合物中释放以提供抗炎活性。所述游离的布洛芬可以由发生在给予后的水解产生,如在酯键处的水解。

[0258] 将布洛芬-肽缀合物给予至有需要的受试者。所述受试者可以是人或非人动物。

[0259] 可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例25

##### 地塞米松肽缀合物

[0260] 该实例描述了将地塞米松与本披露的肽缀合的不同方法。重组表达SEQ ID NO: 108的肽。使用二羧酸接头,易于将地塞米松缀合至本披露的肽。通过首先通过使地塞米松与琥珀酸酐反应将地塞米松转化为半琥珀酸酯来制造肽-地塞米松缀合物。然后,在N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)存在下,使用二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC),将所述半琥珀酸酯转化为含有活性酯的琥珀酸羧酸。然后使该活性酯与胱氨酸密集肽的赖氨酸或N-末端进行反应,以产生地塞米松-羧酸-肽缀合物。可以使用如在“Functionalized derivatives of hyaluronic acid oligosaccharides: drug carriers and novel biomaterials[透明质酸寡糖的功能化衍生物:药物载体和新型生物材料]”Bioconjugate Chemistry[生物缀合化学]1994,5,339-347,Pouyani和Prestwich,以及Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些方法。

[0261] 通过使用标准偶联-试剂化学将地塞米松与本披露的肽偶联来制备肽-地塞米松缀合物。例如,通过使地塞米松半戊二酸与1.05摩尔当量的1,1'-羰基二咪唑在惰性气氛中在无水DMSO中进行反应来制造地塞米松缀合物。30分钟后,将过量的在无水DMSO中的地塞米松与两摩尔当量的无水三甲胺一起添加。生成肽-地塞米松缀合物的N-羟基琥珀酰亚胺酯以形成贮存稳定的中间体,将该贮存稳定的中间体用于随后与含胺的载体进行反应。通过电喷雾质谱法(ES-MS)在10ppm误差内验证N-末端地塞米松-肽缀合物(SEQ ID NO: 108B)。

[0262] 使用以上描述的方法,将包括SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的本披露的任何序列的肽缀合至地塞米松。

[0263] 可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例26

##### 倍氯米松单丙酸酯肽缀合物

[0264] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:108的肽缀合至倍氯米松单丙酸酯。经由二羧酸接头,易于将倍氯米松单丙酸酯缀合至本文披露的任何肽。所述二羧酸接头是直链二羧酸(如琥珀酸)或相关的环酸酐(如琥珀酸酐)。与酸酐的反应可以在简单的条件下进行。例如,倍氯米松单丙酸酯与五摩尔当量的戊二酸酐的反应在室温下在无水吡啶中进行。使用标准碳二亚胺偶联方法可以发生与二羧酸的反应。例如,倍氯米松单丙酸酯与一摩尔当量的二甲基琥珀酸、一摩尔当量的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(或另一种碳二亚胺)、以及0.2摩尔当量的40-二甲基氨基吡啶进行反应。

[0265] 使用与如实例20中所述相同的方法调节肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物的水解速

率,防止过早切割并确保肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物的倍氯米松单丙酸酯在软骨中积聚。

[0266] 通过使用标准偶联-试剂化学将倍氯米松单丙酸酯与本披露的肽偶联来制备肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物。通过首先通过使倍氯米松单丙酸酯与琥珀酸酐反应将倍氯米松单丙酸酯转化为半琥珀酸酯来制造肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物。然后,在N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)存在下,使用二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC),将所述半琥珀酸酯转化为含有活性酯的琥珀酸羧酸。然后使该活性酯与肽的赖氨酸或N-末端进行反应,以产生倍氯米松单丙酸酯-羧酸-肽缀合物。可以使用如在“Functionalized derivatives of hyaluronic acid oligosaccharides:drug carriers and novel biomaterials[透明质酸寡糖的功能化衍生物:药物载体和新型生物材料]”Bioconjugate Chemistry[生物缀合化学]1994,5,339-347,Pouyani和Prestwich,以及Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些方法。

[0267] 通过使用标准偶联-试剂化学将倍氯米松单丙酸酯与本披露的肽偶联来制备肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物。例如,通过使倍氯米松单丙酸酯半戊二酸与1.05摩尔当量的1,1'-羰基二咪唑在惰性气氛中在无水DMSO中进行反应来制造倍氯米松单丙酸酯缀合物。30分钟后,将过量的在无水DMSO中的倍氯米松单丙酸酯与两摩尔当量的无水三甲胺一起添加。生成肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物的N-羟基琥珀酰亚胺酯以形成贮存稳定的中间体,将该贮存稳定的中间体用于随后与含胺的载体进行反应。

[0268] 经由二羧酸接头,也易于将倍氯米松单丙酸酯缀合至本文披露的任何肽。所述二羧酸接头是直链二羧酸(如琥珀酸)或相关的环酸酐(如琥珀酸酐)。与酸酐的反应可以在简单的条件下进行。例如,倍氯米松单丙酸酯与五摩尔当量的戊二酸酐的反应在室温下在无水吡啶中进行。使用标准碳二亚胺偶联方法可以发生与二羧酸的反应。例如,倍氯米松单丙酸酯与一摩尔当量的二甲基琥珀酸、一摩尔当量的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(或另一种碳二亚胺)、以及0.2摩尔当量的40-二甲基氨基吡啶进行反应。将肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-倍氯米松单丙酸酯缀合物后,所述软骨和/或肾炎症得到缓解。

[0269] 所述肽也可以是SEQ ID NO:33的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。

[0270] 使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例27

##### 去环索奈德肽缀合物

[0271] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:199或SEQ ID NO:187的肽缀合至去环索奈德。环索奈德是在体内代谢为活性代谢物去环索奈德的前药。经由酯接头将去环索奈德缀合至肽,在水解后,所释放的药物将是去环索奈德,正如全身给予环索奈德后活性代谢物去环索奈德存在并具有活性那样。经由二羧酸接头,易于将去环索奈德缀合至本文披露的任何肽。所述二羧酸接头是直链二羧酸(如琥珀酸)或相关的环酸酐(如琥珀酸酐)。与酸酐的反应可以在简单的条件下进行。例如,去环索奈德与五摩尔当量的戊二酸酐的反应在室温下在无

水吡啶中进行。使用标准碳二亚胺偶联方法可以发生与二羧酸的反应。例如,去环索奈德与一摩尔当量的二甲基琥珀酸、一摩尔当量的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(或另一种碳二亚胺)、以及0.2摩尔当量的40-二甲基氨基吡啶进行反应。

[0272] 使用与如实例20中所述相同的方法调节肽-去环索奈德缀合物的水解速率,防止过早切割并确保肽-去环索奈德缀合物的去环索奈德在软骨中积聚。

[0273] 经由二羧酸接头,也易于将去环索奈德缀合至本文披露的任何肽。所述二羧酸接头是直链二羧酸(如琥珀酸)或相关的环酸酐(如琥珀酸酐)。与酸酐的反应可以在简单的条件下进行。例如,去环索奈德与五摩尔当量的戊二酸酐的反应在室温下在无水吡啶中进行。使用标准碳二亚胺偶联方法可以发生与二羧酸的反应。例如,去环索奈德与一摩尔当量的二甲基琥珀酸、一摩尔当量的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(或另一种碳二亚胺)、以及0.2摩尔当量的40-二甲基氨基吡啶进行反应。将肽-去环索奈德缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-去环索奈德缀合物后,所述软骨和/或肾炎症得到缓解。

[0274] 将肽-去环索奈德缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-去环索奈德缀合物后,所述软骨和/或肾炎症得到缓解。

[0275] 所述肽也可以是SEQ ID:NO:196的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。

[0276] 使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例28

##### 去环索奈德肽缀合物

[0277] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:199或SEQ ID NO:187的肽缀合至去环索奈德。环索奈德是在体内代谢为活性代谢物去环索奈德的前药。经由酯接头将去环索奈德缀合至肽,在水解后,所释放的药物将是去环索奈德,正如全身给予环索奈德后活性代谢物去环索奈德存在并具有活性那样。经由稳定的接头,易于将去环索奈德缀合至本文披露的任何肽。

[0278] 将肽-去环索奈德缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-去环索奈德缀合物后,所述软骨和/或肾炎症得到缓解。

[0279] 所述肽也可以是SEQ ID:NO:196的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。

[0280] 使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例29

##### 肽-优特克单抗缀合物

[0281] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:106的肽缀合至优特克单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将优特克单抗缀合至本文披露的任何肽。可替代地,

该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。从一个至八个肽与优特克单抗连接。

[0282] 将肽-优特克单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有银屑病关节炎。给予肽-优特克单抗缀合物后,所述银屑病关节炎病症得到缓解。

[0283] 所述肽也可以是SEQ ID NO:36的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。

#### 实例30

##### 肽-枸橼酸托法替布 (Xeljanz) 缀合物

[0284] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:187的肽缀合至枸橼酸托法替布。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将枸橼酸托法替布缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与枸橼酸托法替布连接。

[0285] 将肽-枸橼酸托法替布缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有类风湿性关节炎。给予肽-枸橼酸托法替布缀合物并且其归巢后,所述类风湿性关节炎病症得到缓解。

[0286] 所述肽也可以是SEQ ID NO:185的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例31

##### 肽-IL-17抑制剂缀合物

[0287] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至IL-17抑制剂。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将IL-17抑制剂缀合至本文披露的任何肽。

[0288] 将肽-IL-17抑制剂缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有强直性脊柱炎。给予肽-IL-17抑制剂缀合物并且其归巢后,所述强直性脊柱炎病症得到缓解。

[0289] 所述肽也可以是SEQ ID NO:111的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例32

##### 肽-艾拉莫德缀合物

[0290] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:199的肽缀合至艾拉莫德。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将艾拉莫德缀合至本文披露的任何肽。

[0291] 将肽-艾拉莫德缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有类风湿性关节炎。给予肽-艾拉莫德缀合物并且其归巢后,所述类风湿性关节炎病症得到缓解。

[0292] 所述肽也可以是SEQ ID NO:26的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ

ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例33

##### 肽霉酚酸缀合物

[0293] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:27的肽缀合至霉酚酸。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将霉酚酸缀合至本文披露的任何肽。

[0294] 将肽-霉酚酸缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有器官移植、感染、癌或其他肾障碍。给予肽-霉酚酸缀合物并且其归巢后,所述器官移植、感染、癌、其他肾障碍病症得到缓解。

[0295] 所述肽也可以是SEQ ID NO:107的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例34

##### 肽-他克莫司缀合物

[0296] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至他克莫司。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将他克莫司缀合至本文披露的任何肽。

[0297] 将肽-他克莫司缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有器官移植、任何其他肾疾病。给予肽-他克莫司缀合物并且其归巢后,所述器官移植、任何其他肾疾病病症得到缓解。

[0298] 所述肽也可以是SEQ ID NO:111的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例35

##### 肽-苏金单抗缀合物

[0299] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:106的肽缀合至苏金单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将苏金单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与苏金单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0300] 将肽-苏金单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有强直性脊柱炎。给予肽-苏金单抗缀合物并且其归巢后,所述强直性脊柱炎病症得到缓解。

[0301] 所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例36

### 肽-司卢库单抗缀合物

[0302] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:199的肽缀合至司卢库单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将司卢库单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与司卢库单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0303] 将肽-司卢库单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有类风湿性关节炎、肾的免疫疾病。给予肽-司卢库单抗缀合物并且其归巢后,所述类风湿性关节炎、肾的免疫疾病病症得到缓解。

[0304] 所述肽也可以是SEQ ID NO:36的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

### 实例37

#### 肽-阿尼鲁单抗缀合物

[0305] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:27的肽缀合至阿尼鲁单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将阿尼鲁单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与阿尼鲁单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0306] 将肽-阿尼鲁单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有狼疮肾炎。给予肽-阿尼鲁单抗缀合物并且其归巢后,所述狼疮肾炎病症得到缓解。

[0307] 所述肽也可以是SEQ ID NO:185的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

### 实例38

#### 肽-地诺单抗缀合物

[0308] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至地诺单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将地诺单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与地诺单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0309] 将肽-地诺单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有骨质疏松症。给予肽-地诺单抗缀合物并且其归巢后,所述骨质疏松症病症得到缓解。

[0310] 所述肽也可以是SEQ ID NO:25的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

### 实例39

#### 肽-利妥昔单抗缀合物

[0311] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至利妥昔单抗。经由标准化学,例

如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将利妥昔单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与利妥昔单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0312] 将肽-利妥昔单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨或肾。所述受试者是人或动物,并且具有类风湿性关节炎、肾移植。给予肽-利妥昔单抗缀合物并且其归巢后,所述类风湿性关节炎、肾移植病症得到缓解。

[0313] 所述肽也可以是SEQ ID NO:26的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例40

##### 肽-奥马珠单抗缀合物

[0314] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至奥马珠单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将奥马珠单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与奥马珠单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0315] 将肽-奥马珠单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有肾炎症。给予肽-奥马珠单抗缀合物并且其归巢后,所述肾炎症病症得到缓解。

[0316] 所述肽也可以是SEQ ID NO:107的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例41

##### 肽-阿巴西普缀合物

[0317] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:199的肽缀合至阿巴西普。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将阿巴西普缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与阿巴西普连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0318] 将肽-阿巴西普缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有类风湿性关节炎、狼疮肾炎、器官移植、局灶性节段性肾小球硬化。给予肽-阿巴西普缀合物并且其归巢后,所述类风湿性关节炎、狼疮肾炎、器官移植、局灶性节段性肾小球硬化病症得到缓解。

[0319] 所述肽也可以是SEQ ID NO:111的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例42

##### 肽-羟考酮缀合物

[0320] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:187的肽缀合至羟考酮。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,



第3版,2013)中描述的那些,易于将羟考酮缀合至本文披露的任何肽。

[0321] 将肽-羟考酮缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有软骨或肾相关性疼痛。给予肽-羟考酮缀合物并且其归巢后,所述软骨相关性疼痛病症得到缓解。

[0322] 所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例43

##### 肽辣椒碱缀合物

[0323] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至辣椒碱。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将辣椒碱缀合至本文披露的任何肽。

[0324] 将肽-辣椒碱缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有软骨相关性疼痛。给予肽-辣椒碱缀合物并且其归巢后,所述软骨或肾相关性疼痛病症得到缓解。

[0325] 所述肽也可以是SEQ ID NO:36的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例44

##### 肽-GSK2193874缀合物

[0326] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:106的肽缀合至GSK2193874。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将GSK2193874缀合至本文披露的任何肽。

[0327] 将肽-GSK2193874缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合至GSK2193874。所述受试者是人或动物,并且具有软骨相关性疼痛。给予肽-GSK2193874缀合物并且其归巢后,所述软骨相关性疼痛病症得到缓解。

[0328] 所述肽也可以是SEQ ID NO:185的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例45

##### 肽BIIB023缀合物

[0329] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:199的肽缀合至BIIB023。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将BIIB023缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与BIIB023连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0330] 将肽-BIIB023缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有狼疮肾炎或类风湿性关节炎。给予肽-BIIB023缀合物并且其归巢后,所述狼疮肾炎或类风湿性关节炎病症得到缓解。

[0331] 所述肽也可以是SEQ ID NO:25的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例46

##### 肽-阿那白滞素缀合物

[0332] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:187或SEQ ID NO:550-564的肽缀合或融合至阿那白滞素。任选地,使用接头将肽缀合至阿那白滞素。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将阿那白滞素缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与阿那白滞素连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0333] 将肽-阿那白滞素缀合物或融合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物或融合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有狼疮肾炎或类风湿性关节炎。给予肽-阿那白滞素缀合物或融合物并且其归巢后,所述狼疮肾炎或类风湿性关节炎病症得到缓解。

[0334] 所述肽也可以是SEQ ID NO:26的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例47

##### 肽-IGF-1缀合物

[0335] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至IGF-1。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将IGF-1缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与IGF-1连接。可替代地,所述肽-活性剂(其中活性剂是该实例的生物剂)可以表达为融合蛋白。

[0336] 将肽-IGF-1缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有肾癌或关节炎。给予肽-IGF-1缀合物并且其归巢后,所述肾癌或关节炎病症得到缓解。

[0337] 所述肽也可以是SEQ ID NO:107的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例48

##### 肽-洛莫索珠单抗缀合物

[0338] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:106的肽缀合至洛莫索珠单抗。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将洛莫索珠单抗缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与洛莫索珠单抗连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0339] 将肽-洛莫索珠单抗缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有骨质疏松症。给予肽-洛莫索珠单抗缀合物并且其归巢后,所述骨质疏松症病症得到缓解。

[0340] 所述肽也可以是SEQ ID NO:111的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例49

##### 肽-ZVAD-fmk缀合物

[0341] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:187的肽缀合至ZVAD-fmk。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将ZVAD-fmk缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与ZVAD-fmk连接。将肽-ZVAD-fmk缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有软骨移植、关节炎、外科手术干预、软骨修复外科手术。给予肽-ZVAD-fmk缀合物并且其归巢后,所述软骨移植、关节炎、外科手术干预、软骨修复外科手术病症得到缓解。

[0342] 所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例50

##### 肽-S-甲基异硫脲缀合物

[0343] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至S-甲基异硫脲。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将S-甲基异硫脲缀合至本文披露的任何肽。

[0344] 将肽-S-甲基异硫脲缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有关节炎外科手术、肾铁负载、肾缺血再灌注损伤、或急性肾损伤。给予肽-S-甲基异硫脲缀合物并且其归巢后,所述关节炎外科手术、肾铁负载、肾缺血再灌注损伤、或急性肾损伤病症得到缓解。

[0345] 所述肽也可以是SEQ ID NO:33的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例51

##### 肽-P188缀合物

[0346] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:106的肽缀合至P188。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将P188缀合至本文披露的任何肽。

[0347] 将肽-P188缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有关节炎外科手术。给予肽-P188缀合物并且其归巢后,所述关节炎外科手术病症得到缓解。

[0348] 所述肽也可以是SEQ ID NO:185的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例52

### 肽-阿仑膦酸盐缀合物

[0349] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:187的肽缀合至阿仑膦酸盐。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将阿仑膦酸盐缀合至本文披露的任何肽。

[0350] 将肽-阿仑膦酸盐缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有骨侵蚀。给予肽-阿仑膦酸盐缀合物并且其归巢后,所述骨侵蚀病症得到缓解。

[0351] 所述肽也可以是SEQ ID NO:22的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

### 实例53

#### 肽-MIP-3 $\alpha$ 缀合物

[0352] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至MIP-3 $\alpha$ 。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将MIP-3 $\alpha$ 缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与MIP-3 $\alpha$ 连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0353] 将肽-MIP-3 $\alpha$ 缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有软骨和骨的关节损伤、修复和再生。给予肽-MIP-3 $\alpha$ 缀合物并且其归巢后,所述软骨和骨的关节损伤、修复和再生病症得到缓解。

[0354] 所述肽也可以是SEQ ID NO:26的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

### 实例54

#### 肽-BMP-2缀合物

[0355] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:106的肽缀合至BMP-2。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将BMP-2缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与BMP-2连接。可替代地,该实例的肽-活性剂可以表达为融合蛋白。

[0356] 将肽-BMP-2缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有关节修复。给予肽-BMP-2缀合物并且其归巢后,所述关节修复病症得到缓解。

[0357] 所述肽也可以是SEQ ID NO:107的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

### 实例55

#### 肽-淫羊藿苷缀合物

[0358] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:187的肽缀合至淫羊藿苷。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公

司,第3版,2013)中描述的那些,易于将淫羊藿苷缀合至本文披露的任何肽。

[0359] 将肽-淫羊藿苷缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有关节修复。给予肽-淫羊藿苷缀合物并且其归巢后,所述关节修复病症得到缓解。

[0360] 所述肽也可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例56

##### 肽-卡托普利缀合物

[0361] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:27的肽缀合至卡托普利。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将卡托普利缀合至本文披露的任何肽。

[0362] 将肽-卡托普利缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有糖尿病性肾病。给予肽-卡托普利缀合物并且其归巢后,所述糖尿病性肾病病症得到缓解。

[0363] 所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例57

##### 肽-托法替尼缀合物

[0364] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至托法替尼。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将托法替尼缀合至本文披露的任何肽。从一个至八个肽与托法替尼连接。

[0365] 将肽-托法替尼缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨。所述受试者是人或动物,并且具有类风湿性关节炎和肾移植、强直性脊柱炎。给予肽-托法替尼缀合物并且其归巢后,所述类风湿性关节炎和肾移植、强直性脊柱炎病症得到缓解。

[0366] 所述肽也可以是SEQ ID NO:36的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例58

##### 肽-富马酸二甲酯缀合物

[0367] 该实例描述了本披露的SEQ ID NO:108的肽缀合至富马酸二甲酯。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,易于将富马酸二甲酯缀合至本文披露的任何肽。可替代地,可以通过将硫醇(在接头的肽上)迈克尔加成到富马酸二甲酯来合成肽-富马酸二甲酯缀合物,如Schmidt等人所述的(Bioorg Med Chem.[生物有机医学化学]2007年1月1日;15(1):333-42.电子版2006年9月29日)。

[0368] 将肽-富马酸二甲酯缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到肾。所述受试者是人或动物,并且具有肾纤维化、银屑病关节炎、类风湿性关节炎。给予肽-富马酸二甲酯缀合物并且其归巢后,所述肾纤维化、银屑病关节炎、类风湿性关节炎病症得到缓解。

[0369] 所述肽也可以是SEQ ID NO:187的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例59

##### 肽和肽缀合物的关节内给予

[0370] 该实例说明了本披露的肽或肽缀合物的关节内给予。重组表达或化学合成本披露的肽。在一些情况下,随后将所述肽缀合至可检测剂或活性剂。经由关节内给予,将所述肽或肽缀合物给予至有需要的受试者。由于所述肽或肽缀合物的小尺寸,并且由于所述肽或肽缀合物与软骨组分的结合,软骨被所述肽或肽缀合物穿透。所述肽或肽缀合物与软骨结合,并且由于这种结合,所述肽或肽缀合物在软骨中的停留时间更长。任选地,所述注入的材料聚集,结晶或者形成复合物,进一步延长了贮库效应并有助于更长的停留时间。

[0371] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例60

##### 骨关节炎的治疗

[0372] 该实例描述了使用本披露的肽治疗骨关节炎的方法。该方法用于治疗与骨关节炎相关的急性和/或慢性症状。重组表达或化学合成本披露的肽,然后将所述肽直接使用或缀合至抗炎化合物(如阿司匹林、去环索奈德、或苏金单抗)。将所得的肽或肽-药物缀合物在药物组合物中经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到患者的关节内给予,并且靶向软骨。可以物理地或化学地修饰配制品以增加在软骨中暴露的时间。向人或动物给予一种或多种抗炎肽缀合物。

[0373] 所述肽可以是SEQ ID NO:106的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:33的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例61

##### 软骨退化的治疗

[0374] 该实例描述了使用本披露的肽治疗和/或防止软骨退化的方法。该方法用于治疗与软骨退化相关的急性和/或慢性症状。软骨的进行性退化或变薄难以部分治疗,因为分子(如小分子药物和抗体)一般无法到达无血管软骨。本披露的肽针对其归巢和/或天然活性而使用,或者经突变以生成活性,如MMP蛋白酶抑制。将其重组表达或化学合成,然后直接使用或缀合至细胞外基质靶向活性剂,如MMP活性抑制剂或抗细胞凋亡剂(例如骨保护素、洛莫索珠单抗、P188、ZVAD-fmk、槲皮素、达沙替尼、富马酸二甲酯、硼替佐米、卡非佐米或纳威

托克斯)。将所得的肽或肽-药物缀合物在药物组合物中经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到患者的关节内给予,并且靶向细胞外基质。向人或动物给予一种或多种细胞外基质靶向缀合物。

[0375] 所述肽可以是SEQ ID NO:187的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:27的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例62

##### 软骨损伤的治疗

[0376] 该实例描述了使用本披露的肽治疗软骨损伤的方法。重组表达或化学合成本披露的肽,然后将所述肽直接使用或缀合至治疗性化合物(如本文描述的那些,包括但不限于BMP-2、BMP-7、BMP-9、BMP-13、PDGF、PTH、PTHrP、IL-8、MIP-3 $\alpha$ )。将所得的肽或肽-药物缀合物在药物组合物中给予至患者,并且靶向软骨。向人或动物给予一种或多种治疗性化合物-肽缀合物。

[0377] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:185的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例63

##### 类风湿性关节炎的治疗

[0378] 该实例描述了用于治疗类风湿性关节炎的方法。该方法用于治疗与类风湿性关节炎相关的急性和/或慢性症状。重组表达或化学合成本披露的肽,然后将所述肽直接使用或缀合至抗炎化合物(如阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、己酮可可碱、安非他酮)。当直接使用肽时,所述肽可以例如结合或抑制离子通道如Kv 1.3。将所得的肽或肽-药物缀合物在药物组合物中给予至患者,并且靶向软骨。将一种或多种抗炎化合物-肽缀合物经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到关节内给予至人或动物。

[0379] 所述肽可以是SEQ ID NO:106的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:25的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例64

##### 痛风的治疗

[0380] 该实例描述了使用本披露的肽治疗痛风的方法。该方法用于治疗与痛风相关的急性和/或慢性症状。将本披露的肽表达并在药物组合物中作为痛风的治疗剂给予至患者。重组或化学合成本披露的肽,然后将所述肽直接使用或缀合至培戈洛酶以治疗软骨障碍。重组或化学合成本披露的肽,然后将所述肽直接使用或缀合至丙磺舒以治疗肾障碍。将所述肽在药物组合物中给予至患者,并将所述肽靶向受痛风影响的软骨或肾。将一种或多种肽经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到关节内给予至人或动物。

[0381] 所述肽可以是SEQ ID NO:187的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可

以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例65

##### 疼痛的治疗或管理

[0382] 该实例描述了用于治疗或管理与软骨损伤或障碍相关的疼痛的方法。该方法用于治疗与软骨损伤或障碍相关的急性和/或慢性症状。将本披露的肽表达并在药物组合物中作为疼痛(由于本文所述的损伤或其他软骨或关节病症引起)的治疗剂给予至患者。本披露的肽抑制离子通道,如Nav 1.7。重组表达或化学合成所述肽,其中所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564。可替代地,SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽经突变以维持软骨归巢功能,但添加或增加离子通道抑制,如Nav 1.7。在表达或合成后,将所述肽直接使用或缀合至麻醉剂(例如羟考酮)、非麻醉性镇痛药、天然抗刺激剂(辣椒碱)、或疼痛受体通道抑制剂(如TRPV4抑制剂GSK2193874)。在给予肽后,所述肽靶向受疼痛影响的软骨。将一种或多种肽经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到关节内给予至人或动物。

[0383] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:107的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例66

##### 仅用肽治疗或管理疼痛

[0384] 该实例描述了用于治疗或管理与软骨损伤或障碍相关的疼痛的方法。该方法用于治疗与软骨损伤或障碍相关的急性和/或慢性症状。将本披露的肽表达并在药物组合物中作为疼痛(由于本文所述的损伤或其他软骨或关节病症引起)的治疗剂给予至患者。本披露的肽抑制离子通道,如Nav 1.7。重组表达或化学合成所述肽,其中所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564。可替代地,SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽经突变以维持软骨归巢功能,但添加或增加离子通道抑制,如Nav 1.7。在表达或合成后,将所述肽直接使用。在给予肽后,所述肽靶向受疼痛影响的软骨。将一种或多种肽经皮下、静脉内、或口服、或直接注射到关节内给予至人或动物。

[0385] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:107的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。

#### 实例67

##### 软骨肉瘤的治疗

[0386] 该实例说明了使用本披露的肽治疗软骨肉瘤。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如达沙替尼)后直接使用。将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为软骨肉瘤的治疗剂给予至受试者。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物



经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受软骨肉瘤影响的软骨。

[0387] 所述肽可以是SEQ ID NO:106的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例68

##### 脊索瘤的治疗

[0388] 该实例说明了使用本披露的肽治疗脊索瘤。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如达沙替尼)后直接使用。将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为脊索瘤的治疗剂给予至受试者。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受脊索瘤影响的软骨。

[0389] 所述肽可以是SEQ ID NO:187的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例69

##### 快速疼痛缓解的治疗

[0390] 该实例说明了用本披露的肽或肽缀合物对针对类风湿性关节炎或骨关节炎治疗的患者中的快速疼痛缓解。重组表达或化学合成本披露的肽,然后经由NHS酯将肽的N-末端缀合至活性剂以产生肽-活性剂缀合物。在一些方面,所述活性剂是如来自表4、表5或表6的肾治疗剂。在一些情况下,将所述肽单独给予至受试者。

[0391] 将所述肽或肽-活性剂缀合物给予至有需要的受试者。所述受试者是人或非人动物。所述有需要的受试者患有类风湿性关节炎或骨关节炎。经由静脉内给药递送所述肽或肽缀合物。给予后,所述肽或肽缀合物快速归巢至软骨。所述受试者经历五分钟至一小时内的快速疼痛缓解,并且疼痛缓解可持续长达3小时以上。

[0392] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:33的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例70

##### 狼疮肾炎的治疗

[0393] 该实例说明了使用本披露的肽或肽缀合物治疗狼疮肾炎。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如阿巴西普或BIIB023)后直接使用。

[0394] 将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为狼疮肾炎的治疗剂给予至受试者。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物

组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射给予。所述肽或肽缀合物靶向受狼疮肾炎影响的肾。

[0395] 所述肽可以是SEQ ID NO:27的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:24的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例71

##### 急性肾损伤(AKI)的治疗

[0396] 该实例说明了使用本披露的肽或肽缀合物治疗急性肾损伤(AKI)。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如来自表4、表5或表6的肾治疗剂)后直接使用。

[0397] 将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为急性肾损伤(AKI)的治疗剂给予至受试者。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受急性肾损伤(AKI)影响的软骨。

[0398] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:36的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例72

##### 慢性肾疾病(CKD)的治疗

[0399] 该实例说明了使用本披露的肽或肽缀合物治疗慢性肾疾病(CKD)。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如来自表4、表5或表6的肾治疗剂)后直接使用。

[0400] 将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为慢性肾疾病(CKD)的治疗剂给予至受试者。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受慢性肾疾病(CKD)影响的软骨。

[0401] 所述肽可以是SEQ ID NO:199的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例73

##### 高血压性肾损害的治疗

[0402] 该实例说明了使用本披露的肽或肽缀合物治疗高血压性肾损害。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如来自表4、表5或表6的肾治疗剂)后直接使用。

[0403] 将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为高血压性肾损害的治疗剂给予至受试

者。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受高血压性肾损害影响的软骨。

[0404] 所述肽可以是SEQ ID NO:27的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:185的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例74

##### 糖尿病性肾病的治疗

[0405] 该实例说明了使用本披露的肽或肽缀合物治疗糖尿病性肾病。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如来自表4、表5或表6的肾治疗剂)后直接使用。

[0406] 将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为糖尿病性肾病的治疗剂给予至受试者。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受糖尿病性肾病影响的软骨。

[0407] 所述肽可以是SEQ ID NO:108的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:22的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例75

##### 肾纤维化的治疗

[0408] 该实例说明了使用本披露的肽或肽缀合物治疗肾纤维化。重组表达或化学合成本披露的肽,并将所述肽在进行放射标记后或者在缀合至荧光团或治疗性化合物(如来自表4、表5或表6的肾治疗剂)后直接使用。

[0409] 将所述肽或肽缀合物在药物组合物中作为肾纤维化的治疗剂给予至受试者。所述肽选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的肽中的任一个。将一种或多种本披露的肽或肽缀合物给予至受试者。受试者可以是人或动物。将所述药物组合物经皮下、静脉内、口服、或直接注射到关节内给予。所述肽或肽缀合物靶向受肾纤维化影响的软骨。

[0410] 所述肽可以是SEQ ID NO:199的肽。所述肽也可以是SEQ ID NO:26的肽。所述肽可以是具有选自SEQ ID NO:24-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:314-SEQ ID NO:564的序列的任何肽。可以使用如本文(例如实例21和22)所述的可切割的或稳定的接头来制造此类肽-药物缀合物。

#### 实例76

##### 基于多重序列比对的肽变体

[0411] 该实例说明了使用多重序列比对来设计具有增加的稳定性和降低的免疫原性的

肽变体。使用R语言和“msa”软件包生成比对,所述“msa”软件包编码特异于多重比对的R语言(Bodenhofer,U等人,Bioinformatics[生物信息学],31(24):3997-3999(2015))。图11说明了SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:340、SEQ ID NO:398、SEQ ID NO:474、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:486、以及SEQ ID NO:543-SEQ ID NO:549的多重序列比对。所述比对鉴定了在给定位置处允许的或优选的氨基酸,并且提供了对于发现可以生成并且可以保留基本特性(如结构、功能、肽折叠、生物分布、或稳定性)的新型肽变体的指导。SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:295是基于上述多重序列比对的共有序列。SEQ ID NO:21是与SEQ ID NO:295相同的序列,但具有N-末端“GS”。此外,基于将K残基取代为R残基的能力,所述多重序列比对鉴定了作为潜在肽变体的SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:296的序列家族的肽,其可以被生成并且可以保留基本特性(如结构、功能、肽折叠、生物分布、或稳定性)。另外,所述多重序列比对将SEQ ID NO:312鉴定为比对序列内的保守区域,其至少部分地对于维持基本特性(如结构、功能、肽折叠、生物分布、结合、积聚、保留、或稳定性)可能是重要的。

#### 实例77

##### 肽免疫原性

[0412] 该实例说明了肽的免疫原性的测试。NetMHC II版本2.3预测软件用于基于神经网络比对算法来鉴定免疫原性肽,该算法预测肽与MHC II类分子的结合。

所述NetMHC II预测软件用于测定对DR、DQ和DP MHC II等位基因的推定的肽结合能力以及肽和MHC II分子之间相互作用的强度。表7显示了所选肽的所得的免疫原性评分。将强肽相比于弱肽的数量统计到每个主要MHC等位基因组(DR、DQ和DP)。另外,也统计了“独特的强核心”和“独特的弱核心”肽的数量。这些数据用于预测不太可能在患者中诱导免疫原性应答的肽。例如,肽与等位基因结合的能力越强,它就越有可能在抗原呈递细胞中以MHC/肽组合被呈递,从而触发免疫应答,并且被预测与更少的等位基因结合的肽更有可能与给定的等位基因结合更弱,并且免疫原性应该更低。

表7-肽的免疫原性评分

| SEQ ID NO: | 强结合等位基因 (DR + DQ + DP) | 独特的强核心肽   | 弱结合等位基因 (DR + DQ + DP) | 独特的弱核心肽   |
|------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| 108        | 1 + 0 + 0              | 1 + 0 + 0 | 7 + 1 + 0              | 7 + 2 + 0 |
| 260        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 4 + 1 + 3              | 6 + 1 + 1 |
| 261        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 4 + 1 + 3              | 6 + 2 + 1 |
| 262        | 1 + 0 + 0              | 2 + 0 + 0 | 5 + 1 + 3              | 7 + 1 + 1 |
| 263        | 1 + 0 + 0              | 2 + 0 + 0 | 6 + 1 + 3              | 5 + 1 + 1 |

| SEQ ID NO: | 强结合等位基因 (DR + DQ + DP) | 独特的强核心肽   | 弱结合等位基因 (DR + DQ + DP) | 独特的弱核心肽   |
|------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| 264        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 4 + 1 + 3              | 6 + 2 + 1 |
| 265        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 5 + 1 + 3              | 7 + 2 + 1 |
| 271        | 0 + 0 + 1              | 0 + 0 + 1 | 7 + 4 + 1              | 8 + 6 + 2 |
| 274        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 5 + 4 + 1              | 5 + 4 + 2 |
| 398        | 1 + 0 + 0              | 1 + 0 + 0 | 7 + 1 + 0              | 7 + 1 + 0 |
| 550        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 4 + 0 + 3              | 6 + 0 + 1 |
| 551        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 4 + 1 + 3              | 6 + 1 + 1 |
| 552        | 1 + 0 + 0              | 2 + 0 + 0 | 5 + 0 + 3              | 7 + 0 + 1 |
| 553        | 1 + 0 + 0              | 2 + 0 + 0 | 6 + 0 + 3              | 5 + 0 + 1 |
| 554        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 4 + 1 + 3              | 6 + 1 + 1 |
| 555        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 5 + 1 + 3              | 7 + 1 + 1 |
| 561        | 0 + 0 + 1              | 0 + 0 + 1 | 7 + 4 + 1              | 8 + 6 + 2 |
| 564        | 0 + 0 + 0              | 0 + 0 + 0 | 5 + 4 + 1              | 5 + 5 + 2 |

### 实例78

#### 肽变体

[0413] 该实例说明了与亲本肽序列相比具有增加的稳定性,降低的免疫原性区,以及用于分光光度报告的酪氨酸取代的变体肽序列的设计。基于来自实例76的多重序列比对的信息和来自实例77的免疫原性测试,鉴定了亲本肽序列 (SEQ ID NO:108) 的潜在突变,所述突变可导致具有增加的稳定性,降低的免疫原性或在270–280nm处增加的吸光度 (如用于分光光度报告的至酪氨酸或色氨酸残基的取代) 的肽。

[0414] 在SEQ ID NO:108中,残基N7具有脱酰胺的风险。基于SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:340、SEQ ID NO:398、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:486、以及SEQ ID NO:543–SEQ ID NO:549的多重序列比对,最佳降低这种风险的候选残基突变是N7S和N7G。测定N7S更有可能产生具有所希望特性 (如折叠和稳定性) 的肽,如通过比对中的匹配和具有高稳定性的肽 (SEQ ID NO:474) 中的保守存在所示。

[0415] 残基D18具有切割的风险。基于多重序列比对,最佳减少在D18处切割的候选残基突变是D18E和D18Q。基于保留电荷,D18E是优先选择。

[0416] 残基M25具有氧化的风险。基于多重序列比对,最佳减少氧化的候选残基突变是M25T和M25A。基于在每个突变情况下的肽的免疫原性评分,测定M25T是更佳的突变,因为与SEQ ID NO:108以及具有M25A的变体 (其并未消除SEQ ID NO:108的亲本肽的预测的免疫原性) 相比,它消除了免疫原性的重要来源。

[0417] 残基N32具有脱酰胺的风险,这至少部分是由于邻近残基S33导致的。然而,在实例76的比对中,N32在结合Kv1.3的酪氨酸密集肽中是保守的,并且涉及受体结合 (Peigneur, S., Biochemistry [生物化学], 55 (32):2927–35 (2016))。对于某些应用来说,肽被设计为维持这种结合相互作用,并且对于其他应用来说,肽被设计为去除这种结合相互作用。为了维持官能度,基于多重序列比对的一个候选残基突变是S33R,其将影响脱酰胺。然而,它导致预测的免疫原性评分增加。另一个候选残基突变是S33G,但这可能导致更高的脱酰胺速率。如果N32发生突变,那么基于多重序列比对组合免疫原性评分的最佳候选残基突变是N32Q,尽管它具有免疫原性的轻微增加。其他选项是N32A、N32S、或N32T。可替代地,为了去除官能度,基于多重序列比对的候选突变是N32A和N32L,它们是优先选择。

[0418] 对于用于分光光度报告的至酪氨酸的取代来说,最佳候选位置是T38Y(其在多重序列比对中具有最强的优先级,并且被发现于若干种稳定的肽(例如SEQ ID NO:474、SEQ ID NO:544、和SEQ ID NO:545)中),L17Y和H36Y。然而,相对于DR等位基因,T38Y可能轻微增加免疫原性。用于分光光度吸光度的另一个选择是在位置17处用Trp取代Leu。

[0419] 基于上述分析,汇编了以下SEQ ID NO:108的潜在突变的简短列表:N7S;D18E;M25T;N32Q、N32A、N32S、N32T、N32L、S33G、和S33R(变体既保留功能又去除结合离子通道的功能);以及L17Y、H36Y、和T38Y。

表8提供了使用这些突变的多种组合的一些示例性序列。

表8-SEQ ID NO:108的示例性序列变体

| SEQ ID NO: | 突变                 |
|------------|--------------------|
| 108        | 亲本                 |
| 550        | N5S、D16E、M23T、S31G |
| 551        | N5S、D16E、M23T、N30Q |
| 552        | N5S、D16E、M23T、S31R |
| 553        | D16E、M23T          |

| SEQ ID NO: | 突变                      |
|------------|-------------------------|
| 554        | D16E、M23T、N30Q          |
| 555        | D16E、M23T、N30Q、T36Y     |
| 556        | L15Y、D16E、M23T、N30Q     |
| 557        | D16E、M23T、N30Q、H34Y     |
| 558        | N5S、D16E、M23T、N30Q、T36Y |
| 559        | N5S、L15Y、D16E、M23T、N30Q |
| 560        | N5S、D16E、M23T、N30Q、H34Y |
| 561        | D16E、M23T、N32A、T36Y     |
| 562        | D16E、M23T、N32S、T36Y     |
| 563        | D16E、M23T、N32T、T36Y     |
| 564        | D16E、M23T、T36Y          |

#### 实例79

##### 肽-布地奈德缀合物

[0420] 该实例描述了SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中任一个的肽缀合至布地奈德。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,或者通过实例25-28中描述的任何方法,易于将布地奈德缀合至本文披露的任何肽。

[0421] 将肽-布地奈德缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-布地奈德缀合物并且其归巢后,所述软骨和/或肾组织中的炎症得到缓解。

#### 实例80

##### 肽-地塞米松缀合物

[0422] 该实例描述了SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564

中任一个的肽缀合至地塞米松。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,或者通过实例25-28中描述的任何方法,易于将地塞米松缀合至本文披露的任何肽。

[0423] 将肽-地塞米松缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-地塞米松缀合物并且其归巢后,所述软骨和/或肾组织中的炎症得到缓解。

#### 实例81

##### 肽-曲安奈德缩丙酮缀合物

[0424] 该实例描述了SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中任一个的肽缀合至曲安奈德缩丙酮。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,或者通过实例25-28中描述的任何方法,易于将曲安奈德缩丙酮缀合至本文披露的任何肽。

[0425] 将肽-曲安奈德缩丙酮缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-曲安奈德缩丙酮缀合物并且其归巢后,所述软骨和/或肾组织中的炎症得到缓解。

#### 实例82

##### 肽-去环索奈德缩丙酮缀合物

[0426] 该实例描述了SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:550-SEQ ID NO:564中任一个的肽缀合至去环索奈德缩丙酮。经由标准化学,例如但不限于Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术](爱思唯尔出版公司,第3版,2013)中描述的那些,或者通过实例25-28中描述的任何方法,易于将去环索奈德缩丙酮缀合至本文披露的任何肽。

[0427] 将肽-去环索奈德缩丙酮缀合物给予至有需要的受试者,并且所述缀合物归巢、靶向、导向、保留、积聚、迁移、和/或结合到软骨和/或肾。所述受试者是人或动物,并且在软骨或肾组织中具有炎症。给予肽-去环索奈德缩丙酮缀合物并且其归巢后,所述软骨和/或肾组织中的炎症得到缓解。

#### 实例83

##### 肽合成的方法

[0428] 该实例描述了SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、和SEQ ID NO:187的合成。

[0429] 使用固相肽合成(SPPS)产生SEQ ID NO:108的肽。从固相释放肽后,在溶液中通过氧化进行折叠前纯化肽。通过反相色谱法进一步纯化折叠的肽,并冻干为TFA盐。最终的SEQ ID NO:108肽产物具有96.1%的纯度和4,301.7Da的质量,这证实了其作为SEQ ID NO:108的肽的身份。

[0430] 使用固相肽合成(SPPS)产生SEQ ID NO:106的肽。从固相释放肽后,通过在溶液中氧化来折叠肽。通过反相色谱法纯化折叠的肽,并冻干为TFA盐。最终的SEQ ID NO:106具有95.6%的纯度和4,503.0Da的质量,这证实了其作为SEQ ID NO:106的肽的身份。

[0431] 使用固相肽合成 (SPPS) 产生 SEQ ID NO:187 的肽。从固相释放肽后,通过在溶液中氧化来折叠肽。通过反相色谱法纯化折叠的肽,并冻干为 TFA 盐。最终的 SEQ ID NO:187 肽产物具有 95.5% 的纯度和 4,154.0Da 的质量,这证实了其作为 SEQ ID NO:187 的肽的身份。

#### 实例 84

##### 软骨归巢肽的全身放射自显影

[0432] 该实例说明了在给予放射标记的肽后 5 分钟至 48 小时,肽归巢至软骨小鼠。在检查的每个时间点,在所有类型的软骨中发现了来自放射标记的肽的信号。如实例 2 中所述,通过在 N-末端甲基化赖氨酸来对每种肽进行放射标记。这样,所述肽可含有甲基赖氨酸或二甲基赖氨酸和甲基化的或二甲基化的氨基末端。经由尾静脉注射,在重 20g-25g 的雌性哈伦无胸腺裸鼠中给予 100nmol 剂量的放射标记的肽。一式两份地进行该实验 (n=2 只动物/组)。在使动物安乐死并切片之前,允许每种放射标记的肽在动物内自由循环所述的时间段。

[0433] 如下进行全身放射自显影 (WBA) 矢状切片。在给药期结束时,将小鼠在己烷/干冰浴中冷冻,然后包埋在冷冻的羧甲基纤维素块中。制备全动物矢状薄片,使得薄的冷冻切片可用于成像。在成像前,允许切片在冷冻箱中干燥。对于放射自显影成像,将带上安装的薄片冷冻干燥,并将放射活性样品暴露于磷光成像板。使这些板显影,并将来自每个器官的信号 (光密度测定法) 归一化为在每只动物的心脏血液中发现的信号。组织中比预期来自血液的信号更暗的该组织中的信号表明在区域、组织、结构或细胞中的积聚。

[0434] 图 14 说明了给予 100nmol 放射标记的 SEQ ID NO:108 的肽后 3 小时,来自小鼠的冷冻切片的放射自显影图像。图 14A 说明了给予 100nmol 放射标记的 SEQ ID NO:108 的肽后 3 小时,小鼠的冷冻切片中的  $^{14}\text{C}$  信号。所述  $^{14}\text{C}$  信号鉴定小鼠软骨中的放射标记的肽分布。图 14B 说明了给予 100nmol 放射标记的 SEQ ID NO:108 的肽后 3 小时,小鼠的不同冷冻切片中的  $^{14}\text{C}$  信号。所述  $^{14}\text{C}$  信号鉴定小鼠软骨中的放射标记的肽分布。

[0435] 表 9 显示了椎间盘 (IVD) 和膝关节中放射标记的 SEQ ID NO:27 和 SEQ ID NO:108 的肽的信号 (作为血液的百分比)。因为肽可以在五分钟内到达关节,所以来自肽或缀合的活性剂的治疗效果可以快速开始。由于在 48 小时检测到的药剂的持续存在和/或由于持久的药效学效应,治疗效果可以是持久的。

表 9-IVD 和膝关节中放射标记的 SEQ ID NO:27 和 SEQ ID NO:108 的肽的信号 (作为血液的百分比)

| 小时   | SEQ ID NO:27 IVD | SEQ ID NO:108 IVD | SEQ ID NO:108 膝 |
|------|------------------|-------------------|-----------------|
| 0.08 |                  | 164               | 404             |
| 0.5  |                  | 369               | 510             |
| 1    |                  | 961               | 1114            |
| 3    | 1779             | 3213              | 4059            |
| 8    |                  | 3777              | 4990            |
| 24   | 833              | 5391              | 2137            |
| 48   |                  | 3320              | 843             |

[0436] 图 15 说明了给予 100nmol 放射标记的 SEQ ID NO:106 的肽后 3 小时,来自小鼠的冷冻切片的放射自显影图像。图 15A 说明了给予 100nmol 放射标记的 SEQ ID NO:106 的肽后 3 小



时,小鼠的冷冻切片中的 $^{14}\text{C}$ 信号。所述 $^{14}\text{C}$ 信号鉴定小鼠软骨中的放射标记的肽分布。图15B说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:106的肽后3小时,不同小鼠的冷冻切片中的 $^{14}\text{C}$ 信号。所述 $^{14}\text{C}$ 信号鉴定小鼠软骨中的放射标记的肽分布。

[0437] 图16说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:187的肽后3小时,来自小鼠的冷冻切片的放射自显影图像。图16A说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:187的肽后3小时,小鼠的冷冻切片中的 $^{14}\text{C}$ 信号。所述 $^{14}\text{C}$ 信号鉴定小鼠软骨中的放射标记的肽分布。图16B说明了给予100nmol放射标记的SEQ ID NO:187的肽后3小时,不同小鼠的冷冻切片中的 $^{14}\text{C}$ 信号。所述 $^{14}\text{C}$ 信号鉴定小鼠软骨中的放射标记的肽分布。

[0438] 该数据说明了SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:187的肽归巢并积聚在动物软骨中。SEQ ID NO:108的肽是SEQ ID NO:27的肽的K至R变体。这些数据 displays 软骨归巢肽的K至R变体保留了它们的软骨归巢特性。

[0439] SEQ ID NO:567 (GSGVPINVRSGSRDPSRRAGMRFGRSINSRSHSTP) 是SEQ ID NO:108的线性化版本,其中通过将形成肽的二硫键的半胱氨酸残基突变为丝氨酸残基,但保留该序列的其余部分而去除肽的打结支架。表10显示了来自椎间盘 (IVD) 中线性化的放射标记的SEQ ID NO:567肽的信号定量(作为血液中信号的百分比)。

表10-IVD中放射标记的SEQ ID NO:567的肽的信号(作为血液的百分比)

|     | 3hr结扎肾 | 3hr完整肾 | 24hr完整肾 |
|-----|--------|--------|---------|
| IVD | 117    | 177    | 104     |

[0440] SEQ ID NO:567的肽 (SEQ ID NO:108的肽的线性化版本) 以远远小于折叠打结的肽 (SEQ ID NO:108) 的程度归巢至软骨。与SEQ ID NO:567的线性化肽相比 (表10), SEQ ID NO:108的折叠打结的肽的信号在3小时处高约20倍,并且在24小时处高约50倍 (表9)。这些结果表明,除了一级序列或肽电荷的变化之外,归巢至软骨也可以与构象或三级结构的变化有关。即,在一些情况下,与具有相同一级序列 (突变的半胱氨酸残基除外) 的非折叠的线性化肽相比,折叠的胱氨酸密集肽可以是示例性的软骨归巢肽。

#### 实例85

##### 软骨归巢肽的荧光

[0441] 该实例说明了在给予肽荧光团缀合物后,肽归巢至小鼠软骨。将SEQ ID NO:108的肽化学缀合至菁5.5的一个分子,然后使用实例13的方法成像。

[0442] 图10显示在给予后24小时,给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽的小鼠的白光图像和相应的全身荧光图像。图10A说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽后24小时,小鼠的冷冻切片的图像。图10B说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽后24小时,对应于图10A中示出的切片,小鼠中的荧光信号。图10C说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽后24小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图10D说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽后24小时,对应于图10C中示出的切片,小鼠中的荧光信号。图10E说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽后24小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图10F说明了给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108的肽后24小时,对应于图10E中示出的切片,小鼠中的荧光信号。

[0443] 图13显示给予10nmol缀合至Cy5.5荧光团 (SEQ ID NO:108A) 的SEQ ID NO:108肽后,来自第一小鼠的分离的后肢和来自第二小鼠的分离的后肢的IVIS荧光成像。图13A显示在肽给予后3小时来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13B显示在肽给予后3小时来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13C显示在肽给予后24小时来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13D显示在肽给予后24小时来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13E显示在肽给予后48小时来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13F显示在肽给予后48小时来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13G显示在肽给予后72小时来自移除了皮肤的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。图13H显示在肽给予后72小时来自移除了肌肉的第一小鼠和第二小鼠的右后肢。在测试的所有时间点,在分离的右后肢的膝关节中观察到肽荧光。

实例86

多种条件下的肽抗性

[0444] 该实例说明了在多种应激条件(如高温、低pH、还原剂、和蛋白酶)下的肽稳定性。为了测定对高温的抗性,将胱氨酸密集肽(CDP)在0.5mM PBS中在75℃或100℃下孵育1h并沉淀,并且用反相色谱(RPC)分析上清液。为了测定对蛋白水解消化的抗性,将CDP与50U的猪胃蛋白酶(在pH1.0的模拟胃液中)或50U的猪胰蛋白酶(在PBS中)混合,在37℃下孵育30分钟并用RPC分析。比较氧化和还原形式(通过添加10mM DTT制备)。使用圆二色光谱法在具有1.0-mm路径长度的池中用Jasco J-720W分光偏振计测量肽的二级结构,并将CDP稀释到20mM磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中,浓度为15-25μM。预期这些条件会使常规的球状蛋白质和许多肽变性或降解。在表11中,“高”抗性表明在给定的实验条件下大量肽保持或保留为未经修饰,并且“低”抗性表明在给定的实验条件下少量肽保持或保留为未经修饰。显著地,该实例中描述的实验条件是比许多标准的体内或生理条件、体外条件、制造期间的条件、和处理条件更极端的应激条件。这样,甚至“低”抗性可以表明对这些应激条件的有意义的抗性,这些应激条件可适用于本文所述的许多用途。来自这些研究的数据在表11中示出。测试的肽(SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:317、和SEQ ID NO:482)显示出对一种或多种测试条件的高抗性。

表11-SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:315、和SEQ ID NO:482对多种条件的抗性

| SEQ ID NO: | 对还原的抗性 | 对 75°C 的抗性 | 对 100°C 的抗性 | 对胃蛋白酶的抗性 | 对胰蛋白酶的抗性 |
|------------|--------|------------|-------------|----------|----------|
| 27         | 高      | 高          | 高           | 高        | 高        |
| 25         | 低      | 高          | 低           | 高        | 低        |
| 192        | 低      | 高          | 低           | 高        | 低        |

[0445] 虽然本文已经示例或示出并描述了本披露的某些实施例,但是对于本领域技术人员将显而易见的是此类实施例仅通过实例提供。并不旨在将本披露限制为说明书中提供的具体实例。虽然参考前述说明书已经描述了本披露,但是本文的实施例的描述和说明并不意味着以限制性含义来解释。在不脱离本披露内容的情况下,本领域技术人员现在将清楚许多变型、改变和替代。此外,应当理解,本披露的所有实施例不限于本文所述的取决于多种条件和变量的具体描述、配置或相对比例。应当理解,本文所述的本披露的实施例的多种替代方案可以用于实践本披露。因此,预期本披露还应涵盖任何此类替代方案、修改、变型

或等同物。所附权利要求旨在限定本披露内容的范围,并且由此覆盖这些权利要求及其等同物的范围内的方法和结构。

## 序列表

<110> 光明之火生物科学公司 (BLAZE BIOSCIENCE, INC.)

<120> 软骨归巢肽缀合物及其使用方法

<130> 45639-711.601

<140>

<141>

<150> 62/472,485

<151> 2017-03-16

<160> 570

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (8)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (11) .. (11)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (24)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (39) .. (42)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 1

Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys

1 5 10 15

Xaa Asp Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa

20 25 30

Asn Lys Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 2

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> P或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (7)

<223> P或N

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (8) .. (8)

<223> V或I

<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> S, T, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> Y或L  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> Q, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (23) .. (23)  
<223> A, K或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> T或A  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> C或M  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (28) .. (28)  
<223> F或N  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (32) .. (32)  
<223> M或I  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (39) .. (39)  
<223> Y或T  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (40) .. (40)

<223> G或P

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (41) .. (42)

<223> 可能或可能不呈现

<400> 2

Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys

1 5 10 15

Xaa Asp Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa

20 25 30

Asn Lys Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Cys Gly

35 40

<210> 3

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (6)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (8) .. (8)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (10) .. (10)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (22)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (28)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (32)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 3

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr

1 5 10 15

Xaa Pro Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa

20 25 30

Lys Xaa Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly

35 40

<210> 4

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (3) .. (4)

<223> 可能或可能不呈现

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> E, G或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (6) .. (6)

<223> V, S或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (8) .. (8)



<223> R或S  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (10) .. (10)  
<223> S或T  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> G或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (21) .. (21)  
<223> Q或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> Q或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> T或P  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (27) .. (27)  
<223> N或Q  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (28) .. (28)  
<223> S或A  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (31) .. (31)  
<223> M或L  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (32) .. (32)  
<223> N或Q  
<220>  
<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> V或S

<400> 4

Gly Ser Gly Ser Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr

1 5 10 15

Xaa Pro Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa

20 25 30

Lys Xaa Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly

35 40

<210> 5

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (5)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (7)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (11) .. (11)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (13) .. (14)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (17)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

$\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (24) \dots (24)$$

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (33) \dots (33)$$

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle \quad (35) \dots (35)$ 

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (38) \quad , \quad (38)$$

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle \quad (42) \dots (42)$ 

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

&lt;400&gt; 5

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa

1                      5                      10                      15

Xaa Cys Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys

20                      25                      30

Xaa Asn Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

35 40

 $\langle 210 \rangle$  6

⟨211⟩ 42

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列的描述:合成多肽

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 尚未归类的特征

<222> (3) .. (3)  
<223> 可能或可能不呈现  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (4) .. (4)  
<223> G, S或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> G, S或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> P或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> N或P  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> K或S  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (13) .. (13)  
<223> R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (14)  
<223> G或H  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (16) .. (16)  
<223> R或G  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> D或Q  
<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> D或K

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> K或D

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (33) .. (33)

<223> I或M

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> S或G

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (38) .. (38)

<223> H或D

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (42) .. (42)

<223> 可能或可能不呈现

<400> 6

Gly Ser Gly Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa

1 5 10 15

Xaa Cys Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys

20 25 30

Xaa Asn Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Lys

35 40

<210> 7

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (37) .. (37)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 7

Gly Ser Xaa Val Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Pro

1

5

10

15

Cys Lys Arg Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Xaa

|                     | 20 | 25 | 30 |
|---------------------|----|----|----|
| Cys Lys Cys Tyr Xaa |    |    |    |
| 35                  |    |    |    |
| <210> 8             |    |    |    |
| <211> 34            |    |    |    |
| <212> PRT           |    |    |    |
| <213> 人工序列          |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽  |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (3) .. (3)    |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (7) .. (7)    |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (13) .. (13)  |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (15) .. (15)  |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (18) .. (18)  |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (20) .. (20)  |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |
| <222> (29) .. (29)  |    |    |    |
| <223> 任何氨基酸         |    |    |    |
| <220>               |    |    |    |
| <221> 经修饰的残基        |    |    |    |

$\langle 222 \rangle \quad (34) \dots (34)$



<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (41) .. (43)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 9

Gly Ser Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys

1 5 10 15

Xaa Xaa Pro Cys Lys Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile

20 25 30

Asn Lys Lys Xaa Cys Lys Cys Tyr Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 10

<211> 47

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (5)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (12)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (25) .. (25)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (37)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (42) .. (47)

<223> 任何氨基酸

<400> 10

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Cys Arg Pro

1 5 10 15

Gly Xaa Lys Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Lys Arg Cys Ser Arg Arg Phe

20 25 30

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Lys Cys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

<210> 11

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (8)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (24)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (28) .. (28)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (32) .. (32)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (39) .. (42)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<400> 11  
Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys  
1 5 10 15  
Xaa Asp Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa  
20 25 30  
Asn Arg Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa  
35 40  
<210> 12  
<211> 42  
<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> P或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> P或N  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (8) .. (8)  
<223> V或I  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> S, T, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> Y或L  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> Q, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (23) .. (23)  
<223> A, K或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> T或A  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> C或M

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> F或N

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> M或I

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (39) .. (39)

<223> Y或T

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (40) .. (40)

<223> G或P

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (41) .. (42)

<223> 可能或可能不呈现

<400> 12

Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys

1 5 10 15

Xaa Asp Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa

20 25 30

Asn Arg Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Cys Gly

35 40

<210> 13

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (6)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (8) .. (8)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (10) .. (10)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (22)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (28)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (32)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 13

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr

1 5 10 15

Xaa Pro Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa

20 25 30

Arg Xaa Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly

35 40

<210> 14

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>  
<221> 尚未归类的特征  
<222> (3) .. (4)  
<223> 可能或可能不呈现  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> E, G或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (6) .. (6)  
<223> V, S或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (8) .. (8)  
<223> R或S  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (10) .. (10)  
<223> S或T  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> G或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (21) .. (21)  
<223> Q或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> Q, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> T或P  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (27) .. (27)

<223> N或Q

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> S或A

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (31)

<223> M或L

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> N或Q

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> V或S

<400> 14

Gly Ser Gly Ser Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr

1 5 10 15

Xaa Pro Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa

20 25 30

Arg Xaa Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly

35 40

<210> 15

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (5)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (7)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>



<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (13) .. (14)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (16) .. (17)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (20)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (33) .. (33)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (35) .. (35)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (38) .. (38)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (42) .. (42)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 15

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa

1 5 10 15

Xaa Cys Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys

20 25 30

Xaa Asn Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

35 40

<210> 16

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (3) .. (3)

<223> 可能或可能不呈现

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (4) .. (4)

<223> G, S或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> G, S或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (7)

<223> P或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> N或P

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (11) .. (11)

<223> R, K或S

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (13) .. (13)  
<223> R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (14)  
<223> G或H  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (16) .. (16)  
<223> R或G  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (17)  
<223> D或Q  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (20)  
<223> D, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> K, R或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (33) .. (33)  
<223> I或M  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (35) .. (35)  
<223> S或G  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (38) .. (38)  
<223> H或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (42) .. (42)  
<223> K, R或无  
<400> 16

Gly Ser Gly Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa  
1                      5                      10                      15  
Xaa Cys Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys  
                    20                      25                      30  
Xaa Asn Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa  
                    35                      40

<210> 17

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

〈223〉 任何氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle \quad (32) \dots (32)$ 

〈223〉 任何氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (37) \dots (37)$$

〈223〉 任何氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

〈223〉 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

&lt;400&gt; 17

Gly Ser Xaa Val Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Pro

1                      5                      10                      15

Cys Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Xaa

20                      25                      30

Cys Arg Cys Tyr Xaa

35

⟨210⟩ 18

34

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列的描述:合成多肽

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (3) \dots (3)$$

〈223〉 任何氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (7) \dots (7)$$

〈223〉 任何氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (13) \dots (13)$$

〈223〉 任何氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

## 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (15) \dots (15)$$

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (29) .. (29)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 18

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Xaa | Gly | Cys | Val | Xaa | Arg | Cys | Arg | Pro | Gly | Xaa | Arg | Xaa | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Xaa | Pro | Xaa | Arg | Arg | Cys | Ser | Arg | Arg | Phe | Gly | Xaa | Arg | Arg | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Arg Xaa

<210> 19

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (7)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (17) .. (18)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (23) .. (24)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (28) .. (28)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (36) .. (36)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (41) .. (43)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<400> 19

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Xaa | Val | Xaa | Xaa | Xaa | Val | Arg | Cys | Xaa | Gly | Ser | Arg | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Xaa | Xaa | Pro | Cys | Arg | Arg | Xaa | Xaa | Gly | Xaa | Arg | Xaa | Gly | Arg | Cys | Ile |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Arg | Arg | Xaa | Cys | Arg | Cys | Tyr | Xaa | Xaa | Xaa |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 20  
<211> 47  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述:合成多肽  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (3) .. (5)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (9) .. (12)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (25) .. (25)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (34) .. (37)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (42) .. (47)  
 <223> 任何氨基酸类似物或无  
 <400> 20

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Xaa | Xaa | Xaa | Gly | Cys | Val | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Arg | Cys | Arg | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Gly | Xaa | Arg | Xaa | Cys | Cys | Xaa | Pro | Xaa | Arg | Arg | Cys | Ser | Arg | Arg | Phe |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |



Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Cys Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
35 40 45

<210> 21  
<211> 42  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (14)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (28) .. (28)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (37) .. (37)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (39) .. (39)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (41) .. (42)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<400> 21  
Gly Ser Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Xaa Gln Cys  
1 5 10 15  
Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Met  
20 25 30  
Asn Gly Lys Cys Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa  
35 40  
<210> 22  
<211> 42  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>

<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (14)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (28) .. (28)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (37) .. (37)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

$\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (39) \dots (39)$$

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle$  (41) . . (42)

〈223〉 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

&lt;400&gt; 22

Gly Ser Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Xaa Gln Cys

1                      5                      10                      15

Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Met

20                      25                      30

Asn Gly Arg Cys Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa

35 40

210 23

⟨211⟩ 39

⟨212⟩ PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列的描述:合成多肽

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle \quad (7) \dots (7)$ 

〈223〉 N, S或G

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (17) \dots (17)$$

〈223〉 L或Y

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (18) \dots (18)$$

〈223〉 D或E

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (25) \dots (25)$$

〈223〉 M或T

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈221〉 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> N, Q, A, S, T或L

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (33) .. (33)

<223> S, G或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> H或Y

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (38) .. (38)

<223> T或Y

<400> 23

Gly Ser Gly Val Pro Ile Xaa Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys

1                      5                      10                      15

Xaa Xaa Pro Cys Arg Arg Ala Gly Xaa Arg Phe Gly Arg Cys Ile Xaa

20                      25                      30

Xaa Arg Cys Xaa Cys Xaa Pro

35

<210> 24

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 24

Gly Ser Gly Ile Val Cys Lys Val Cys Lys Ile Ile Cys Gly Met Gln

1                      5                      10                      15

Gly Lys Lys Val Asn Ile Cys Lys Ala Pro Ile Lys Cys Lys Cys Lys

20                      25                      30

Lys Gly

<210> 25

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 25

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ser | Glu | Lys | Asp | Cys | Ile | Lys | His | Leu | Gln | Arg | Cys | Arg | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Asn | Lys | Asp | Cys | Cys | Ser | Lys | Lys | Cys | Ser | Arg | Arg | Gly | Thr | Asn | Pro |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Glu | Lys | Arg | Cys | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 26

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 26

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Arg | Ile | Pro | Val | Ser | Cys | Lys | His | Ser | Gly | Gln | Cys | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Asp | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 27

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 27

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Asp | Pro | Cys | Lys | Lys | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Ser Lys Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 28

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 28

Gly Ser Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Lys Asp Cys Lys Arg

1 5 10 15

Arg Gly Tyr Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Asn Ala Cys Lys Cys Tyr

20 25 30

Pro Tyr Gly

35

<210> 29

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 29

Gly Ser Ile Ser Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys

1 5 10 15

Arg Lys Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys

20 25 30

Cys Tyr Gly Cys Gly

35

<210> 30

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 30

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Val | Gln | Thr | Asn | Val | Lys | Cys | Gln | Gly | Gly | Ser | Cys | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ser | Val | Cys | Arg | Arg | Glu | Ile | Gly | Val | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Lys | Cys | Val | Cys | Tyr | Arg | Asn |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 31

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Glu | Val | Ile | Arg | Cys | Ser | Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Lys | Gln | Gln | Thr | Gly | Cys | Thr | Asn | Ser | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Val |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Lys | Cys | Tyr | Gly | Cys | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 32

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 32

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ala | Cys | Lys | Gly | Val | Phe | Asp | Ala | Cys | Thr | Pro | Gly | Lys | Asn |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Glu | Cys | Cys | Pro | Asn | Arg | Val | Cys | Ser | Asp | Lys | His | Lys | Trp | Cys | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Trp | Lys | Leu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 33



<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 33

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Ile | Tyr | Thr | Ser | Lys | Glu | Cys | Asn | Gly | Ser | Ser | Glu | Cys |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Tyr | Ser | His | Cys | Glu | Gly | Ile | Thr | Gly | Lys | Arg | Ser | Gly | Lys | Cys | Ile |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Lys | Lys | Cys | Tyr | Cys | Tyr | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 34

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 34

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Cys | Leu | Glu | Phe | Trp | Trp | Lys | Cys | Asn | Pro | Asn | Asp | Asp |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Cys | Cys | Arg | Pro | Lys | Leu | Lys | Cys | Ser | Lys | Leu | Phe | Lys | Leu | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Phe | Ser | Phe | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 35

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 35

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asp | Cys | Val | Arg | Phe | Trp | Gly | Lys | Cys | Ser | Gln | Thr | Ser | Asp |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Cys | Pro | His | Leu | Ala | Cys | Lys | Ser | Lys | Trp | Pro | Arg | Asn | Ile | Cys |

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
| Val Trp Asp Gly Ser Val Gly                                     |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 36                                                        |    |    |    |
| <211> 35                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书                                  |    |    |    |
| <400> 36                                                        |    |    |    |
| Gly Ser Gly Cys Phe Gly Tyr Lys Cys Asp Tyr Tyr Lys Gly Cys Cys |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Ser Gly Tyr Val Cys Ser Pro Thr Trp Lys Trp Cys Val Arg Pro Gly |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Pro Gly Arg                                                     |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 37                                                        |    |    |    |
| <211> 62                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 37                                                        |    |    |    |
| Gly Ser Met Asn Ala Lys Phe Ile Leu Leu Leu Val Leu Thr Thr Met |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Met Leu Leu Pro Asp Thr Lys Gly Ala Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Ser Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn |    |    |    |
| 35 40 45                                                        |    |    |    |
| Ser Lys Cys Met Asn Lys Val Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly         |    |    |    |
| 50 55 60                                                        |    |    |    |
| <210> 38                                                        |    |    |    |
| <211> 63                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |

<400> 38

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Ala | Lys | Leu | Ile | Tyr | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Met | Thr | Leu | Met | Phe | Asp | Thr | Ala | Gln | Ala | Val | Asp | Ile | Met | Cys | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Pro | Lys | Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro | Cys | Lys | Lys | Glu | Thr | Gly | Cys | Pro |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Asn | Ala | Lys | Cys | Met | Asn | Arg | Arg | Cys | Lys | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val |     |
|     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 39

<211> 64

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 39

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Ala | Lys | Leu | Ile | Tyr | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Met | Met | Leu | Thr | Phe | Asp | Thr | Thr | Gln | Ala | Gly | Asp | Ile | Lys | Cys | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Thr | Arg | Gln | Cys | Trp | Gly | Pro | Cys | Lys | Lys | Gln | Thr | Thr | Cys | Thr |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Asn | Ser | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Lys | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val | Gly |
|     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 40

<211> 63

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 40

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Thr | Lys | Phe | Ile | Phe | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Asn |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Met | Met | Leu | Phe | Asp | Thr | Lys | Pro | Val | Glu | Gly | Ile | Ser | Cys | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Tyr | Asp | Pro | Cys | Lys | Arg | Lys | Thr | Gly | Cys | Pro |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Asn | Ala | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Ser | Cys | Lys | Cys | Tyr | Gly | Cys | Gly |     |
|     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 41

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 41

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Ser | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Lys | Lys | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 42

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 42

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Thr | Gly | Ser | Pro | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 43

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 43

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Ile | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Lys | Ile | Ser | Arg | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Lys | Lys | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 44

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 44

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Gln | Pro | Cys | Arg | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Gln |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 45

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 45

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Glu | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Thr | Gly | Ser | His | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 46

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 46

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Glu | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Ser | Gly | Ser | Pro | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 47

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 47

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Thr | Asp | Val | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Gln | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 48

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 48

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Ser | Cys | Thr | Gly | Ser | Pro | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 49

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 49

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Pro | Cys | Thr | Gly | Ser | Pro | Gln | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 50

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 50

```
Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu
1           5           10           15
Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly
          20           25           30
Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys
          35
```

<210> 51

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 51

```
Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu
1           5           10           15
Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly
          20           25           30
Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys
          35
```

<210> 52

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 52

```
Gly Ser Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Ile
1           5           10           15
Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg
          20           25           30
Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys
          35
```

<210> 53

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 53

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Arg | Lys | Gly | Cys | Phe | Lys | Glu | Gly | His | Ser | Cys | Pro | Lys | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ala | Pro | Cys | Cys | Arg | Pro | Leu | Val | Cys | Lys | Gly | Pro | Ser | Pro | Asn | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Lys | Cys | Thr | Arg | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 54

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 54

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ser | Phe | Cys | Ile | Pro | Phe | Lys | Pro | Cys | Lys | Ser | Asp | Glu | Asn |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Cys | Lys | Lys | Phe | Lys | Cys | Lys | Thr | Thr | Gly | Ile | Val | Lys | Leu | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Trp |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 55

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 55

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Leu | Lys | Gly | Cys | Leu | Pro | Arg | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Gly | Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Arg | Cys | Lys | Glu | Leu | Ser | Ile |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Trp | Ala | Ser | Lys | Cys | Leu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 56



<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 56

Gly Ser Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg

1 5 10 15

Lys Cys Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Lys Ile Cys Ser

20 25 30

Cys Lys Pro Lys

35

<210> 57

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 57

Gly Ser Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Pro Gly

1 5 10 15

Gly Cys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr

20 25 30

<210> 58

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 58

Gly Ser Gly Cys Met Lys Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Lys

1 5 10 15

Val Ser Gln Asp Tyr Cys Leu Lys His Cys Lys Cys Ile Pro Arg

20 25 30

<210> 59

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 59

Gly Ser Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Lys Cys Asn Pro Ser Asn Asp  
1                      5                      10                      15  
Lys Cys Cys Lys Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Lys His Lys Trp  
                    20                      25                      30  
Cys Lys Tyr Gly  
                    35

<210> 60

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 60

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1                      5                      10                      15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile  
                    20                      25                      30  
Arg Asp Ser Arg Cys Leu Gly  
                    35

<210> 61

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 61

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser  
1                      5                      10                      15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile  
                    20                      25                      30  
Trp Ala Ser Lys Cys Leu  
                    35

<210> 62

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 62

Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile  
1                      5                      10                      15  
Lys Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys  
                    20                      25                      30  
Phe Cys Lys  
                    35

<210> 63

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 63

Gly Ser Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asn His Pro  
1                      5                      10                      15  
Arg Thr Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Lys Arg Ala Cys Ile Cys  
                    20                      25                      30  
Ser Gly Ser Asn Cys Lys Cys Lys Lys Ser  
                    35                      40

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 64

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1                      5                      10                      15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile  
                    20                      25                      30  
Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly  
                    35

<210> 65

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 65

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1                    5                    10                    15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile  
                  20                    25                    30  
Tyr Asp Ser Arg Cys Leu Gly  
                  35

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 66

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1                    5                    10                    15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile  
                  20                    25                    30  
Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly  
                  35

<210> 67

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 67

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1                    5                    10                    15  
Thr Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile  
                  20                    25                    30  
Trp Asp Ser Ile Cys Leu Gly  
                  35

<210> 68

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 68

Gly Ser Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Lys Cys  
1                    5                    10                    15  
Cys Asn Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr  
                  20                    25                    30  
Cys Arg Lys Lys  
                  35

<210> 69

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 69

Gly Ser Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Lys Thr Cys Val Arg Gly  
1                    5                    10                    15  
Pro Met Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Lys Cys Thr  
                  20                    25                    30

<210> 70

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 70

Gly Ser Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Lys Leu Arg Lys  
1                    5                    10                    15  
Cys Cys Ala Gly Phe Tyr Cys Lys Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg  
                  20                    25                    30

Asn

<210> 71

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 71

Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Ser Gly Lys

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Cys Ile Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr                             |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 |    |
| <210> 72                                                        |    |    |    |
| <211> 25                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成肽                                               |    |    |    |
| <400> 72                                                        |    |    |    |
| Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Pro Gly Lys |    |    |    |
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Cys Ile Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr                             |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 |    |
| <210> 73                                                        |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 73                                                        |    |    |    |
| Gly Ser Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Lys Cys Gly Arg Asp Lys Pro |    |    |    |
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Pro Cys Cys Lys Lys Leu Glu Cys Ser Lys Thr Trp Arg Trp Cys Val |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
| Trp Asn                                                         |    |    |    |
| <210> 74                                                        |    |    |    |
| <211> 32                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 74                                                        |    |    |    |
| Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Lys |    |    |    |
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Arg Ala Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Lys Leu Trp Cys Arg Lys Ile |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
| <210> 75                                                        |    |    |    |
| <211> 36                                                        |    |    |    |

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 75

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asn | Ala | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Glu | Cys | Leu | Pro | Lys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Glu | Ala | Ile | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 76

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 76

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asn | Val | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Lys | Glu | Cys | Leu | Pro | Ala | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Ala | Ala | Val | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 77

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 77

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asn | Val | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Glu | Cys | Leu | Pro | Lys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Glu | Ala | Ile | Gly | Lys | Ser | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 78

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 78

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asn | Ala | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Glu | Cys | Leu | Pro | Lys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Gln | Ala | Ile | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 79

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 79

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Arg | Gly | Tyr | Cys | Ala | Glu | Lys | Gly | Ile | Lys | Cys | His | Asn | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| His | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Thr | Cys | Lys | Cys | Lys | Gly | Ser | Ser | Cys | Val |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Arg | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 80

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 80

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Glu | Arg | Gly | Cys | Lys | Leu | Thr | Phe | Trp | Lys | Cys | Lys | Asn | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Glu | Cys | Cys | Gly | Trp | Asn | Ala | Cys | Ala | Leu | Gly | Ile | Cys | Met | Pro |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 81

<211> 41

<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 81

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Lys | Lys | Lys | Cys | Ile | Ala | Lys | Asp | Tyr | Gly | Arg | Cys | Lys | Trp |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Gly | Gly | Thr | Pro | Cys | Cys | Arg | Gly | Arg | Gly | Cys | Ile | Cys | Ser | Ile | Met |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Thr | Asn | Cys | Glu | Cys | Lys | Pro | Arg |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 82

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 82

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Cys | Lys | Leu | Thr | Phe | Trp | Lys | Cys | Lys | Asn | Lys | Lys | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Cys | Gly | Trp | Asn | Ala | Cys | Ala | Leu | Gly | Ile | Cys | Met | Pro | Arg |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 83

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 83

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ala | Cys | Lys | Gly | Leu | Phe | Val | Thr | Cys | Thr | Pro | Gly | Lys | Asp |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Glu | Cys | Cys | Pro | Asn | His | Val | Cys | Ser | Ser | Lys | His | Lys | Trp | Cys | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Tyr Lys

<210> 84

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 84

Gly Ser Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Lys

1 5 10 15

Glu Cys Cys Lys Gly Leu Thr Cys Lys Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp

20 25 30

Pro Thr Phe Cys Leu Val

35

<210> 85

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 85

Gly Ser Ala Cys Ala Gly Leu Tyr Lys Lys Cys Gly Lys Gly Val Asn

1 5 10 15

Thr Cys Cys Glu Asn Arg Pro Cys Lys Cys Asp Leu Ala Met Gly Asn

20 25 30

Cys Ile Cys Lys Lys Lys

35

<210> 86

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 86

Gly Ser Phe Thr Cys Ala Ile Ser Cys Asp Ile Lys Val Asn Gly Lys

1 5 10 15

Pro Cys Lys Gly Ser Gly Glu Lys Lys Cys Ser Gly Gly Trp Ser Cys

20 25 30

Lys Phe Asn Val Cys Val Lys Val

35 40

<210> 87

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 87

Gly Ser Gly Phe Cys Ala Gln Lys Gly Ile Lys Cys His Asp Ile His

1 5 10 15

Cys Cys Thr Asn Leu Lys Cys Val Arg Glu Gly Ser Asn Arg Val Cys

20 25 30

Arg Lys Ala

35

<210> 88

<211> 44

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 88

Gly Ser Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys

1 5 10 15

Cys Cys Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser

20 25 30

Cys Gln Ser Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys

35 40

<210> 89

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 89

Gly Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Ile

20 25 30

<210> 90

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 90

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Lys Phe Cys Asn Ala Leu

1                    5                    10                    15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Thr Ile  
                    20                    25                    30  
Trp Asn Thr Lys Cys Leu Glu

35

<210> 91

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 91

Gly Ser Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys  
1                    5                    10                    15  
Lys Ala Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys  
                    20                    25                    30

Lys Cys Tyr Thr

35

<210> 92

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 92

Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile  
1                    5                    10                    15  
Lys Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys  
                    20                    25                    30

Phe Cys Lys

35

<210> 93

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 93

Gly Ser Gly Cys Ile Pro Lys His Lys Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro

1                      5                      10                      15  
Lys Cys Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu  
20                      25                      30

Cys Lys Cys Arg Pro Gly

35

<210> 94

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 94

Gly Ser Asn Tyr Cys Val Ala Lys Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln

1                      5                      10                      15

Cys Cys Ser Gly Lys Pro Cys Ala Cys Val Gly Lys Val Cys Lys Cys

20                      25                      30

Pro Arg Asp

35

<210> 95

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 95

Gly Ser Glu Arg Gly Cys Ser Gly Ala Tyr Lys Arg Cys Ser Ser Ser

1                      5                      10                      15

Gln Arg Cys Cys Glu Gly Arg Pro Cys Val Cys Ser Ala Ile Asn Ser

20                      25                      30

Asn Cys Lys Cys Arg Lys Thr

35

<210> 96

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合多肽

<400> 96

Gly Ser Arg Tyr Cys Pro Arg Asn Pro Glu Ala Cys Tyr Asn Tyr Cys

1                    5                    10                    15  
Leu Arg Thr Gly Arg Pro Gly Gly Tyr Cys Gly Gly Arg Ser Arg Ile  
                  20                    25                    30  
Thr Cys Phe Cys Phe Arg  
                  35

<210> 97

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 97

Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Gly Ile  
1                    5                    10                    15  
Lys Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys  
                  20                    25                    30  
Phe Cys Lys  
                  35

<210> 98

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 98

Gly Ser Arg Arg Gly Cys Phe Lys Glu Gly Lys Trp Cys Pro Lys Ser  
1                    5                    10                    15  
Ala Pro Cys Cys Ala Pro Leu Lys Cys Lys Gly Pro Ser Ile Lys Gln  
                  20                    25                    30  
Gln Lys Cys Val Arg Glu  
                  35

<210> 99

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 99

Gly Ser Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Ala Gly

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Gly Cys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr Gly |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |

Arg

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 31

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 100

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Gly Ser Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Lys Pro Cys Arg Pro Leu |
| 1 5 10 15                                                       |
| Met Arg Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Lys Cys Ala     |
| 20 25 30                                                        |

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 101

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser |
| 1 5 10 15                                                       |
| Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile |
| 20 25 30                                                        |

Trp Ala Asn Lys Cys Leu

35

&lt;210&gt; 102

&lt;211&gt; 44

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 102

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Gly Ser Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys |
| 1 5 10 15                                                       |
| Cys Cys Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser |
| 20 25 30                                                        |

Cys Gln Thr Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys  
35 40

<210> 103

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 103

Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu  
1 5 10 15  
Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Thr Gly Lys Cys Met Asn Gly  
20 25 30  
Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys  
35

<210> 104

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 104

Gly Ser Val Lys Cys Thr Thr Ser Lys Asp Cys Trp Pro Pro Cys Lys  
1 5 10 15  
Lys Val Thr Gly Arg Ala  
20

<210> 105

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 105

Gly Ser Gly Ile Val Cys Arg Val Cys Arg Ile Ile Cys Gly Met Gln  
1 5 10 15  
Gly Arg Arg Val Asn Ile Cys Arg Ala Pro Ile Arg Cys Arg Cys Arg  
20 25 30

Arg Gly

<210> 106



<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 106

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ser | Glu | Arg | Asp | Cys | Ile | Arg | His | Leu | Gln | Arg | Cys | Arg | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Asn | Arg | Asp | Cys | Cys | Ser | Arg | Arg | Cys | Ser | Arg | Arg | Gly | Thr | Asn | Pro |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Glu | Arg | Arg | Cys | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 107

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 107

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Arg | Ile | Pro | Val | Ser | Cys | Arg | His | Ser | Gly | Gln | Cys | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Pro | Cys | Arg | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Met | Asn | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Cys | Asp | Cys | Thr | Pro | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 108

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 108

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Asp | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 109

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 109

Gly Ser Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Arg Asp Cys Arg Arg

1 5 10 15

Arg Gly Tyr Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Asn Ala Cys Arg Cys Tyr

20 25 30

Pro Tyr Gly

35

<210> 110

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 110

Gly Ser Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg

1 5 10 15

Arg Arg Thr Gly Cys Pro Asn Ala Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg

20 25 30

Cys Tyr Gly Cys Gly

35

<210> 111

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 111

Gly Ser Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala

1 5 10 15

Ser Val Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Arg Cys Ile Asn

20 25 30

Gly Arg Cys Val Cys Tyr Arg Asn

35 40

<210> 112

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 112

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Glu | Val | Ile | Arg | Cys | Ser | Gly | Ser | Arg | Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Arg | Gln | Gln | Thr | Gly | Cys | Thr | Asn | Ser | Arg | Cys | Met | Asn | Arg | Val |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 113

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 113

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ala | Cys | Arg | Gly | Val | Phe | Asp | Ala | Cys | Thr | Pro | Gly | Arg | Asn |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Glu | Cys | Cys | Pro | Asn | Arg | Val | Cys | Ser | Asp | Arg | His | Arg | Trp | Cys | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Trp | Arg | Leu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 114

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 114

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Ile | Tyr | Thr | Ser | Arg | Glu | Cys | Asn | Gly | Ser | Ser | Glu | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Tyr | Ser | His | Cys | Glu | Gly | Ile | Thr | Gly | Arg | Arg | Ser | Gly | Arg | Cys | Ile |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Arg | Arg | Cys | Tyr | Cys | Tyr | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 115

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 115

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Cys | Leu | Glu | Phe | Trp | Trp | Arg | Cys | Asn | Pro | Asn | Asp | Asp |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Cys | Cys | Arg | Pro | Arg | Leu | Arg | Cys | Ser | Arg | Leu | Phe | Arg | Leu | Cys |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Phe | Ser | Phe | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 116

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 116

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asp | Cys | Val | Arg | Phe | Trp | Gly | Arg | Cys | Ser | Gln | Thr | Ser | Asp |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Cys | Pro | His | Leu | Ala | Cys | Arg | Ser | Arg | Trp | Pro | Arg | Asn | Ile | Cys |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Val | Trp | Asp | Gly | Ser | Val | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 117

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 117

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Cys | Phe | Gly | Tyr | Arg | Cys | Asp | Tyr | Tyr | Arg | Gly | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Gly | Tyr | Val | Cys | Ser | Pro | Thr | Trp | Arg | Trp | Cys | Val | Arg | Pro | Gly |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Pro | Gly | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 118

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 118

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Ala | Arg | Phe | Ile | Leu | Leu | Leu | Val | Leu | Thr | Thr | Met |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Met | Leu | Leu | Pro | Asp | Thr | Arg | Gly | Ala | Glu | Val | Ile | Arg | Cys | Ser | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro | Cys | Arg | Gln | Gln | Thr | Gly | Cys | Thr | Asn |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Ser | Arg | Cys | Met | Asn | Arg | Val | Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Gly |     |     |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 119

<211> 63

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 119

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Ala | Arg | Leu | Ile | Tyr | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Met | Thr | Leu | Met | Phe | Asp | Thr | Ala | Gln | Ala | Val | Asp | Ile | Met | Cys | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Pro | Arg | Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro | Cys | Arg | Arg | Glu | Thr | Gly | Cys | Pro |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Asn | Ala | Arg | Cys | Met | Asn | Arg | Arg | Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val |     |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 120

<211> 64

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 120

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Ala | Arg | Leu | Ile | Tyr | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Met | Met | Leu | Thr | Phe | Asp | Thr | Thr | Gln | Ala | Gly | Asp | Ile | Arg | Cys | Ser |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     | 20  |     | 25  |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Thr | Arg | Gln | Cys | Trp | Gly | Pro | Cys | Arg | Arg | Gln | Thr | Thr | Cys | Thr |
|     | 35  |     | 40  |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Ser | Arg | Cys | Met | Asn | Gly | Arg | Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val | Gly |
|     | 50  |     | 55  |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 63

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 121

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Met | Asn | Thr | Arg | Phe | Ile | Phe | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Asn |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Met | Met | Leu | Phe | Asp | Thr | Arg | Pro | Val | Glu | Gly | Ile | Ser | Cys | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Gly | Ser | Arg | Gln | Cys | Tyr | Asp | Pro | Cys | Arg | Arg | Arg | Thr | Gly | Cys | Pro |
|     | 35  |     | 40  |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Ala | Arg | Cys | Met | Asn | Arg | Ser | Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Gly |     |
|     | 50  |     | 55  |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 40

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 122

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Ser | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Arg | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     | 35  |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 40

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

<400> 123

Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys

1 5 10 15

Leu Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn

20 25 30

Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Arg

35 40

<210> 124

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 124

Gly Ser Gly Val Ile Ile Asn Val Arg Cys Arg Ile Ser Arg Gln Cys

1 5 10 15

Leu Glu Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn

20 25 30

Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Arg

35 40

<210> 125

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 125

Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys

1 5 10 15

Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn

20 25 30

Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Gln

35 40

<210> 126

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 126

Gly Ser Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser His Gln Cys  
1                    5                    10                    15  
Ile Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn  
                  20                    25                    30  
Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg  
                  35                    40

<210> 127

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 127

Gly Ser Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys  
1                    5                    10                    15  
Leu Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn  
                  20                    25                    30  
Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg  
                  35                    40

<210> 128

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 128

Gly Ser Gly Val Pro Thr Asp Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys  
1                    5                    10                    15  
Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn  
                  20                    25                    30  
Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Arg  
                  35                    40

<210> 129

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽



<400> 129

Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys  
1                    5                    10                    15  
Ile Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn  
                  20                    25                    30  
Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg  
                  35                    40

<210> 130

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 130

Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys  
1                    5                    10                    15  
Ile Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn  
                  20                    25                    30  
Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg  
                  35                    40

<210> 131

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 131

Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu  
1                    5                    10                    15  
Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly  
                  20                    25                    30  
Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg  
                  35

<210> 132

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 132

Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu

1 5 10 15

Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly

20 25 30

Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg

35

<210> 133

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 133

Gly Ser Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Ile

1 5 10 15

Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg

20 25 30

Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg

35

<210> 134

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 134

Gly Ser Arg Arg Gly Cys Phe Arg Glu Gly His Ser Cys Pro Arg Thr

1 5 10 15

Ala Pro Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Arg Gly Pro Ser Pro Asn Thr

20 25 30

Arg Arg Cys Thr Arg Pro

35

<210> 135

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 135

Gly Ser Ser Phe Cys Ile Pro Phe Arg Pro Cys Arg Ser Asp Glu Asn  
1 5 10 15  
Cys Cys Arg Arg Phe Arg Cys Arg Thr Thr Gly Ile Val Arg Leu Cys  
20 25 30

Arg Trp

<210> 136

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 136

Gly Ser Leu Arg Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1 5 10 15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile  
20 25 30

Trp Ala Ser Arg Cys Leu  
35

<210> 137

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 137

Gly Ser Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg  
1 5 10 15  
Arg Cys Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Arg Ile Cys Ser  
20 25 30

Cys Arg Pro Arg  
35

<210> 138

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 138

Gly Ser Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Pro Gly  
1                      5                      10                      15

Gly Cys Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr  
                    20                      25                      30

<210> 139

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 139

Gly Ser Gly Cys Met Arg Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Arg  
1                      5                      10                      15

Val Ser Gln Asp Tyr Cys Leu Arg His Cys Arg Cys Ile Pro Arg  
                    20                      25                      30

<210> 140

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 140

Gly Ser Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Arg Cys Asn Pro Ser Asn Asp  
1                      5                      10                      15

Arg Cys Cys Arg Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Arg His Arg Trp  
                    20                      25                      30

Cys Arg Tyr Gly  
                    35

<210> 141

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 141

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1                      5                      10                      15

Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile  
                    20                      25                      30

Arg Asp Ser Arg Cys Leu Gly

35

<210> 142

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 142

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser

1 5 10 15

Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile

20 25 30

Trp Ala Ser Arg Cys Leu

35

<210> 143

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 143

Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile

1 5 10 15

Arg Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys

20 25 30

Phe Cys Arg

35

<210> 144

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 144

Gly Ser Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Arg Ser Cys Asn His Pro

1 5 10 15

Arg Thr Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Arg Arg Ala Cys Ile Cys

20 25 30

Ser Gly Ser Asn Cys Arg Cys Arg Arg Ser  
35 40

<210> 145

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 145

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1 5 10 15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile  
20 25 30  
Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly  
35

<210> 146

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 146

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1 5 10 15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile  
20 25 30  
Tyr Asp Ser Arg Cys Leu Gly  
35

<210> 147

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 147

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1 5 10 15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile  
20 25 30

Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly

35

<210> 148

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 148

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu

1 5 10 15

Thr Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile

20 25 30

Trp Asp Ser Ile Cys Leu Gly

35

<210> 149

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 149

Gly Ser Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Arg Cys

1 5 10 15

Cys Asn Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr

20 25 30

Cys Arg Arg Arg

35

<210> 150

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 150

Gly Ser Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Arg Thr Cys Val Arg Gly

1 5 10 15

Pro Met Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Arg Cys Thr

20 25 30

<210> 151

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 151

Gly Ser Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Arg Leu Arg Arg

1 5 10 15

Cys Cys Ala Gly Phe Tyr Cys Arg Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg

20 25 30

Asn

<210> 152

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 152

Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Ser Gly Arg

1 5 10 15

Cys Ile Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr

20 25

<210> 153

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 153

Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Pro Gly Arg

1 5 10 15

Cys Ile Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr

20 25

<210> 154

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>



<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 154

Gly Ser Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Arg Cys Gly Arg Asp Arg Pro

1 5 10 15

Pro Cys Cys Arg Arg Leu Glu Cys Ser Arg Thr Trp Arg Trp Cys Val

20 25 30

Trp Asn

<210> 155

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 155

Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Arg

1 5 10 15

Arg Ala Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile

20 25 30

<210> 156

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 156

Gly Ser Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys

1 5 10 15

Arg Glu Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys

20 25 30

Arg Cys Tyr Pro

35

<210> 157

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 157

Gly Ser Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Glu Cys Leu Pro Ala Cys

1                      5                      10                      15  
Arg Ala Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys  
                    20                      25                      30  
Arg Cys Tyr Pro  
                    35

<210> 158

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 158

Gly Ser Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys  
1                      5                      10                      15  
Arg Glu Ala Ile Gly Arg Ser Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys  
                    20                      25                      30  
Arg Cys Tyr Pro  
                    35

<210> 159

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 159

Gly Ser Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys  
1                      5                      10                      15  
Arg Gln Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys  
                    20                      25                      30  
Arg Cys Tyr Pro  
                    35

<210> 160

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 160

Gly Ser Arg Gly Tyr Cys Ala Glu Arg Gly Ile Arg Cys His Asn Ile

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| His Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Cys Arg Gly Ser Ser Cys Val |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |

Cys Arg Arg

35

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 161

Gly Ser Glu Arg Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg

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

Arg Glu Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro

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

Arg

&lt;210&gt; 162

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 162

Gly Ser Arg Arg Arg Cys Ile Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Cys Arg Trp

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

Gly Gly Thr Pro Cys Cys Arg Gly Arg Gly Cys Ile Cys Ser Ile Met

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

Gly Thr Asn Cys Glu Cys Arg Pro Arg

|    |    |
|----|----|
| 35 | 40 |
|----|----|

&lt;210&gt; 163

&lt;211&gt; 31

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 163

Gly Ser Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg Arg Glu

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

Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg  
 20 25 30

<210> 164

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 164

Gly Ser Ala Cys Arg Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Arg Asp  
 1 5 10 15  
 Glu Cys Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Arg His Arg Trp Cys Arg  
 20 25 30

Tyr Arg

<210> 165

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 165

Gly Ser Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Arg  
 1 5 10 15  
 Glu Cys Cys Arg Gly Leu Thr Cys Arg Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp  
 20 25 30

Pro Thr Phe Cys Leu Val  
 35

<210> 166

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 166

Gly Ser Ala Cys Ala Gly Leu Tyr Arg Arg Cys Gly Arg Gly Val Asn  
 1 5 10 15  
 Thr Cys Cys Glu Asn Arg Pro Cys Arg Cys Asp Leu Ala Met Gly Asn  
 20 25 30

Cys Ile Cys Arg Arg Arg

35

&lt;210&gt; 167

&lt;211&gt; 40

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 167

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Phe | Thr | Cys | Ala | Ile | Ser | Cys | Asp | Ile | Arg | Val | Asn | Gly | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Pro | Cys | Arg | Gly | Ser | Gly | Glu | Arg | Arg | Cys | Ser | Gly | Gly | Trp | Ser | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Phe | Asn | Val | Cys | Val | Arg | Val |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 168

&lt;211&gt; 35

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 168

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Phe | Cys | Ala | Gln | Arg | Gly | Ile | Arg | Cys | His | Asp | Ile | His |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Cys | Thr | Asn | Leu | Arg | Cys | Val | Arg | Glu | Gly | Ser | Asn | Arg | Val | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Arg | Ala |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 44

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 169

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Cys | Ala | Arg | Arg | Arg | Asn | Trp | Cys | Gly | Arg | Asn | Glu | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Cys | Pro | Met | Arg | Cys | Ile | Tyr | Ala | Trp | Tyr | Asn | Gln | Gln | Gly | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Gln | Ser | Thr | Ile | Thr | Gly | Leu | Phe | Arg | Arg | Cys |     |     |     |     |

35 40

<210> 170

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 170

Gly Ser Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Arg  
1 5 10 15  
Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile  
20 25 30

<210> 171

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 171

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu  
1 5 10 15  
Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Thr Ile  
20 25 30  
Trp Asn Thr Arg Cys Leu Glu

35

<210> 172

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 172

Gly Ser Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Leu Pro Ala Cys  
1 5 10 15  
Arg Ala Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys  
20 25 30  
Arg Cys Tyr Thr

35

<210> 173

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 173

Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile

1 5 10 15

Arg Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys

20 25 30

Phe Cys Arg

35

<210> 174

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 174

Gly Ser Gly Cys Ile Pro Arg His Arg Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro

1 5 10 15

Arg Cys Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu

20 25 30

Cys Arg Cys Arg Pro Gly

35

<210> 175

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 175

Gly Ser Asn Tyr Cys Val Ala Arg Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln

1 5 10 15

Cys Cys Ser Gly Arg Pro Cys Ala Cys Val Gly Arg Val Cys Arg Cys

20 25 30

Pro Arg Asp

35

<210> 176

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 176

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Glu | Arg | Gly | Cys | Ser | Gly | Ala | Tyr | Arg | Arg | Cys | Ser | Ser | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |
| Gln | Arg | Cys | Cys | Glu | Gly | Arg | Pro | Cys | Val | Cys | Ser | Ala | Ile | Asn | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Asn | Cys | Arg | Cys | Arg | Arg | Thr |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 177

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 177

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Arg | Ser | Cys | Ala | Arg | Pro | Gly | Glu | Met | Cys | Met | Gly | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |
| Arg | Cys | Cys | Asp | Gly | Gln | Cys | Gly | Cys | Asn | Arg | Gly | Thr | Gly | Arg | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Phe | Cys | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 178

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 178

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Arg | Arg | Gly | Cys | Phe | Arg | Glu | Gly | Arg | Trp | Cys | Pro | Arg | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |
| Ala | Pro | Cys | Cys | Ala | Pro | Leu | Arg | Cys | Arg | Gly | Pro | Ser | Ile | Arg | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Gln | Arg | Cys | Val | Arg | Glu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 179



<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 179

Gly Ser Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Ala Gly

1 5 10 15

Gly Cys Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr Gly

20 25 30

Arg

<210> 180

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 180

Gly Ser Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Arg Pro Cys Arg Pro Leu

1 5 10 15

Met Arg Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Arg Cys Ala

20 25 30

<210> 181

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 181

Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser

1 5 10 15

Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile

20 25 30

Trp Ala Asn Arg Cys Leu

35

<210> 182

<211> 44

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 182

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Cys | Ala | Arg | Arg | Arg | Asn | Trp | Cys | Gly | Arg | Asn | Glu | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Cys | Pro | Met | Arg | Cys | Ile | Tyr | Ala | Trp | Tyr | Asn | Gln | Gln | Gly | Ser |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Gln | Thr | Thr | Ile | Thr | Gly | Leu | Phe | Arg | Arg | Cys |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 183

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 183

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Arg | Ile | Pro | Val | Ser | Cys | Arg | His | Ser | Gly | Gln | Cys | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Arg | Pro | Cys | Arg | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Thr | Gly | Arg | Cys | Met | Asn | Gly |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Cys | Asp | Cys | Thr | Pro | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 184

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 184

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Lys | Ile | Leu | Ser | Asn | Arg | Cys | Asn | Asn | Ser | Ser | Glu | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Pro | His | Cys | Ile | Arg | Ile | Phe | Gly | Thr | Arg | Ala | Ala | Lys | Cys | Ile |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Arg | Lys | Cys | Tyr | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 185

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 185

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ala | Val | Cys | Asn | Leu | Lys | Arg | Cys | Gln | Leu | Ser | Cys | Arg | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Gly | Leu | Leu | Gly | Lys | Cys | Ile | Gly | Asp | Lys | Cys | Glu | Cys | Val | Lys |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

His Gly

<210> 186

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 186

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ile | Ser | Ile | Gly | Ile | Arg | Cys | Ser | Pro | Ser | Ile | Asp | Leu | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Glu | Gly | Gln | Cys | Arg | Ile | Arg | Arg | Tyr | Phe | Thr | Gly | Tyr | Cys | Ser | Gly |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

Asp Thr Cys His Cys Ser Gly  
35

<210> 187

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 187

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Asp | Cys | Leu | Pro | His | Leu | Arg | Arg | Cys | Arg | Glu | Asn | Asn |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Asp | Cys | Cys | Ser | Arg | Arg | Cys | Arg | Arg | Arg | Gly | Ala | Asn | Pro | Glu | Arg |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

Arg Cys Arg  
35

<210> 188

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 188

Gly Ser Ser Cys Glu Pro Gly Arg Thr Phe Arg Asp Arg Cys Asn Thr

1 5 10 15

Cys Lys Cys Gly Ala Asp Gly Arg Ser Ala Ala Cys Thr Leu Arg Ala

20 25 30

Cys Pro Asn Gln

35

<210> 189

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 189

Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Ala Asp Asn

1 5 10 15

Asp Cys Cys Gly Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ala Glu Lys

20 25 30

Arg Cys Arg

35

<210> 190

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 190

Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn

1 5 10 15

Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Lys

20 25 30

Arg Cys Arg

35

<210> 191

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 191

Gly Ser Lys Asp Cys Leu Lys Lys Leu Lys Leu Cys Lys Glu Asn Lys

1                    5                    10                    15

Asp Cys Cys Ser Lys Ser Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ile Glu Lys

20                    25                    30

Arg Cys Arg

35

<210> 192

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 192

Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn

1                    5                    10                    15

Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Ala Asn Pro Glu Lys

20                    25                    30

Arg Cys Arg

35

<210> 193

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 193

Gly Ser Val Phe Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu

1                    5                    10                    15

Pro Lys Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn

20                    25                    30

Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Pro

35

<210> 194

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 194

Gly Ser Val Phe Ile Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu

1 5 10 15

Pro Lys Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn

20 25 30

Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Pro

35

<210> 195

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 195

Gly Ser Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu

1 5 10 15

Glu Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly

20 25 30

Lys Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 196

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 196

Gly Ser Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile

1 5 10 15

Gln Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly

20 25 30

Lys Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 197

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 197

Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu

1                      5                      10                      15

Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly

20                      25                      30

Lys Cys Asp Cys Thr Pro

35

<210> 198

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 198

Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu

1                      5                      10                      15

Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly

20                      25                      30

Arg Cys Asp Cys Thr Pro

35

<210> 199

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 199

Gly Ser Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val

1                      5                      10                      15

Cys Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys

20                      25                      30

Cys Arg Cys

35

<210> 200

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 200

Gly Ser Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys

1 5 10 15

Lys Ala Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

20 25 30

Lys Cys

<210> 201

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 201

Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys

1 5 10 15

Leu Asp Pro Cys Arg Gly Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Asn

20 25 30

Ser Arg Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 202

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 202

Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu

1 5 10 15

Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Gly Gly

20 25 30

Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg

35

<210> 203

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽



<400> 203

Gly Ser Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Gly  
1                    5                    10                    15  
Ser Val Cys Arg Arg Glu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Asn  
                  20                    25                    30  
Gly Arg Cys Gly Cys Tyr Arg Asn  
                  35                    40

<210> 204

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 204

Gly Ser Ile Lys Cys Ser Glu Ser Tyr Gln Cys Phe Pro Val Cys Lys  
1                    5                    10                    15  
Ser Arg Phe Gly Lys Thr Asn Gly Arg Cys Val Asn Gly Phe Cys Asp  
                  20                    25                    30

Cys Phe

<210> 205

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 205

Gly Ser Val Lys Cys Ser Ser Pro Gln Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys  
1                    5                    10                    15  
Ala Ala Phe Gly Ile Ser Ala Gly Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys  
                  20                    25                    30

Lys Cys Tyr

35

<210> 206

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 206

Gly Ser Val Ser Cys Ser Ala Ser Ser Gln Cys Trp Pro Val Cys Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Leu Phe Gly Thr Tyr Arg Gly Lys Cys Met Asn Ser Lys Cys Arg  
                     20                      25                      30

Cys Tyr

<210> 207

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 207

Gly Ser Glu Ser Cys Thr Ala Ser Asn Gln Cys Trp Ser Ile Cys Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Arg Leu His Asn Thr Asn Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg  
                     20                      25                      30

Cys Tyr

<210> 208

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 208

Gly Ser Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val Cys Glu  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Leu Tyr Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg  
                     20                      25                      30

Cys Tyr

<210> 209

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 209

Gly Ser Met Arg Cys Lys Ser Ser Lys Glu Cys Leu Val Lys Cys Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Gln Ala Thr Gly Arg Pro Asn Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys

|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 210                                                       |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 210                                                       |    |    |    |
| Gly Ser Ile Lys Cys Thr Leu Ser Lys Asp Cys Tyr Ser Pro Cys Lys |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Lys Glu Thr Gly Cys Pro Arg Ala Lys Cys Ile Asn Arg Asn Cys Lys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 211                                                       |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 211                                                       |    |    |    |
| Gly Ser Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys Tyr Ser Pro Cys Met |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Lys Gln Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Ile Asn Lys Ser Cys Lys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 212                                                       |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 212                                                       |    |    |    |
| Gly Ser Ile Arg Cys Ser Gly Thr Arg Glu Cys Tyr Ala Pro Cys Gln |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Lys Leu Thr Gly Cys Leu Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ala Cys Lys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 213                                                       |    |    |    |

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 213

Gly Ser Ile Ser Cys Thr Asn Pro Lys Gln Cys Tyr Pro His Cys Lys

1 5 10 15

Lys Glu Thr Gly Tyr Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys

20 25 30

Cys Phe

<210> 214

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 214

Gly Ser Ala Ser Cys Arg Thr Pro Lys Asp Cys Ala Asp Pro Cys Arg

1 5 10 15

Lys Glu Thr Gly Cys Pro Tyr Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys

20 25 30

Cys Asn

<210> 215

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 215

Gly Ser Thr Ser Cys Ile Ser Pro Lys Gln Cys Thr Glu Pro Cys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Gly Cys Lys His Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys His Cys

20 25 30

Met

<210> 216

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 216

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Lys | Glu | Cys | Thr | Gly | Pro | Gln | His | Cys | Thr | Asn | Phe | Cys | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Asn | Lys | Cys | Thr | His | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Arg | Lys | Cys | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Phe

<210> 217

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 217

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ile | Lys | Cys | Arg | Thr | Pro | Lys | Asp | Cys | Ala | Asp | Pro | Cys | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Gln | Thr | Gly | Cys | Pro | His | Ala | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Thr | Cys | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys His

<210> 218

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 218

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Lys | Cys | Thr | Thr | Ser | Lys | Glu | Cys | Trp | Pro | Pro | Cys | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ala | Ala | Thr | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Lys | Cys | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys Gln

<210> 219

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 219

Gly Ser Leu Glu Cys Gly Ala Ser Arg Glu Cys Tyr Asp Pro Cys Phe  
1                   5                   10                   15  
Lys Ala Phe Gly Arg Ala His Gly Lys Cys Met Asn Asn Lys Cys Arg  
                  20                   25                   30

Cys Tyr

<210> 220

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 220

Gly Ser Glu Lys Cys Phe Ala Thr Ser Gln Cys Trp Thr Pro Cys Lys  
1                   5                   10                   15  
Lys Ala Ile Gly Ser Leu Gln Ser Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys  
                  20                   25                   30

Cys Tyr

<210> 221

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 221

Gly Ser Val Arg Cys Tyr Ala Ser Arg Glu Cys Trp Glu Pro Cys Arg  
1                   5                   10                   15  
Arg Val Thr Gly Ser Ala Gln Ala Lys Cys Gln Asn Asn Gln Cys Arg  
                  20                   25                   30

Cys Tyr

<210> 222

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 222

Gly Ser Val Lys Cys Ser Ala Ser Arg Glu Cys Trp Val Ala Cys Lys  
1                   5                   10                   15  
Lys Val Thr Gly Ser Gly Gln Gly Lys Cys Gln Asn Asn Gln Cys Arg

|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 223                                                       |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 223                                                       |    |    |    |
| Gly Ser Val Lys Cys Ile Ser Ser Gln Glu Cys Trp Ile Ala Cys Lys |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Lys Val Thr Gly Arg Phe Glu Gly Lys Cys Gln Asn Arg Gln Cys Arg |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 224                                                       |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 224                                                       |    |    |    |
| Gly Ser Val Arg Cys Tyr Asp Ser Arg Gln Cys Trp Ile Ala Cys Lys |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Lys Val Thr Gly Ser Thr Gln Gly Lys Cys Gln Asn Lys Gln Cys Arg |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 225                                                       |    |    |    |
| <211> 34                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 225                                                       |    |    |    |
| Gly Ser Val Asp Cys Thr Val Ser Lys Glu Cys Trp Ala Pro Cys Lys |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Ala Ala Phe Gly Val Asp Arg Gly Lys Cys Met Gly Lys Lys Cys Lys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Tyr                                                         |    |    |    |
| <210> 226                                                       |    |    |    |

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 226

Gly Ser Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys

20 25 30

Cys Tyr

<210> 227

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 227

Gly Ser Lys Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val Cys Arg Arg

1 5 10 15

Val Ile Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn Gly Arg Cys Val Cys

20 25 30

Tyr

<210> 228

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 228

Gly Ser Lys Lys Cys Ser Asn Thr Ser Gln Cys Tyr Lys Thr Cys Glu

1 5 10 15

Lys Val Val Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Ile

20 25 30

Cys Tyr

<210> 229

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列



<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 229

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Lys | Cys | Ser | Gly | Ser | Ser | Lys | Cys | Val | Lys | Ile | Cys | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Asp | Arg | Tyr | Asn | Thr | Arg | Gly | Ala | Lys | Cys | Ile | Asn | Gly | Arg | Cys | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys Tyr

<210> 230

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 230

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asn | Arg | Cys | Asn | Asn | Ser | Ser | Glu | Cys | Ile | Pro | His | Cys | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Ile | Phe | Gly | Thr | Arg | Ala | Ala | Lys | Cys | Ile | Asn | Arg | Lys | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys Tyr

<210> 231

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 231

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Lys | Glu | Cys | Asn | Gly | Ser | Ser | Glu | Cys | Tyr | Ser | His | Cys | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Gly | Ile | Thr | Gly | Lys | Arg | Ser | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn | Lys | Lys | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys Tyr

<210> 232

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 232

Gly Ser Ala Phe Cys Asn Leu Arg Arg Cys Glu Leu Ser Cys Arg Ser  
1                    5                    10                    15  
Leu Gly Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Glu Glu Cys Lys Cys Val  
                  20                    25                    30

<210> 233

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 233

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

<210> 234

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 234

Gly Ser Ala Ala Cys Tyr Ser Ser Asp Cys Arg Val Lys Cys Val Ala  
1                    5                    10                    15  
Met Gly Phe Ser Ser Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys Cys Lys Cys Tyr  
                  20                    25                    30

<210> 235

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 235

Gly Ser Ala Ile Cys Ala Thr Asp Ala Asp Cys Ser Arg Lys Cys Pro  
1                    5                    10                    15  
Gly Asn Pro Pro Cys Arg Asn Gly Phe Cys Ala Cys Thr  
                  20                    25

<210> 236

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 236

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Thr | Glu | Cys | Gln | Ile | Lys | Asn | Asp | Cys | Gln | Arg | Tyr | Cys | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ser | Val | Lys | Glu | Cys | Lys | Tyr | Gly | Lys | Cys | Tyr | Cys | Asn |     |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 237

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 237

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Thr | Gln | Cys | Gln | Ser | Val | Arg | Asp | Cys | Gln | Gln | Tyr | Cys | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Thr | Pro | Asp | Arg | Cys | Ser | Tyr | Gly | Thr | Cys | Tyr | Cys | Lys |     |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 238

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 238

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Ser | Cys | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asp | Cys | Ala | Glu | Pro | Cys | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Arg | Leu | Lys | Cys | Leu | Leu | Pro | Ser | Lys | Cys | Ile | Asn | Gly | Lys | Cys | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys Tyr

<210> 239

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 239

Gly Ser Ile Lys Cys Arg Tyr Pro Ala Asp Cys His Ile Met Cys Arg  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Val Thr Gly Arg Ala Glu Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Thr  
                   20                    25                    30

Cys Tyr

<210> 240

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 240

Gly Ser Ile Lys Cys Ser Ser Ser Ser Ser Cys Tyr Glu Pro Cys Arg  
 1                    5                    10                    15  
 Gly Val Thr Gly Arg Ala His Gly Lys Cys Met Asn Gly Arg Cys Thr  
                   20                    25                    30

Cys Tyr

<210> 241

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 241

Gly Ser Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Ala Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys  
                   20                    25                    30

Cys Tyr

<210> 242

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 242

Gly Ser Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Ile Lys Pro Cys Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Asp Cys

|                                                                 | 20           | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|----|----|
| Thr                                                             |              |    |    |
| <210>                                                           | 243          |    |    |
| <211>                                                           | 33           |    |    |
| <212>                                                           | PRT          |    |    |
| <213>                                                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                                                           |              |    |    |
| <223>                                                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <400>                                                           | 243          |    |    |
| Gly Ser Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln Pro Cys Arg |              |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |              |    |    |
| Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys |              |    |    |
| 20                  25                  30                      |              |    |    |
| Thr                                                             |              |    |    |
| <210>                                                           | 244          |    |    |
| <211>                                                           | 35           |    |    |
| <212>                                                           | PRT          |    |    |
| <213>                                                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                                                           |              |    |    |
| <223>                                                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <400>                                                           | 244          |    |    |
| Gly Ser Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro Cys Lys |              |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |              |    |    |
| Ala Gln Phe Gly Ile Arg Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys |              |    |    |
| 20                  25                  30                      |              |    |    |
| Lys Cys Tyr                                                     |              |    |    |
| 35                                                              |              |    |    |
| <210>                                                           | 245          |    |    |
| <211>                                                           | 35           |    |    |
| <212>                                                           | PRT          |    |    |
| <213>                                                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                                                           |              |    |    |
| <223>                                                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <400>                                                           | 245          |    |    |
| Gly Ser Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Ser Lys Pro Cys Lys |              |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |              |    |    |
| Glu Leu Tyr Gly Ser Ser Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys |              |    |    |
| 20                  25                  30                      |              |    |    |
| Lys Cys Tyr                                                     |              |    |    |

35

&lt;210&gt; 246

&lt;211&gt; 35

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 246

Gly Ser Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro Cys Lys  
1                      5                      10                      15  
Glu Ile Tyr Gly Arg His Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys  
                    20                      25                      30  
His Cys Ser

35

&lt;210&gt; 247

&lt;211&gt; 34

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 247

Gly Ser Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Trp Pro Val Cys Lys  
1                      5                      10                      15  
Gln Met Phe Gly Lys Pro Asn Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Arg  
                    20                      25                      30  
Cys Tyr

&lt;210&gt; 248

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 248

Gly Ser Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp Pro Cys Lys  
1                      5                      10                      15  
Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys Cys His Cys  
                    20                      25                      30  
Thr

&lt;210&gt; 249

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 249

Gly Ser Val Arg Cys Val Thr Asp Asp Asp Cys Phe Arg Lys Cys Pro  
1 5 10 15

Gly Asn Pro Ser Cys Lys Arg Gly Phe Cys Ala Cys Lys  
20 25

<210> 250

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 250

Gly Ser Val Pro Cys Asn Asn Ser Arg Pro Cys Val Pro Val Cys Ile  
1 5 10 15

Arg Glu Val Asn Asn Lys Asn Gly Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu  
20 25 30

Cys Tyr

<210> 251

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 251

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

Asp Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser  
20 25 30

Lys Cys His Cys Thr Pro  
35

<210> 252

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 252

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Gln | Thr | Asn | Val | Lys | Cys | Gln | Gly | Gly | Ser | Cys | Ala | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Val | Cys | Arg | Arg | Glu | Ile | Gly | Val | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn | Gly |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Val | Cys | Tyr | Arg | Asn |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 253

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 253

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Ala | Glu | Ile | Ile | Arg | Cys | Ser | Gly | Thr | Arg | Glu | Cys | Tyr | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Cys | Gln | Lys | Leu | Thr | Gly | Cys | Leu | Asn | Ala | Lys | Cys | Met | Asn | Lys |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ala | Cys | Lys | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 254

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 254

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Arg | Pro | Thr | Asp | Ile | Lys | Cys | Ser | Ala | Ser | Tyr | Gln | Cys | Phe |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Val | Cys | Lys | Ser | Arg | Phe | Gly | Lys | Thr | Asn | Gly | Arg | Cys | Val | Asn |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Leu | Cys | Asp | Cys | Phe |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 255

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列



<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 255

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Phe | Thr | Asp | Val | Lys | Cys | Thr | Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Trp |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Val | Cys | Lys | Gln | Met | Phe | Gly | Lys | Pro | Asn | Gly | Lys | Cys | Met | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Lys | Cys | Arg | Cys | Tyr | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 256

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 256

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Gly | Ile | Asn | Val | Lys | Cys | Lys | His | Ser | Arg | Gln | Cys | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Thr | Asn | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | His | Cys | Thr | Pro | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 257

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 257

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Val | Val | Ile | Gly | Gln | Arg | Cys | Tyr | Arg | Ser | Pro | Asp | Cys | Tyr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Ala | Cys | Lys | Lys | Leu | Val | Gly | Lys | Ala | Thr | Gly | Lys | Cys | Thr | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Arg | Cys | Asp | Cys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 258

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 258

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Asn | Phe | Lys | Val | Glu | Gly | Ala | Cys | Ser | Lys | Pro | Cys | Arg | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Tyr | Cys | Ile | Asp | Lys | Gly | Ala | Arg | Asn | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn | Gly | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | His | Cys | Tyr | Tyr |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 259

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 259

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gln | Ile | Asp | Thr | Asn | Val | Lys | Cys | Ser | Gly | Ser | Ser | Lys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Val | Lys | Ile | Cys | Ile | Asp | Arg | Tyr | Asn | Thr | Arg | Gly | Ala | Lys | Cys | Ile |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Gly | Arg | Cys | Thr | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 260

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 260

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Ser | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 261

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 261

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Ser | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 262

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 262

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Ser | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 263

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 263

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 264

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 264

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 265

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 265

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 266

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 266

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Tyr | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 267

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 267

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | Tyr | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 268

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 268

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Ser | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 269

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 269

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Ser | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Tyr | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 270

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 270

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Ser | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | Tyr | Cys | Thr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 271

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 271

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Ala |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 272

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 272

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 273

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 273

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 274

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 274

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Gly | Val | Pro | Ile | Asn | Val | Arg | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |
| Leu | Glu | Pro | Cys | Arg | Arg | Ala | Gly | Thr | Arg | Phe | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Ser | Arg | Cys | His | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 275

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (6)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (22)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (37) .. (40)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 275

Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Asp

1 5 10 15

Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa Asn Lys

20 25 30

Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 276

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>



<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> P或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> P或N  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (6) .. (6)  
<223> V或I  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> S, T, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (15)  
<223> Y或L  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (20)  
<223> Q, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (21) .. (21)  
<223> A, K或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> T或A  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> C或M  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> F或N

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> M或I

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (37) .. (37)

<223> Y或T

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (38) .. (38)

<223> G或P

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (39) .. (40)

<223> 可能或可能不呈现

<400> 276

Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Asp

1 5 10 15

Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa Asn Lys

20 25 30

Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Cys Gly

35 40

<210> 277

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (4)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (6) .. (6)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (8) .. (8)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (19) .. (20)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (26)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (29) .. (30)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 277

Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Xaa Pro

1 5 10 15

Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa Lys Xaa

20 25 30

Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly

35

<210> 278

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (1) .. (2)

<223> 可能或可能不呈现

<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> E, G或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (4) .. (4)  
<223> V, S或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (6) .. (6)  
<223> R或S  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (8) .. (8)  
<223> S或T  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (15)  
<223> G或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (19) .. (19)  
<223> Q或R  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (20)  
<223> Q或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> T或P  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (25) .. (25)  
<223> N或Q  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)

<223> S或A

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (29) .. (29)

<223> M或L

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> N或Q

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> V或S

<400> 278

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Xaa | Xaa | Ile | Xaa | Cys | Xaa | Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Tyr | Xaa | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Lys | Xaa | Xaa | Thr | Gly | Cys | Xaa | Xaa | Xaa | Lys | Cys | Xaa | Xaa | Lys | Xaa |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Lys | Cys | Tyr | Gly | Cys | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 279

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (3)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (7)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (12)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (15)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (31) .. (31)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (33) .. (33)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (36) .. (36)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (40) .. (40)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<400> 279

Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys  
1 5 10 15  
Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Xaa Asn

|                                 | 20           | 25 | 30 |
|---------------------------------|--------------|----|----|
| Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa |              |    |    |
|                                 | 35           | 40 |    |
| <210>                           | 280          |    |    |
| <211>                           | 40           |    |    |
| <212>                           | PRT          |    |    |
| <213>                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <223>                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 尚未归类的特征      |    |    |
| <222>                           | (1) .. (1)   |    |    |
| <223>                           | 可能或可能不呈现     |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |
| <222>                           | (2) .. (2)   |    |    |
| <223>                           | G, S或无       |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |
| <222>                           | (3) .. (3)   |    |    |
| <223>                           | G, S或无       |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |
| <222>                           | (5) .. (5)   |    |    |
| <223>                           | P或R          |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |
| <222>                           | (7) .. (7)   |    |    |
| <223>                           | N或P          |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |
| <222>                           | (9) .. (9)   |    |    |
| <223>                           | K或S          |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |
| <222>                           | (11) .. (11) |    |    |
| <223>                           | R或K          |    |    |
| <220>                           |              |    |    |
| <221>                           | 经修饰的残基       |    |    |

<222> (12) .. (12)  
<223> G或H  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (14)  
<223> R或G  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (15)  
<223> D或Q  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> D或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> K或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (31) .. (31)  
<223> I或M  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (33) .. (33)  
<223> S或G  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (36) .. (36)  
<223> H或D  
<220>  
<221> 尚未归类的特征  
<222> (40) .. (40)  
<223> 可能或可能不呈现  
<400> 280

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Xaa | Xaa | Val | Xaa | Ile | Xaa | Val | Xaa | Cys | Xaa | Xaa | Ser | Xaa | Xaa | Cys |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Xaa | Pro | Cys | Lys | Xaa | Ala | Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Xaa | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |



Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Lys  
35 40  
<210> 281  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (1) .. (1)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (13) .. (13)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (20)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> 任何氨基酸  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (30) .. (30)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 281

Xaa Val Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Pro Cys Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Xaa Cys Lys

20 25 30

Cys Tyr Xaa

35

<210> 282

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (11) .. (11)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (13) .. (13)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (27) .. (27)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 282

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Gly | Cys | Val | Xaa | Lys | Cys | Arg | Pro | Gly | Xaa | Lys | Xaa | Cys | Cys | Xaa |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Xaa | Lys | Arg | Cys | Ser | Arg | Arg | Phe | Gly | Xaa | Lys | Lys | Cys | Lys | Xaa |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 283

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (5)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (16)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (22)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (39) .. (41)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 283

Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Xaa

1 5 10 15

Pro Cys Lys Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile Asn Lys

20 25 30

Lys Xaa Cys Lys Cys Tyr Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 284

<211> 45

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (3)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (10)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (35)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (40) .. (45)

<223> 任何氨基酸

<400> 284

Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Cys Arg Pro Gly Xaa

1 5 10 15

Lys Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Lys Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Lys Lys Cys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

<210> 285

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (6)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (15)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (22)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (30) .. (30)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (37) .. (40)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 285

Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Asp

1 5 10 15

Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa Asn Arg

20 25 30

Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40

<210> 286

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> P或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> P或N

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (6) .. (6)

<223> V或I

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (9) .. (9)

<223> S, T, R或K

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> Y或L

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> Q, R或K

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> A, K或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> T或A

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> C或M

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> F或N

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> M或I

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (37) .. (37)

<223> Y或T

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (38) .. (38)

<223> G或P

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (39) .. (40)

<223> 可能或可能不呈现

<400> 286

Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Asp

1 5 10 15

Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa Asn Arg

20 25 30

Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Cys Gly

35 40

<210> 287

<211> 39



<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (1) .. (4)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (6) .. (6)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (8) .. (8)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (15)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (19) .. (20)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (26)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (29) .. (30)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (32) .. (32)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<400> 287

Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Xaa Pro  
1 5 10 15

Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa Arg Xaa  
20 25 30

Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly  
35

<210> 288

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (1) .. (2)

<223> 可能或可能不呈现

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> E, G或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (4) .. (4)

<223> V, S或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (6) .. (6)

<223> R或S

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (8) .. (8)

<223> S或T

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> G或D

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (19) .. (19)

<223> Q或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> Q, R或K

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> T或P

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (25) .. (25)

<223> N或Q

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> S或A

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (29) .. (29)

<223> M或L

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> N或Q

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> V或S

<400> 288

Gly Ser Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Xaa Pro

1 5 10 15

Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa Arg Xaa

20 25 30

Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly

35

<210> 289

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (1) .. (3)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (12)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (15)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (31) .. (31)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基

<222> (33) .. (33)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (40) .. (40)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 289

Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys

1 5 10 15

Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Xaa Asn

20 25 30

Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

35 40

<210> 290

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (1) .. (1)

<223> 可能或可能不呈现

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (2) .. (2)

<223> G, S或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> G, S或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> P或R

<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (7) .. (7)  
<223> N或P  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> R, K或S  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (11) .. (11)  
<223> R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (12) .. (12)  
<223> G或H  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (14) .. (14)  
<223> R或G  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (15)  
<223> D或Q  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (18) .. (18)  
<223> D, R或K  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> K, R或D  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (31) .. (31)  
<223> I或M  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (33) .. (33)

<223> S或G

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> H或D

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (40) .. (40)

<223> K, R或无

<400> 290

Gly Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys

1 5 10 15

Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Xaa Asn

20 25 30

Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

35 40

<210> 291

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (3) .. (3)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (7)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (13) .. (13)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 291

Xaa Val Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Pro Cys Arg

1 5 10 15

Arg Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Xaa Cys Arg

20 25 30

Cys Tyr Xaa

35

<210> 292

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> 任何氨基酸

<220>



<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (11) .. (11)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (13) .. (13)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (27) .. (27)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 参见对于取代和优选实施例的详细描述而提交的说明书

<400> 292

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Gly | Cys | Val | Xaa | Arg | Cys | Arg | Pro | Gly | Xaa | Arg | Xaa | Cys | Cys | Xaa |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Xaa | Arg | Arg | Cys | Ser | Arg | Arg | Phe | Gly | Xaa | Arg | Arg | Cys | Arg | Xaa |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 293

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (1) .. (1)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (5)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (15) .. (16)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (21) .. (22)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (26) .. (26)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (34) .. (34)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (39) .. (41)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<400> 293

Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Xaa

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Cys | Arg | Arg | Xaa | Xaa | Gly | Xaa | Arg | Xaa | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |
| Arg | Xaa | Cys | Arg | Cys | Tyr | Xaa | Xaa | Xaa |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 294

<211> 45

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (3)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (7) .. (10)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (35)

<223> 任何氨基酸类似物或无

<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (40) .. (45)  
<223> 任何氨基酸类似物或无  
<400> 294  
Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Cys Arg Pro Gly Xaa  
1 5 10 15  
Arg Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Arg Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly Xaa  
20 25 30  
Xaa Xaa Xaa Arg Arg Cys Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
35 40 45  
<210> 295  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (1) .. (1)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (12) .. (12)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (22) .. (22)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (24) .. (24)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (26) .. (26)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (35) .. (35)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (37) .. (37)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <220>  
 <221> 经修饰的残基  
 <222> (39) .. (40)  
 <223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
 <400> 295  
 Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Xaa Gln Cys Leu Xaa  
 1 5 10 15  
 Pro Cys Lys Xaa Ala Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Met Asn Gly  
 20 25 30  
 Lys Cys Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa  
 35 40  
 <210> 296  
 <211> 40

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (1) .. (1)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (3) .. (3)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (5) .. (5)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (9) .. (9)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (12) .. (12)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (16) .. (16)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (20) .. (20)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (22) .. (22)  
<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无  
<220>  
<221> 经修饰的残基  
<222> (24) .. (24)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (37) .. (37)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (39) .. (40)

<223> 任何氨基酸、氨基酸类似物或无

<400> 296

Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Xaa Gln Cys Leu Xaa

1 5 10 15

Pro Cys Arg Xaa Ala Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Met Asn Gly

20 25 30

Arg Cys Xaa Cys Xaa Pro Xaa Xaa

35 40

<210> 297

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (5) .. (5)

<223> N, S或G

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> L或Y

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)

<223> D或E

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> M或T

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> N, Q, A, S, T或L

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (31)

<223> S, G或R

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> H或Y

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> T或Y

<400> 297

Gly Val Pro Ile Xaa Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Xaa Xaa

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Xaa Arg Phe Gly Arg Cys Ile Xaa Xaa Arg

20 25 30

Cys Xaa Cys Xaa Pro

35

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 298

Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Cys Lys Cys

1 5 10



<210> 299  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成肽  
<400> 299  
Lys Cys Ile Asn  
1  
<210> 300  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成肽  
<400> 300  
Lys Lys Cys Lys  
1  
<210> 301  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成肽  
<400> 301  
Pro Cys Lys Arg  
1  
<210> 302  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成肽  
<400> 302  
Lys Arg Cys Ser Arg Arg  
1 5  
<210> 303  
<211> 3  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 303

Lys Gln Cys

1

<210> 304

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 304

Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Cys Arg Cys

1

5

10

<210> 305

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 305

Arg Cys Ile Asn

1

<210> 306

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 306

Arg Arg Cys Arg

1

<210> 307

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 307

Pro Cys Arg Arg

1

<210> 308

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 308

Arg Arg Cys Ser Arg Arg

1

5

<210> 309

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 309

Arg Gln Cys

1

<210> 310

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 310

Pro Cys Lys Lys

1

<210> 311

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 311

Lys Lys Cys Ser Lys Lys

1

5

<210> 312

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 312

Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

1 5

<210> 313

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 313

Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys

1 5

<210> 314

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 314

Gly Ile Val Cys Lys Val Cys Lys Ile Ile Cys Gly Met Gln Gly Lys

1 5 10 15

Lys Val Asn Ile Cys Lys Ala Pro Ile Lys Cys Lys Cys Lys Lys Gly

20 25 30

<210> 315

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 315

Ser Glu Lys Asp Cys Ile Lys His Leu Gln Arg Cys Arg Glu Asn Lys

1 5 10 15

Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Ser Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Lys

|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Arg Cys Arg                                                     |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 316                                                       |    |    |    |
| <211> 37                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 316                                                       |    |    |    |
| Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Asp Cys Thr Pro Lys                                             |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 317                                                       |    |    |    |
| <211> 37                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 317                                                       |    |    |    |
| Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys His Cys Thr Pro                                             |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 318                                                       |    |    |    |
| <211> 33                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 318                                                       |    |    |    |
| Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Lys Asp Cys Lys Arg Arg Gly |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Tyr Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Asn Ala Cys Lys Cys Tyr Pro Tyr |    |    |    |

|                                                                 | 20           | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|----|----|
| Gly                                                             |              |    |    |
| <210>                                                           | 319          |    |    |
| <211>                                                           | 35           |    |    |
| <212>                                                           | PRT          |    |    |
| <213>                                                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                                                           |              |    |    |
| <223>                                                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <400>                                                           | 319          |    |    |
| Ile Ser Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys Arg Lys |              |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |              |    |    |
| Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr |              |    |    |
| 20                  25                  30                      |              |    |    |
| Gly Cys Gly                                                     |              |    |    |
| 35                                                              |              |    |    |
| <210>                                                           | 320          |    |    |
| <211>                                                           | 38           |    |    |
| <212>                                                           | PRT          |    |    |
| <213>                                                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                                                           |              |    |    |
| <223>                                                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <400>                                                           | 320          |    |    |
| Gln Val Gln Thr Asn Val Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val |              |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |              |    |    |
| Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys |              |    |    |
| 20                  25                  30                      |              |    |    |
| Cys Val Cys Tyr Arg Asn                                         |              |    |    |
| 35                                                              |              |    |    |
| <210>                                                           | 321          |    |    |
| <211>                                                           | 37           |    |    |
| <212>                                                           | PRT          |    |    |
| <213>                                                           | 人工序列         |    |    |
| <220>                                                           |              |    |    |
| <223>                                                           | 人工序列的描述:合成多肽 |    |    |
| <400>                                                           | 321          |    |    |
| Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys |              |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |              |    |    |
| Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Lys Cys Met Asn Lys Val Cys Lys |              |    |    |
| 20                  25                  30                      |              |    |    |

Cys Tyr Gly Cys Gly

35

<210> 322

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 322

Ala Cys Lys Gly Val Phe Asp Ala Cys Thr Pro Gly Lys Asn Glu Cys

1 5 10 15

Cys Pro Asn Arg Val Cys Ser Asp Lys His Lys Trp Cys Lys Trp Lys

20 25 30

Leu

<210> 323

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 323

Gln Ile Tyr Thr Ser Lys Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys Tyr Ser

1 5 10 15

His Cys Glu Gly Ile Thr Gly Lys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Lys

20 25 30

Lys Cys Tyr Cys Tyr Arg

35

<210> 324

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 324

Gly Cys Leu Glu Phe Trp Trp Lys Cys Asn Pro Asn Asp Asp Lys Cys

1 5 10 15

Cys Arg Pro Lys Leu Lys Cys Ser Lys Leu Phe Lys Leu Cys Asn Phe

20 25 30

Ser Phe Gly

35

&lt;210&gt; 325

&lt;211&gt; 37

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 325

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Cys | Val | Arg | Phe | Trp | Gly | Lys | Cys | Ser | Gln | Thr | Ser | Asp | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Pro | His | Leu | Ala | Cys | Lys | Ser | Lys | Trp | Pro | Arg | Asn | Ile | Cys | Val | Trp |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asp | Gly | Ser | Val | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

35

&lt;210&gt; 326

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 326

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Cys | Phe | Gly | Tyr | Lys | Cys | Asp | Tyr | Tyr | Lys | Gly | Cys | Cys | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Tyr | Val | Cys | Ser | Pro | Thr | Trp | Lys | Trp | Cys | Val | Arg | Pro | Gly | Pro | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

Arg

&lt;210&gt; 327

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 327

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asn | Ala | Lys | Phe | Ile | Leu | Leu | Leu | Val | Leu | Thr | Thr | Met | Met | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Leu | Pro | Asp | Thr | Lys | Gly | Ala | Glu | Val | Ile | Arg | Cys | Ser | Gly | Ser | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro | Cys | Lys | Gln | Gln | Thr | Gly | Cys | Thr | Asn | Ser | Lys |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |



Cys Met Asn Lys Val Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly  
50 55 60

<210> 328

<211> 61

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 328

Met Asn Ala Lys Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Met Thr  
1 5 10 15  
Leu Met Phe Asp Thr Ala Gln Ala Val Asp Ile Met Cys Ser Gly Pro  
20 25 30  
Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys Lys Glu Thr Gly Cys Pro Asn Ala  
35 40 45  
Lys Cys Met Asn Arg Arg Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Val  
50 55 60

<210> 329

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 329

Met Asn Ala Lys Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Met Met  
1 5 10 15  
Leu Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ala Gly Asp Ile Lys Cys Ser Gly Thr  
20 25 30  
Arg Gln Cys Trp Gly Pro Cys Lys Lys Gln Thr Thr Cys Thr Asn Ser  
35 40 45  
Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Val Gly  
50 55 60

<210> 330

<211> 61

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 330

Met Asn Thr Lys Phe Ile Phe Leu Leu Leu Val Val Thr Asn Thr Met  
1                      5                      10                      15  
Met Leu Phe Asp Thr Lys Pro Val Glu Gly Ile Ser Cys Thr Gly Ser  
                    20                      25                      30  
Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys Arg Lys Thr Gly Cys Pro Asn Ala  
                    35                      40                      45  
Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly  
                    50                      55                      60

<210> 331

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 331

Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu  
1                      5                      10                      15  
Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Arg Lys  
                    20                      25                      30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                    35

<210> 332

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 332

Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys  
1                      5                      10                      15  
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys  
                    20                      25                      30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                    35

<210> 333

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 333

Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu  
1                   5                   10                   15  
Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys  
                  20                   25                   30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                  35

<210> 334

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 334

Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln  
1                   5                   10                   15  
Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys  
                  20                   25                   30  
Cys His Cys Thr Pro Gln  
                  35

<210> 335

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 335

Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser His Gln Cys Ile Lys  
1                   5                   10                   15  
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Arg Lys  
                  20                   25                   30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                  35

<210> 336

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 336

Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys  
1                    5                    10                    15  
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys  
                  20                    25                    30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                  35

<210> 337

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 337

Gly Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln  
1                    5                    10                    15  
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys  
                  20                    25                    30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                  35

<210> 338

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 338

Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Lys  
1                    5                    10                    15  
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys  
                  20                    25                    30  
Cys His Cys Thr Pro Lys  
                  35

<210> 339

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 339

Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Lys

1 5 10 15

Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Lys

35

<210> 340

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 340

Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro

1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys

20 25 30

Asp Cys Thr Pro Lys

35

<210> 341

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 341

Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro

1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

20 25 30

Asp Cys Thr Pro Lys

35

<210> 342

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 342

Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Ile Lys Pro

1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys

20 25 30

Asp Cys Thr Pro Lys

35

<210> 343

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 343

Arg Lys Gly Cys Phe Lys Glu Gly His Ser Cys Pro Lys Thr Ala Pro

1 5 10 15

Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Lys Gly Pro Ser Pro Asn Thr Lys Lys

20 25 30

Cys Thr Arg Pro

35

<210> 344

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 344

Ser Phe Cys Ile Pro Phe Lys Pro Cys Lys Ser Asp Glu Asn Cys Cys

1 5 10 15

Lys Lys Phe Lys Cys Lys Thr Thr Gly Ile Val Lys Leu Cys Arg Trp

20 25 30

<210> 345

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 345

Leu Lys Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly  
1                      5                      10                      15  
Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Ala  
                    20                      25                      30  
Ser Lys Cys Leu  
                    35

<210> 346

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 346

Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg Lys Cys  
1                      5                      10                      15  
Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Lys Ile Cys Ser Cys Lys  
                    20                      25                      30  
Pro Lys

<210> 347

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 347

Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Pro Gly Gly Cys  
1                      5                      10                      15  
Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr  
                    20                      25

<210> 348

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 348

Gly Cys Met Lys Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Lys Val Ser  
1                      5                      10                      15  
Gln Asp Tyr Cys Leu Lys His Cys Lys Cys Ile Pro Arg

20 25

<210> 349

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 349

Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Lys Cys Asn Pro Ser Asn Asp Lys Cys  
1 5 10 15  
Cys Lys Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Lys His Lys Trp Cys Lys  
20 25 30  
Tyr Gly

<210> 350

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 350

Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly  
1 5 10 15  
Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Arg Asp  
20 25 30  
Ser Arg Cys Leu Gly  
35

<210> 351

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 351

Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly  
1 5 10 15  
Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile Trp Ala  
20 25 30  
Ser Lys Cys Leu  
35



<210> 352

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 352

Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile Lys Cys

1 5 10 15

Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys

20 25 30

Lys

<210> 353

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 353

Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asn His Pro Arg Thr

1 5 10 15

Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Lys Arg Ala Cys Ile Cys Ser Gly

20 25 30

Ser Asn Cys Lys Cys Lys Lys Ser

35 40

<210> 354

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 354

Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

1 5 10 15

Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Asp

20 25 30

Ser Arg Cys Leu Gly

35

<210> 355

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 355

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | His | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Lys | Cys | Lys | Glu | Leu | Ser | Ile | Tyr | Asp |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | Leu | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 356

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 356

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | His | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Arg | Leu | Lys | Cys | Lys | Glu | Leu | Ser | Ile | Trp | Asp |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Arg | Cys | Leu | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 357

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 357

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | His | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu | Thr | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Arg | Leu | Arg | Cys | Lys | Glu | Leu | Ser | Ile | Trp | Asp |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Ile | Cys | Leu | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 358

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 358

Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Lys Cys Cys Asn

1 5 10 15

Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr Cys Arg

20 25 30

Lys Lys

<210> 359

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 359

Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Lys Thr Cys Val Arg Gly Pro Met

1 5 10 15

Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Lys Cys Thr

20 25 30

<210> 360

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 360

Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Lys Leu Arg Lys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Phe Tyr Cys Lys Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg Asn

20 25 30

<210> 361

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 361

Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Ser Gly Lys Cys Ile

1 5 10 15

Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr

20

<210> 362

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 362

Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Pro Gly Lys Cys Ile

1 5 10 15

Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr

20

<210> 363

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 363

Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Lys Cys Gly Arg Asp Lys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Cys Lys Lys Leu Glu Cys Ser Lys Thr Trp Arg Trp Cys Val Trp Asn

20 25 30

<210> 364

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 364

Gly Arg Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Lys Arg Ala

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Lys Leu Trp Cys Arg Lys Ile

20 25 30

<210> 365

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 365

Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys Glu

1 5 10 15

Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys

20 25 30

Tyr Pro

<210> 366

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 366

Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Lys Glu Cys Leu Pro Ala Cys Lys Ala

1 5 10 15

Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys

20 25 30

Tyr Pro

<210> 367

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 367

Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys Glu

1 5 10 15

Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys

20 25 30

Tyr Pro

<210> 368

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 368

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Ala | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Glu | Cys | Leu | Pro | Lys | Cys | Lys | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ala | Ile | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Tyr Pro

<210> 369

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 369

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Tyr | Cys | Ala | Glu | Lys | Gly | Ile | Lys | Cys | His | Asn | Ile | His | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Ser | Gly | Leu | Thr | Cys | Lys | Cys | Lys | Gly | Ser | Ser | Cys | Val | Cys | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Lys

<210> 370

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 370

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Arg | Gly | Cys | Lys | Leu | Thr | Phe | Trp | Lys | Cys | Lys | Asn | Lys | Lys | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Cys | Gly | Trp | Asn | Ala | Cys | Ala | Leu | Gly | Ile | Cys | Met | Pro | Arg |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 371

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 371

Lys Lys Lys Cys Ile Ala Lys Asp Tyr Gly Arg Cys Lys Trp Gly Gly

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Pro | Cys | Cys | Arg | Gly | Arg | Gly | Cys | Ile | Cys | Ser | Ile | Met | Gly | Thr |
|     | 20  |     | 25  |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

Asn Cys Glu Cys Lys Pro Arg

35

<210> 372

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 372

Gly Cys Lys Leu Thr Phe Trp Lys Cys Lys Asn Lys Lys Glu Cys Cys

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

Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg

20

25

<210> 373

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 373

Ala Cys Lys Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Lys Asp Glu Cys

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

Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Lys His Lys Trp Cys Lys Tyr Lys

20

25

30

<210> 374

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 374

Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Lys Glu Cys

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

Cys Lys Gly Leu Thr Cys Lys Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp Pro Thr

20

25

30

Phe Cys Leu Val

35

&lt;210&gt; 375

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 375

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Cys | Ala | Gly | Leu | Tyr | Lys | Lys | Cys | Gly | Lys | Gly | Val | Asn | Thr | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Glu | Asn | Arg | Pro | Cys | Lys | Cys | Asp | Leu | Ala | Met | Gly | Asn | Cys | Ile |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Lys | Lys | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

35

&lt;210&gt; 376

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 376

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Thr | Cys | Ala | Ile | Ser | Cys | Asp | Ile | Lys | Val | Asn | Gly | Lys | Pro | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Gly | Ser | Gly | Glu | Lys | Lys | Cys | Ser | Gly | Gly | Trp | Ser | Cys | Lys | Phe |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Val | Cys | Val | Lys | Val |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

35

&lt;210&gt; 377

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 377

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Phe | Cys | Ala | Gln | Lys | Gly | Ile | Lys | Cys | His | Asp | Ile | His | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Asn | Leu | Lys | Cys | Val | Arg | Glu | Gly | Ser | Asn | Arg | Val | Cys | Arg | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ala |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |



<210> 378

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 378

Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys Cys Cys

1 5 10 15

Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser Cys Gln

20 25 30

Ser Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys

35 40

<210> 379

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 379

Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Lys Cys Cys

1 5 10 15

Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Ile

20 25

<210> 380

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 380

Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Lys Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

1 5 10 15

Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Thr Ile Trp Asn

20 25 30

Thr Lys Cys Leu Glu

35

<210> 381

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 381

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Val | Lys | Cys | Thr | Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Leu | Pro | Ala | Cys | Lys | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ala | Val | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Lys | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Tyr Thr

<210> 382

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 382

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ser | Cys | Ala | Lys | Pro | Gly | Glu | Met | Cys | Met | Arg | Ile | Lys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Asp | Gly | Gln | Cys | Gly | Cys | Asn | Arg | Gly | Thr | Gly | Arg | Cys | Phe | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Lys

<210> 383

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 383

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Cys | Ile | Pro | Lys | His | Lys | Arg | Cys | Thr | Trp | Ser | Gly | Pro | Lys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Asn | Asn | Ile | Ser | Cys | His | Cys | Asn | Ile | Ser | Gly | Thr | Leu | Cys | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Cys Arg Pro Gly  
35

<210> 384

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 384

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Tyr | Cys | Val | Ala | Lys | Arg | Cys | Arg | Pro | Gly | Gly | Arg | Gln | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Gly | Lys | Pro | Cys | Ala | Cys | Val | Gly | Lys | Val | Cys | Lys | Cys | Pro | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Asp

<210> 385

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 385

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Arg | Gly | Cys | Ser | Gly | Ala | Tyr | Lys | Arg | Cys | Ser | Ser | Ser | Gln | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Cys | Glu | Gly | Arg | Pro | Cys | Val | Cys | Ser | Ala | Ile | Asn | Ser | Asn | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Lys Cys Arg Lys Thr  
35

<210> 386

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 386

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Tyr | Cys | Pro | Arg | Asn | Pro | Glu | Ala | Cys | Tyr | Asn | Tyr | Cys | Leu | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Gly | Arg | Pro | Gly | Gly | Tyr | Cys | Gly | Gly | Arg | Ser | Arg | Ile | Thr | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Phe Cys Phe Arg  
35

<210> 387

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 387

Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Gly Ile Lys Cys  
1                      5                      10                      15  
Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys  
                    20                      25                      30

Lys

<210> 388

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 388

Arg Arg Gly Cys Phe Lys Glu Gly Lys Trp Cys Pro Lys Ser Ala Pro  
1                      5                      10                      15  
Cys Cys Ala Pro Leu Lys Cys Lys Gly Pro Ser Ile Lys Gln Gln Lys  
                    20                      25                      30

Cys Val Arg Glu  
                    35

<210> 389

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 389

Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Ala Gly Gly Cys  
1                      5                      10                      15  
Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr Gly Arg  
                    20                      25                      30

<210> 390

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 390

Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Lys Pro Cys Arg Pro Leu Met Arg

1 5 10 15  
Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Lys Cys Ala  
20 25  
<210> 391  
<211> 36  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 391  
Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly  
1 5 10 15  
Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile Trp Ala  
20 25 30  
Asn Lys Cys Leu  
35  
<210> 392  
<211> 42  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 392  
Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys Cys Cys  
1 5 10 15  
Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser Cys Gln  
20 25 30  
Thr Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys  
35 40  
<210> 393  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 393  
Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro  
1 5 10 15  
Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Thr Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

20 25 30  
Asp Cys Thr Pro Lys  
35  
<210> 394  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成肽  
<400> 394  
Val Lys Cys Thr Thr Ser Lys Asp Cys Trp Pro Pro Cys Lys Lys Val  
1 5 10 15  
Thr Gly Arg Ala  
20  
<210> 395  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 395  
Gly Ile Val Cys Arg Val Cys Arg Ile Ile Cys Gly Met Gln Gly Arg  
1 5 10 15  
Arg Val Asn Ile Cys Arg Ala Pro Ile Arg Cys Arg Cys Arg Arg Gly  
20 25 30  
<210> 396  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 396  
Ser Glu Arg Asp Cys Ile Arg His Leu Gln Arg Cys Arg Glu Asn Arg  
1 5 10 15  
Asp Cys Cys Ser Arg Arg Cys Ser Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Arg  
20 25 30  
Arg Cys Arg  
35  
<210> 397

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 397

Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro

1 5 10 15

Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys

20 25 30

Asp Cys Thr Pro Arg

35

<210> 398

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 398

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 399

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 399

Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Arg Asp Cys Arg Arg Arg Gly

1 5 10 15

Tyr Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Asn Ala Cys Arg Cys Tyr Pro Tyr

20 25 30

Gly

<210> 400

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 400

Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg Arg Arg  
1                    5                    10                    15  
Thr Gly Cys Pro Asn Ala Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg Cys Tyr  
                  20                    25                    30  
Gly Cys Gly  
                  35

<210> 401

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 401

Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val  
1                    5                    10                    15  
Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg  
                  20                    25                    30  
Cys Val Cys Tyr Arg Asn  
                  35

<210> 402

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 402

Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg  
1                    5                    10                    15  
Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Arg Cys Met Asn Arg Val Cys Arg  
                  20                    25                    30  
Cys Tyr Gly Cys Gly  
                  35

<210> 403

<211> 33



<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 403

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Cys | Arg | Gly | Val | Phe | Asp | Ala | Cys | Thr | Pro | Gly | Arg | Asn | Glu | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Pro | Asn | Arg | Val | Cys | Ser | Asp | Arg | His | Arg | Trp | Cys | Arg | Trp | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

Leu

<210> 404

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 404

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ile | Tyr | Thr | Ser | Arg | Glu | Cys | Asn | Gly | Ser | Ser | Glu | Cys | Tyr | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| His | Cys | Glu | Gly | Ile | Thr | Gly | Arg | Arg | Ser | Gly | Arg | Cys | Ile | Asn | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

Arg Cys Tyr Cys Tyr Arg

35

<210> 405

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 405

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Cys | Leu | Glu | Phe | Trp | Trp | Arg | Cys | Asn | Pro | Asn | Asp | Asp | Arg | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Arg | Pro | Arg | Leu | Arg | Cys | Ser | Arg | Leu | Phe | Arg | Leu | Cys | Asn | Phe |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

Ser Phe Gly

35

<210> 406

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 406

```

Asp Cys Val Arg Phe Trp Gly Arg Cys Ser Gln Thr Ser Asp Cys Cys
1           5           10           15
Pro His Leu Ala Cys Arg Ser Arg Trp Pro Arg Asn Ile Cys Val Trp
           20           25           30
Asp Gly Ser Val Gly
           35

```

<210> 407

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 407

```

Gly Cys Phe Gly Tyr Arg Cys Asp Tyr Tyr Arg Gly Cys Cys Ser Gly
1           5           10           15
Tyr Val Cys Ser Pro Thr Trp Arg Trp Cys Val Arg Pro Gly Pro Gly
           20           25           30
Arg

```

<210> 408

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 408

```

Met Asn Ala Arg Phe Ile Leu Leu Leu Val Leu Thr Thr Met Met Leu
1           5           10           15
Leu Pro Asp Thr Arg Gly Ala Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg
           20           25           30
Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Arg
           35           40           45
Cys Met Asn Arg Val Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
           50           55           60

```

<210> 409

<211> 61

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 409

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asn | Ala | Arg | Leu | Ile | Tyr | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Thr | Met | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Met | Phe | Asp | Thr | Ala | Gln | Ala | Val | Asp | Ile | Met | Cys | Ser | Gly | Pro |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Gln | Cys | Tyr | Gly | Pro | Cys | Arg | Arg | Glu | Thr | Gly | Cys | Pro | Asn | Ala |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Arg | Cys | Met | Asn | Arg | Arg | Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val |     |     |     |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 410

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 410

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asn | Ala | Arg | Leu | Ile | Tyr | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Thr | Met | Met |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Thr | Phe | Asp | Thr | Thr | Gln | Ala | Gly | Asp | Ile | Arg | Cys | Ser | Gly | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg | Gln | Cys | Trp | Gly | Pro | Cys | Arg | Arg | Gln | Thr | Thr | Cys | Thr | Asn | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Arg | Cys | Met | Asn | Gly | Arg | Cys | Arg | Cys | Tyr | Gly | Cys | Val | Gly |     |     |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

<210> 411

<211> 61

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 411

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asn | Thr | Arg | Phe | Ile | Phe | Leu | Leu | Leu | Val | Val | Thr | Asn | Thr | Met |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Met | Leu | Phe | Asp | Thr | Arg | Pro | Val | Glu | Gly | Ile | Ser | Cys | Thr | Gly | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg Arg Arg Thr Gly Cys Pro Asn Ala  
35 40 45

Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly  
50 55 60

<210> 412

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 412

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

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 413

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 413

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Leu Arg  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 414

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 414

Gly Val Ile Ile Asn Val Arg Cys Arg Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 415

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 415

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Gln  
35

<210> 416

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 416

Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser His Gln Cys Ile Arg  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 417

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 417

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

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 418

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 418

Gly Val Pro Thr Asp Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 419

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 419

Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Arg  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 420

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 420

Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Arg  
1 5 10 15

Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg  
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 421

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 421

Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro  
1 5 10 15

Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys  
20 25 30

Asp Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 422

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 422

Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro  
1 5 10 15

Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys  
20 25 30

Asp Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 423

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 423

Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Ile Arg Pro  
1 5 10 15

Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg Cys  
20 25 30

Asp Cys Thr Pro Arg  
35

<210> 424

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 424

Arg Arg Gly Cys Phe Arg Glu Gly His Ser Cys Pro Arg Thr Ala Pro  
1 5 10 15

Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Arg Gly Pro Ser Pro Asn Thr Arg Arg  
20 25 30

Cys Thr Arg Pro  
35

<210> 425

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 425

Ser Phe Cys Ile Pro Phe Arg Pro Cys Arg Ser Asp Glu Asn Cys Cys  
1 5 10 15

Arg Arg Phe Arg Cys Arg Thr Thr Gly Ile Val Arg Leu Cys Arg Trp  
20 25 30

<210> 426

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 426

Leu Arg Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly  
1 5 10 15

Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Ala  
20 25 30



Ser Arg Cys Leu

35

<210> 427

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 427

Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg Arg Cys

1 5 10 15

Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Arg Ile Cys Ser Cys Arg

20 25 30

Pro Arg

<210> 428

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 428

Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Pro Gly Gly Cys

1 5 10 15

Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr

20 25

<210> 429

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 429

Gly Cys Met Arg Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Arg Val Ser

1 5 10 15

Gln Asp Tyr Cys Leu Arg His Cys Arg Cys Ile Pro Arg

20 25

<210> 430

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 430

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Cys | Leu | Gly | Phe | Gly | Glu | Arg | Cys | Asn | Pro | Ser | Asn | Asp | Arg | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Arg | Ser | Ser | Ser | Leu | Val | Cys | Ser | Gln | Arg | His | Arg | Trp | Cys | Arg |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Tyr Gly

<210> 431

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 431

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | His | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Arg | Cys | Arg | Glu | Leu | Ser | Ile | Arg | Asp |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Ser Arg Cys Leu Gly  
35

<210> 432

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 432

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | Arg | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Pro | Ser | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Thr | Cys | Arg | Glu | Leu | Asn | Ile | Trp | Ala |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Ser Arg Cys Leu  
35

<210> 433

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 433

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ser | Cys | Ala | Arg | Pro | Gly | Asp | Met | Cys | Met | Gly | Ile | Arg | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Asp | Gly | Gln | Cys | Gly | Cys | Asn | Arg | Gly | Thr | Gly | Arg | Cys | Phe | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Arg

<210> 434

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 434

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Arg | Gly | Cys | Ala | Asp | Ala | Tyr | Arg | Ser | Cys | Asn | His | Pro | Arg | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Cys | Asp | Gly | Tyr | Asn | Gly | Tyr | Arg | Arg | Ala | Cys | Ile | Cys | Ser | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Asn | Cys | Arg | Cys | Arg | Arg | Ser |
|     | 35  |     |     |     |     |     | 40  |

<210> 435

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 435

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | His | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Arg | Cys | Arg | Glu | Leu | Ser | Ile | Trp | Asp |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Arg | Cys | Leu | Gly |
|     |     |     | 35  |     |

<210> 436

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 436

Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly  
1                    5                    10                    15  
Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Tyr Asp  
                  20                    25                    30  
Ser Arg Cys Leu Gly  
                  35

<210> 437

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 437

Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly  
1                    5                    10                    15  
Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Asp  
                  20                    25                    30  
Ser Arg Cys Leu Gly  
                  35

<210> 438

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 438

Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Thr Gly  
1                    5                    10                    15  
Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Asp  
                  20                    25                    30  
Ser Ile Cys Leu Gly  
                  35

<210> 439

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 439

Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Arg Cys Cys Asn

1 5 10 15

Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr Cys Arg

20 25 30

Arg Arg

<210> 440

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 440

Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Arg Thr Cys Val Arg Gly Pro Met

1 5 10 15

Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Arg Cys Thr

20 25 30

<210> 441

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 441

Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Arg Leu Arg Arg Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Phe Tyr Cys Arg Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg Asn

20 25 30

<210> 442

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 442

Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile

1 5 10 15

Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr

20

&lt;210&gt; 443

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成肽

&lt;400&gt; 443

Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Pro Gly Arg Cys Ile

1 5 10 15

Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr

20

&lt;210&gt; 444

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 444

Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Arg Cys Gly Arg Asp Arg Pro Pro Cys

1 5 10 15

Cys Arg Arg Leu Glu Cys Ser Arg Thr Trp Arg Trp Cys Val Trp Asn

20 25 30

&lt;210&gt; 445

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 445

Gly Arg Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Arg Arg Ala

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile

20 25 30

&lt;210&gt; 446

&lt;211&gt; 34

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 446

Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys Arg Glu

1 5 10 15

Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys

20 25 30

Tyr Pro

<210> 447

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 447

Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Glu Cys Leu Pro Ala Cys Arg Ala

1 5 10 15

Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys

20 25 30

Tyr Pro

<210> 448

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 448

Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys Arg Glu

1 5 10 15

Ala Ile Gly Arg Ser Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys

20 25 30

Tyr Pro

<210> 449

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 449

Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys Arg Gln

|                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1               | 5               | 10              | 15              |
| Ala Ile Gly Arg | Ala Ala Gly Arg | Cys Met Asn Gly | Arg Cys Arg Cys |
|                 | 20              | 25              | 30              |

Tyr Pro

&lt;210&gt; 450

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 450

|                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Arg Gly Tyr Cys | Ala Glu Arg Gly | Ile Arg Cys His | Asn Ile His Cys |
| 1               | 5               | 10              | 15              |
| Cys Ser Gly Leu | Thr Cys Arg Cys | Arg Gly Ser Ser | Cys Val Cys Arg |
|                 | 20              | 25              | 30              |

Arg

&lt;210&gt; 451

&lt;211&gt; 31

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 451

|                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Glu Arg Gly Cys | Arg Leu Thr Phe | Trp Arg Cys Arg | Asn Arg Arg Glu |
| 1               | 5               | 10              | 15              |
| Cys Cys Gly Trp | Asn Ala Cys Ala | Leu Gly Ile Cys | Met Pro Arg     |
|                 | 20              | 25              | 30              |

&lt;210&gt; 452

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 452

|                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Arg Arg Arg Cys | Ile Ala Arg Asp | Tyr Gly Arg Cys | Arg Trp Gly Gly |
| 1               | 5               | 10              | 15              |
| Thr Pro Cys Cys | Arg Gly Arg Gly | Cys Ile Cys Ser | Ile Met Gly Thr |
|                 | 20              | 25              | 30              |

Asn Cys Glu Cys Arg Pro Arg



35

&lt;210&gt; 453

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成肽

&lt;400&gt; 453

Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg Arg Glu Cys Cys

1 5 10 15

Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg

20 25

&lt;210&gt; 454

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 454

Ala Cys Arg Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Arg Asp Glu Cys

1 5 10 15

Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Arg His Arg Trp Cys Arg Tyr Arg

20 25 30

&lt;210&gt; 455

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 455

Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Arg Glu Cys

1 5 10 15

Cys Arg Gly Leu Thr Cys Arg Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp Pro Thr

20 25 30

Phe Cys Leu Val

35

&lt;210&gt; 456

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 456

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Cys | Ala | Gly | Leu | Tyr | Arg | Arg | Cys | Gly | Arg | Gly | Val | Asn | Thr | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Glu | Asn | Arg | Pro | Cys | Arg | Cys | Asp | Leu | Ala | Met | Gly | Asn | Cys | Ile |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Arg | Arg | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 457

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 457

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Thr | Cys | Ala | Ile | Ser | Cys | Asp | Ile | Arg | Val | Asn | Gly | Arg | Pro | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Gly | Ser | Gly | Glu | Arg | Arg | Cys | Ser | Gly | Gly | Trp | Ser | Cys | Arg | Phe |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Val | Cys | Val | Arg | Val |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 458

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 458

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Phe | Cys | Ala | Gln | Arg | Gly | Ile | Arg | Cys | His | Asp | Ile | His | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Asn | Leu | Arg | Cys | Val | Arg | Glu | Gly | Ser | Asn | Arg | Val | Cys | Arg | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ala |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 459

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 459

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Ala | Arg | Arg | Arg | Asn | Trp | Cys | Gly | Arg | Asn | Glu | Asp | Cys | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Pro | Met | Arg | Cys | Ile | Tyr | Ala | Trp | Tyr | Asn | Gln | Gln | Gly | Ser | Cys | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Thr | Ile | Thr | Gly | Leu | Phe | Arg | Arg | Cys |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 460

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 460

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Cys | Gln | Arg | Trp | Met | Trp | Thr | Cys | Asp | Ser | Ala | Arg | Arg | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Glu | Gly | Leu | Val | Cys | Arg | Leu | Trp | Cys | Arg | Arg | Ile |     |     |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 461

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 461

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Gly | Cys | Leu | Pro | His | Asn | Arg | Phe | Cys | Asn | Ala | Leu | Ser | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Pro | Arg | Cys | Cys | Ser | Gly | Leu | Arg | Cys | Arg | Glu | Leu | Thr | Ile | Trp | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Thr | Arg | Cys | Leu | Glu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 462

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 462

Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Leu Pro Ala Cys Arg Ala  
1                    5                    10                    15  
Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys  
                  20                    25                    30

Tyr Thr

<210> 463

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 463

Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile Arg Cys  
1                    5                    10                    15  
Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys  
                  20                    25                    30

Arg

<210> 464

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 464

Gly Cys Ile Pro Arg His Arg Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro Arg Cys  
1                    5                    10                    15  
Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu Cys Arg  
                  20                    25                    30

Cys Arg Pro Gly  
                  35

<210> 465

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 465

Asn Tyr Cys Val Ala Arg Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln Cys Cys

<400> 466

467

468 <400>

327

20 25 30  
Cys Val Arg Glu  
35  
<210> 469  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 469  
Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Ala Gly Gly Cys  
1 5 10 15  
Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr Gly Arg  
20 25 30  
<210> 470  
<211> 29  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成肽  
<400> 470  
Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Arg Pro Cys Arg Pro Leu Met Arg  
1 5 10 15  
Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Arg Cys Ala  
20 25  
<210> 471  
<211> 36  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 471  
Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly  
1 5 10 15  
Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile Trp Ala  
20 25 30  
Asn Arg Cys Leu  
35  
<210> 472

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 472

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Ala | Arg | Arg | Arg | Asn | Trp | Cys | Gly | Arg | Asn | Glu | Asp | Cys | Cys | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Pro | Met | Arg | Cys | Ile | Tyr | Ala | Trp | Tyr | Asn | Gln | Gln | Gly | Ser | Cys | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Thr | Thr | Ile | Thr | Gly | Leu | Phe | Arg | Arg | Cys |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 473

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 473

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Arg | Ile | Pro | Val | Ser | Cys | Arg | His | Ser | Gly | Gln | Cys | Leu | Arg | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Cys | Arg | Asp | Ala | Gly | Met | Arg | Thr | Gly | Arg | Cys | Met | Asn | Gly | Arg | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asp | Cys | Thr | Pro | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 474

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 474

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Lys | Ile | Leu | Ser | Asn | Arg | Cys | Asn | Asn | Ser | Ser | Glu | Cys | Ile | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| His | Cys | Ile | Arg | Ile | Phe | Gly | Thr | Arg | Ala | Ala | Lys | Cys | Ile | Asn | Arg |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Lys | Cys | Tyr | Cys | Tyr | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 475

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 475

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Val | Cys | Asn | Leu | Lys | Arg | Cys | Gln | Leu | Ser | Cys | Arg | Ser | Leu | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Leu | Gly | Lys | Cys | Ile | Gly | Asp | Lys | Cys | Glu | Cys | Val | Lys | His | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 476

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 476

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ser | Ile | Gly | Ile | Arg | Cys | Ser | Pro | Ser | Ile | Asp | Leu | Cys | Glu | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Gln | Cys | Arg | Ile | Arg | Arg | Tyr | Phe | Thr | Gly | Tyr | Cys | Ser | Gly | Asp | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | His | Cys | Ser | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 477

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 477

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Asp | Cys | Leu | Pro | His | Leu | Arg | Arg | Cys | Arg | Glu | Asn | Asn | Asp | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Cys | Ser | Arg | Arg | Cys | Arg | Arg | Arg | Gly | Ala | Asn | Pro | Glu | Arg | Arg | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 478

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列



<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 478

Ser Cys Glu Pro Gly Arg Thr Phe Arg Asp Arg Cys Asn Thr Cys Lys

1 5 10 15

Cys Gly Ala Asp Gly Arg Ser Ala Ala Cys Thr Leu Arg Ala Cys Pro

20 25 30

Asn Gln

<210> 479

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 479

Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Ala Asp Asn Asp Cys

1 5 10 15

Cys Gly Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ala Glu Lys Arg Cys

20 25 30

Arg

<210> 480

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 480

Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn Asp Cys

1 5 10 15

Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Lys Arg Cys

20 25 30

Arg

<210> 481

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 481

Lys Asp Cys Leu Lys Lys Leu Lys Leu Cys Lys Glu Asn Lys Asp Cys  
1                    5                    10                    15  
Cys Ser Lys Ser Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ile Glu Lys Arg Cys  
                  20                    25                    30

Arg

<210> 482

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 482

Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn Asp Cys  
1                    5                    10                    15  
Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Ala Asn Pro Glu Lys Arg Cys  
                  20                    25                    30

Arg

<210> 483

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 483

Val Phe Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys  
1                    5                    10                    15  
Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys  
                  20                    25                    30

Cys Lys Cys Tyr Pro

35

<210> 484

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 484

Val Phe Ile Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys  
1                    5                    10                    15

Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys  
20 25 30

Cys Lys Cys Tyr Pro  
35

<210> 485

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 485

Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu Pro  
1 5 10 15

Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys  
20 25 30

His Cys Thr Pro  
35

<210> 486

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 486

Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln Pro  
1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys  
20 25 30

His Cys Thr Pro  
35

<210> 487

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 487

Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro  
1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys  
20 25 30

Asp Cys Thr Pro  
35

<210> 488

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 488

Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro  
1 5 10 15

Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys  
20 25 30

Asp Cys Thr Pro  
35

<210> 489

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 489

Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val Cys Gln  
1 5 10 15

Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg  
20 25 30

Cys

<210> 490

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 490

Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys Lys Ala  
1 5 10 15

Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys

|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| <210> 491                                                       |    |    |    |
| <211> 37                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 491                                                       |    |    |    |
| Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Pro Cys Arg Gly Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Asn Ser Arg |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys His Cys Thr Pro                                             |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 492                                                       |    |    |    |
| <211> 37                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 492                                                       |    |    |    |
| Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Cys Arg Asp Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Gly Gly Arg Cys |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Asp Cys Thr Pro Arg                                             |    |    |    |
| 35                                                              |    |    |    |
| <210> 493                                                       |    |    |    |
| <211> 38                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 493                                                       |    |    |    |
| Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Gly Ser Val |    |    |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |    |    |
| Cys Arg Arg Glu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Asn Gly Arg |    |    |    |
| 20 25 30                                                        |    |    |    |
| Cys Gly Cys Tyr Arg Asn                                         |    |    |    |

35

&lt;210&gt; 494

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 494

Ile Lys Cys Ser Glu Ser Tyr Gln Cys Phe Pro Val Cys Lys Ser Arg

1 5 10 15

Phe Gly Lys Thr Asn Gly Arg Cys Val Asn Gly Phe Cys Asp Cys Phe

20 25 30

&lt;210&gt; 495

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 495

Val Lys Cys Ser Ser Pro Gln Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys Ala Ala

1 5 10 15

Phe Gly Ile Ser Ala Gly Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Lys Cys

20 25 30

Tyr

&lt;210&gt; 496

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 496

Val Ser Cys Ser Ala Ser Ser Gln Cys Trp Pro Val Cys Lys Lys Leu

1 5 10 15

Phe Gly Thr Tyr Arg Gly Lys Cys Met Asn Ser Lys Cys Arg Cys Tyr

20 25 30

&lt;210&gt; 497

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 497

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ser | Cys | Thr | Ala | Ser | Asn | Gln | Cys | Trp | Ser | Ile | Cys | Lys | Arg | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| His | Asn | Thr | Asn | Arg | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Lys | Cys | Arg | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 498

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 498

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ser | Cys | Thr | Thr | Ser | Lys | Glu | Cys | Trp | Ser | Val | Cys | Glu | Lys | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Tyr | Asn | Thr | Ser | Arg | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Lys | Cys | Arg | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 499

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 499

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Arg | Cys | Lys | Ser | Ser | Lys | Glu | Cys | Leu | Val | Lys | Cys | Lys | Gln | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Gly | Arg | Pro | Asn | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Arg | Lys | Cys | Lys | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 500

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 500

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Lys | Cys | Thr | Leu | Ser | Lys | Asp | Cys | Tyr | Ser | Pro | Cys | Lys | Lys | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Gly | Cys | Pro | Arg | Ala | Lys | Cys | Ile | Asn | Arg | Asn | Cys | Lys | Cys | Tyr |

|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| <210> 501                                                       |    |    |    |
| <211> 32                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 501                                                       |    |    |    |
| Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys Tyr Ser Pro Cys Met Lys Gln |    |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |    |    |    |
| Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Ile Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr |    |    |    |
| 20                  25                  30                      |    |    |    |
| <210> 502                                                       |    |    |    |
| <211> 32                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 502                                                       |    |    |    |
| Ile Arg Cys Ser Gly Thr Arg Glu Cys Tyr Ala Pro Cys Gln Lys Leu |    |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |    |    |    |
| Thr Gly Cys Leu Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ala Cys Lys Cys Tyr |    |    |    |
| 20                  25                  30                      |    |    |    |
| <210> 503                                                       |    |    |    |
| <211> 32                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽                                              |    |    |    |
| <400> 503                                                       |    |    |    |
| Ile Ser Cys Thr Asn Pro Lys Gln Cys Tyr Pro His Cys Lys Lys Glu |    |    |    |
| 1                  5                  10                  15    |    |    |    |
| Thr Gly Tyr Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe |    |    |    |
| 20                  25                  30                      |    |    |    |
| <210> 504                                                       |    |    |    |
| <211> 32                                                        |    |    |    |
| <212> PRT                                                       |    |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |    |    |    |
| <220>                                                           |    |    |    |



<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 504

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Cys | Arg | Thr | Pro | Lys | Asp | Cys | Ala | Asp | Pro | Cys | Arg | Lys | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Thr | Gly | Cys | Pro | Tyr | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Arg | Lys | Cys | Lys | Cys | Asn |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 505

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 505

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ser | Cys | Ile | Ser | Pro | Lys | Gln | Cys | Thr | Glu | Pro | Cys | Arg | Ala | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Gly | Cys | Lys | His | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Arg | Lys | Cys | His | Cys | Met |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 506

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 506

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Glu | Cys | Thr | Gly | Pro | Gln | His | Cys | Thr | Asn | Phe | Cys | Arg | Lys | Asn |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Cys | Thr | His | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Arg | Lys | Cys | Lys | Cys | Phe |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 507

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 507

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Lys | Cys | Arg | Thr | Pro | Lys | Asp | Cys | Ala | Asp | Pro | Cys | Arg | Lys | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Thr | Gly | Cys | Pro | His | Ala | Lys | Cys | Met | Asn | Lys | Thr | Cys | Arg | Cys | His |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 508

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 508

Val Lys Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Pro Pro Cys Lys Ala Ala

1 5 10 15

Thr Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Lys Cys Gln

20 25 30

<210> 509

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 509

Leu Glu Cys Gly Ala Ser Arg Glu Cys Tyr Asp Pro Cys Phe Lys Ala

1 5 10 15

Phe Gly Arg Ala His Gly Lys Cys Met Asn Asn Lys Cys Arg Cys Tyr

20 25 30

<210> 510

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 510

Glu Lys Cys Phe Ala Thr Ser Gln Cys Trp Thr Pro Cys Lys Lys Ala

1 5 10 15

Ile Gly Ser Leu Gln Ser Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr

20 25 30

<210> 511

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 511

Val Arg Cys Tyr Ala Ser Arg Glu Cys Trp Glu Pro Cys Arg Arg Val  
1                    5                    10                    15  
Thr Gly Ser Ala Gln Ala Lys Cys Gln Asn Asn Gln Cys Arg Cys Tyr  
                  20                    25                    30

<210> 512

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 512

Val Lys Cys Ser Ala Ser Arg Glu Cys Trp Val Ala Cys Lys Lys Val  
1                    5                    10                    15  
Thr Gly Ser Gly Gln Gly Lys Cys Gln Asn Asn Gln Cys Arg Cys Tyr  
                  20                    25                    30

<210> 513

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 513

Val Lys Cys Ile Ser Ser Gln Glu Cys Trp Ile Ala Cys Lys Lys Val  
1                    5                    10                    15  
Thr Gly Arg Phe Glu Gly Lys Cys Gln Asn Arg Gln Cys Arg Cys Tyr  
                  20                    25                    30

<210> 514

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 514

Val Arg Cys Tyr Asp Ser Arg Gln Cys Trp Ile Ala Cys Lys Lys Val  
1                    5                    10                    15  
Thr Gly Ser Thr Gln Gly Lys Cys Gln Asn Lys Gln Cys Arg Cys Tyr  
                  20                    25                    30

<210> 515

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 515

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Asp | Cys | Thr | Val | Ser | Lys | Glu | Cys | Trp | Ala | Pro | Cys | Lys | Ala | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Phe | Gly | Val | Asp | Arg | Gly | Lys | Cys | Met | Gly | Lys | Lys | Cys | Lys | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 516

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 516

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Pro | Glu | Cys | Leu | Pro | Lys | Cys | Lys | Glu | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ile | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Lys | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 517

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 517

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Lys | Cys | Gln | Gly | Gly | Ser | Cys | Ala | Ser | Val | Cys | Arg | Arg | Val | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Gly | Val | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn | Gly | Arg | Cys | Val | Cys | Tyr |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 518

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 518

Lys Lys Cys Ser Asn Thr Ser Gln Cys Tyr Lys Thr Cys Glu Lys Val  
1                      5                      10                      15  
Val Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Ile Cys Tyr  
                    20                      25                      30

<210> 519

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 519

Val Lys Cys Ser Gly Ser Ser Lys Cys Val Lys Ile Cys Ile Asp Arg  
1                      5                      10                      15  
Tyr Asn Thr Arg Gly Ala Lys Cys Ile Asn Gly Arg Cys Thr Cys Tyr  
                    20                      25                      30

<210> 520

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 520

Asn Arg Cys Asn Asn Ser Ser Glu Cys Ile Pro His Cys Ile Arg Ile  
1                      5                      10                      15  
Phe Gly Thr Arg Ala Ala Lys Cys Ile Asn Arg Lys Cys Tyr Cys Tyr  
                    20                      25                      30

<210> 521

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 521

Lys Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys Tyr Ser His Cys Glu Gly Ile  
1                      5                      10                      15  
Thr Gly Lys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Cys Tyr Cys Tyr  
                    20                      25                      30

<210> 522

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 522

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Phe | Cys | Asn | Leu | Arg | Arg | Cys | Glu | Leu | Ser | Cys | Arg | Ser | Leu | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Leu | Gly | Lys | Cys | Ile | Gly | Glu | Glu | Cys | Lys | Cys | Val |     |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |

<210> 523

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 523

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Val | Cys | Asn | Leu | Lys | Arg | Cys | Gln | Leu | Ser | Cys | Arg | Ser | Leu | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Leu | Gly | Lys | Cys | Ile | Gly | Asp | Lys | Cys | Glu | Cys | Val |     |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |

<210> 524

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 524

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Cys | Tyr | Ser | Ser | Asp | Cys | Arg | Val | Lys | Cys | Val | Ala | Met | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Phe | Ser | Ser | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn | Ser | Lys | Cys | Lys | Cys | Tyr |     |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 525

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 525

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ile | Cys | Ala | Thr | Asp | Ala | Asp | Cys | Ser | Arg | Lys | Cys | Pro | Gly | Asn |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

|                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1                  | 5   | 10  | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro                | Pro | Cys | Arg | Asn | Gly | Phe | Cys | Ala | Cys | Thr |     |     |     |     |     |
|                    | 20  |     | 25  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> 526          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> 27           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> PRT          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> 人工序列         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220>              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> 人工序列的描述:合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> 526          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr                | Glu | Cys | Gln | Ile | Lys | Asn | Asp | Cys | Gln | Arg | Tyr | Cys | Gln | Ser | Val |
| 1                  |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys                | Glu | Cys | Lys | Tyr | Gly | Lys | Cys | Tyr | Cys | Asn |     |     |     |     |     |
|                    |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |
| <210> 527          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> 27           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> PRT          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> 人工序列         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220>              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> 人工序列的描述:合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> 527          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr                | Gln | Cys | Gln | Ser | Val | Arg | Asp | Cys | Gln | Gln | Tyr | Cys | Leu | Thr | Pro |
| 1                  |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Asp                | Arg | Cys | Ser | Tyr | Gly | Thr | Cys | Tyr | Cys | Lys |     |     |     |     |     |
|                    |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     |
| <210> 528          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> 32           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> PRT          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> 人工序列         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220>              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> 人工序列的描述:合成多肽 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> 528          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val                | Ser | Cys | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asp | Cys | Ala | Glu | Pro | Cys | Lys | Arg | Leu |
| 1                  |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys                | Cys | Leu | Leu | Pro | Ser | Lys | Cys | Ile | Asn | Gly | Lys | Cys | Thr | Cys | Tyr |
|                    |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |
| <210> 529          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> 32           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> PRT          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 529

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Lys | Cys | Arg | Tyr | Pro | Ala | Asp | Cys | His | Ile | Met | Cys | Arg | Lys | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Gly | Arg | Ala | Glu | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Thr | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 530

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 530

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Lys | Cys | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Cys | Tyr | Glu | Pro | Cys | Arg | Gly | Val |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Thr | Gly | Arg | Ala | His | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Arg | Cys | Thr | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 531

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 531

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Lys | Cys | Thr | Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Leu | Pro | Ala | Cys | Lys | Ala | Ala |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Val | Gly | Lys | Ala | Ala | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Lys | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 532

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 532

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ser | Cys | Lys | His | Ser | Gly | Gln | Cys | Ile | Lys | Pro | Cys | Lys | Asp | Ala |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |



Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Asp Cys Thr  
20 25 30

<210> 533

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 533

Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala  
1 5 10 15

Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys Thr  
20 25 30

<210> 534

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 534

Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro Cys Lys Ala Gln  
1 5 10 15

Phe Gly Ile Arg Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys  
20 25 30

Tyr

<210> 535

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 535

Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Ser Lys Pro Cys Lys Glu Leu  
1 5 10 15

Tyr Gly Ser Ser Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys  
20 25 30

Tyr

<210> 536

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 536

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Lys | Cys | Thr | Ser | Pro | Lys | Gln | Cys | Leu | Pro | Pro | Cys | Lys | Glu | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Tyr | Gly | Arg | His | Ala | Gly | Ala | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | His | Cys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Ser

<210> 537

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 537

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Lys | Cys | Thr | Gly | Ser | Lys | Gln | Cys | Trp | Pro | Val | Cys | Lys | Gln | Met |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Phe | Gly | Lys | Pro | Asn | Gly | Lys | Cys | Met | Asn | Gly | Lys | Cys | Arg | Cys | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 538

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 538

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Lys | Cys | Arg | Gly | Ser | Arg | Asp | Cys | Leu | Asp | Pro | Cys | Lys | Lys | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Gly | Met | Arg | Phe | Gly | Lys | Cys | Ile | Asn | Ser | Lys | Cys | His | Cys | Thr |     |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 539

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 539

Val Arg Cys Val Thr Asp Asp Asp Cys Phe Arg Lys Cys Pro Gly Asn  
1                    5                    10                    15  
Pro Ser Cys Lys Arg Gly Phe Cys Ala Cys Lys  
                  20                    25

<210> 540

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 540

Val Pro Cys Asn Asn Ser Arg Pro Cys Val Pro Val Cys Ile Arg Glu  
1                    5                    10                    15  
Val Asn Asn Lys Asn Gly Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Cys Tyr  
                  20                    25                    30

<210> 541

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 541

Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp Pro  
1                    5                    10                    15  
Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys Cys  
                  20                    25                    30

His Cys Thr Pro  
                  35

<210> 542

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 542

Val Gln Thr Asn Val Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val Cys  
1                    5                    10                    15  
Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys  
                  20                    25                    30

Val Cys Tyr Arg Asn

35

<210> 543

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 543

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

1 5 10 15

Gln Lys Leu Thr Gly Cys Leu Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ala Cys

20 25 30

Lys Cys Tyr Gly Cys Val

35

<210> 544

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 544

Arg Pro Thr Asp Ile Lys Cys Ser Ala Ser Tyr Gln Cys Phe Pro Val

1 5 10 15

Cys Lys Ser Arg Phe Gly Lys Thr Asn Gly Arg Cys Val Asn Gly Leu

20 25 30

Cys Asp Cys Phe

35

<210> 545

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 545

Gln Phe Thr Asp Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Trp Pro Val

1 5 10 15

Cys Lys Gln Met Phe Gly Lys Pro Asn Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys

20 25 30

Cys Arg Cys Tyr Ser

35

<210> 546

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 546

Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Arg Gln Cys Leu Lys Pro

1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Thr Asn Gly Lys Cys

20 25 30

His Cys Thr Pro Lys

35

<210> 547

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 547

Val Val Ile Gly Gln Arg Cys Tyr Arg Ser Pro Asp Cys Tyr Ser Ala

1 5 10 15

Cys Lys Lys Leu Val Gly Lys Ala Thr Gly Lys Cys Thr Asn Gly Arg

20 25 30

Cys Asp Cys

35

<210> 548

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 548

Asn Phe Lys Val Glu Gly Ala Cys Ser Lys Pro Cys Arg Lys Tyr Cys

1 5 10 15

Ile Asp Lys Gly Ala Arg Asn Gly Lys Cys Ile Asn Gly Arg Cys His

20 25 30

Cys Tyr Tyr

35

<210> 549

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 549

Gln Ile Asp Thr Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Ser Lys Cys Val Lys

1 5 10 15

Ile Cys Ile Asp Arg Tyr Asn Thr Arg Gly Ala Lys Cys Ile Asn Gly

20 25 30

Arg Cys Thr Cys Tyr Pro

35

<210> 550

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 550

Gly Val Pro Ile Ser Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 551

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 551

Gly Val Pro Ile Ser Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 552

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 552

Gly Val Pro Ile Ser Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 553

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 553

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 554

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 554

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 555

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 555

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Tyr Pro

35

<210> 556

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 556

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Tyr Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 557

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 557

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30



Cys Tyr Cys Thr Pro

35

<210> 558

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 558

Gly Val Pro Ile Ser Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Tyr Pro

35

<210> 559

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 559

Gly Val Pro Ile Ser Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Tyr Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Thr Pro

35

<210> 560

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 560

Gly Val Pro Ile Ser Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Gln Ser Arg

20 25 30

Cys Tyr Cys Thr Pro

35

<210> 561

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 561

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Ala Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Tyr Pro

35

<210> 562

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 562

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Tyr Pro

35

<210> 563

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 563

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Thr Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Tyr Pro

35

<210> 564

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 564

Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

1 5 10 15

Pro Cys Arg Arg Ala Gly Thr Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Ser Arg

20 25 30

Cys His Cys Tyr Pro

35

<210> 565

<211> 292

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 565

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly

20 25 30

Ser Arg Asp Cys Leu Asp Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly

35 40 45

Arg Cys Ile Asn Ser Arg Cys His Cys Thr Pro Gly Gly Ser Gly Gly

50 55 60

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

65 70 75 80

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

85 90 95

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

100 105 110

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

115 120 125

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |

Ser Pro Gly Lys

290

<210> 566

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 566

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 567

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 567

Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Ser Arg Gly Ser Arg Asp Ser  
1                      5                      10                      15  
Leu Asp Pro Ser Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Ser Ile Asn  
                    20                      25                      30  
Ser Arg Ser His Ser Thr Pro  
                    35

<210> 568

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 568

Gly Ala Gly Ala

1

<210> 569

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 569

Asp Glu Val Asp

1

<210> 570

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 570

Leu Glu His Asp

1

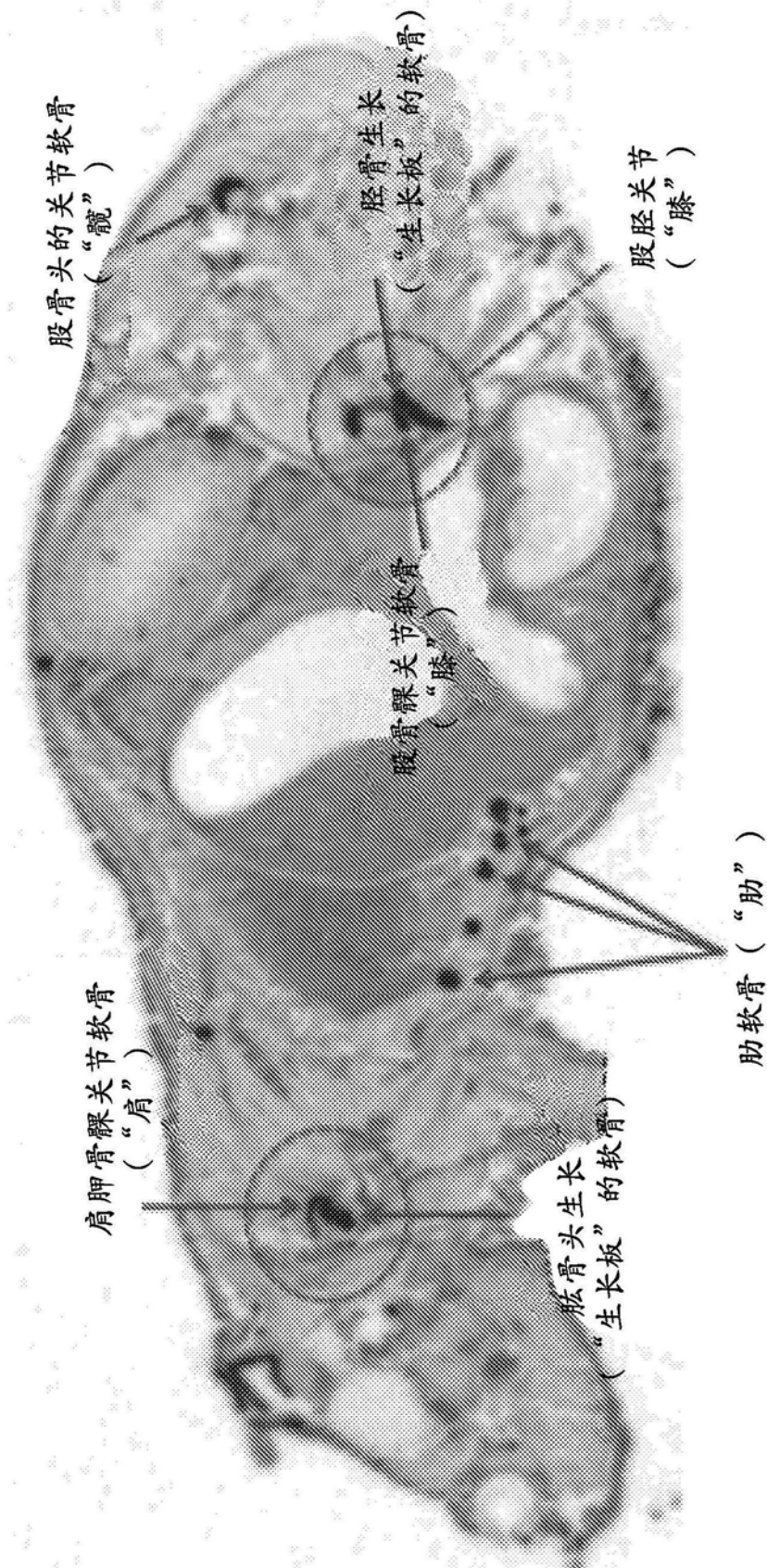


图1

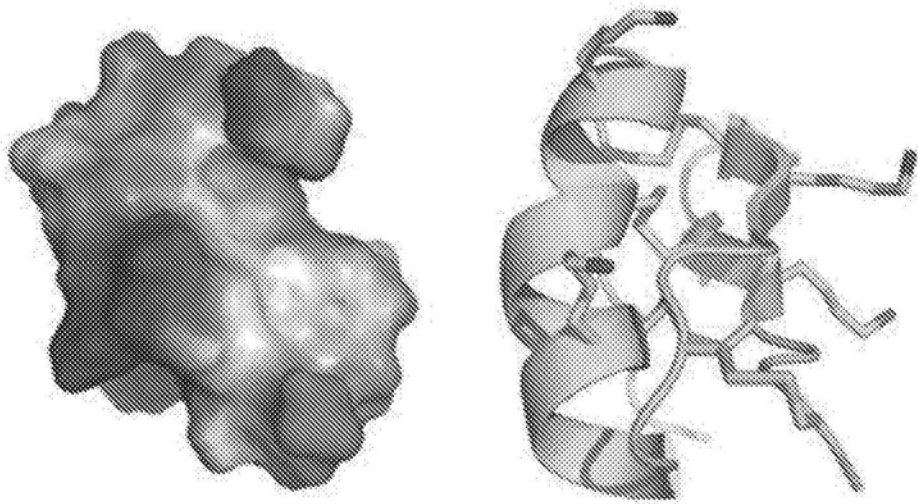


图2

构建体 1

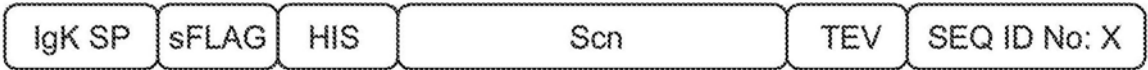


图3

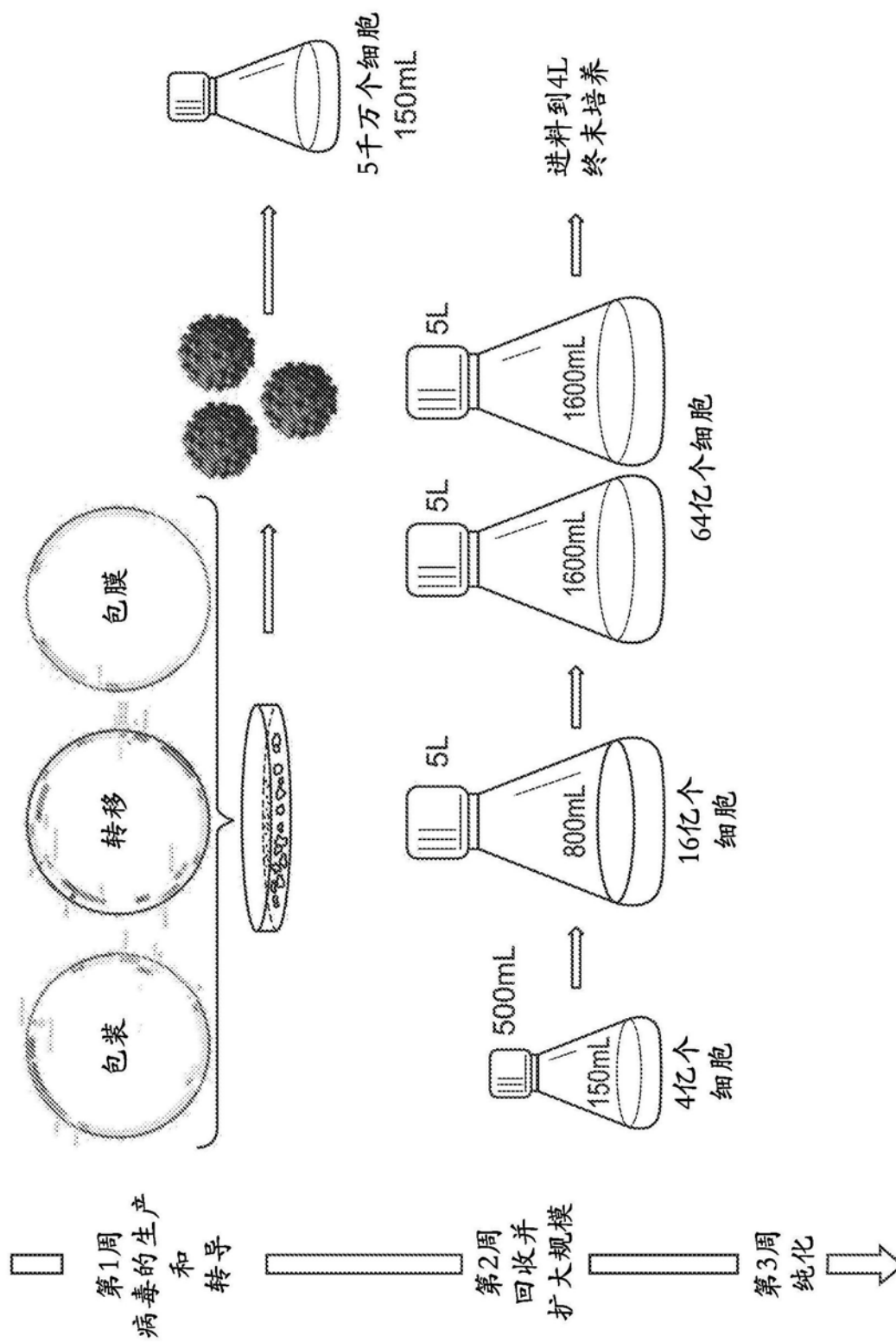


图4



\* \* \* \* \*

SEQ ID NO: 541 VPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGK**C**INSK**C**HCTP  
 SEQ ID NO: 316 VRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRFGK**C**MNGK**C**DCTPK

图 5A

\* \* \* \* \*

SEQ ID NO: 541 VPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGK**C**INSK**C**HCTP  
 SEQ ID NO: 542 VQTNVK**C**QGG-SCASVCRREIGVAAGK**C**INGK**C**VCYRN

图 5B

\* \* \* \* \*

SEQ ID NO: 541 VPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGK**C**INSK**C**HCTP  
 SEQ ID NO: 483 VFINVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGK**C**MNGK**C**KCYP

图 5C

图5

\* \* \* \* \*

SEQ ID NO: 320 QVQTNVK**C**QGG-SCASVCRREIGVAAGK**C**INGK**C**VCYRN  
 SEQ ID NO: 484 VFINAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGK**C**MNGK**C**KCYP

预测的二分体

图6

|               |    | 10                        | 20         | 30 |  |
|---------------|----|---------------------------|------------|----|--|
| SEQ ID NO:494 | 5  | IKCSESYQCFPVCKSRFGKTNG-R  | CVNGFCDF   | 36 |  |
| SEQ ID NO:495 | 5  | VKCSSPQQCLKPKAAFGISAGgK   | CINGKCKCY  | 37 |  |
| SEQ ID NO:496 | 26 | VSCSASSQWPVCKKLFGTYRG-K   | CMNSKCKCY  | 57 |  |
| SEQ ID NO:497 | 5  | ESCTASNQCWSICKRLHNTNRG-K  | CMNKCKCY   | 36 |  |
| SEQ ID NO:498 | 5  | VSCCTSKECWSVCEKLYNTSRG-K  | CMNKCKCY   | 36 |  |
| SEQ ID NO:499 | 4  | MRCCKSSKECLVKCKQATGRPNG-K | CMNKCKCY   | 35 |  |
| SEQ ID NO:500 | 1  | IKCTLKSKDCYSPCKKETGCPRA-K | CINRCKCY   | 32 |  |
| SEQ ID NO:501 | 1  | IRCSGSRDCYSPCKMQTGCPNA-K  | CINKSCKCY  | 32 |  |
| SEQ ID NO:502 | 27 | IRCSGTRECYAPCKOKLTGCLNA-K | CMNKACKCY  | 58 |  |
| SEQ ID NO:503 | 2  | ISCTNPKQCYPHCKKETGYPNA-K  | CMNKCKCF   | 33 |  |
| SEQ ID NO:504 | 1  | ASCRTPKDCADPCKKETGCPYG-K  | CMNKCKCN   | 32 |  |
| SEQ ID NO:505 | 3  | TSCISPKQCTEPCKRAK-GCKHG-K | CMNKCKCHCM | 33 |  |
| SEQ ID NO:506 | 2  | KECTGPQHCTNFCRKN-KCTHG-K  | CMNKCKCF   | 32 |  |
| SEQ ID NO:507 | 27 | IKCRTPKDCADPCKRQTGCPHA-K  | CMNKTCRCH  | 58 |  |
| SEQ ID NO:508 | 5  | VKCTTSKECWPPCKAATGKAAG-K  | CMNKCKCQ   | 36 |  |
| SEQ ID NO:509 | 8  | LECGASRECYDPCFKAFGRAHG-K  | CMNKCKCY   | 39 |  |
| SEQ ID NO:510 | 5  | EKCFATSQCWTPCKKAIGSLQS-K  | CMNGKCKCY  | 36 |  |
| SEQ ID NO:511 | 27 | VRCYASRECWEPCKRVTGSAQA-K  | CQNNQCRCY  | 58 |  |
| SEQ ID NO:512 | 28 | VKCSASRECWVACKKVTGSGQG-K  | CQNNQCRCY  | 59 |  |
| SEQ ID NO:513 | 5  | VKCISSQECWIACKKVTGRFEG-K  | CQNRQCRCY  | 36 |  |
| SEQ ID NO:514 | 5  | VRCYDSRQCWIACKKVTGSTQG-K  | CQNKQCRCY  | 36 |  |
| SEQ ID NO:515 | 5  | VDCTVSKECWAPCKAAGVDRG-K   | CMGKCKCY   | 36 |  |
| SEQ ID NO:516 | 5  | AKCRGSPECLPKCKEAIGKAAG-K  | CMNGKCKCY  | 36 |  |
| SEQ ID NO:517 | 28 | KKCQGGSCASVCKRVIGVAAG-K   | CINGRCVCY  | 58 |  |
| SEQ ID NO:518 | 28 | KKCSNTSQCYKCEKVVGVAAG-K   | CMNGKCI    | 59 |  |
| SEQ ID NO:519 | 6  | VKCSGSSKCVKICIDRYNTRGA-K  | CINGRCTCY  | 37 |  |
| SEQ ID NO:520 | 28 | NRCNNSSECIPHCKIRIFGTRAA-K | CINRCKCY   | 59 |  |
| SEQ ID NO:521 | 28 | KECNGSSECYSHCEGITGKRSG-K  | CINKKCY    | 59 |  |
| SEQ ID NO:522 | 1  | AFCNL-RRCELSRSL--GLLG-K   | CIGEECKCV  | 29 |  |
| SEQ ID NO:523 | 29 | AVCNL-KRCQLSRSL--GLLG-K   | CIGDKCECV  | 57 |  |
| SEQ ID NO:524 | 1  | AACYSS-DCRVKCVAM-GFSSG-K  | CINSKCKCY  | 30 |  |
| SEQ ID NO:525 | 27 | AICATDADCSRKCP---GNPP---C | RNGFCACT   | 53 |  |
| SEQ ID NO:526 | 28 | TECQIKNDCCQRYCQSVK-----E  | CKYGKCYCN  | 54 |  |
| SEQ ID NO:527 | 2  | TQCQSVRDCQYCLTPD-----R    | CSYGTCTCY  | 28 |  |
| SEQ ID NO:528 | 29 | VSCRYGSDCAEPCKRLKCLLPS-K  | CINGKCTCY  | 60 |  |
| SEQ ID NO:529 | 28 | IKCRYPADCHIMCKRVTGRAEG-K  | CMNGKCTCY  | 59 |  |
| SEQ ID NO:530 | 28 | IKCSSSSSCYEPCKRGVTGRAHG-K | CMNGRCTCY  | 59 |  |
| SEQ ID NO:531 | 5  | VKCTGSKQCLPACKAAGVKAAG-K  | CMNGKCKCY  | 36 |  |
| SEQ ID NO:532 | 5  | VSCKHSGQCIKPKCKDA-GMRFG-K | CMNKCKDCT  | 35 |  |
| SEQ ID NO:533 | 6  | VKCRGSPQCIQPCCKDA-GMRFG-K | CMNGKCHCT  | 36 |  |
| SEQ ID NO:534 | 5  | VKCTSPKQCLPPCKAQFGIRAGaK  | CMNGKCKCY  | 37 |  |
| SEQ ID NO:535 | 5  | VKCTSPKQCSKPKCKELYGSSAGaK | CMNGKCKCY  | 37 |  |
| SEQ ID NO:536 | 5  | VKCTSPKQCLPPCKEIIYGRHAGaK | CMNGKCHCS  | 37 |  |
| SEQ ID NO:537 | 25 | VKCTGSKQWPVCKQMFQKPNG-K   | CMNGKCKCY  | 56 |  |
| SEQ ID NO:538 | 28 | VKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFG-K  | CINSKCHCT  | 58 |  |
| SEQ ID NO:539 | 28 | VRCVTDDDCFRKCP---GNPS---C | KRGFCAK    | 54 |  |
| SEQ ID NO:540 | 28 | VECNNSRPPVPCIREVNNKNG-K   | CSNGKCLCY  | 59 |  |

图7

SEQ ID NO: 494 -----IKCSESYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNGFCD CF-  
SEQ ID NO: 27 GSGVPINVKCRGSRDCLDPCK-KAGMRFGKCINSKCHCTP  
: \*\* \* ; \* : \*\* : \* \* : \* : \* : \* . \* , \*

图8

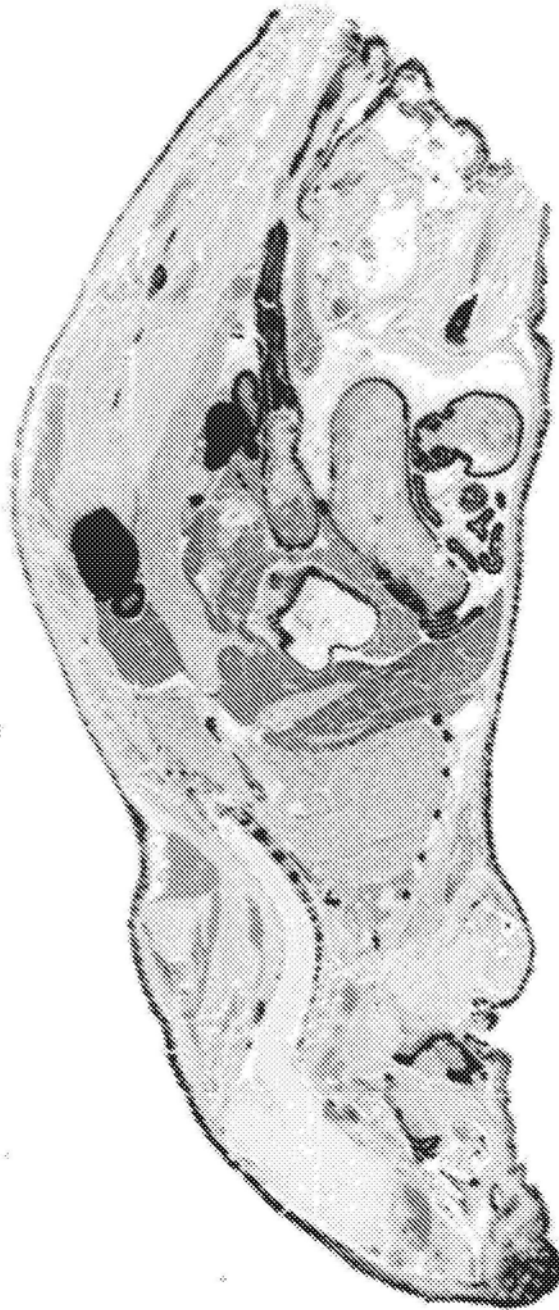


图9



图 10A

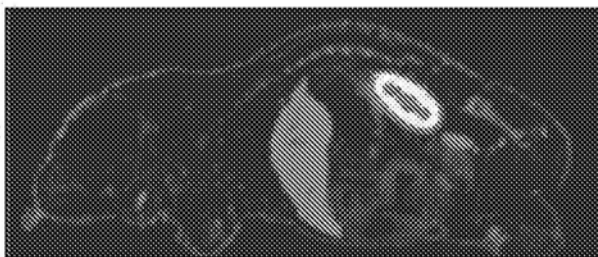


图 10B

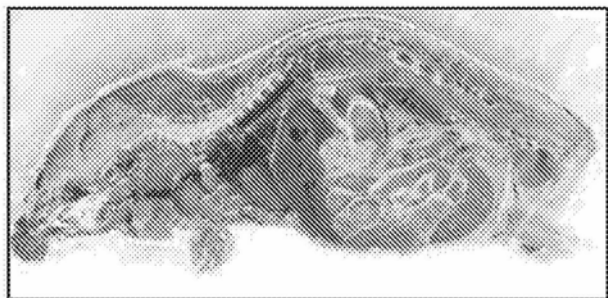


图 10C

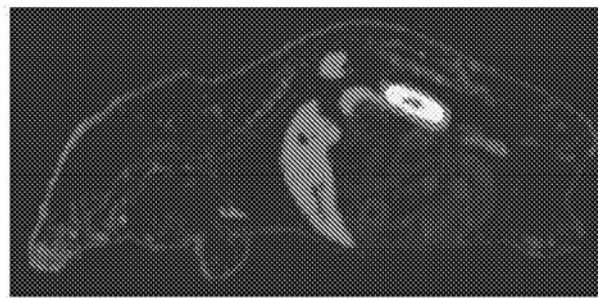


图 10D

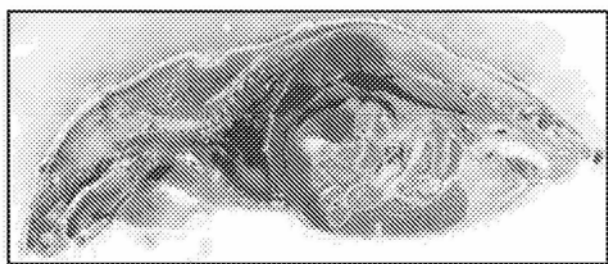


图 10E



图 10F

图10

SEQ ID NO:

|     |       | 10                                      | 20                        | 30                  |
|-----|-------|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| 321 | ...   | EVIRCSGSKQCYGPCKQQT                     | GC                        | TNSKCMNKVCKCYGCG    |
| 543 | ..    | AEILRCSTRECYAPCQKLT                     | GCLNAKCMNKACKCYGCV        |                     |
| 544 | .     | RPTDPRCSAS                              | YQCFPVCKSRE               | FGKTNGRCVNGLCDCF... |
| 545 | .     | QFTDVKCTGSKQ                            | CWPVCKQMF                 | GKPNGKCMNGKCR       |
| 317 | GVP   | ENVKCRGSRDCLDPCKKA                      | .                         | GMRFGKCMNSKCHCTP..  |
| 398 | GVP   | ENVKCRGSRDCLDPCKKA                      | .                         | GMRFGKCMNSKCHCTP..  |
| 340 | .     | VGINVKCKHSGQCLKPKCKDA                   | .                         | GMRFGKCMNGKCDCTPK.  |
| 546 | .     | VGINVKCKHSGQCLKPKCKDA                   | .                         | GMRFGKCMNGKCHCTPK.  |
| 316 | .     | VRIENVKCKHSGQCLKPKCKDA                  | .                         | GMRFGKCMNGKCDCTPK.  |
| 333 | GVI   | ENVKCKISRQCLEPCKKA                      | .                         | GMRFGKCMNGKCHCTPK.  |
| 337 | GVPTD | VKCRGSPQCLQPKCKDA                       | .                         | GMRFGKCMNGKCHCTPK.  |
| 486 | .     | VPTDVKCRGSPQCLQPKCKDA                   | .                         | GMRFGKCMNGKCHCTP..  |
| 338 | GVP   | ENVKCRGSPQCLQPKCKDA                     | .                         | GMRFGKCMNRKCHCTPK.  |
| 483 | .     | VFINVKCRGSPQCLQPKCKDA                   | .                         | GMRFGKCMNRKCHCTPK.  |
| 547 | .     | VVIGQRCYRSPDCYSACKKL                    | VGKATGKCTNGRCDC....       |                     |
| 548 | ..    | NFKVEGACSKPCRKYCIDK                     | .                         | GARNKCMNGKCHCY..    |
| 549 | QID   | TNVKCSGSSKCVKICIDRYN                    | TRGAKCMNGKCTCYP..         |                     |
| 474 | QKIE  | SNRCNNSSECI                             | PHCIRIFGTRAAKCMNRKCYCYP.. |                     |
| 295 | .     | v.i.vkc.gs.qCl.pCk.a.g.r.gkCmNgkC.C.p.. |                           |                     |

图11

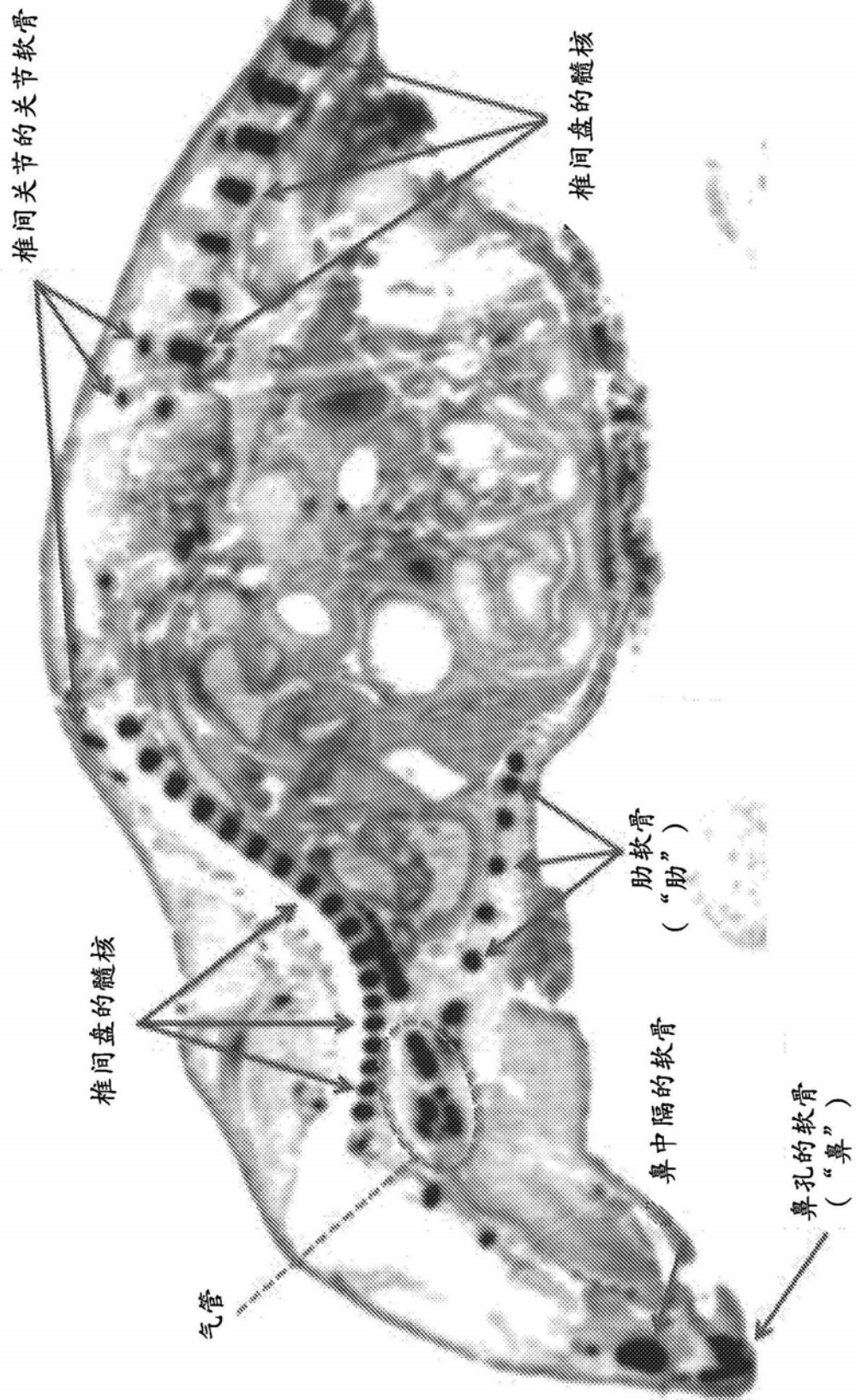


图12



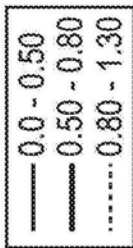
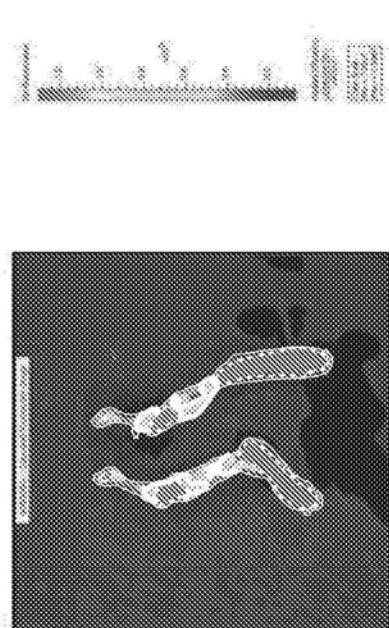


图 13B

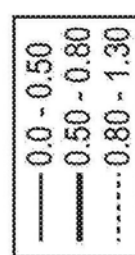
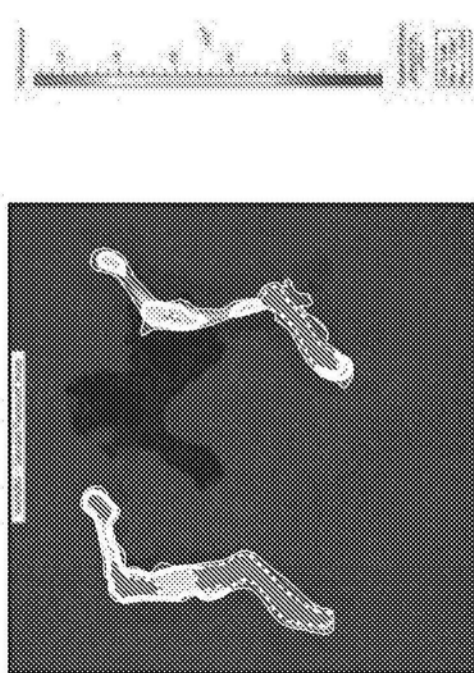


图 13D

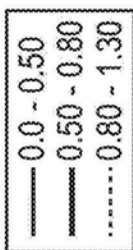
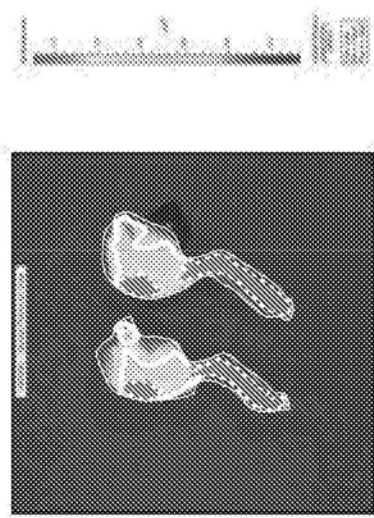


图 13A

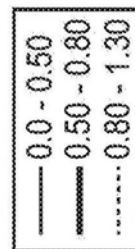
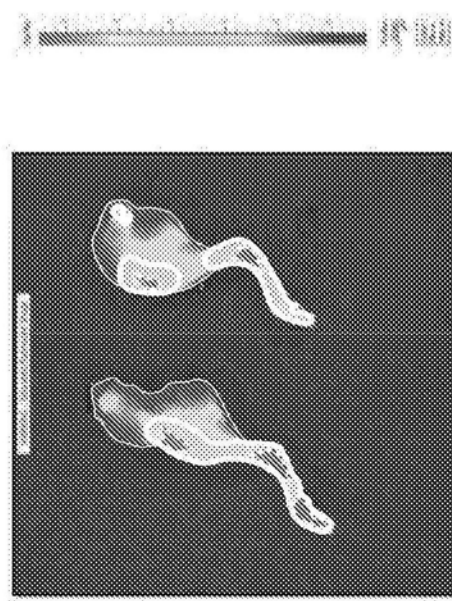
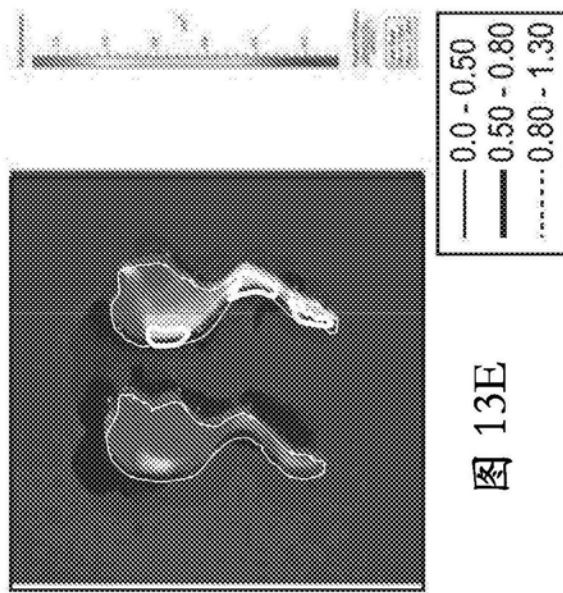
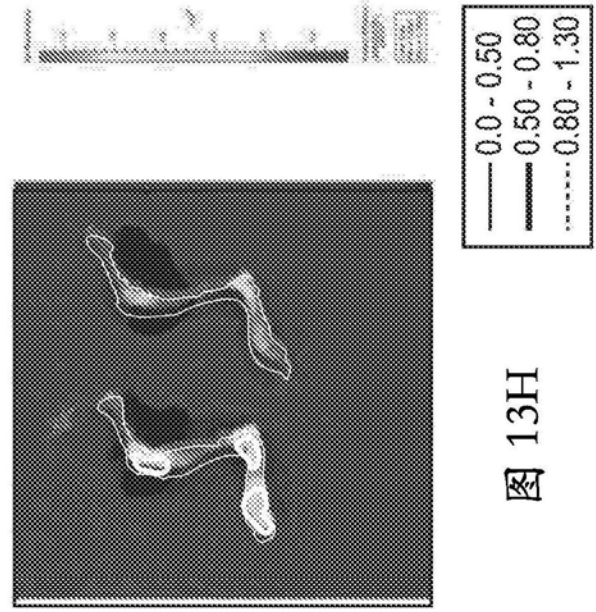
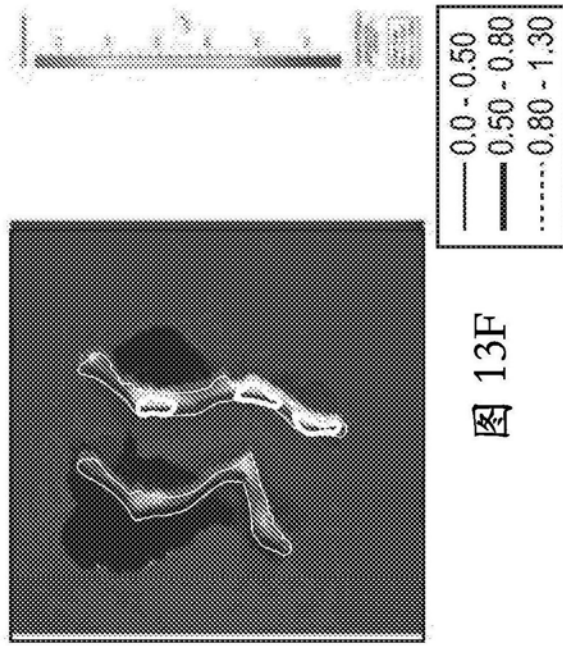


图 13C

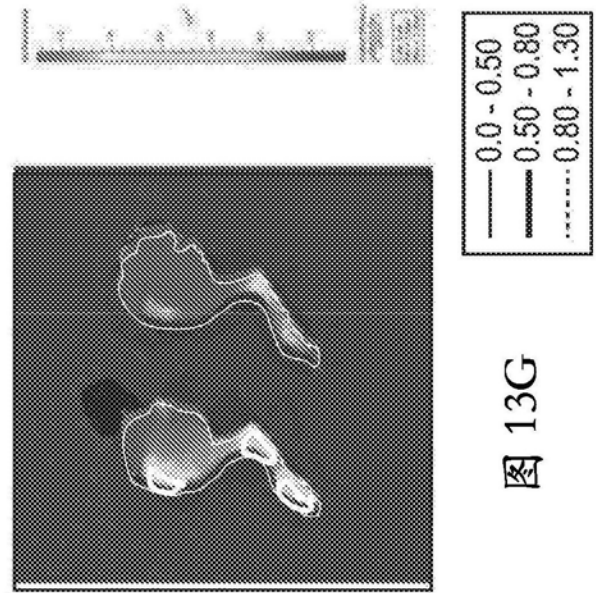
3 小时

24 小时

图13



48 小时



72 小时

图13



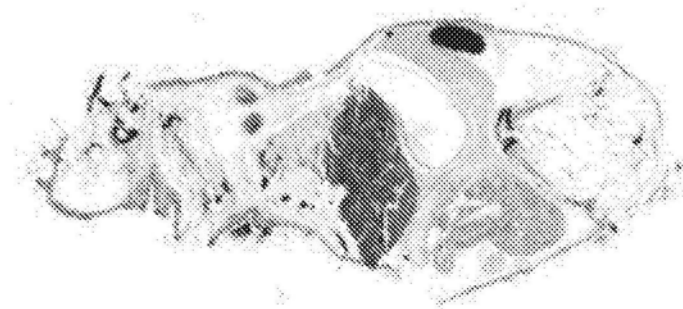


图 14A

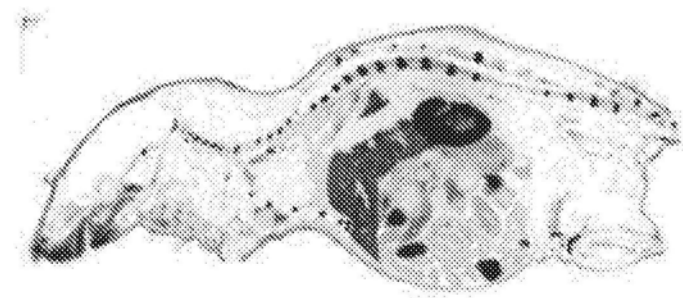


图 14B

图14

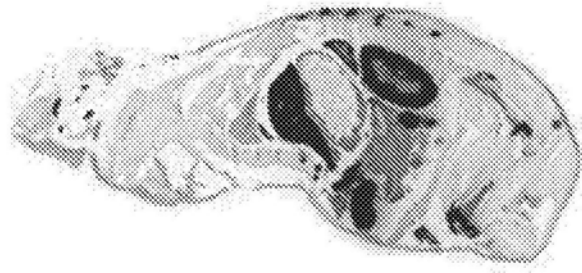


图 15A

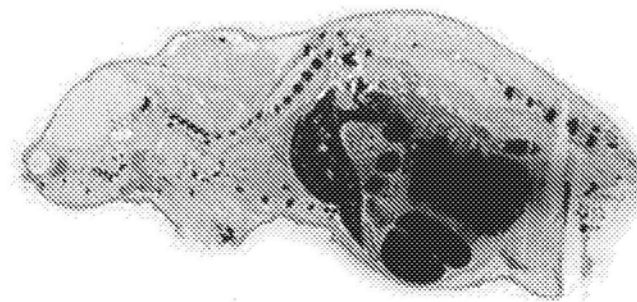


图 15B

图15

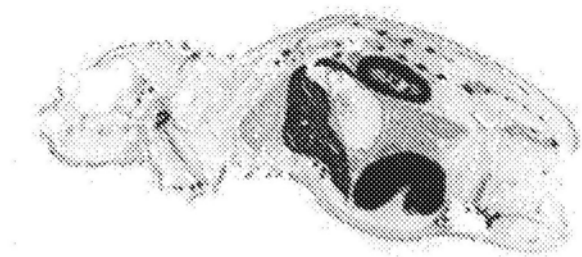


图 16A

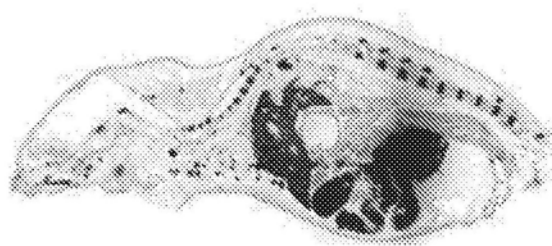


图 16B

图16