(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108135970 B
(45)授权公告日 2023.09.01

(21)申请号 201680053482.4

(22)申请日 2016.09.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108135970 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(30)优先权数据
62/216,331 2015.09.09 US
62/278,929 2016.01.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.03.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/051166 2016.09.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/044894 EN 2017.03.16

(73)专利权人 弗莱德哈钦森癌症中心
地址 美国华盛顿州
专利权人 光明之火生物科学公司

(72)发明人 J·奥尔森 A·D·斯特朗德 E·J·吉拉德 R·斯特朗 C·梅林 C·科伦提 N·奈恩

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 余颖 钱文宇

(51)Int.Cl.
A61K 38/16(2006.01)
A61K 51/08(2006.01)
A61K 47/64(2006.01)
A61K 47/62(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)
C07K 14/435(2006.01)
C07K 14/51(2006.01)

(56)对比文件
US 2014179560 A1,2014.06.26
WO 2015013330 A2,2015.01.29
Sarah J. Moore等.Engineered knottin peptide enables noninvasive optical imaging of intracranial medulloblastoma.《Proc Natl Acad Sci U S A》.2013,第110卷(第36期),

审查员 郝明媚

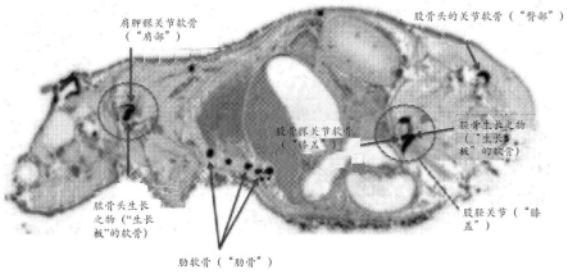
权利要求书4页 说明书94页
序列表200页 附图72页

(54)发明名称

软骨归巢肽

(57)摘要

披露了归巢、靶向、迁移至、被导向至、被保留于、或积累于和/或结合至受试者的软骨的肽。还披露了肽或包含此类肽的肽-活性剂复合物的药物组合物和用途。可以将这样的组合物配制成用于将药物靶向递送至软骨中的靶区域、组织、结构或细胞。本披露的靶向组合物可以将肽或肽-活性剂复合物递送至由该肽靶向的靶区域、组织、结构或细胞。



CN 108135970 B

1.一种组合物,包含:

打结肽,所述打结肽由SEQ ID NO:327所示的序列构成。

2.如权利要求1所述的组合物,其中在给予受试者后,所述打结肽归巢、靶向、迁移至、积累于、结合至、被保留于或被导向至所述受试者的软骨。

3.一种组合物,包含:

打结肽,其中所述打结肽由SEQ ID NO:111所示的序列构成。

4.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述打结肽的至少一个残基包含化学修饰。

5.如权利要求4所述的组合物,其中所述化学修饰是封闭所述打结肽的N末端。

6.如权利要求4所述的组合物,其中所述化学修饰是甲基化或酰化。

7.如权利要求6所述的组合物,其中,所述酰化为乙酰化。

8.如权利要求4所述的组合物,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;

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N末端的甲基化。

9.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述打结肽连接至活性剂。

10.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂与所述打结肽在所述打结肽的N末端或C末端融合。

11.如权利要求9所述的组合物,其中所述打结肽通过可切割接头连接至所述活性剂。

12.如权利要求9所述的组合物,其中所述打结肽通过接头在所述打结肽的以下位置连接至所述活性剂:在N末端处、在内部赖氨酸残基的ε胺处、在天冬氨酸或谷氨酸残基的羧酸处或在C末端处。

13.如权利要求11所述的组合物,其中所述可切割接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶或β-葡萄糖醛酸酶的切割位点。

14.如权利要求9所述的组合物,其中所述打结肽通过非可切割接头连接至所述活性剂。

15.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂是:肽、多核苷酸、化学剂、金属、多糖、脂肪酸,或其组合。

16.如权利要求15所述的组合物,其中所述肽是寡肽或多肽。

17.如权利要求15所述的组合物,其中所述多核苷酸是DNA或RNA。

18.如权利要求15所述的组合物,其中所述多核苷酸是ssDNA或dsRNA。

19.如权利要求15所述的组合物,其中所述多核苷酸是cDNA或微RNA。

20.如权利要求15所述的组合物,其中所述金属是金属螯合物。

21.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂是氨基糖。

22.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂是氨基糖苷或糖胺聚糖。

23.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂是神经递质、免疫调节剂、酪氨酸激酶抑制剂或抗细胞因子剂。

24.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂是脂质体。

25.如权利要求9所述的组合物,其中所述活性剂是树状物。

26.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是类固醇。

27.如权利要求26所述的组合物，其中所述类固醇是皮质类固醇或糖皮质激素。

28.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是抗炎剂、疼痛减轻剂，或其组合。

29.如权利要求28所述的组合物，其中所述抗炎剂是非甾体抗炎药。

30.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是抗感染剂。

31.如权利要求30所述的组合物，其中所述抗感染剂是抗生素、抗病毒剂或抗真菌剂。

32.如权利要求29所述的组合物，其中所述非甾体抗炎药是酮咯酸。

33.如权利要求29所述的组合物，其中所述非甾体抗炎药是布洛芬。

34.如权利要求27所述的组合物，其中所述类固醇包括地塞米松、布地奈德或其任意组合。

35.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是治疗性小分子。

36.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是他汀。

37.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是光敏剂、放射增敏剂，或其组合。

38.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是化学治疗剂。

39.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是细胞毒化学制剂或毒素。

40.如权利要求9中任一项所述的组合物，其中所述活性剂诱导程序性细胞死亡。

41.如权利要求40所述的组合物，其中所述程序性细胞死亡是凋亡。

42.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是肿瘤坏死因子α抑制剂。

43.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是TNF受体家族激活剂。

44.如权利要求9所述的组合物，其中所述活性剂是蛋白酶抑制剂。

45.如权利要求44所述的组合物，其中所述蛋白酶抑制剂包括胶原酶抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂或其任意组合。

46.如权利要求45所述的组合物，其中所述基质金属蛋白酶是MMP13。

47.如权利要求1-3中任一项所述的组合物，其中所述打结肽连接至可检测剂。

48.如权利要求47所述的组合物，其中所述可检测剂与所述打结肽在所述打结肽的N末端或C末端融合。

49.如权利要求47所述的组合物，其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种可检测剂连接至所述打结肽。

50.如权利要求47所述的组合物，其中所述打结肽通过可切割接头连接至所述可检测剂。

51.如权利要求47所述的组合物，其中所述打结肽通过接头在所述打结肽的以下位置连接至所述可检测剂：在N末端处、在内部赖氨酸残基的ε胺处或在C末端处。

52.如权利要求50所述的组合物，其中所述可切割接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶或β-葡萄糖醛酸酶的切割位点。

53.如权利要求47所述的组合物，其中所述打结肽通过非可切割接头连接至所述可检测剂。

54.如权利要求47所述的组合物，其中所述可检测剂是荧光团、造影剂、纳米粒子、金属螯合物、放射性同位素或放射性核素螯合剂。

55.如权利要求54所述的组合物，其中所述荧光团是近红外染料。

56.如权利要求54所述的组合物，其中所述造影剂是X射线造影剂或PET剂。

57.如权利要求54所述的组合物，其中所述纳米粒子是含有金属的纳米粒子。

58.如权利要求47所述的组合物，其中所述可检测剂是荧光染料。

59.一种药物组合物，包含如权利要求1-3中任一项所述的组合物或其盐和药学上可接受的载体。

60.如权利要求59所述的药物组合物，其中将所述药物组合物配制成用于给予受试者。

61.如权利要求59所述的药物组合物，其中将所述药物组合物配制成用于吸入、口服给药、局部给药、静脉内给药、皮下给药、关节内给药、肌内给药、腹膜内给药、局部给药到患处，或其组合。

62.如权利要求61所述的药物组合物，其中所述吸入给药是鼻内给药。

63.如权利要求61所述的药物组合物，其中所述患处是关节。

64.组合物在制备用于治疗有需要的受试者中的病症的药物中的用途，其中所述组合物包含打结肽，所述打结肽由SEQ ID NO:327或SEQ ID NO:111所示的序列构成，其中所述病症是与软骨的功能关联的病症。

65.如权利要求1-3任一项所述的组合物在制备用于治疗有需要的受试者中的病症的药物中的用途，其中所述病症是与软骨的功能关联的病症。

66.如权利要求64所述的用途，其中所述打结肽连接至活性剂。

67.如权利要求66所述的用途，其中所述活性剂包括治疗剂、可检测剂或其组合。

68.如权利要求64所述的用途，其中所述治疗包括通过吸入、口服地、局部地、静脉内地、皮下地、关节内地、肌内地、腹膜内地或其组合给予所述组合物。

69.如权利要求68所述的用途，其中所述通过吸入给予所述组合物包括鼻内给予所述组合物。

70.如权利要求64所述的用途，其中所述组合物在给予后归巢、靶向或迁移至所述受试者的软骨。

71.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是炎症、癌症、撕裂、感染或损伤。

72.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是软骨营养不良。

73.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是创伤性破裂或脱离。

74.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是肋软骨炎。

75.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是疝形成。

76.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是多软骨炎。

77.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是脊索瘤。

78.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是一种类型的关节炎或狼疮。

79.如权利要求78所述的用途，其中所述种类型的关节炎是类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风、强直性脊柱炎或银肩病性关节炎。

80.如权利要求64所述的用途，其中所述病症是软骨发育不全。

81.如权利要求71所述的用途，其中所述癌症是良性软骨瘤或恶性软骨肉瘤。

82.如权利要求71所述的用途，其中所述病症是滑囊炎、腱炎、痛风、假性痛风、关节病或感染。

83.如权利要求71所述的用途，其中给予所述组合物以治疗所述损伤、修复由所述损伤

损坏的组织或治疗由所述损伤引起的疼痛。

84.如权利要求71所述的用途，其中给予所述组合物以治疗所述撕裂或修复由所述撕裂损坏的组织。

85.如权利要求64所述的用途，其中所述治疗进一步包括在所述有需要的受试者中检测癌症或患病区域、组织、结构或细胞。

86.如权利要求85所述的用途，其中所述治疗进一步包括进行行外科手术去除所述有需要的受试者的所述癌症或患病区域、组织、结构或细胞。

87.如权利要求1-3任一项所述的组合物在制备用于在对受试者器官或机体区域成像的方法中使用的试剂盒中的用途。

88.如权利要求87所述的用途，其中所述方法进一步包括检测癌症或患病区域、组织、结构或细胞。

89.如权利要求87所述的用途，其中所述方法进一步包括对所述受试者进行外科手术。

90.如权利要求88所述的用途，其中所述方法进一步包括治疗所述癌症。

91.如权利要求88所述的用途，其中所述方法进一步包括对所述受试者进行外科手术，所述外科手术包括去除所述受试者的所述癌症或所述患病区域、组织、结构或细胞。

92.如权利要求91所述的用途，其中所述方法进一步包括在外科手术去除后，对所述受试者的所述癌症或患病区域、组织、结构或细胞成像。

软骨归巢肽

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请涉及2015年9月9日提交的美国临时专利申请号62/216,331;2016年1月14日提交的美国临时专利申请号62/278,929;以及2016年9月9日提交的美国临时专利申请号62/385,734,将这些申请中的每个以其全文通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 软骨包括软骨细胞,一种产生细胞外基质组分的特化细胞类型,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。细胞外基质蛋白为身体的富软骨部分(如关节、耳朵、鼻子和气管)提供支撑、缓冲和耐久性。软骨是身体中少数几种不含血管的组织之一,且被认为是无血管组织。与身体中许多依靠血流和扩散的组合的细胞不同,软骨细胞依靠扩散。由于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。本文描述的是在受试者中给予后归巢至、迁移至、积累于、结合至、被保留于或被导向至和/或结合于软骨的肽。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。在其他实施例中,本披露的归巢肽用于将活性剂递送至其区域、组织、结构或细胞。

[0005] 在多个方面中,本披露提供了打结肽,其中在给予受试者后,该打结肽归巢、靶向、迁移至、积累于、结合至、被保留于或被导向至该受试者的软骨。

[0006] 在一些方面中,该打结肽包含SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216中任一者或其片段的序列。在其他方面中,该打结肽包含与SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216中的任一者或其片段具有至少80%序列一致性的序列。在又其他方面中,该打结肽包含与SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216中的任一者或其片段具有至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的序列。

[0007] 在一些方面中,该打结肽包含SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者或其片段的序列。在其他方面中,该打结肽包含与SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中的任一者或其片段具有至少80%序列一致性的序列。在又其他方面中,该打结肽包含与SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中的任一者或其片段具有至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的序列。

[0008] 在一些方面中,该打结肽包含SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:20中任一者或其片段的序列。在其他方面中,该打结肽包含SEQ ID NO:217-SEQ ID NO:236中任一者或其片段的序列。

[0009] 在其他方面中,该打结肽与SEQ ID NO:436-SEQ ID NO:482中的任一者至少30%、

40％、50％、60％、70％、80％、90％或95％一致。在进一步的方面中，如权利要求10所述的打结肽，其中该打结肽是SEQ ID NO:24。在其他方面中，该打结肽是SEQ ID NO:111。

[0010] 在一些方面中，该打结肽包含4个或更多个半胱氨酸残基。在进一步的方面中，该打结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两个其他二硫桥形成的环。在又进一步的方面中，该打结肽包含在半胱氨酸残基之间形成的多个二硫桥。在其他方面中，该打结肽包含穿过二硫化物结的二硫化物。

[0011] 在一些方面中，该打结肽的至少一个氨基酸残基处于L构型，或者其中该打结肽的至少一个氨基酸残基处于D构型。

[0012] 在一些方面中，该序列包含至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29、至少30、至少31、至少32、至少33、至少34、至少35、至少36、至少37、至少38、至少39、至少40、至少41、至少42、至少43、至少44、至少45、至少46、至少47、至少48、至少49、至少50、至少51、至少52、至少53、至少54、至少55、至少56、至少57、至少58个残基、至少59、至少60、至少61、至少62、至少63、至少64、至少65、至少66、至少67、至少68、至少69、至少70、至少71、至少72、至少73、至少74、至少75、至少76、至少77、至少78、至少79、至少80或至少81个残基。

[0013] 在一些方面中，任何一个或多个K残基被R残基置换，或者其中任何一个或多个R残基被K残基置换。在其他方面中，任何一个或多个M残基被I、L或V残基中的任一者置换。在又其他方面中，任何一个或多个L残基被V、I或M残基中的任一者置换。

[0014] 在其他方面中，任何一个或多个I残基被M、L或V残基中的任一者置换。在又其他方面中，任何一个或多个V残基被M、I或L残基中的任一者置换。在一些方面中，任何一个或多个G残基被A残基置换，或者其中任何一个或多个A残基被G残基置换。在其他方面中，任何一个或多个S残基被T残基置换，或者其中任何一个或多个T残基被S残基置换。

[0015] 在又其他方面中，任何一个或多个Q残基被N残基置换，或者其中任何一个或多个N残基被Q残基置换。在一些方面中，任何一个或多个D残基被E残基置换，或者其中任何一个或多个E残基被D残基置换。

[0016] 在一些方面中，该打结肽具有包含酸性区域和碱性区域的电荷分布。在进一步的方面中，该酸性区域是小块(nub)。在其他方面中，该碱性区域是碎片(patch)。在一些方面中，该打结肽包含6个或更多的碱性残基和2个或更少的酸性残基。在一些方面中，该打结肽包含含有至少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个氨基酸残基的片段。

[0017] 在其他方面中，该打结肽包含含有至少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个氨基酸残基的片段。在又其他方面中，该打结肽包含至少3个带正电荷的氨基酸残基。在一些方面中，这些带正电荷的氨基酸残基选自K、R或其组合。

[0018] 在一些方面中，该打结肽在生理pH下具有大于2的电荷。在其他方面中，该打结肽在生理pH下具有大于3.5的电荷。在又其他方面中，该打结肽在生理pH下具有大于4.5的电荷。在一些方面中，该打结肽在生理pH下具有大于5.5的电荷。在其他方面中，该打结肽在生理pH下具有大于6.5的电荷。在其他方面中，该打结肽在生理pH下具有大于7.5的电荷。

[0019] 在一些方面中，该打结肽选自钾通道激动剂、钾通道拮抗剂、钾通道的一部分、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)、短肤蝎毒素(kaliotoxin)、cobatoxin或凝集素。

[0020] 在进一步的方面中，该凝集素是SHL-Ib2。在一些方面中，该打结肽与至少一种其他的打结肽被安排成多聚体结构。

[0021] 在一些方面中，该打结肽的至少一个残基包含化学修饰。在进一步的方面中，该化学修饰封闭该打结肽的N末端。在又进一步的方面中，该化学修饰是甲基化、乙酰化或酰化。在其他方面中，该化学修饰是：一个或多个赖氨酸残基或其类似物的甲基化；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N末端的甲基化。在一些方面中，该打结肽连接至酰基加合物。

[0022] 在一些方面中，该打结肽连接至活性剂。在进一步的方面中，该活性剂与该打结肽在该打结肽的N末端或C末端融合。在一些方面中，该活性剂是抗体。在其他方面中，该活性剂是Fc结构域。在又其他方面中，与Fc结构域融合的该打结肽包含连续序列。

[0023] 在进一步的方面中，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种活性剂连接至该打结肽。在又进一步的方面中，该打结肽通过可切割接头连接至该活性剂。在一些方面中，该打结肽通过接头在该打结肽的以下位置连接至该活性剂：在N末端处、在内部赖氨酸残基的ε胺处、在天冬氨酸或谷氨酸残基的羧酸处或在C末端处。在一些方面中，该打结肽进一步包含非天然氨基酸，其中该非天然氨基酸是另一氨基酸的插入物、附加物或替代物。

[0024] 在一些方面中，该打结肽通过接头在该非天然氨基酸处连接至该活性剂。在一些方面中，该接头包含酰胺键、酯键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、脲键、肟键、二硫键、硫酯键或碳-氮键。在进一步的方面中，该可切割接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶或β-葡萄糖醛酸酶的切割位点。在其他方面中，该接头是水解不稳定的接头。在又其他方面中，该打结肽通过非可切割接头连接至该活性剂。

[0025] 在一些方面中，该活性剂是：肽、寡肽、多肽、多核苷酸、多核糖核苷酸、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、微RNA、寡核苷酸、抗体、抗体片段、适配子、细胞因子、酶、生长因子、趋化因子、神经递质、化学剂、荧光团、金属、金属螯合物、X射线造影剂、PET剂、放射性同位素、光敏剂、放射增敏剂、放射性核素螯合剂、治疗性小分子、类固醇、皮质类固醇、抗炎剂、免疫调节剂、蛋白酶抑制剂、氨基糖、化学治疗剂、细胞毒化学制剂、毒素、酪氨酸激酶抑制剂、抗感染剂、抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、氨基糖苷、非甾体抗炎药(NSAID)、他汀、纳米粒子、脂质体、聚合物、生物聚合物、多糖、蛋白多糖、糖胺聚糖、糖皮质激素、抗细胞因子剂、疼痛减轻剂、树状物、脂肪酸、Fc区或其组合。

[0026] 在一些方面中，该NSAID是酮咯酸。在其他方面中，该NSAID是布洛芬。在一些方面中，该类固醇是地塞米松。在其他方面中，该类固醇是布地奈德。在一些方面中，该活性剂诱导程序性细胞死亡。在进一步的方面中，该程序性细胞死亡是凋亡。在一些方面中，该活性剂是肿瘤坏死因子α抑制剂。在进一步的方面中，该活性剂是TNF受体家族激活剂。在又进一步的方面中，该活性剂是TNFα抗体。在一些方面中，该蛋白酶抑制剂是胶原酶抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂或基质金属蛋白酶抑制剂。在进一步的方面中，该基质金属蛋白酶是MMP13。

[0027] 在一些方面中，该打结肽连接至可检测剂。在进一步的方面中，该可检测剂与该打结肽在该打结肽的N末端或C末端融合。在又进一步的方面中，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种可

检测剂连接至该打结肽。在一些方面中，该打结肽通过可切割接头连接至该可检测剂。

[0028] 在一些方面中，该打结肽通过接头在该打结肽的以下位置连接至该可检测剂：在N末端处、在内部赖氨酸残基的ε胺处或在C末端处。在进一步的方面中，该肽进一步包含非天然氨基酸，其中该非天然氨基酸是另一氨基酸的插入物、附加物或替代物。在又进一步的方面中，该打结肽通过接头在该非天然氨基酸处连接至该可检测剂。

[0029] 在又进一步的方面中，该接头包含酰胺键、酯键、氨基甲酸酯键、脲键、肟键或碳-氮键。在一些方面中，该可切割接头包含基质金属蛋白酶、凝血酶、组织蛋白酶或β-葡萄糖醛酸酶的切割位点。在其他方面中，该打结肽通过非可切割接头连接至该可检测剂。

[0030] 在一些方面中，该可检测剂是荧光团、近红外染料、造影剂、纳米粒子、含有金属的纳米粒子、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。在进一步的方面中，该可检测剂是荧光染料。在一些方面中，该打结肽具有约9的等电点。

[0031] 在一些方面中，该打结肽是SEQ ID NO:24。在其他方面中，该打结肽是SEQ ID NO:111。

[0032] 在多个方面中，本披露提供了药物组合物，该药物组合物包含任何上述组合物或其盐和药学上可接受的载体。

[0033] 在进一步的方面中，将该药物组合物配制成用于给予受试者。在又进一步的方面中，将该药物组合物配制成用于吸入、鼻内给药、口服给药、局部给药、静脉内给药、皮下给药、关节内给药、肌内给药、腹膜内给药或其组合。

[0034] 在多个方面中，本披露提供了治疗有需要的受试者的病症的方法，该方法包括：向该受试者给予包含任何上述含打结肽的组合物或任何上述药物组合物。

[0035] 在一些方面中，通过吸入、鼻内地、口服地、局部地、静脉内地、皮下地、关节内地、肌内地、腹膜内地或其组合给予该组合物。在进一步的方面中，该组合物在给予后归巢、靶向或迁移至该受试者的软骨。

[0036] 在一些方面中，该病症是与软骨的功能关联的。在一些方面中，该病症是炎症、癌症、降解、生长干扰、遗传、撕裂、感染或损伤。在其他方面中，该病症是软骨营养不良。在又其他方面中，该病症是创伤性破裂或脱离。在一些方面中，该病症是肋软骨炎。在其他方面中，该病症是疝形成。在又其他方面中，该病症是多软骨炎。

[0037] 在其他方面中，该病症是脊索瘤。在一些方面中，该病症是一种类型的关节炎。在进一步的方面中，该种类型的关节炎是类风湿性关节炎。在其他方面中，该种类型的关节炎是骨关节炎。在一些方面中，该病症是软骨发育不全。在一些方面中，该癌症是良性软骨瘤或恶性软骨肉瘤。在其他方面中，该病症是滑囊炎、腱炎、痛风、假性痛风、关节病或感染。

[0038] 在一些方面中，给予该组合物以治疗该损伤、修复由该损伤损坏的组织或治疗由该损伤引起的疼痛。在进一步的方面中，给予该组合物以治疗该撕裂或修复由该撕裂损坏的组织。

[0039] 在多个方面中，本披露提供了对受试者的器官或身体区域成像的方法，该方法包括：向该受试者给予先前描述的任何一种打结肽的组合物或如先前所述的药物组合物；并对该受试者成像。

[0040] 在一些方面中，该方法还包括检测癌症或患病区域、组织、结构或细胞。在进一步的方面中，该方法还包括对该受试者进行外科手术。在一些方面中，该方法还包括治疗该癌

症。

[0041] 在其他方面中，该外科手术包括去除该受试者的癌症或患病区域、组织、结构或细胞。在又其他方面中，该方法还包括在外科手术去除后，对该受试者的癌症或患病区域、组织、结构或细胞成像。

[0042] 通过引用并入

[0043] 本说明书中提到的、披露的或引用的所有出版物、专利和专利申请都以其全文通过引用并入本文，并且如同每一单独的出版物、专利或专利申请具体且单独地指明通过引用并入。

附图说明

[0044] 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：

[0045] 图1说明了用本披露的各种肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1A说明了用SEQ ID NO:26的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1B说明了用SEQ ID NO:28的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1C说明了用SEQ ID NO:24的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1D说明了用SEQ ID NO:23的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1E说明了用SEQ ID NO:27的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1F说明了用SEQ ID NO:25的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1G说明了用SEQ ID NO:22的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1H说明了用SEQ ID NO:31的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1I说明了用SEQ ID NO:21的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1J说明了用SEQ ID NO:29的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1K说明了用SEQ ID NO:30的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1L说明了用SEQ ID NO:32的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。图1M说明了用SEQ ID NO:27的肽处理的动物的软骨中的^{14}C信号。

[0046] 图2说明了用SEQ ID NO:24的肽处理的动物的关节和其他软骨中的^{14}C信号的鉴定。

[0047] 图3说明了用SEQ ID NO:24的肽处理的动物的肋骨、脊柱和其他软骨中的^{14}C信号的鉴定。

[0048] 图4说明了用SEQ ID NO:24的肽处理的动物的鼻腔、脊柱、气管和其他软骨中的^{14}C信号的鉴定。

[0049] 图5说明了用SEQ ID NO:24的肽处理后24小时，具有完整肾的动物的软骨中的^{14}C信号。

[0050] 图6说明了本披露的肽的高效液相色谱(HPLC)谱。图6A说明了图1D，SEQ ID NO:23的肽的HPLC谱。图6B说明了图1C，SEQ ID NO:24的肽的HPLC谱。

[0051] 图7说明了SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33的肽的免疫原性谱。

[0052] 图8说明了图1B，SEQ ID NO:28的肽的三维结构和线性结构。

[0053] 图9说明了表达图1A-1M，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:21-SEQ ID NO:33的肽中的任一者。

[0054] 图10说明了制备本披露的肽的方法的示意图。

[0055] 图11示出了在给予100nmol的不归巢至软骨的放射性标记的GS-海南捕鸟蛛毒素(Hainantoxin)(GSKCLPPGKPCYGATQKIPCCGVCSHNNCT)(SEQ ID NO:433)肽后24小时，来自小鼠切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图11A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:433后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图11B示出了对应于图11A的放射自显影图像。其中^{14}C信号鉴定了放射性标记的SEQ ID NO:433肽。

[0056] 图12说明了如由实例描绘的，SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:33的软骨归巢物的比对。

[0057] 图13示出了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图13A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图13B说明了对应于图13A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0058] 图14示出了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图14A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图14B说明了对应于图14A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了给予100nmol后24小时小鼠软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0059] 图15示出了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的冷冻后肢切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图15A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图15B说明了对应于图15A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图15C说明了放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图15D说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图15E说明了对应于图15D的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图15F说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图15G说明了对应于图15F的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0060] 图16示出了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的冷冻后肢切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图16A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图16B说明了对应于图16A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图16C说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图16D说明了对应于图16C的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图16E说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图16F说明了对应于图16E的放射自显影图像，其

中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图16G说明了放射自显影图像,其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0061] 图17示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时,小鼠的白光图像和对应的全身荧光图像。图17A说明了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时,小鼠冷冻切片的白光图像。图17B说明了对应于图17A中所示切片的全身荧光图像,该图像示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时小鼠中的荧光信号。图17C说明了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图17D说明了对应于图17C中所示切片的全身荧光图像,该图像示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时小鼠中的荧光信号。图17E说明了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图17F说明了对应于图17E中所示切片的全身荧光图像,该图像示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时小鼠中的荧光信号。

[0062] 图18示出了给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的小鼠在给予后24小时的白光图像和对应的全身荧光图像。图18A说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后24小时,小鼠冷冻切片的图像。图18B说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后24小时,小鼠中对应于图18A中所示切片的荧光信号。图18C说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后24小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图18D说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后24小时,小鼠中对应于图18C中所示切片的荧光信号。图18E说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后24小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图18F说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后24小时,小鼠中对应于图18E中所示切片的荧光信号。

[0063] 图19示出了给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的小鼠在给予后48小时的白光图像和对应的全身荧光图像。图19A说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后48小时,小鼠冷冻切片的图像。图19B说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后48小时,小鼠中对应于图19A中所示切片的荧光信号。图19C说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后48小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图19D说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后48小时,小鼠中对应于图19C中所示切片的荧光信号。

[0064] 图20示出了给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的小鼠在给予后72小时的白光图像和对应的全身荧光图像。图20A说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后72小时,小鼠冷冻切片的图像。图20B说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后72小时,小鼠中对应于图20A中所示切片的荧光信号。图20C说明了在给予

10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后72小时,小鼠的不同冷冻切片的图像。图20D说明了在给予10nmol的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)后72小时,小鼠中对应于图20C中所示切片的荧光信号。

[0065] 图21示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后,来自第一小鼠的分离后肢和来自第二小鼠的分离后肢的IVIS荧光成像。低信号强度的区域用细实线示出,中等信号强度的区域用粗实线示出,且高信号强度的区域用细虚线示出。图21A示出了在肽给予后3小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21B示出了在缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的肽给予后3小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。图21C示出了在缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的肽给予后24小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21D示出了在缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的肽给予后24小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。图21E示出了在缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的肽给予后48小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21F示出了在缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的肽给予后48小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。图21G示出了在缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)的肽给予后72小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21H示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后72小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。

[0066] 图22说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图22A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠冷冻切片的白光图像。图22B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠冷冻切片中对应于图22A中所示切片的^{14}C信号。图22C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图22D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠冷冻切片中对应于图22C中所示切片的^{14}C信号。图22E说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:111后5分钟,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图22F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠冷冻切片中对应于图22E中所示切片的^{14}C信号。图22G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图22H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟,小鼠冷冻切片中对应于图22G中所示切片的^{14}C信号。

[0067] 图23说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟,小鼠冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图23A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟,小鼠冷冻切片的白光图像。图23B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟,小鼠冷冻切片中对应于图23A中所示切片的^{14}C信号。图23C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图23D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟,小鼠冷冻切片中对应于图23C中所示切片的^{14}C信号。图23E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图23F说明了在给予

100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠冷冻切片中对应于图23E中所示切片的^{14}C信号。

[0068] 图24说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图24A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图24B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24A中所示切片的^{14}C信号。图24C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图24D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24C中所示切片的^{14}C信号。图24E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图24F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24E中所示切片的^{14}C信号。图24G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图24H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24G中所示切片的^{14}C信号。

[0069] 图25说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图25A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图25B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图25A中所示切片的^{14}C信号。图25C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图25D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片中对应于图25C中所示切片的^{14}C信号。图25E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片中的^{14}C信号。

[0070] 图26说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图26A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图26B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图26A中所示切片的^{14}C信号。图26C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图26D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图26C中所示切片的^{14}C信号。图26E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图26F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图26E中所示切片的^{14}C信号。

[0071] 图27说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图27A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图27B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27A中所示切片的^{14}C信号。图27C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠的不同冷冻切片的图像。图27D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小

鼠冷冻切片中对应于图27C中所示切片的^{14}C信号。图27E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠的不同冷冻切片的图像。图27F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27E中所示切片的^{14}C信号。图27G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图27H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27G中所示切片的^{14}C信号。

[0072] 图28说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图28A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图28B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图28A中所示切片的^{14}C信号。图28C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图28D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图28C中所示切片的^{14}C信号。图28E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图28F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图28E中所示切片的^{14}C信号。

[0073] 图29说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图29A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图29B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29A中所示切片的^{14}C信号。图29C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图29D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29C中所示切片的^{14}C信号。图29E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图29F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29E中所示切片的^{14}C信号。图29G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图29H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29G中所示切片的^{14}C信号。

[0074] 图30说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图30A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图30B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图30A中所示切片的^{14}C信号。图30C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图30D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图30C中所示切片的^{14}C信号。图30E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图30F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图30E中所示切片的^{14}C信号。

[0075] 图31说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，来自小鼠

的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图31A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图31B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图31A中所示切片的^{14}C信号。图31C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图31D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图31C中所示切片的^{14}C信号。图31E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图31F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图31E中所示切片的^{14}C信号。

[0076] 图32说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图32A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图32B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图32A中所示切片的^{14}C信号。图32C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图32D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图32C中所示切片的^{14}C信号。图32E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图32F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图32E中所示切片的^{14}C信号。图32G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图32H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图32G中所示切片的^{14}C信号。

[0077] 图33说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图33A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图33B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图33A中所示切片的^{14}C信号。图33C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图33D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图33C中所示切片的^{14}C信号。图33E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图33F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图33E中所示切片的^{14}C信号。

[0078] 图34说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图34A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图34B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图34A中所示切片的^{14}C信号。图34C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图34D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图34C中所示切片的^{14}C信号。图34E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图34F说明了在给予

100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图34E中所示切片的^{14}C信号。

[0079] 图35说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图35A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图35B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图35A中所示切片的^{14}C信号。图35C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图35D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图35C中所示切片的^{14}C信号。图35E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图35F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图35E中所示切片的^{14}C信号。

[0080] 图36说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图36A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图36B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图36A中所示切片的^{14}C信号。图36C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图36D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图36C中所示切片的^{14}C信号。图36E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图36F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图36E中所示切片的^{14}C信号。

[0081] 图37说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图37A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图37B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37A中所示切片的^{14}C信号。图37C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图37D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37C中所示切片的^{14}C信号。图37E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图37F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37E中所示切片的^{14}C信号。图37G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图37H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37G中所示切片的^{14}C信号。

[0082] 图38说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195(GSNFKVEGACSKPCRKYCIDKGARNGKCINGRCHCYY)的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图38A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图38B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图38A中所示切片的^{14}C信

号。图38C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图38D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图38C中所示切片的^{14}C信号。

[0083] 图39说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图39A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图39B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图39A中所示切片的^{14}C信号。图39C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图39D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图39C中所示切片的^{14}C信号。

[0084] 图40说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197(GSDRDSCIDKSRCSKYGYYQECQDCCKKAGHNGGTCMFFKCKCA)的放射性标记肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图40A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图40B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图40A中所示切片的^{14}C信号。图40C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图40D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图40C中所示切片的^{14}C信号。

[0085] 图41说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图41A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图41B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图41A中所示切片的^{14}C信号。图41C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图41D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图41C中所示切片的^{14}C信号。

[0086] 图42说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434(GSGVPINVRSRGSRDSLDPSRRAGMRFGRSINSRSHSTP)的放射性标记的线性化肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图42A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图42B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42A中所示切片的^{14}C信号。图42C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图42D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42C中所示切片的^{14}C信号。图42E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图42F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎

肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42E中所示切片的^{14}C信号。图42G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图42H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42G中所示切片的^{14}C信号。

[0087] 图43说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图43A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图43B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43A中所示切片的^{14}C信号。图43C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图43D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43C中所示切片的^{14}C信号。图43E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图43F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43E中所示切片的^{14}C信号。图43G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图43H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43G中所示切片的^{14}C信号。

[0088] 图44说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图44A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图44B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44A中所示切片的^{14}C信号。图44C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图44D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44C中所示切片的^{14}C信号。图44E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的图像。图44F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44E中所示切片的^{14}C信号。图44G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图44H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44G中所示切片的^{14}C信号。

[0089] 图45说明了针对计算的Expasy pI绘制的本披露的各种肽的软骨归巢。

[0090] 图46示出了针对使用R实施计算的Sillero pI绘制的本披露的各种肽的软骨归巢。

[0091] 图47描绘了“希金斯(hitchins)”类别的软骨归巢肽的拓扑结构，其中二硫化物连接标记为C1-C4、C2-C5和C3-C6。

[0092] 图48说明了SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:27的肽的结构分析。图48A说明了SEQ ID NO:28的肽的结构分析，并展示了正电荷的连续表面和带正电荷的残基的位置。图48B说明了SEQ ID NO:23的肽的结构分析，并展示了正电荷的连续表面和带正电荷的残基的位置。图48C说明了SEQ ID NO:27的肽的结构分析，并展示了正电荷的连续表面和带

正电荷的残基的位置。图48D说明了SEQ ID NO:111的肽的结构分析，并展示了正电荷的连续表面和带正电荷的残基的位置。

[0093] 图49说明了SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:111的肽在不同缓冲液条件下的HPLC色谱图。图49A说明了SEQ ID NO:24的肽在PBS中的HPLC迹线。图49B说明了SEQ ID NO:24的肽在含于PBS中的DTT中的HPLC迹线。图49C说明了SEQ ID NO:24的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶和1mg/ml抑制剂中的HPLC迹线。图49D说明了SEQ ID NO:24的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶、1mg/ml抑制剂和DTT中的HPLC迹线。图49E说明了SEQ ID NO:111的肽在PBS中的HPLC迹线。图49F说明了SEQ ID NO:111的肽在含于PBS中的DTT中的HPLC迹线。图49G说明了SEQ ID NO:111的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶和1mg/ml抑制剂中的HPLC迹线。图49H说明了SEQ ID NO:111的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶、1mg/ml抑制剂和DTT中的HPLC迹线。

[0094] 图50说明了SEQ ID NO:486与SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:486与SEQ ID NO:487以及SEQ ID NO:486与SEQ ID NO:422的比对。图50A说明了SEQ ID NO:486的肽与SEQ ID NO:239的肽的比对。方框描绘了保守的带正电荷的残基。图50B说明了SEQ ID NO:486的肽与SEQ ID NO:487的肽的比对。方框描绘了保守的带正电荷的残基。图50C说明了SEQ ID NO:486的肽与SEQ ID NO:422的肽的比对。方框描绘了保守的带正电荷的残基。

[0095] 图51说明了SEQ ID NO:243的肽与SEQ ID NO:423的肽的比对。方框描绘了保守的带正电荷的残基。

[0096] 图52示出了悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:24的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括SPTD、pH 1.05的模拟胃液(SGF)和20μg胃蛋白酶(P)、SGF、二硫苏糖醇(DTT)和使用Tris缓冲液的非还原(NR)条件。

[0097] 图53示出了悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:111的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括SPTD、pH 1.05的模拟胃液(SGF)和20μg胃蛋白酶(P)、SGF、二硫苏糖醇(DTT)和使用Tris缓冲液的非还原(NR)条件。

[0098] 图54示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:483(GSISIGIKCSPSIDLCEGQCRIRKYFTGYCSGDTCHCSG)的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0099] 图55示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:22的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0100] 图56示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:24的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0101] 图57示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:32的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0102] 图58示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:485(GSECLGFGKGCNPSNDQCCKSSNLVCSRKHRWCKYEIGK)的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT

和非还原(NR)条件。

[0103] 图59示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:27的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0104] 图60示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:205的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0105] 图61示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:195的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0106] 图62示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:196的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0107] 图63示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:197的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0108] 图64示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:198的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0109] 图65示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:206的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0110] 图66示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:111的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0111] 图67示出了各种肽的HPLC色谱图以及直接输注电喷雾质谱法后各种肽的质谱结果。示出了在还原和非还原条件下测试的所有肽。图67A示出了SEQ ID NO:483的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.5分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且8.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67B示出了SEQ ID NO:22的肽的HPLC色谱图和质谱结果。6.4分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且5.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67C示出了SEQ ID NO:24的肽的HPLC色谱图和质谱结果。示出了非还原条件和还原条件下的肽的峰是重叠的。图67D示出了SEQ ID NO:32的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.4分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且9.0分钟附近的峰显示还原的肽。图67E示出了SEQ ID NO:485的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.4分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且8.1分钟附近的峰显示还原的肽。图67F示出了SEQ ID NO:27的肽的HPLC色谱图和质谱结果。8.2分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且5.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67G示出了SEQ ID NO:205的肽的HPLC色谱图和质谱结果。6.6分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且5.6分钟附近的峰显示还原的肽。图67H示出了SEQ ID NO:195的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.5分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且8.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67I示出了SEQ ID NO:196的肽的HPLC色谱图和质谱结果。示

出了非还原条件和还原条件下的肽的峰是重叠的。图67J示出了SEQ ID NO:197的肽的HPLC色谱图和质谱结果。8.5分钟附近的峰是非还原条件下的肽，且7.7分钟附近的峰显示还原的肽。图67K示出了SEQ ID NO:198的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.7分钟附近的峰是非还原条件下的肽，且6.7分钟附近的峰显示还原的肽。图67L示出了SEQ ID NO:206的肽的HPLC色谱图和质谱结果。8.2分钟附近的峰是非还原条件下的肽，且7.2分钟附近的峰显示还原的肽。图67M示出了SEQ ID NO:111的肽的HPLC色谱图。示出了非还原条件和还原条件下的肽的峰是完全重叠的。

[0112] 图68示出了将肽给予小鼠后血浆中SEQ ID NO:24的放射性标记肽的浓度。图68A示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后血浆中肽的浓度，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图68B示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后血浆中回收的给予的肽剂量的百分比，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图68C示出了在通过灌胃口服给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后，如通过串联HPLC和液体闪烁计数测量的血浆中肽和肽片段峰的强度。对于口服给予，^{14}C的递送剂量为24μCi。检查的时间点包括0.5、1和3小时。

[0113] 图69示出了将肽给予小鼠后尿液中SEQ ID NO:24的放射性标记肽的浓度。图69A示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后尿液中肽的浓度，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图69B示出了通过灌胃口服给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后，如通过串联HPLC和液体闪烁计数测量的尿液中肽和肽片段峰的强度。对于口服给予，^{14}C的递送剂量为24μCi。检查的时间点包括0.5、1、3、8、24和48小时。

[0114] 图70示出了将肽给予小鼠后粪便中SEQ ID NO:24的放射性标记肽的浓度。图70A示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后粪便中肽的浓度，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图70B示出了通过灌胃口服给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后，如通过串联HPLC和液体闪烁计数测量的粪便中肽和肽片段峰的强度。对于口服给予，^{14}C的递送剂量为24μCi。检查的时间点包括3和8小时。

[0115] 图71说明了在暴露于还原剂、蛋白酶和/或模拟胃液条件后两种肽的HPLC色谱图。图71A说明了在PBS中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71B说明了在含于PBS中的DTT中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71C说明了在模拟胃液(SGF)中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71D说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71E说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶、0.5M Tris和DTT中孵育的

SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71F说明了在PBS中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71G说明了在含于PBS中的DTT中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71H说明了在模拟胃液(SGF)中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71I说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71J说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶、0.5M Tris和DTT中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。

[0116] 图72说明了在暴露于包括氧化、还原和酸性条件的一系列条件以及在暴露于蛋白酶后SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:434的肽的HPLC色谱图。图72A说明了SEQ ID NO:111的肽在还原和酸性条件下的HPLC迹线。图72B说明了SEQ ID NO:111的肽在还原剂和蛋白酶的各种组合下的HPLC迹线,这些组合包括在500U胃蛋白酶中的10mM DTT、500U胃蛋白酶、在50U胰蛋白酶中的10mM DTT和50U胰蛋白酶。图72C说明了SEQ ID NO:434的肽在各种蛋白酶条件下的HPLC迹线,这些条件包括在500U胃蛋白酶中,在50U胰蛋白酶中,在pH 1.05的模拟胃液(SGF)中的非还原(NR,氧化条件),和NR。

[0117] 图73说明了SEQ ID NO:436-SEQ ID NO:482的pfam00451:毒素_2结构类别家族内的肽的比对。框出并加粗的残基表示相对保守的序列,而未框出且未加粗的残基表示具有较高序列变异性的区域。

[0118] 图74说明了来自pfam00451:毒素2结构类别家族的SEQ ID NO:436的肽与本披露的SEQ ID NO:24的软骨归巢肽的比对。星号表示具有单个完全保守残基的位置,冒号表示具有强相似特性的基团之间的保守性(Gonnet单点可接受突变(PAM)250矩阵中评分>0.5),并且句号表示具有弱相似特性的基团之间的保守性(Gonnet PAM 250矩阵中评分≤0.5)。

具体实施方式

[0119] 本披露总体上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利用在给予受试者后归巢、靶向、被导向至、被保留于、积累于、迁移至和/或结合至软骨的肽。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。该活性剂可以对软骨或其组织或细胞发挥治疗效果。例如,在某些实施例中,该活性剂允许将抗炎剂局部递送至软骨或其组织或细胞。作为另一实例,该活性剂是可用于软骨成像的荧光团。在某些实施例中,该肽本身诱导治疗反应。

[0120] 软骨障碍特别难以治疗。直接的给药途径可以是静脉内地、关节内地或口服地。然而,软骨可以是无血管的,因此静脉内给药可能无法到达软骨。用于软骨疾病(如骨关节炎)的药物可直接局部注射到患处,例如直接注射到关节内。旨在治疗软骨障碍的药物很少证明是治疗上可行的,其中缺乏进入靶组织是失败的主要原因。缺乏进入靶组织还可导致给予这样的剂量,这些剂量高于如果药物可以归巢、靶向或被导向至、被保留于和/或结合至靶区域、组织、结构或细胞的话必需的剂量。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,许多治疗剂在治疗关节障碍中受到关注,但由于药物全身给药引起的副作用水平,所以是成问题的(Dancevic和McCulloch,Arthritis Research&Therapy[关节炎研究与治疗]16:429(2014))。

[0121] 能够接触软骨的特异性且有效的药物可以通过选择性靶向和递送化合物至特定区域、组织、细胞和结构来抵消许多治疗的非特异性。这样的药物也可用于调节离子通道、蛋白质-蛋白质相互作用、细胞外基质重塑(即蛋白酶抑制)等。这样的靶向疗法可以允许较

低的剂量、减少的副作用、改善的患者顺应性和治疗效果的改善，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。

[0122] 本披露描述了一类来源于打结素的肽，这些肽能够有效接触软骨并且可以直接使用或作为治疗软骨病症的活性药物、肽或分子的载体。例如，骨关节炎是与覆盖骨头末端的软骨变薄有关的软骨病症，导致骨在关节内直接接触骨。随着时间的推移，骨头的末端会受到增加水平的摩擦力，从而导致侵蚀骨头的末端。患有骨关节炎的个体经历运动减少和疼痛增加。可以在骨关节和骨末端接触软骨以与软骨细胞相互作用并且诱导细胞外基质蛋白表达增加的治疗性肽可以用于通过例如产生速度、产生量、抑制降解胶原蛋白的蛋白质、促进维持现有胶原蛋白完整性的其他蛋白质的表达或其他机制增加胶原蛋白的表达来治疗和预防骨关节炎。肽还可影响附近的组织或细胞，如骨、破骨细胞、成骨细胞、韧带、肌肉、肌腱和黏液囊。本披露的肽可用于治疗各种病症的症状。本披露的肽可以结合至软骨细胞、软骨、细胞外基质、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))或细胞外基质的其他组分或关节和软骨组织中的其他组分。

[0123] 本文还描述了选择性归巢、靶向、被导向至、迁移至、被保留于或积累于和/或结合至软骨的特定区域、组织、结构或细胞的肽，其有助于控制、降低、消除或减轻由慢性疾病或软骨损伤或如本文所述的其他治疗适应症引起的疼痛(例如关节疼痛)。归巢、靶向、迁移至、被导向至、被保留于或积累于和/或结合至软骨的一个或多个特定区域、组织、结构或细胞的肽可具有较少的脱靶效应和潜在的负效应，例如，经常限制疼痛药物的使用和功效的副作用。此外，这样的肽可以通过将其直接靶向至软骨的特定区域、组织、结构或细胞并帮助接触软骨或增加药剂的局部浓度而减少现有药物的剂量并增加其功效。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进行，如调节炎症、自身免疫反应、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(无论是通过病变细胞或组织的凋亡和/或非凋亡途径等(Tait等人J Cell Sci[细胞科学杂志]127(Pt 10):2135-44(2014))。

[0124] 归巢、靶向、被导向至、迁移至、被保留于、积累于或结合至软骨的特定区域、组织、结构或细胞的本披露的肽能以不同程度的效率达成。肽在软骨中的浓度可以高于其他位置，如血液或肌肉。可将肽在软骨中具有的信号记录为占血液中的信号的百分比。例如，200％的软骨信号表明软骨中的信号是血液中信号的两倍。在一些实施例中，通过放射密度测量，具有软骨归巢特性的肽可以具有>170％的软骨信号。在其他实施例中，通过放射密度测量，作为软骨归巢物的肽可以具有>200％的软骨信号。在其他实施例中，通过放射密度测量，作为更有效的软骨归巢物的肽可以具有>300％的软骨信号。在其他实施例中，通过放射密度测量，作为更有效的软骨归巢物的肽可以具有>400％的软骨信号。在其他实施例中，通过放射密度测量，作为最受关注的最强软骨归巢物的肽可以具有>500％的软骨信号。

[0125] 选择性归巢、靶向、被导向至、迁移至、被保留于、或积累于或结合至软骨的特定区域、组织、结构或细胞的肽可以在将肽给予受试者后出现。受试者可以是人或非人动物。

[0126] 本文披露的肽可以用作活性剂，如用于成像的荧光团，或用于将药剂(如抗炎剂)带到关节以治疗炎症。

[0127] 本披露的肽可用于离体结合软骨外植体。软骨外植体可以来自任何受试者，如人或动物。评估结合至软骨外植体的肽可以用于筛选可以有效地在体内归巢至软骨的肽。

[0128] 从以下详细说明，本领域的技术人员将清楚本披露的另外的方面和优势，其中示出并且描述了本披露的说明性实施例。应当认识到，本披露能够具有其他和不同的实施例，并且在不背离本披露的情况下，它的若干细节能够具有不同方面中的修改。因此，附图和说明书本质上被认为是说明性的而不是限制性的。

[0129] 如本文所用，天然l-对映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)。通常，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)。

[0130] 本披露的一些实施例考虑了任何标准或非标准的氨基酸或其类似物的d-氨基酸残基。根据标准用法和惯例，当氨基酸序列被表示为一系列三个字母或一个字母的氨基酸缩写时，左手方向是氨基端方向，并且右手方向是羧基端方向。

[0131] 肽

[0132] 打结素是这样的一类肽，长度范围通常是从约20至约80个氨基酸，这些氨基酸通常被折叠成紧凑结构。打结素典型地被组装成复杂的三级结构，该结构由许多分子内二硫化物交联表征，并且可以含有β链和其他二级结构。二硫键的存在给予打结素显著的环境稳定性，允许它们经得住极端的温度和pH，并且耐受血流中的蛋白水解酶。

[0133] 对打结素的序列结构和同源性的更广泛的检查揭示了它们通过在各种各样的动物和植物中的趋同进化而产生。在动物中，它们通常在毒液(例如，蜘蛛和蝎子的毒液)中被发现，并且参与离子通道的调节。许多这种类别的肽可以是蛋白酶抑制剂，并且因此既可以归巢至软骨，又可以抑制分解软骨的胶原酶或基质金属蛋白酶(例如，基质金属蛋白酶13(MMP13))。植物的打结素蛋白可以抑制动物的蛋白水解酶或具有抗微生物活性，表明打结素可以在植物的天然防御中起作用。许多这种类别的肽可以具有抗微生物活性，并且因此这些中的一种既可以归巢至软骨，又可以治疗微生物感染。因此，打结素肽可以与离子通道相互作用，并且因此可以归巢至软骨并且与如已知影响增殖、机械传导和其他功能的软骨细胞中的那些等的离子通道相互作用(结合、阻断、激活)(Potassium Ion Channels in Articular Chondrocytes[关节软骨细胞中的钾离子通道]，Ali Mobasheri，在Mechanosensitive Ion Channels Mechanosensitivity in Cells and Tissues[细胞和组织中的机械敏感型离子通道机械敏感性]第1卷，2008，第157-178页中)。

[0134] 本披露的打结肽提供了某些优点。例如，二硫键的存在赋予打结肽显著的环境稳定性，允许它们经得住极端的温度和pH值，并且耐受血流、胃肠道和身体其他部位的蛋白水解酶。打结肽对降解的抗性在降低免疫原性方面可以是有益的。打结肽的刚性还允许它们结合至靶标，而不用支付松软肽在结合靶标时产生的“熵罚(entropic penalty)”。这些打结肽能以抗体样亲和力结合靶标。这些打结肽可以调节多个软骨区域、组织、结构或细胞的活性。一些软骨区域、组织、结构包括：(a)弹性软骨；(b)透明软骨，如关节软骨和生长板软骨；(c)纤维软骨；以及(d)上述(a)-(c)中的任何细胞或细胞类型。打结素肽可以归巢至软骨的一些区域包括如膝盖、臀部或手指脚趾的关节、鼻软骨、脊柱软骨、气管软骨和肋骨软骨。在多个方面中，软骨组分包括聚集蛋白聚糖和II型胶原蛋白。另外地，在一些实施例中，

打结肽可以穿透细胞。在其他实施例中，与其他类型的分子相比，打结肽表现出更快速的清除和细胞摄取。

[0135] 本披露提供了包含或来源于这些打结肽(或打结素)的肽。如本文所用，术语“打结肽”被认为与术语“打结素”和“optide”是可互换的。

[0136] 本披露的肽可以包含半胱氨酸氨基酸残基。在一些情况下，该肽具有至少4个半胱氨酸氨基酸残基。在一些情况下，该肽具有至少6个半胱氨酸氨基酸残基。在其他情况下，该肽具有至少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。

[0137] 打结肽可以包含二硫桥。打结肽可以是这样的肽，其中5％或更多的残基是形成分子内二硫键的半胱氨酸。二硫化物连接的肽可以是药物支架。在一些实施例中，这些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之间、2和5之间或3和6之间。在一些情况下，一个二硫桥穿过由其他两个二硫桥形成的环，例如，以形成该抑制剂结。在其他情况下，这些二硫桥可以在任何两个半胱氨酸残基之间形成。

[0138] 本披露进一步包括肽支架，例如，这些肽支架可以被用作用于产生可以靶向并归巢至软骨的另外的肽的起始点。在一些实施例中，这些支架可以来源于各种打结肽(或打结素)。在某些实施例中，打结肽被组装成复杂的三级结构，该结构由许多分子内二硫化物交联表征，并且任选地含有β链和其他二级结构(如α螺旋)。例如，在一些实施例中，打结肽包括小的富含二硫化物的蛋白质，其由二硫化物到二硫化物结来表征。例如当一个二硫桥跨过由两种其他二硫化物和互相连接的主链形成的大环时可以获得此结。在一些实施例中，这些打结肽可以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以包括如下肽，该肽具有由两个二硫桥连接的两个平行螺旋而没有β片层(例如，赫福毒素(hefutoxin))。

[0139] 打结肽可以包含至少一个处于L构型的氨基酸残基。打结肽可以包含至少一个处于D构型的氨基酸残基。在一些实施例中，打结肽是15-40个氨基酸残基长。在其他实施例中，打结肽是11-57个氨基酸残基长。在进一步的实施例中，打结肽是至少20个氨基酸残基长。

[0140] 这些种类的肽可以来源于已知存在的或与毒素或毒液关联的一类蛋白质。在一些情况下，该肽可以来源于与蝎子或蜘蛛关联的毒素或毒液。该肽可以来源于不同属和种的蜘蛛和蝎子的毒液和毒素。例如，该肽可以来源于黑背以色列金蝎(Leiurus quinquestriatus hebraeus)、图尼塔尼地中海黄蝎(Buthus occitanus tunetanus)、以色列黑鳃背蝎(Hottentotta judaicus)、条斑钳蝎(Mesobuthus eupeus)、以色列地中海黄蝎(Buthus occitanus israelis)、赫特施金蝎(Hadrurus gertschi)、黄肥尾蝎(Androctonus australis)、中美毒蝎(Centruroides noxius)、Heterometrus laoticus、非洲黄爪蝎(Opistophthalmus carinatus)、中国虎纹捕鸟蛛(Haplopelma schmidti)、双针蝎(Isometrus maculatus)、智利火玫瑰(Grammostola rosea)或另一合适的属或种的蝎子的毒液或毒素。在一些情况下，肽可以来源于东亚钳蝎(Buthus martensii Karsh)(蝎子)毒素。

[0141] 在一些实施例中，这些肽是pfam00451:毒素_2家族的成员。该pfam00451:毒素_2结构类别家族可以包括SEQ ID NO:436-SEQ ID NO:482中的任一者的肽。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结构类别家族的变体的本披露的示例性软骨归巢肽是SEQ ID NO:24的肽。在其他实施例中,作为pfam00451:毒素_2结构类别家族的变体的本披露的示例性软骨归巢肽是SEQ ID NO:111的肽。在其他实施例中,这些变体肽与结构类别pfam00451:毒素_2家族的肽至少30%一致。在一些实施例中,这些变体肽与结构类别pfam00451:毒素_2家族的肽30%、40%、50%、60%、80%、90%或95%一致。在一些实施例中,这些变体肽与结构类别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%一致。该pfam00451:毒素_2家族包含作为各种蝎子毒素的部分被发现,经常用于阻断钾通道的肽家族成员。该pfam00451:毒素_2家族的特征包括但不限于与具有至少120个家族成员的打结素1(CL0054)集群的成员相关的特征。例如,平均家族成员氨基酸残基长度为31.4个氨基酸残基,与共有序列同源的家族成员序列的平均一致性为46%,并且家族成员来源于至少以下有机体:巴西骨纹恶魔蝎(Tityus costatus)、中美毒蝎、巴西杀人蝎(Tritus serrulatus)、地中海黄蝎(Mesobuthus gibbosus)、墨西哥华丽木蝎(Centruroides elegans)、以色列黑鳄背蝎、条斑钳蝎、黑粗尾蝎(Parabuthus transvaalicus)、Isometroides vescus、印度黄鳄背蝎(Hottentotta tamulus sindicus)、墨西哥木蝎(Centruroides margaritatus)、黑汁刺尾蝎(Centruroides suffusus suffusus)、以色列地中海黄蝎、南美沙漠木蝎(Centruroides limpidus limpidus)、黑背以色列金蝎、希腊齿钳蝎(Odontobuthus doriae)、印度黄鳄背(Mesobuthus tamulus)、巴西金幽灵蝎(Tityus stigmurus)、细尖狼蝎(Lychas mucronatus)、黄肥尾蝎(Androctonus australis)、以色列柱尾蝎(Orthochirus scrobiculosus)、东亚钳蝎(Mesobuthus martensii)、北非黑肥尾蝎(Androctonus mauretanicus mauretanicus)、中美黑边木蝎原色种(Centruroides limbatus)、双针蝎、委内瑞拉异恶魔蝎(Tityus discrepans)、利比亚金蝎(Androctonus amoreuxi)、图尼塔尼地中海黄蝎、三线橙幽灵蝎(Tityus trivittatus)和隐匿恶魔蝎(Tityus obscurus)(亚马逊蝎子)。

[0142] 在一些实施例中,软骨归巢肽是具有序列GSXVXXXVKCXGSKQCXXPCKRXXGXRXGKCINKKXCKCYXXX(SEQ ID NO:9)的家族成员,其中此序列基于在以下序列中发现的最常见元件:GSGVPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGKCINSK-CHCTP--(SEQ ID NO:24),GS-VRIPVSCKHSGQCLKPCKDA-GMRFGKCMNGK-CDCTPK-(SEQ ID NO:23),GSQVQTNVKCQGGS-CASVCRREIGVAAGKCINGK-CVCYRN-(SEQ ID NO:27),GS-----ISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKS-CKCYGCG(SEQ ID NO:26),GSEV---IRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKV-CKCYGCG(SEQ ID NO:28),GSAVCVYRT------CDKDCKRR-GYRSGKCINNA-CKCYPYG(SEQ ID NO:25),GS----GIVC---KVCKIICGMQ-GKKVNICKAPIKCKCKKG-(SEQ ID NO:21),和GSQIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKK-CYCYR--(SEQ ID NO:30),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可以独立地是任何数量的任何氨基酸或无氨基酸。可以在本披露的肽之间包括或排除N末端GS序列。

[0143] 在其他实施例中,肽是具有序列GSXXXGCVXXXXKCRPGXKXCCXPXKRCSRRFGXXXXKKCKXXXXXX(SEQ ID NO:10)的家族成员,其中该序列基于在以下序列中发现的最常见元件:

[0144] GS---ACKGVFDACTPGKNECC-PNRVCSDK-H----KWCKWKL---(SEQ ID NO:29),GS---

GCLEFWWKCNPNDDKCCRPKLKCSKLF-----KLCNFSFG--(SEQ ID NO:31),GSSEKDCIKHLQRCR-ENKDCC--SKKCSRR-GTNPEKRCR------(SEQ ID NO:22),和GS---GCFGY--KCDYY-KGCCSGYV-CSPTW-----KWCVRPGPGR(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可以独立地是任何数量的任何氨基酸或无氨基酸。可以在本披露的肽之间包括或排除N末端GS序列。

[0145] 在一些实施例中,肽包含序列GSGVX^{1}IX^{2}X^{3}KCX^{4}GSKQCX^{5}DPCKX^{6}X^{7}X^{8}GX^{9}RX^{10}GKCX^{11}NKKCKCX^{12}X^{13}X^{14}X^{15}(SEQ ID NO:1),其中X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、X^{9}、X^{10}、X^{11}、X^{12}、X^{13}、X^{14}和X^{15}各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物或空。在一些情况下,该肽包含序列GSGVX^{1}IX^{2}X^{3}KCX^{4}GSKQCX^{5}DPCKX^{6}X^{7}X^{8}GX^{9}RX^{10}GKCX^{11}NKKCKCX^{12}X^{13}X^{14}X^{15}(SEQ ID NO:2),其中X^{1}选自P或R,其中X^{2}选自P或N,其中X^{3}选自V或I,其中X^{4}选自S、T、R或K,其中X^{5}选自Y或L,其中X^{6}选自Q、R或K,其中X^{7}选自A、K或R,其中X^{8}选自T或A,其中X^{9}选自C或M,其中X^{10}选自F或N,其中X^{11}选自M或I,其中X^{12}选自Y或T,其中X^{13}选自G或P,其中X^{14}选自C或空,且其中X^{15}选自G或空。

[0146] 在一些实施例中,肽包含序列X^{1}X^{2}X^{3}X^{4}IX^{5}CX^{6}GSKQCYX^{7}PCKX^{8}X^{9}TGCX^{10}X^{11}X^{12}KCX^{13}X^{14}KX^{15}CKCYGCG(SEQ ID NO:3),其中X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、X^{9}、X^{10}、X^{11}、X^{12}、X^{13}、X^{14}和X^{15}各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物或空。在一些情况下,该肽包含序列X^{1}X^{2}X^{3}X^{4}IX^{5}CX^{6}GSKQCYX^{7}PCKX^{8}X^{9}TGCX^{10}X^{11}X^{12}KCX^{13}X^{14}KX^{15}CKCYGCG(SEQ ID NO:4),其中X^{1}选自G或空,其中X^{2}选自S或空,其中X^{3}选自E、G或空,其中X^{4}选自V、S或空,其中X^{5}选自R或S,其中X^{6}选自S或T,其中X^{7}选自G或D,其中X^{8}选自Q或R,其中X^{9}选自Q或K,其中X^{10}选自T或P,其中X^{11}选自N或Q,其中X^{12}选自S或A,其中X^{13}选自M或L,其中X^{14}选自N或Q,且其中X^{15}选自V或S。

[0147] 在一些实施例中,肽包含序列X^{1}X^{2}X^{3}VX^{4}IX^{5}VX^{6}CX^{7}X^{8}SX^{9}X^{10}CLX^{11}PCKX^{12}AGMRFGKCX^{13}NX^{14}KCX^{15}CTPX^{16}(SEQ ID NO:5),其中X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、X^{9}、X^{10}、X^{11}、X^{12}、X^{13}、X^{14}、X^{15}、X^{16}各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物或空。在一些情况下,该肽包含序列X^{1}X^{2}X^{3}VX^{4}IX^{5}VX^{6}CX^{7}X^{8}SX^{9}X^{10}CLX^{11}PCKX^{12}AGMRFGKCX^{13}NX^{14}KCX^{15}CTPX^{16}(SEQ ID NO:6),其中X^{1}选自G或空,其中X^{2}选自G、S或空,其中X^{3}选自G、S或空,其中X^{4}选自P或R,其中X^{5}选自N或P,其中X^{6}选自K或S,其中X^{7}选自R或K,其中X^{8}选自G或H,其中X^{9}选自R或G,其中X^{10}选自D或Q,其中X^{11}选自D或K,其中X^{12}选自K或D,其中X^{13}选自I或M,其中X^{14}选自S或G,其中X^{15}选自H或D,且其中X^{16}选自K或空。

[0148] 在一些实施例中,肽包含序列XVXVKCXGSKQCXPCKRXGXRXGKCINKKXCKCYX(SEQ ID NO:7)或XGCVXKCRPGXKXCCXPXKRCSRRFGXKKCKX(SEQ ID NO:8),其中每个字母各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物,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。

[0149] 在一些实施例中,肽包含序列GSGVX^{1}IX^{2}X^{3}RCX^{4}GSRQCX^{5}DPCRX^{6}X^{7}X^{8}GX^{9}RX^{10}GRCX^{11}NRRCRCX^{12}X^{13}X^{14}X^{15}(SEQ ID NO:11),其中X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、X^{9}、X^{10}、X^{11}、X^{12}、X^{13}、X^{14}和X^{15}各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物或空。在一些情况下,该肽包含序列GSGVX^{1}IX^{2}X^{3}RCX^{4}GSRQCX^{5}DPCRX^{6}X^{7}X^{8}GX^{9}RX^{10}GRCX^{11}NRRCRCX^{12}X^{13}X^{14}X^{15}(SEQ ID NO:12),其中X^{1}选自P或R,其中X^{2}选自P或N,其中X^{3}选自V或I,其中X^{4}选自S、T、R或K,其中X^{5}选自Y或L,其中X^{6}选自Q、R或K,其中X^{7}选自A、K或R,其中X^{8}选自T或A,其中X^{9}选自C或M,其中X^{10}选自F或N,其中X^{11}选自M或I,其中X^{12}选自Y或T,其中X^{13}选自G或P,其中X^{14}选自C或空,且其中X^{15}选自G或空。

[0150] 在一些实施例中,肽包含序列X^{1}X^{2}X^{3}X^{4}IX^{5}CX^{6}GSRQCYX^{7}PCRX^{8}X^{9}TGCX^{10}X^{11}X^{12}RCX^{13}X^{14}

RX^{15}CRCYGCG(SEQ ID NO:13)，其中X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、X^{12}、X^{13}、X^{14}和X^{15}各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物或空。在一些情况下，该肽包含序列$X^1X^2X^3X^4IX^5CX^6$GS RQCYX^7PCRX^8X^9TGC$X^{10}X^{11}X^{12}$RC$X^{13}X^{14}RX^{15}$CRCYGCG(SEQ ID NO:14)，其中X^1选自G或空，其中X^2选自S或空，其中X^3选自E、G或空，其中X^4选自V、S或空，其中X^5选自R或S，其中X^6选自S或T，其中X^7选自G或D，其中X^8选自Q或R，其中X^9选自Q、R或K，其中X^{10}选自T或P，其中X^{11}选自N或Q，其中X^{12}选自S或A，其中X^{13}选自M或L，其中X^{14}选自N或Q，且其中X^{15}选自V或S。

[0151] 在一些实施例中，肽包含序列$X^1X^2X^3VX^4IX^5VX^6CX^7X^8SX^9X^{10}CLX^{11}PCRX^{12}$AGMRFGRC$X^{13}N X^{14}RCX^{15}CTPX^{16}$(SEQ ID NO:15)，其中$X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$、$X^5$、$X^6$、$X^7$、$X^8$、$X^9$、$X^{10}$、$X^{11}$、$X^{12}$、$X^{13}$、$X^{14}$、$X^{15}$、$X^{16}$各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物或空。

[0152] 在一些情况下，该肽包含序列$X^1X^2X^3VX^4IX^5VX^6CX^7X^8SX^9X^{10}CLX^{11}PCRX^{12}$AGMRFGRC$X^{13}N X^{14}RCX^{15}CTPX^{16}$(SEQ ID NO:16)，其中$X^1$选自G或空，其中$X^2$选自G、S或空，其中$X^3$选自G、S或空，其中$X^4$选自P或R，其中$X^5$选自N或P，其中$X^6$选自R、K或S，其中$X^7$选自R或K，其中$X^8$选自G或H，其中$X^9$选自R或G，其中$X^{10}$选自D或Q，其中$X^{11}$选自D、R或K，其中$X^{12}$选自K、R或D，其中$X^{13}$选自I或M，其中$X^{14}$选自S或G，其中$X^{15}$选自H或D，且其中$X^{16}$选自K、R或空。

[0153] 在一些实施例中，肽包含序列XVXVRCXGSRQCXPCRRXGXRXGRCINRRXCRCYX(SEQ ID NO:17)或XGCVXRCRPGXRXCCXPXRRCSRRFGXRRCRX(SEQ ID NO:18)，其中每个字母各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物，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。

[0154] 在一些实施例中，肽包含一个或多个以下肽片段：SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:193和SEQ ID NO:194。

[0155] 表1列出了根据本披露的一些示例性肽。

[0156] 表1

[0157]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 21	GSGIVCKVCKIICGMQGKKVNICKAPIKCKCKKG
SEQ ID NO: 22	GSSEKDCIKHLQRCRENKDCCSKKCSRRGTNPEKRCR
SEQ ID NO: 23	GSVRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK
SEQ ID NO: 24	GSGVPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCTP
SEQ ID NO: 25	GSAVCVYRTCDKDCKRRGYRSGKCINNACKCYPYG
SEQ ID NO: 26	GSISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKSCKCYGCG
SEQ ID NO: 27	GSQVQTNVKCQGGSCASVCRREIGVAAGKCINGKCVCYRN
SEQ ID NO: 28	GSEVIRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKVCKCYGCG
SEQ ID NO: 29	GSACKGVFDACTPGKNECCPNRVCSDKHKWCKWKL
SEQ ID NO: 30	GSQIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKKCYCYR
SEQ ID NO: 31	GSGCLEFWWKCNPNDDKCCRPKLKCSKLFKLCNFSFG
SEQ ID NO: 32	GSDCVRFWGKCSQTSDCCPHLACKSKWPRNICVWDGSVG
SEQ ID NO: 33	GSGCFGYKCDYYKGCCSGYVCSPTWKWCVRPGPGR
SEQ ID NO: 34	GSMNAKFILLLVLTTMMLLPDTKGAEVIRCSGSKQCYGPCK QQTGCTNSKCMNKVCKCYGCG
SEQ ID NO: 35	GSMNAKLIYLLLVVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPKQCYGP CKKETGCPNAKCMNRRCKCYGCV
SEQ ID NO: 36	GSMNAKLIYLLLVVTTMMLTFDTTQAGDIKCSGTRQCWGPC KKQTTCTNSKCMNGKCKCYGCVG
SEQ ID NO: 37	GSMNTKFIFLLLVVTNTMMLFDTKPVEGISCTGSKQCYDPCK RKTGCPNAKCMNKSCKCYGCG
SEQ ID NO: 38	GSGVPINVKCSGSRDCLEPCKKAGMRFGKCINRKCHCTPK
SEQ ID NO: 39	GSGVPINVKCTGSPQCLKPCKDAGMRFGKCINGKCHCTPK
SEQ ID NO: 40	GSGVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTPK

[0158]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 41	GSGVPINVKCRGSPQCIQPCRDAGMRFGKCMNGKCHCTPQ
SEQ ID NO: 42	GSGVEINVKCTGSHQCIKPCKDAGMRFGKCINRKCHCTPK
SEQ ID NO: 43	GSGVEINVKCSGSPQCLKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK
SEQ ID NO: 44	GSGVPTDVKCRGSPQCIQPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTPK
SEQ ID NO: 45	GSGVPINVSCTGSPQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK
SEQ ID NO: 46	GSGVPINVPCTGSPQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK
SEQ ID NO: 47	GSVGINVKCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCINGKCDCTPK
SEQ ID NO: 48	GSVGINVKCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK
SEQ ID NO: 49	GSVGIPVSCKHSGQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCDCTPK
SEQ ID NO: 50	GSRKGCFKEGHSCPKTAPCCRPLVCKGPSPNTKKCTRP
SEQ ID NO: 51	GSSFCIPFKPCKSDENCCKKFKCKTTGIVKLCRW
SEQ ID NO: 52	GSLKGCLPRNRFCNALSGPRCCSGLRCKELSIWASKCL
SEQ ID NO: 53	GSGNYCLRGRCLPGGRKCCNGRPCECFAKICSCKPK
SEQ ID NO: 54	GSTVKCGGCNRKCCPGGCRSGKCINGKCQCY
SEQ ID NO: 55	GSGCMKEYCAGQCRGKVSQDYCLKHCKCIPR
SEQ ID NO: 56	GSACLGFGEKCNPSNDKCCKSSSLVCSQKHKWCKYG
SEQ ID NO: 57	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCKELSIRDSRCLG
SEQ ID NO: 58	GSRGGCLPRNKFCNPSSGPRCCSGLTCKELNIWASKCL
SEQ ID NO: 59	GSQRSCAKPGDMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK
SEQ ID NO: 60	GSARGCADAYKSCNHPRTCCDGYNGYKRACICSGSNCKCK KS
SEQ ID NO: 61	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCKELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 62	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLKCKELSIYDSRCLG
SEQ ID NO: 63	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSRLKCKELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 64	GSRGGCLPHNRFCNALTGPRCCSRLRCKELSIWDSICLG
SEQ ID NO: 65	GSSCADAYKSCDSLKCCNNRTCMCSMIGTNCTCRKK
SEQ ID NO: 66	GSERRCLPAGKTCVRGPMRVPCCGSCSQNKCT
SEQ ID NO: 67	GSLCSREGEFCYKLRKCCAGFYCKAFVLHCYRN
SEQ ID NO: 68	GSACGSCRKKCKGSGKCINGRCKCY
SEQ ID NO: 69	GSACGSCRKKCKGPGKCINGRCKCY
SEQ ID NO: 70	GSACQGYMRKCGRDKPPCCKKLECSKTWRWCVWN
SEQ ID NO: 71	GSGRYCQKWMWTCDSKRACCEGLRCKLWCRKI
SEQ ID NO: 72	GSNAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP

[0159]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 73	GSNVKCRGSKECLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 74	GSNVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 75	GSNAKCRGSPECLPKCKQAIGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 76	GSRGYCAEKGIKCHNIHCCSGLTCKCKGSSCVCRK
SEQ ID NO: 77	GSERGCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 78	GSKKKCIAKDYGRCKWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECKPR
SEQ ID NO: 79	GSGCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 80	GSACKGLFVTCTPGKDECCPNHVCSSKHKWCKYK
SEQ ID NO: 81	GSIACAPRGLLCFRDKECCKGLTCKGRFVNTWPTFCLV
SEQ ID NO: 82	GSACAGLYKKCGKGVNTCCENRPCKCDLAMGNCICKKK
SEQ ID NO: 83	GSFTCAISCDIKVNGKPCKGSGEKKCSGGWSCKFNVCVKV
SEQ ID NO: 84	GSGFCAQKGIKCHDIHCCTNLKCVREGSNRVCRKA
SEQ ID NO: 85	GSCAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQSTITGL FKKC
SEQ ID NO: 86	GSYCQKWMWTCDSARKCCEGLVCRLWCKKI
SEQ ID NO: 87	GSRGGCLPHNKFCNALSGPRCCSGLKCKELTIWNTKCLE
SEQ ID NO: 88	GSNVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCYT
SEQ ID NO: 89	GSQRSCAKPGEMCMRIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK
SEQ ID NO: 90	GSGCIPKHKRCTWSGPKCCNNISCHCNISGTLCKCRPG
SEQ ID NO: 91	GSNYCVAKRCRPGGRQCCSGKPCACVGKVCKCPRD
SEQ ID NO: 92	GSERGCSGAYKRCSSSQRCCEGRPCVCSAINSNCKCRKT
SEQ ID NO: 93	GSRYCPRNPEACYNYCLRTGRPGGYCGGRSRITCFCFR
SEQ ID NO: 94	GSQRSCAKPGEMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK
SEQ ID NO: 95	GSRRGCFKEGKWCPKSAPCCAPLKCKGPSIKQQKCVRE
SEQ ID NO: 96	GSTVKCGGCNRKCCAGGCRSGKCINGKCQCYGR
SEQ ID NO: 97	GSERRCEPSGKPCRPLMRIPCCGSCVRGKCA
SEQ ID NO: 98	GSRGGCLPRNKFCNPSSGPRCCSGLTCKELNIWANKCL
SEQ ID NO: 99	GSCAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQTTITGL FKKC
SEQ ID NO: 100	GSGKCINKKCKC
SEQ ID NO: 101	GSKCIN
SEQ ID NO: 102	GSKKCK
SEQ ID NO: 103	GSPCKR

[0160]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 104	GSKRCSRR
SEQ ID NO: 105	GSKQC
SEQ ID NO: 106	GSVRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRTGKCMNGKCDCTPK
SEQ ID NO: 107	GSVKCTTSKDCWPPCKKVTGRA
SEQ ID NO: 108	GSGIVCRVCRIICGMQGRRVNICRAPIRCRCRRG
SEQ ID NO: 109	GSSERDCIRHLQRCRENRDCCSRRCSRRGTNPERRCR
SEQ ID NO: 110	GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR
SEQ ID NO: 111	GSGVPINVRCRGSRDCLDPCRRAGMRFGRCINSRCHCTP
SEQ ID NO: 112	GSAVCVYRTCDRDCRRRGYRSGRCINNACRCYPYG
SEQ ID NO: 113	GSISCTGSRQCYDPCRRRTGCPNARCMNRSCRCYGCG
SEQ ID NO: 114	GSQVQTNVRCQGGSCASVCRREIGVAAGRCINGRCVCYRN
SEQ ID NO: 115	GSEVIRCSGSRQCYGPCRQQTGCTNSRCMNRVCRCYGCG
SEQ ID NO: 116	GSACRGVFDACTPGRNECCPNRVCSDRHRWCRWRL
SEQ ID NO: 117	GSQIYTSRECNGSSECYSHCEGITGRRSGRCINRRCYCYR
SEQ ID NO: 118	GSGCLEFWWRCNPNDDRCCRPRLRCSRLFRLCNFSFG
SEQ ID NO: 119	GSDCVRFWGRCSQTSDCCPHLACRSRWPRNICVWDGSVG
SEQ ID NO: 120	GSGCFGYRCDYYRGCCSGYVCSPTWRWCVRPGPGR
SEQ ID NO: 121	GSMNARFILLLVLTTMMLLPDTRGAEVIRCSGSRQCYGPCR QQTGCTNSRCMNRVCRCYGCG
SEQ ID NO: 122	GSMNARLIYLLLVVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPRQCYGPC RRETGCPNARCMNRRCRCYGCV
SEQ ID NO: 123	GSMNARLIYLLLVVTTMMLTFDTTQAGDIRCSGTRQCWGPC RRQTTCTNSRCMNGRCRCYGCVG
SEQ ID NO: 124	GSMNTRFIFLLLVVTNTMMLFDTRPVEGISCTGSRQCYDPCR RRTGCPNARCMNRSCRCYGCG
SEQ ID NO: 125	GSGVPINVRCSGSRDCLEPCRRAGMRFGRCINRRCHCTPR
SEQ ID NO: 126	GSGVPINVRCTGSPQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCHCTPR
SEQ ID NO: 127	GSGVIINVRCRISRQCLEPCRRAGMRFGRCMNGRCHCTPR
SEQ ID NO: 128	GSGVPINVRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPQ
SEQ ID NO: 129	GSGVEINVRCTGSHQCIRPCRDAGMRFGRCINRRCHCTPR
SEQ ID NO: 130	GSGVEINVRCSGSPQCLRPCRDAGMRFGRCMNRRCHCTPR
SEQ ID NO: 131	GSGVPTDVRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPR
SEQ ID NO: 132	GSGVPINVSCTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRRCHCTPR

[0161]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 133	GSGVPINVPCTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRRCHCTPR
SEQ ID NO: 134	GSVGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCDCTPR
SEQ ID NO: 135	GSVGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR
SEQ ID NO: 136	GSVGIPVSCRHSGQCIRPCRDAGMRFGRCMNRRCDCTPR
SEQ ID NO: 137	GSRRGCFREGHSCPRTAPCCRPLVCRGPSPNTRRCTRP
SEQ ID NO: 138	GSSFCIPFRPCRSDENCCRRFRCRTTGIVRLCRW
SEQ ID NO: 139	GSLRGCLPRNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIWASRCL
SEQ ID NO: 140	GSGNYCLRGRCLPGGRRCCNGRPCECFARICSCRPR
SEQ ID NO: 141	GSTVRCGGCNRRCCPGGCRSGRCINGRCQCY
SEQ ID NO: 142	GSGCMREYCAGQCRGRVSQDYCLRHCRCIPR
SEQ ID NO: 143	GSACLGFGERCNPSNDRCCRSSSLVCSQRHRWCRYG
SEQ ID NO: 144	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIRDSRCLG
SEQ ID NO: 145	GSRGGCLPRNRFCNPSSGPRCCSGLTCRELNIWASRCL
SEQ ID NO: 146	GSQRSCARPGDMCMGIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR
SEQ ID NO: 147	GSARGCADAYRSCNHPRTCCDGYNGYRRACICSGSNCRCRRS
SEQ ID NO: 148	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 149	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIYDSRCLG
SEQ ID NO: 150	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSRLRCRELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 151	GSRGGCLPHNRFCNALTGPRCCSRLRCRELSIWDSICLG
SEQ ID NO: 152	GSSCADAYKSCDSLRCCNNRTCMCSMIGTNCTCRRR
SEQ ID NO: 153	GSERRCLPAGRTCVRGPMRVPCCGSCSQNRCT
SEQ ID NO: 154	GSLCSREGEFCYRLRRCCAGFYCRAFVLHCYRN
SEQ ID NO: 155	GSACGSCRRRCRGSGRCINGRCRCY
SEQ ID NO: 156	GSACGSCRRRCRGPGRCINGRCRCY
SEQ ID NO: 157	GSACQGYMRRCGRDRPPCCRRLECSRTWRWCVWN
SEQ ID NO: 158	GSGRYCQRWMWTCDSRRACCEGLRCRLWCRRI
SEQ ID NO: 159	GSNARCRGSPECLPRCREAIGRAAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 160	GSNVRCRGSRECLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 161	GSNVRCRGSPECLPRCREAIGRSAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 162	GSNARCRGSPECLPRCRQAIGRAAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 163	GSRGYCAERGIRCHNIHCCSGLTCRCRGSSCVCRR
SEQ ID NO: 164	GSERGCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR

[0162]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 165	GSRRRCIARDYGRCRWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECRPR
SEQ ID NO: 166	GSGCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 167	GSACRGLFVTCTPGRDECCPNHVCSSRHRWCRYR
SEQ ID NO: 168	GSIACAPRGLLCFRDRECCRGLTCRGRFVNTWPTFCLV
SEQ ID NO: 169	GSACAGLYRRCGRGVNTCCENRPCRCDLAMGNCICRRR
SEQ ID NO: 170	GSFTCAISCDIRVNGRPCRGSGERRCSGGWSCRFNVCVRV
SEQ ID NO: 171	GSGFCAQRGIRCHDIHCCTNLRCVREGSNRVCRRA
SEQ ID NO: 172	GSCARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQSTITGL FRRC
SEQ ID NO: 173	GSYCQRWMWTCDSARRCCEGLVCRLWCRRI
SEQ ID NO: 174	GSRGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELTIWNTRCLE
SEQ ID NO: 175	GSNVRCTGSRQCLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYT
SEQ ID NO: 176	GSQRSCARPGEMCMRIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR
SEQ ID NO: 177	GSGCIPRHRRCTWSGPRCCNNISCHCNISGTLCRCRPG
SEQ ID NO: 178	GSNYCVARRCRPGGRQCCSGRPCACVGRVCRCPRD
SEQ ID NO: 179	GSERGCSGAYRRCSSSQRCCEGRPCVCSAINSNCRCRRT
SEQ ID NO: 180	GSQRSCARPGEMCMGIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR
SEQ ID NO: 181	GSRRGCFREGRWCPRSAPCCAPLRCRGPSIRQQRCVRE
SEQ ID NO: 182	GSTVRCGGCNRRCCAGGCRSGRCINGRCQCYGR
SEQ ID NO: 183	GSERRCEPSGRPCRPLMRIPCCGSCVRGRCA
SEQ ID NO: 184	GSRGGCLPRNRFCNPSSGPRCCSGLTCRELNIWANRCL
SEQ ID NO: 185	GSCARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQTTITGL FRRC
SEQ ID NO: 186	GSGRCINRRCRC
SEQ ID NO: 187	GSRCIN
SEQ ID NO: 188	GSRRCR
SEQ ID NO: 189	GSPCRR
SEQ ID NO: 190	GSRRCSRR
SEQ ID NO: 191	GSRQC
SEQ ID NO: 192	GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRTGRCMNGRCDCTPR
SEQ ID NO: 193	GSPCKK
SEQ ID NO: 194	GSKKCSKK
SEQ ID NO: 196	GSQKILSNRCNNSSECIPHCIRIFGTRAAKCINRKCYCYP

[0163]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 198	GSAVCNLKRCQLSCRSLGLLGKCIGDKCECVKHG
SEQ ID NO: 199	GSISIGIRCSPSIDLCEGQCRIRRYFTGYCSGDTCHCSG
SEQ ID NO: 200	GSGDCLPHLRRCRENNDCCSRRCRRRGANPERRCR
SEQ ID NO: 201	GSSCEPGRTFRDRCNTCKCGADGRSAACTLRACPNQ
SEQ ID NO: 202	GSGDCLPHLKRCKADNDCCGKKCKRRGTNAEKRCR
SEQ ID NO: 203	GSGDCLPHLKRCKENNDCCSKKCKRRGTNPEKRCR
SEQ ID NO: 204	GSKDCLKKLKLCKENKDCCSKSCKRRGTNIEKRCR
SEQ ID NO: 205	GSGDCLPHLKRCKENNDCCSKKCKRRGANPEKRCR
SEQ ID NO: 206	GSVFINVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 207	GSVFINAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 208	GSVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTP
SEQ ID NO: 209	GSVPTDVKCRGSPQCIQPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTP
SEQ ID NO: 210	GSVRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTP
SEQ ID NO: 211	GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTP
SEQ ID NO: 212	GSTNVSCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRC
SEQ ID NO: 213	GSNVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKC
SEQ ID NO: 214	GSGVPINVRCRGSRDCLDPCRGAGERHGRCGNSRCHCTP
SEQ ID NO: 215	GSVRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGERHGRCGGGRCDCTPR
SEQ ID NO: 216	GSQVQTNVRCQGGSCGSVCRREGGGAGGGCGNGRCGCYR N
SEQ ID NO: 237	GIVCKVCKIICGMQGKKVNICKAPIKCKCKKG
SEQ ID NO: 238	SEKDCIKHLQRCRENKDCCSKKCSRRGTNPEKRCR
SEQ ID NO: 239	VRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK
SEQ ID NO: 240	GVPINVKCRGSRDCLDPCKKAGMRFGKCINSKCHCTP
SEQ ID NO: 241	AVCVYRTCDKDCKRRGYRSGKCINNACKCYPYG
SEQ ID NO: 242	ISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKSCKCYGCG
SEQ ID NO: 243	QVQTNVKCQGGSCASVCRREIGVAAGKCINGKCVCYRN
SEQ ID NO: 244	EVIRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKVCKCYGCG
SEQ ID NO: 245	ACKGVFDACTPGKNECCPNRVCSDKHKWCKWKL
SEQ ID NO: 246	QIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKKCYCYR
SEQ ID NO: 247	GCLEFWWKCNPNDDKCCRPKLKCSKLFKLCNFSFG
SEQ ID NO: 248	DCVRFWGKCSQTSDCCPHLACKSKWPRNICVWDGSVG
SEQ ID NO: 249	GCFGYKCDYYKGCCSGYVCSPTWKWCVRPGPGR

[0164]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 250	MNAKFILLLVLTTMMLLPDTKGAEVIRCSGSKQCYGPCKQQ TGCTNSKCMNKVCKCYGCG
SEQ ID NO: 251	MNAKLIYLLLVVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPKQCYGPCK KETGCPNAKCMNRRCKCYGCV
SEQ ID NO: 252	MNAKLIYLLLVVTTMMLTFDTTQAGDIKCSGTRQCWGPCK KQTTCTNSKCMNGKCKCYGCVG
SEQ ID NO: 253	MNTKFIFLLLVVTNTMMLFDTKPVEGISCTGSKQCYDPCKR KTGCPNAKCMNKSCKCYGCG
SEQ ID NO: 254	GVPINVKCSGSRDCLEPCKKAGMRFGKCINRKCHCTPK
SEQ ID NO: 255	GVPINVKCTGSPQCLKPCKDAGMRFGKCINGKCHCTPK
SEQ ID NO: 256	GVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTPK
SEQ ID NO: 257	GVPINVKCRGSPQCIQPCRDAGMRFGKCMNGKCHCTPQ
SEQ ID NO: 258	GVEINVKCTGSHQCIKPCKDAGMRFGKCINRKCHCTPK
SEQ ID NO: 259	GVEINVKCSGSPQCLKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK
SEQ ID NO: 260	GVPTDVKCRGSPQCIQPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTPK
SEQ ID NO: 261	GVPINVSCTGSPQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK
SEQ ID NO: 262	GVPINVPCTGSPQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK
SEQ ID NO: 263	VGINVKCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCINGKCDCTPK
SEQ ID NO: 264	VGINVKCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK
SEQ ID NO: 265	VGIPVSCKHSGQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCDCTPK
SEQ ID NO: 266	RKGCFKEGHSCPKTAPCCRPLVCKGPSPNTKKCTRP
SEQ ID NO: 267	SFCIPFKPCKSDENCCKKFKCKTTGIVKLCRW
SEQ ID NO: 268	LKGCLPRNRFCNALSGPRCCSGLRCKELSIWASKCL
SEQ ID NO: 269	GNYCLRGRCLPGGRKCCNGRPCECFAKICSCKPK
SEQ ID NO: 270	TVKCGGCNRKCCPGGCRSGKCINGKCQCY
SEQ ID NO: 271	GCMKEYCAGQCRGKVSQDYCLKHCKCIPR
SEQ ID NO: 272	ACLGFGEKCNPSNDKCCKSSSLVCSQKHKWCKYG
SEQ ID NO: 273	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCKELSIRDSRCLG
SEQ ID NO: 274	RGGCLPRNKFCNPSSGPRCCSGLTCKELNIWASKCL
SEQ ID NO: 275	QRSCAKPGDMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK
SEQ ID NO: 276	ARGCADAYKSCNHPRTCCDGYNGYKRACICSGSNCKCKKS
SEQ ID NO: 277	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCKELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 278	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLKCKELSIYDSRCLG

[0165]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 279	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSRLKCKELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 280	RGGCLPHNRFCNALTGPRCCSRLRCKELSIWDSICLG
SEQ ID NO: 281	SCADAYKSCDSLKCCNNRTCMCSMIGTNCTCRKK
SEQ ID NO: 282	ERRCLPAGKTCVRGPMRVPCCGSCSQNKCT
SEQ ID NO: 283	LCSREGEFCYKLRKCCAGFYCKAFVLHCYRN
SEQ ID NO: 284	ACGSCRKKCKGSGKCINGRCKCY
SEQ ID NO: 285	ACGSCRKKCKGPGKCINGRCKCY
SEQ ID NO: 286	ACQGYMRKCGRDKPPCCKKLECSKTWRWCVWN
SEQ ID NO: 287	GRYCQKWMWTCDSKRACCEGLRCKLWCRKI
SEQ ID NO: 288	NAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 289	NVKCRGSKECLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 290	NVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 291	NAKCRGSPECLPKCKQAIGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 292	RGYCAEKGIKCHNIHCCSGLTCKCKGSSCVCRK
SEQ ID NO: 293	ERGCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 294	KKKCIAKDYGRCKWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECKPR
SEQ ID NO: 295	GCKLTFWKCKNKKECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 296	ACKGLFVTCTPGKDECCPNHVCSSKHKWCKYK
SEQ ID NO: 297	IACAPRGLLCFRDKECCKGLTCKGRFVNTWPTFCLV
SEQ ID NO: 298	ACAGLYKKCGKGVNTCCENRPCKCDLAMGNCICKKK
SEQ ID NO: 299	FTCAISCDIKVNGKPCKGSGEKKCSGGWSCKFNVCVKV
SEQ ID NO: 300	GFCAQKGIKCHDIHCCTNLKCVREGSNRVCRKA
SEQ ID NO: 301	CAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQSTITGLFKKC
SEQ ID NO: 302	YCQKWMWTCDSARKCCEGLVCRLWCKKI
SEQ ID NO: 303	RGGCLPHNKFCNALSGPRCCSGLKCKELTIWNTKCLE
SEQ ID NO: 304	NVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKCYT
SEQ ID NO: 305	QRSCAKPGEMCMRIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK
SEQ ID NO: 306	GCIPKHKRCTWSGPKCCNNISCHCNISGTLCKCRPG
SEQ ID NO: 307	NYCVAKRCRPGGRQCCSGKPCACVGKVCKCPRD
SEQ ID NO: 308	ERGCSGAYKRCSSSQRCCEGRPCVCSAINSNCKCRKT
SEQ ID NO: 309	RYCPRNPEACYNYCLRTGRPGGYCGGRSRITCFCFR
SEQ ID NO: 310	QRSCAKPGEMCMGIKCCDGQCGCNRGTGRCFCK

[0166]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 311	RRGCFKEGKWCPKSAPCCAPLKCKGPSIKQQKCVRE
SEQ ID NO: 312	TVKCGGCNRKCCAGGCRSGKCINGKCQCYGR
SEQ ID NO: 313	ERRCEPSGKPCRPLMRIPCCGSCVRGKCA
SEQ ID NO: 314	RGGCLPRNKFCNPSSGPRCCSGLTCKELNIWANKCL
SEQ ID NO: 315	CAKKRNWCGKNEDCCCPMKCIYAWYNQQGSCQTTITGLFKKC
SEQ ID NO: 316	GKCINKKCKC
SEQ ID NO: 317	KCIN
SEQ ID NO: 318	KKCK
SEQ ID NO: 319	PCKR
SEQ ID NO: 320	KRCSRR
SEQ ID NO: 321	KQC
SEQ ID NO: 322	VRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRTGKCMNGKCDCTPK
SEQ ID NO: 323	VKCTTSKDCWPPCKKVTGRA
SEQ ID NO: 324	GIVCRVCRIICGMQGRRVNICRAPIRCRCRRG
SEQ ID NO: 325	SERDCIRHLQRCRENRDCCSRRCSRRGTNPERRCR
SEQ ID NO: 326	VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR
SEQ ID NO: 327	GVPINVRCRGSRDCLDPCRRAGMRFGRCINSRCHCTP
SEQ ID NO: 328	AVCVYRTCDRDCRRRGYRSGRCINNACRCYPYG
SEQ ID NO: 329	ISCTGSRQCYDPCRRRTGCPNARCMNRSCRCYGCG
SEQ ID NO: 330	QVQTNVRCQGGSCASVCRREIGVAAGRCINGRCVCYRN
SEQ ID NO: 331	EVIRCSGSRQCYGPCRQQTGCTNSRCMNRVCRCYGCG
SEQ ID NO: 332	ACRGVFDACTPGRNECCPNRVCSDRHRWCRWRL
SEQ ID NO: 333	QIYTSRECNGSSECYSHCEGITGRRSGRCINRRCYCYR
SEQ ID NO: 334	GCLEFWWRCNPNDDRCCRPRLRCSRLFRLCNFSFG
SEQ ID NO: 335	DCVRFWGRCSQTSDCCPHLACRSRWPRNICVWDGSVG
SEQ ID NO: 336	GCFGYRCDYYRGCCSGYVCSPTWRWCVRPGPGR
SEQ ID NO: 337	MNARFILLLVLTTMMLLPDTRGAEVIRCSGSRQCYGPCRQQTGCTNSRCMNRVCRCYGCG
SEQ ID NO: 338	MNARLIYLLLVVTTMTLMFDTAQAVDIMCSGPRQCYGPCRRETGCPNARCMNRRCRCYGCV
SEQ ID NO: 339	MNARLIYLLLVVTTMMLTFDTTQAGDIRCSGTRQCWGPCRRQTTCTNSRCMNGRCRCYGCVG

[0167]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 340	MNTRFIFLLLVVTNTMMLFDTRPVEGISCTGSRQCYDPCRRR TGCPNARCMNRSCRCYGCG
SEQ ID NO: 341	GVPINVRCSGSRDCLEPCRRAGMRFGRCINRRCHCTPR
SEQ ID NO: 342	GVPINVRCTGSPQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCHCTPR
SEQ ID NO: 343	GVIINVRCRISRQCLEPCRRAGMRFGRCMNGRCHCTPR
SEQ ID NO: 344	GVPINVRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPQ
SEQ ID NO: 345	GVEINVRCTGSHQCIRPCRDAGMRFGRCINRRCHCTPR
SEQ ID NO: 346	GVEINVRCSGSPQCLRPCRDAGMRFGRCMNRRCHCTPR
SEQ ID NO: 347	GVPTDVRCRGSPQCIQPCRDAGMRFGRCMNGRCHCTPR
SEQ ID NO: 348	GVPINVSCTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRRCHCTPR
SEQ ID NO: 349	GVPINVPCTGSPQCIRPCRDAGMRFGRCMNRRCHCTPR
SEQ ID NO: 350	VGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCINGRCDCTPR
SEQ ID NO: 351	VGINVRCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTPR
SEQ ID NO: 352	VGIPVSCRHSGQCIRPCRDAGMRFGRCMNRRCDCTPR
SEQ ID NO: 353	RRGCFREGHSCPRTAPCCRPLVCRGPSPNTRRCTRP
SEQ ID NO: 354	SFCIPFRPCRSDENCCRRFRCRTTGIVRLCRW
SEQ ID NO: 355	LRGCLPRNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIWASRCL
SEQ ID NO: 356	GNYCLRGRCLPGGRRCCNGRPCECFARICSCRPR
SEQ ID NO: 357	TVRCGGCNRRCCPGGCRSGRCINGRCQCY
SEQ ID NO: 358	GCMREYCAGQCRGRVSQDYCLRHCRCIPR
SEQ ID NO: 359	ACLGFGERCNPSNDRCCRSSSLVCSQRHRWCRYG
SEQ ID NO: 360	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIRDSRCLG
SEQ ID NO: 361	RGGCLPRNRFCNPSSGPRCCSGLTCRELNIWASRCL
SEQ ID NO: 362	QRSCARPGDMCMGIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR
SEQ ID NO: 363	ARGCADAYRSCNHPRTCCDGYNGYRRACICSGSNCRCRRS
SEQ ID NO: 364	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 365	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELSIYDSRCLG
SEQ ID NO: 366	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSRLRCRELSIWDSRCLG
SEQ ID NO: 367	RGGCLPHNRFCNALTGPRCCSRLRCRELSIWDSICLG
SEQ ID NO: 368	SCADAYKSCDSLRCCNNRTCMCSMIGTNCTCRRR
SEQ ID NO: 369	ERRCLPAGRTCVRGPMRVPCCGSCSQNRCT
SEQ ID NO: 370	LCSREGEFCYRLRRCCAGFYCRAFVLHCYRN
SEQ ID NO: 371	ACGSCRRRCRGSGRCINGRCRCY

[0168]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 372	ACGSCRRRCRGPGRCINGRCRCY
SEQ ID NO: 373	ACQGYMRRCGRDRPPCCRRLECSRTWRWCVWN
SEQ ID NO: 374	GRYCQRWMWTCDSRRACCEGLRCRLWCRRI
SEQ ID NO: 375	NARCRGSPECLPRCREAIGRAAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 376	NVRCRGSRECLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 377	NVRCRGSPECLPRCREAIGRSAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 378	NARCRGSPECLPRCRQAIGRAAGRCMNGRCRCYP
SEQ ID NO: 379	RGYCAERGIRCHNIHCCSGLTCRCRGSSCVCRR
SEQ ID NO: 380	ERGCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 381	RRRCIARDYGRCRWGGTPCCRGRGCICSIMGTNCECRPR
SEQ ID NO: 382	GCRLTFWRCRNRRECCGWNACALGICMPR
SEQ ID NO: 383	ACRGLFVTCTPGRDECCPNHVCSSRHRWCRYR
SEQ ID NO: 384	IACAPRGLLCFRDRECCRGLTCRGRFVNTWPTFCLV
SEQ ID NO: 385	ACAGLYRRCGRGVNTCCENRPCRCDLAMGNCICRRR
SEQ ID NO: 386	FTCAISCDIRVNGRPCRGSGERRCSGGWSCRFNVCVRV
SEQ ID NO: 387	GFCAQRGIRCHDIHCCTNLRCVREGSNRVCRRA
SEQ ID NO: 388	CARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQSTITGLFR RC
SEQ ID NO: 389	YCQRWMWTCDSARRCCEGLVCRLWCRRI
SEQ ID NO: 390	RGGCLPHNRFCNALSGPRCCSGLRCRELTIWNTRCLE
SEQ ID NO: 391	NVRCTGSRQCLPACRAAVGRAAGRCMNGRCRCYT
SEQ ID NO: 392	QRSCARPGEMCMRIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR
SEQ ID NO: 393	GCIPRHRRCTWSGPRCCNNISCHCNISGTLCRCRPG
SEQ ID NO: 394	NYCVARRCRPGGRQCCSGRPCACVGRVCRCPRD
SEQ ID NO: 395	ERGCSGAYRRCSSSQRCCEGRPCVCSAINSNCRCRRT
SEQ ID NO: 396	QRSCARPGEMCMGIRCCDGQCGCNRGTGRCFCR
SEQ ID NO: 397	RRGCFREGRWCPRSAPCCAPLRCRGPSIRQQRCVRE
SEQ ID NO: 398	TVRCGGCNRRCCAGGCRSGRCINGRCQCYGR
SEQ ID NO: 399	ERRCEPSGRPCRPLMRIPCCGSCVRGRCA
SEQ ID NO: 400	RGGCLPRNRFCNPSSGPRCCSGLTCRELNIWANRCL
SEQ ID NO: 401	CARRRNWCGRNEDCCCPMRCIYAWYNQQGSCQTTITGLFR RC
SEQ ID NO: 402	GRCINRRCRC

[0169]

SEQ ID NO	氨基酸序列
SEQ ID NO: 403	RCIN
SEQ ID NO: 404	RRCR
SEQ ID NO: 405	PCRR
SEQ ID NO: 406	RRCSRR
SEQ ID NO: 407	RQC
SEQ ID NO: 408	VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRTGRCMNGRCDCTPR
SEQ ID NO: 409	PCKK
SEQ ID NO: 410	KKCSKK
SEQ ID NO: 412	QKILSNRCNNSSECIPHCIRIFGTRAAKCINRKCYCYP
SEQ ID NO: 414	AVCNLKRCQLSCRSLGLLGKCIGDKCECVKHG
SEQ ID NO: 415	ISIGIRCSPSIDLCEGQCRIRRYFTGYCSGDTCHCSG
SEQ ID NO: 416	GDCLPHLRRCRENNDCCSRRCRRRGANPERRCR
SEQ ID NO: 417	SCEPGRTFRDRCNTCKCGADGRSAACTLRACPNQ
SEQ ID NO: 418	GDCLPHLKRCKADNDCCGKKCKRRGTNAEKRCR
SEQ ID NO: 419	GDCLPHLKRCKENNDCCSKKCKRRGTNPEKRCR
SEQ ID NO: 420	KDCLKKLKLCKENKDCCSKSCKRRGTNIEKRCR
SEQ ID NO: 421	GDCLPHLKRCKENNDCCSKKCKRRGANPEKRCR
SEQ ID NO: 422	VFINVKCRGSPECLPKCKEAIGKSAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 423	VFINAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP
SEQ ID NO: 424	VIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTP
SEQ ID NO: 425	VPTDVKCRGSPQCIQPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTP
SEQ ID NO: 426	VRIPVSCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTP
SEQ ID NO: 427	VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGMRFGRCMNGRCDCTP
SEQ ID NO: 428	TNVSCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRC
SEQ ID NO: 429	NVKCTGSKQCLPACKAAVGKAAGKCMNGKCKC
SEQ ID NO: 430	GVPINVRCRGSRDCLDPCRGAGERHGRCGNSRCHCTP
SEQ ID NO: 431	VRIPVSCRHSGQCLRPCRDAGERHGRCGGGRCDCTPR
SEQ ID NO: 432	QVQTNVRCQGGSCGSVCRREGGGAGGGCGNGRCGCYRN

[0170] 在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的任一者或其片段中，任何一个或多个K残基可以被R残基置换，或者任何一个或多个R残基可以被K残基置换。在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的任一者或其任何片段中，任何一个或多个M残基可以被I、L或V残基中的任一者置换，任何一个或多个L残基可以被V、I或M残基中的任一者置换，任何一个或多个I残基可以被M、L或V残基中的任一者置换，或者任何一个或多个V残基可以被I、L或M残

基中的任一者置换。在任何实施例中，这些氨基酸中的至少一个可以如下在肽或肽片段中单独或组合地互换：K/R、M/I/L/V、G/A、S/T、Q/N和D/E，其中每个字母各自独立地是任何氨基酸或氨基酸类似物。在一些情况下，该肽可以含有仅一个赖氨酸残基，或不含赖氨酸残基。在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的任一者或其任何片段中，X可以独立地为任何数量的任何氨基酸或无氨基酸。在一些情况下，肽可以包括前两个N末端氨基酸GS，如同SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196和SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216的肽一样，或者这样的N末端氨基酸(GS)可以被任何其他的一个或两个氨基酸取代。在其他情况下，肽不包括前两个N末端氨基酸GS，如同SEQ ID NO:217-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:423的肽一样。在一些情况下，该肽的N末端被封闭，例如通过乙酰基基团；在其他情况下，该肽的C末端被封闭，例如通过酰胺基团。

[0171] 在一些情况下，该肽是SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中的任一者或其功能片段。在其他实施例中，本披露的肽还包含与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者具有99％、95％、90％、85％或80％同源性的肽。在进一步的实施例中，该肽片段包含SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的连续片段，该连续片段是至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29、至少30、至少31、至少32、至少33、至少34、至少35、至少36、至少37、至少38、至少39、至少40、至少41、至少42、至少43、至少44、至少45、至少46个残基长，其中该肽片段选自该肽的任何部分。在一些实施例中，这样的肽片段与软骨接触，并表现出本文针对肽和肽-活性剂缀合物所述的那些特性。

[0172] 本披露的肽可以进一步包含负氨基酸残基。在一些情况下，该肽具有2个或更少的负氨基酸残基。在其他情况下，该肽具有4个或更少的负氨基酸残基、3个或更少的负氨基酸残基或者1个或更少的负氨基酸残基。这些负氨基酸残基可以选自任何带负电荷的氨基酸残基。这些负氨基酸残基可以选自E或D，或E和D两者的组合。

[0173] 本披露的肽可以进一步包含碱性氨基酸残基。在一些实施例中，将碱性残基添加至肽序列以增加生理pH下的电荷。添加的碱性残基可以是任何碱性氨基酸。添加的碱性残基可以选自K或R，或K或R的组合。

[0174] 在一些实施例中，该肽具有包含酸性区域和碱性区域的电荷分布。酸性区域可以是小块。小块是从肽的三维结构延伸出来的肽的一部分。碱性区域可以是碎片。碎片是不指定肽的三维结构的任何特定拓扑特征的肽的一部分。在进一步的实施例中，打结肽可以是6个或更多的碱性残基和2个或更少的酸性残基。

[0175] 本披露的肽可以进一步包含带正电荷的氨基酸残基。在一些情况下，该肽具有至少2个带正电荷的残基。在其他情况下，该肽具有至少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。这些带正电荷的残基可以选自任何带正电荷的氨基酸残基。这些带正电荷的残基可以选自K或R，或K和R的组合。

[0176] 此外，本文的肽可以包含含有至少2个半胱氨酸残基和至少2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)的任何上述序列的4-19个氨基酸残基的片段。在其他实施例中，本文的肽是含有至少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)的任何上述序列的20-70个氨基酸残基的片段。在一些实施例中，这样的肽片段与软骨接触，并表现出本文针对肽和肽-活性剂缀合物所述的那些特性。

[0177] 在一些实施例中，该肽含有一个或多个二硫键，并且在中性pH下具有净正电荷。在生理pH下，肽可以具有例如-5、-4、-3、-2、-1、0、+1、+2、+3、+4或+5的净电荷。当净电荷是零时，该肽可以是不带电荷的或是两性离子的。在一些情况下，该肽在生理pH下可以具有正电荷。在一些情况下，该肽在生理pH下可以具有≥+2，在生理pH下可以具有≥+3.5，在生理pH下可以具有≥+4.5的电荷。在一些实施例中，该肽含有一个或多个二硫键，并且在中性pH下具有净正电荷，其中净电荷可以是+0.5或低于+0.5、+1或低于+1、+1.5或低于+1.5、+2或低于+2、+2.5或低于+2.5、+3或低于+3、+3.5或低于+3.5、+4或低于+4、+4.5或低于+4.5、+5或低于+5、+5.5或低于+5.5、+6或低于+6、+6.5或低于+6.5、+7或低于+7、+7.5或低于+7.5、+8或低于+8、+8.5或低于+8.5、+9或低于+9.5、+10或低于+10。在一些实施例中，该肽在生理pH下具有净负电荷，其中净电荷可以是-0.5或低于-0.5、-1或低于-1、-1.5或低于-1.5、-2或低于-2、-2.5或低于-2.5、-3或低于-3、-3.5或低于-3.5、-4或低于-4、-4.5或低于-4.5、-5或低于-5、-5.5或低于-5.5、-6或低于-6、-6.5或低于-6.5、-7或低于-7、-7.5或低于-7.5、-8或低于-8、-8.5或低于-8.5、-9或低于-9.5、-10或低于-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。对来源于蝎子或蜘蛛的肽的突变的这样的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。在这样的情况下，该工程化的突变可以促进该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以包括保守的或非保守的突变。与肽所源自的毒液或毒素的序列相比，该肽可以包含至多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个氨基酸突变或另一合适的数目。在其他情况下，与肽所源自的毒液或毒素的序列相比，该肽或其功能片段包含至少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个氨基酸突变或另一合适的数目。在一些实施例中，可以将突变在肽内进行工程化以提供在生理pH下具有所希望的电荷或稳定性的肽。

[0178] 在一些实施例中，电荷可以在软骨归巢中起作用。本披露的肽在溶液中和体内的相互作用可受到打结素肽的等电点(pI)和/或其所处的溶液或局部环境的pH的影响。溶液中肽的电荷可影响蛋白质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的参数。另外地，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(如带负电荷的细胞外基质分子)在软骨(包括透明质酸和聚集蛋白聚糖)中相互作用并结合。带正电荷的残基还可以与其他蛋白质和分子的特定区域(如受体的带负电荷的残基或细胞表面上离子通道孔的电负性区域)相互作用。这样，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来计算肽的pI,这些方法包括Expasy pI计算器和Sillero方法。可通过Bjellqvist等人所述计算氨基酸的pKa值来确定Expasy pI,这些pKa值是通过检查在具有9.2M和9.8M尿素的固定pH梯度凝胶环境中,在pH4.5到pH 7.3之间,在15℃或25℃下的多肽迁移来定义(Bjellqvist等人,Electrophoresis[电泳].14(10):1023-31(1993))。计算pI的Sillero方法可涉及多项式方程的解和每个氨基酸的单个pKa。此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,并且在给予受试者之后给肽信号的软骨对血液的比例定量可以是一种鉴定电荷和软骨归巢的趋势或相关性的策略。在一些实施例中,pI高于生物学pH(约pH 7.4)的肽可表现出有效地归巢至软骨。在一些实施例中,pI为至少8、至少9、至少10或至少11的肽可以有效地归巢至软骨。在其他实施例中,pI为11-12的肽可以最有效地归巢至软骨。在某些实施例中,肽可以具有约9的pI。在其他实施例中,肽可以具有8-10的pI。在一些实施例中,更具碱性的肽可以更有效地归巢至软骨。在其他实施例中,单有高pI可能不足以引起肽的软骨归巢。

[0179] 在一些实施例中,本披露的肽的三级结构和静电可影响软骨归巢。结构分析或电荷分布的分析可以是一种预测在生物功能(如软骨归巢)中重要的残基的策略。例如,本披露的几种归巢至软骨的肽可以被分组到在本文定义为“希金斯”的结构类别中,并且可以共享C1-C4、C2-C5和C3-C6之间的二硫键的特性。通过三种二硫键(C1-C4、C2-C5和C3-C6)打结的肽的折叠拓扑可以基于二硫化物的三维排列分解为结构家族。打结素具有通过由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,而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守二硫键、一级序列一致性和/或结构同源性的“希金斯”类别肽的变体可以是一种鉴定或预测可归巢至软骨的其他潜在打结素肽候选物的方法。另外地,尽管具有与“希金斯”类别的肽不同的三级结构,calcin家族的肽的成员和相关成员也可以归巢至软骨。calcin肽在结构上是打结素肽的一个子集,具有打结素二硫化连接和拓扑结构,但在结合和激活利阿诺定(ryanodine)受体(RyR)的功能的基础上被进一步分类。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))。具有保守的关键残基的calcin家族的肽的变体可以是一种预测可以归巢至软骨的有希望的候选物的方式。在一些实施例中,本披露的肽的结构分析可以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测定。肽表面上电荷密度分布的结构分析也可以作为一种预测可以归巢至软骨的有希望的候选物的策略。带有大量表面正电荷的肽(当在pH 7.5时)可以归巢至软骨。

[0180] 相关结构同系物的NMR溶液结构、X射线晶体学或晶体结构可以用于提供可以改善折叠、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。它们可以用来预测一组结构同源的支架的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进特性的嵌合体。例如,可以将此策略用于鉴定关键的氨基酸位置和环,这些位置和环可以用于设计具有改进特性的药物或校正有害突变,这些突变使得肽的折叠和可制造性复杂化。可以保留这些关键的氨基酸位置和环,然而在肽序列中的其他残基可以被突变从而改善、改变、去除或以其他方式修饰肽的功能、归巢和活性。

[0181] 另外地，可以将两种或更多种肽的一级序列和三级序列的比较用于揭示可以被用来改善这些肽和对这些肽的生物学活性进行解析的序列和3D折叠模式。例如，比较归巢至软骨的两种不同肽支架可以导致对保守的药效团的鉴定，这些药效团可以指导工程化策略，如设计具有改进的折叠特性的变体。重要的药效团例如可以包含芳香族残基或碱性残基，这些残基对于结合是重要的。

[0182] 也可以基于免疫原性信息如通过TEPITOPE和TEPITOPEpan预测的免疫原性信息工程化经改进的肽。TEPITOPE是一种使用位置特异性评分矩阵来提供关于肽是否会结合51个不同HLA-DR等位基因的预测规则的计算方法，而TEPITOPEpan是基于口袋相似性使用TEPITOPE从具有已知结合特异性的HLA-DR分子外推具有未知结合特异性的HLA-DR分子的方法。例如，TEPITOPE和TEPITOPEpan可用于测定归巢至软骨的肽的免疫原性。具有高免疫原性的肽与具有低免疫原性的肽的比较可以指导设计具有降低的免疫原性的变体的工程化策略。

[0183] 本披露的肽可以结合至钠通道。该肽可以结合至钙通道。该肽可以阻断钾通道和/或钠通道。该肽可以阻断钙通道。在一些实施例中，该肽可以激活钾通道和/或钠通道。在其他实施例中，该肽可以激活钙通道。在又其他实施例中，该肽可以是钾通道激动剂、钾通道拮抗剂、钾通道的一部分、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、短肤蝎毒素、cobatoxin或凝集素。在一些实施例中，该凝集素可以是SHL-Ib2。在一些实施例中，该肽可以与离子通道或氯离子通道相互作用、结合它们、抑制它们、使它们失活或改变它们的表达。在一些实施例中，该肽可以与Nav1.7离子通道相互作用。在一些实施例中，该肽可以与Kv 1.3离子通道相互作用。在又其他实施例中，该肽与蛋白酶、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之外，该肽还可以与其他可能的蛋白酶(例如，弹性蛋白酶)相互作用。

[0184] 在一些实施例中，该肽对软骨或其结构或在附近具有其他治疗效果。关节软骨中β防御素的表达可以与免疫调节功能以及骨关节炎、自身免疫性风湿病如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎相关联(Vordenbäumen和Schneider2011，Varoga 2004和Varoga 2005)。在一些实施例中，这些肽或其突变体抑制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防御素靶标的活化，和用作免疫调节剂，或治疗自身免疫、关节炎、感染和其他关节障碍。

[0185] 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单元形成的同聚体或由多个不同的亚单元形成的异聚体。在一些实施例中，本披露的肽与具有至少一种其他的肽，或两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种或更多种其他肽被安排成多聚体结构。在某些实施例中，多聚体结构的肽各自具有相同的序列。在替代性实施例中，多聚体结构的一些或全部的肽具有不同的序列。

[0186] 本披露进一步包括肽支架，例如，这些肽支架可以被用作用于产生另外的肽的起始点。在一些实施例中，这些支架可以来源于各种打结肽或打结素。用于支架的一些合适的肽可以包括但不限于，氯毒素、甜蛋白、环杆菌素、stecrisp、赫纳毒素(hanatoxin)、中期因子、赫福毒素、马铃薯羧肽酶抑制剂、气泡蛋白(bubble protein)、吸引素(attractin)、α-

GI、α-GID、μ-PIIIA、ω-MVIIA、ω-CVID、x-MrIA、ρ-TIA、芋螺睡眠肽G(conantokin G)、芋螺迟缓肽G(contulakin G)、GsMTx4、玛格毒素、shK、毒素K、糜蛋白酶抑制剂(CTI)以及EGF上皮调节蛋白核心。

[0187] 在一些实施例中,本披露的肽序列的侧翼是另外的氨基酸。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。

[0188] 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以是重要的。例如,在一些实施例中,保守的带正电荷的残基的鉴定在保留所制备的任何同源变体中的软骨归巢方面可以是重要的。在其他实施例中,碱性或芳香族二分体的鉴定在保留与同源变体中的Kv离子通道的相互作用和活性方面可以是重要的。

[0189] 两种或更多种肽可以共享一定程度的同源性并且共享体内相似特性。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,本披露的肽与第二肽可以具有高达约20%成对同源性、高达约25%成对同源性、高达约30%成对同源性、高达约35%成对同源性、高达约40%成对同源性、高达约45%成对同源性、高达约50%成对同源性、高达约55%成对同源性、高达约60%成对同源性、高达约65%成对同源性、高达约70%成对同源性、高达约75%成对同源性、高达约80%成对同源性、高达约85%成对同源性、高达约90%成对同源性、高达约95%成对同源性、高达约96%成对同源性、高达约97%成对同源性、高达约98%成对同源性、高达约99%成对同源性、高达约99.5%成对同源性或高达约99.9%成对同源性。在一些情况下,本披露的肽与第二肽可以具有至少约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。可以将各种方法和软件程序用于确定两种或更多种肽之间的同源性,例如NCBI BLAST、Clustal W、MAFFT、Clustal Omega、AlignMe、Praline或另一合适的方法或算法。

[0190] 在又其他情况下,SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的肽的变体核酸分子可以通过确定所编码的肽氨基酸序列与SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的氨基酸序列的序列一致性或同源性,或通过核酸杂交测定来鉴定。这样的肽变体可以包括如下核酸分子:(1)在严格洗涤条件下,这些核酸分子保持与具有SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的核苷酸序列(或先前序列的任何互补体)的核酸分子杂交,其中洗涤严格度相当于0.5×-2×SSC含0.1%SDS,在55℃-65℃下,和(2)这些核酸分子编码与SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的氨基酸序列具有至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或大于95%序列一致性或同源性的肽。可替代地,SEQ

ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的肽变体可以表征为如下核酸分子：(1)在高严格洗涤条件下，这些核酸分子保持与具有SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的核苷酸序列(或先前序列的任何互补体)的核酸分子杂交，其中洗涤严格度相当于0.1×-0.2×SSC含0.1％SDS，在50℃-65℃下，和(2)这些核酸分子编码与SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、至少95％或大于95％序列一致性或同源性的肽。

[0191] 可以通过常规方法确定百分比序列一致性或同源性。参见例如，Altschul等人，Bull.Math.Bio.[数学生物学通报]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，将两个氨基酸序列进行比对从而使用空位开放罚分为10、空位延伸罚分为1和Henikoff和Henikoff(同上)的“BLOSUM62”评分矩阵对比对分数进行优化。然后将序列一致性或同源性计算为：([相同匹配的总数目]/[较长序列的长度加引入较长序列以便于比对两个序列的空位的数目])(100)。

[0192] 另外地，存在许多建立的算法可用于比对两个氨基酸序列。例如，Pearson和Lipman的“FASTA”相似性研究算法是合适的蛋白质比对方法，用于检验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一致性或同源性水平。由Pearson和Lipman，Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]85:2444(1988)，以及由Pearson，Meth.Enzymol.[酶学方法]183:63(1990)描述了FASTA算法。简言之，通过鉴定由具有最高密度的一致性(density of identities)(如果ktup变量是1)或成对的一致性(pairs of identities)(如果ktup＝2)的询问序列(例如，SEQ ID NO:1)和测试序列共享的区域，FASTA首先表征序列相似性，而无需考虑保守氨基酸取代、插入或缺失。然后使用氨基酸取代矩阵通过比较所有配对的氨基酸的相似性来为具有最高密度的一致性的十个区域评分，并且将这些区域的末端“修整”成仅包括有助于最高分数的那些残基。如果存在若干个具有大于“截断”值(基于序列长度和ktup值通过预先确定的公式计算)的分数的区域，则对修整的初始区域进行检查从而确定这些区域是否可以连接从而形成具有空位的近似比对。最后，使用尼德曼-翁施-塞勒斯(Needleman-Wunsch-Sellers)算法(Needleman和Wunsch，J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]48:444(1970)；Sellers，Siam J.Appl.Math.[应用数学]26:787(1974))的修改(其允许氨基酸插入和缺失)，将两个氨基酸序列的最高评分区域进行比对。用于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，和取代矩阵＝BLOSUM62。如在Pearson，Meth.Enzymol[酶学方法].183:63(1990)的附录2中解释的，通过修改评分矩阵文件(“SMATRIX”)可以将这些参数引入FASTA程序。

[0193] 使用如上文披露的比例，还可以将FASTA用于确定核酸分子的序列一致性或同源性。对于核苷酸序列比较，ktup值可以在一至六之间变动，优选地从三至六，最优选地是三，并且其他参数如上所述进行设置。

[0194] 作为“保守氨基酸取代”的常见氨基酸的一些实例通过以下各组内的氨基酸之间

的取代来说明：(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表是来源于蛋白质序列区段的约2,000个局部多重对比的氨基酸取代矩阵，表示多于500个组的相关蛋白质的高度保守的区域(Henikoff和Henikoff，Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]89:10915(1992))。因此，可以将BLOSUM62取代频率用于定义保守氨基酸取代，其可以被引入本发明的氨基酸序列。尽管有可能仅基于化学特性设计氨基酸取代(如上所讨论的)，表述“保守氨基酸取代”优选地是指由大于-1的BLOSUM62值表示的取代。例如，如果取代由BLOSUM62值为0、1、2或3表征，则氨基酸取代是保守的。根据此系统，优选的保守氨基酸取代由BLOSUM62值为至少1(例如，1、2或3)来表征，然而更优选的保守氨基酸取代由BLOSUM62值为至少2(例如，2或3)来表征。

[0195] 可以确定对于保持结构完整性关键的区域或结构域内的氨基酸残基。在这些区域内，可以确定特定的残基，这些残基可以或多或少地耐受变化并保持分子的整体三级结构。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一致性或同源性的多个序列进行比对和使用可用的软件进行计算机分析(例如，Insight II.RTM.指示器和同源性建模工具;MSI，加利福尼亚州圣迭哥)、二级结构倾向、二值模式、互补堆积和内埋的极性相互作用(Barton,G.J.,Current Opin.Struct.Biol.[现代结构生物学评论]5:372-6(1995)和Cordes,M.H.等人，Current Opin.Struct.Biol.[现代结构生物学评论]6:3-10(1996))。通常，当设计对分子的修饰或鉴定特定片段时，对结构的确定典型地可以伴随着对经修饰分子的活性评估。

[0196] 将成对序列比对用于鉴定具有相似性的区域，该相似性可以指示两个生物序列(蛋白质或核酸)之间的功能的、结构的和/或进化的关系。相比之下，多重序列比对(MSA)是三个或更多个生物学序列的比对。从MSA应用的输出，可以推测同源性以及测定的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的，已经将“序列同源性”和“序列一致性”以及“百分比(%)序列一致性”和“百分比(%)序列同源性”可交换地使用，从而意指在适当的情况下与参考多核苷酸或氨基酸序列的序列关联性或序列变异。

[0197] 化学修饰

[0198] 可以将肽以各种方式中的一种或多种进行化学修饰。在一些实施例中，该肽可以被突变为添加功能、删除功能或改变体内行为。可以将二硫键联之间的一个或多个环进行修饰或替换以包括来自其他肽的活性元件(例如在Moore和Cochran，Methods in Enzymology[酶学方法]，503，第223-251页，2012中描述的)。还可以将氨基酸突变，例如以增加半衰期，改变、添加或删除体内的结合行为，添加新的靶向功能，改变表面电荷和疏水性，或给予缀合位点。N-甲基化是甲基化的一个实例，甲基化可以在本披露的肽中发生。在一些实施例中，该肽可以通过在游离胺上的甲基化进行修饰。例如，完全甲基化可以通过用甲醛和氰基硼氢化钠，使用还原性甲基化来完成。

[0199] 化学修饰可以例如延长肽的半衰期或改变生物分布或药代动力学曲线。化学修饰可以包含聚合物、聚醚、聚乙二醇、生物聚合物、聚氨基酸、脂肪酸、树状物、Fc区、简单的饱和碳链(棕榈酸酯或豆蔻酸酯(myristolate))或白蛋白。用Fc区对肽的化学修饰可以是融合Fc-肽。聚氨基酸可以包括例如具有重复的单个氨基酸的聚氨基酸序列(例如聚甘氨酸)和具有可以遵循或不遵循一定模式的混合聚氨基酸序列的聚氨基酸序列(例如，gly-ala-

gly-ala)，或前述项的任何组合。

[0200] 在一些实施例中，可以将本披露的肽进行修饰，使得该修饰增加这些肽的稳定性和/或半衰期。在一些实施例中，将疏水性部分附接至例如N末端、C末端或内部氨基酸可以用于延长本披露的肽的半衰期。在其他实施例中，本披露的肽可以包括翻译后修饰(例如，甲基化和/或酰胺化)，这些修饰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)可以缀合至融合蛋白或肽。在一些实施例中，简单的碳链可以使得融合蛋白或肽可容易地与未缀合的材料分离。例如，可以用于将融合蛋白或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。亲脂性部分可以通过可逆结合至血清白蛋白而延长半衰期。缀合的部分可以例如是通过可逆结合至血清白蛋白而延长肽的半衰期的亲脂性部分。在一些实施例中，该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，可以将这些肽缀合至豆蔻酸(十四酸)或其衍生物。在其他实施例中，将本披露的肽偶联(例如，缀合)至半衰期改变剂。半衰期改变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，两性离子的水溶性聚合物，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，或结合至白蛋白的分子。

[0201] 在一些实施例中，SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196或SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216的前两个N末端氨基酸(GS)可以充当间隔子或接头，以便于促进与另一分子的缀合或融合，以及以便于促进肽从这样的缀合分子或融合分子的切割。在一些实施例中，本披露的融合蛋白或肽可以缀合至其他部分，例如，这些部分可以修饰或影响对这些肽特性的改变。

[0202] 活性剂缀合物

[0203] 可以将根据本披露的肽缀合或融合至药剂用于在治疗软骨疾病、障碍或损伤中使用。例如，在某些实施例中，可以将如本文描述的肽融合至另一分子，例如提供功能能力的活性剂。可以将肽通过载体的表达与活性剂融合，该载体含有该肽的序列与该活性剂的序列。在不同实施例中，该肽的序列和该活性剂的序列从相同的开放阅读框(ORF)表达。在不同实施例中，该肽的序列和该活性剂的序列可以包含连续序列。与分别表达时的功能能力相比，该肽和该活性剂可以在融合肽中各自保留相似的功能能力。

[0204] 此外，例如，在某些实施例中，将本文描述的肽附接到另一分子，例如提供功能能力的活性剂。在一些实施例中，可以将1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种活性剂连接至肽。可以通过例如缀合至多个赖氨酸残基和/或N末端等的方法，或通过将多种活性剂连接至支架(如聚合物或树状物)，并且然后将该活性剂-支架附接至肽来附接多种活性剂(例如在Yurkovetskiy,A.V.,Cancer Res[癌症研究]75(16):3365-72(2015)中描述的)。活性剂的实例包括但不限于：肽、寡肽、多肽、拟肽、多核苷酸、多核糖核苷酸、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、微RNA、寡核苷酸、抗体、单链可变片段(scFv)、抗体片段、适配子、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、化学剂、放射增敏剂、放射防护剂、放射性核素、治疗性小分子、类固醇、皮质类固醇、抗炎剂、免疫调节剂、补体固定肽或蛋白质、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-κB、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β受体/TNFRS3、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/TNFRS10A)、DR5(死亡受体5/TNFRSF10B)、诱饵受体1/TNFRSF10C、诱饵受体2/TNFRSF10D、RANK(NF-κB/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(疱疹病毒进入介体/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诱导剂/TNFRSF19)、RELT/TNFRSF19L、DR6(死亡受体6/TNFRSF21)、TNFRSF22、TNFRSF23、外异蛋白A2同种型受体/TNFRS27、外异蛋白1、和止汗受体、TNF受体超家族配体(包括-TNFα)、淋巴毒素-α、肿瘤坏死因子膜形式、肿瘤坏死因子脱落形式、LIGHT、淋巴毒素$\beta_2\alpha_1$异源三聚体、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淋巴细胞衰减子、NGF、BDNF、神经营养因子-3、神经营养因子-4、TL6、外异蛋白A2、外异蛋白A1-一种TIMP-3抑制剂、BCL-2家族抑制剂、IAP干扰剂、蛋白酶抑制剂、氨基糖、化学治疗剂(无论是通过凋亡途径还是非凋亡途径起作用)(Ricci等人,Oncologist[肿瘤学家]11(4):342-57(2006))、细胞毒化学制剂、毒素、酪氨酸激酶抑制剂(例如甲磺酸伊马替尼(imatinib))、质子、贝伐珠单抗(bevacuzimab)(抗血管剂)、厄洛替尼(erlotinib)(EGFR抑制剂)、抗感染剂、抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、氨基糖苷、非甾体抗炎药(NSAID)、他汀、纳米粒子、脂质体、聚合物、生物聚合物、多糖、蛋白多糖、糖胺聚糖、聚乙二醇、脂质、树状物、脂肪酸或Fc结构域或Fc区、或其活性片段或修饰物。上述活性剂的任何组合可以与本披露的肽或肽缀合物共同递送。另外地,在一些实施例中,可以将其他共疗法如质子疗法或消融放射疗法连同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,该肽共价地或非共价地连接至活性剂,例如,直接地或通过接头。TNF阻断剂通过阻断TNF(体内一种可引起炎症并导致免疫系统疾病如克罗恩病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和斑块型银屑病的物质)的活性来抑制免疫系统。这种类别的药物包括瑞米凯德(Remicade)(英利昔单抗(infliximab))、恩利(Enbrel)(依那西普(etanercept))、修美乐(Humira)(阿达木单抗(adalimumab))、Cimzia(赛妥珠单抗(certolizumab pegol))和辛普尼(Simponi)(戈利木单抗(golimumab))。可以将本文披露的肽用于归巢、分布至、靶向、导向至、保留于、积累于、迁移至和/或结合至软骨,并且因此还可以用于定位附接的或融合的活性剂。此外,可以将打结氯毒素肽在细胞中内化(Wiranowska,M.,Cancer Cell Int.[国际癌细胞],11:27(2011))。因此,在活性剂缀合物或融合物的功效中,活性剂肽缀合物或融合肽的内化后的细胞内化、亚细胞定位和细胞内转运可以是重要因子。(Ducry,L.,Antibody Drug Conjugates[抗体药物缀合物](2013);和Singh,S.K.,Pharm Res.[药学研究]32(11):3541-3571(2015))。将适合与本文的实施例一起使用的示例性接头在下文做进一步详细的讨论。

[0205] 还可以将本披露的肽或融合肽缀合至其他部分,这些部分可以起到其他作用,例

如提供用于从组织或体液中取回肽的亲和手柄(affinity handle)(例如,生物素)。例如,还可以将本披露的肽或融合肽缀合至生物素。除了延长半衰期,生物素还可以充当用于从组织或其他位置取回肽或融合肽的亲和手柄。在一些实施例中,可以使用可同时充当可检测标记和亲和手柄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阿托(Atto)425-生物素、阿托488-生物素、阿托520-生物素、阿托-550生物素、阿托565-生物素、阿托590-生物素、阿托610-生物素、阿托620-生物素、阿托655-生物素、阿托680-生物素、阿托700-生物素、阿托725-生物素、阿托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、和生物素-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(Oregon green)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,这些缀合物可以包括化学发光化合物、胶态金属、发光化合物、酶、放射性同位素和顺磁标记。在一些实施例中,可以将本文描述的肽附接至另一分子。例如,还可以将该肽序列附接至另一活性剂(例如,小分子、肽、多肽、多核苷酸、抗体、适配子、细胞因子、生长因子、神经递质、任一前述项的活性片段或修饰、荧光团、放射性同位素、放射性核素螯合剂、酰基加合物、化学接头或糖等)。在一些实施例中,该肽可以与活性剂融合,或共价地或非共价地连接至活性剂。

[0206] 另外地,来源于毒素或毒液的多于一个肽序列可以存在于特定的肽上或与特定的肽融合。通过多种技术可以将肽掺入生物分子中。可以通过化学转化将肽掺入,例如形成共价键(如酰胺键)。可以例如通过固相或液相肽合成将肽掺入。可以通过制备编码该生物分子的核酸序列掺入肽,其中该核酸序列包括编码该肽的子序列。该子序列可以是编码该生物分子的序列,或可以替代编码该生物分子的序列的子序列。

[0207] 可检测剂缀合物

[0208] 可以将肽缀合至用于成像、研究、治疗学、治疗诊断学、药学、化学疗法、螯合疗法、靶向药物递送以及放射疗法的药剂。该试剂可以是可检测剂。在一些实施例中,打结素肽缀合至可检测剂,如金属、放射性同位素、染料、荧光团或可以用于在成像中使用的另一合适的材料。放射性同位素的非限制性实例包括α发射体、β发射体、正电子发射体和γ发射体。在一些实施例中,该金属或放射性同位素选自下组,该组由以下各项组成:锕、铜、铋、镉、铯、钴、钶、钆、铱、铅、镥、锰、钯、钋、镭、钌、钐、锶、锡、铊和钇。在一些实施例中,该金属是锕、铋、铅、镭、锶、钐或钇。在一些实施例中,该放射性同位素是锕-225或铅-212。在一些实施例中,该荧光团是在650nm和4000nm之间的波长范围内发射电磁辐射的荧光剂,将这样的发射用于检测此类药剂。在本披露中可用作缀合分子的荧光染料的非限制性实例包括DyLight-680、DyLight-750、VivoTag-750、DyLight-800、IRDye-800、VivoTag-680、Cy5.5或吲哚菁绿(ICG)。在一些实施例中,近红外染料通常包括花菁染料。在本披露中用作缀合分子的荧光染料的另外的非限制性实例包括吖啶橙或吖啶黄、Alexa Fluor及其任何衍生物、7-放线菌素D、8-苯胺基萘-1-磺酸、ATTO染料及其任何衍生物、金胺-罗丹明染色剂及其任何衍生物、bensantrhone、双满类(bimane)、9-10-双(苯基乙炔基)蒽、5,12-双(苯基乙炔基)并四苯、双苯酰亚胺、脑彩虹、钙黄绿素、羧基荧光素及其任何衍生物、1-氯代-9,10-双(苯基乙炔基)蒽及其任何衍生物、DAPI、DiOC6、DyLight Fluor及其任何衍生物、艾吡可酮(epicocconone)、溴化乙锭、FlAsH-EDT2、Fluo染料及其任何衍生物、FluoProbe及其任何衍

生物、荧光素和其任何衍生物、Fura及其任何衍生物、GelGreen及其任何衍生物、GelRed及其任何衍生物、荧光蛋白及其任何衍生物、m同种型蛋白及其任何衍生物(例如像mCherry)、七甲川(hetamethine)染料及其任何衍生物、赫斯特(hoeschst)染色剂、亚氨基香豆素、印度黄、indo-1及其任何衍生物、来若丹(laurdan)、荧光黄及其任何衍生物、萤光素及其任何衍生物、萤光素酶及其任何衍生物、部花菁及其任何衍生物、尼罗染料及其任何衍生物、芘、焰红染料、phyco染料及其任何衍生物、碘化丙啶、比染因、罗丹明及其任何衍生物、瑞博绿(ribogreen)、RoGFP、红荧烯、芪及其任何衍生物、磺基罗丹明及任何其衍生物、SYBR及其任何衍生物、synapto-pHluorin、四苯基丁二烯、tetrasodium tris、德克萨斯红、达旦黄、TSQ、伞形酮、蒽酮紫、黄色荧光蛋白和YOYO-1。其他合适的荧光染料包括但不限于荧光素和荧光素染料(例如荧光素异硫花菁或FITC、萘并荧光素,4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基荧光素、6-羧基荧光素或FAM等)、羰花菁、部花菁、苯乙烯染料、氧杂菁染料、藻红蛋白、赤藓红、曙红、罗丹明染料(例如,羧基四甲基罗丹明或TAMRA、羧基罗丹明6G、羧基-X-罗丹明(ROX)、丽丝胺罗丹明B、罗丹明6G、罗丹明绿、罗丹明红、四甲基罗丹明(TMR)等)、香豆素和香豆素染料(例如,甲氧基香豆素、二烷基氨基香豆素、羟基香豆素、氨甲基香豆素(AMCA)等)、俄勒冈绿染料(例如,俄勒冈绿488、俄勒冈绿500、俄勒冈绿514等)、德克萨斯红、德克萨斯红-X、SPECTRUM RED、SPECTRUM GREEN、花菁染料(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、BODIPY 530/550、BODIPY558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY630/650、BODIPY 650/665等)、IRDye(例如,IRD40、IRD 700、IRD 800等)等。另外的合适的可检测剂描述于PCT/US14/56177中。放射性同位素的非限制性实例包括α发射体、β发射体、正电子发射体和γ发射体。在一些实施例中,该金属或放射性同位素选自下组,该组由以下各项组成:钢、铟、铋、镉、铯、钴、铕、钆、铱、铅、镥、锰、钯、钋、镭、钌、钐、锶、锡、铊和钇。在一些实施例中,该金属是钢、铋、铅、镭、锶、钐或钇。在一些实施例中,该放射性同位素是钢-225或铅-212。

[0209] 本披露的其他实施例提供了缀合至放射增敏剂或光敏剂的肽。放射增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、替拉扎明以及核酸碱基衍生物(例如,卤代嘌呤或嘧啶,如5-氟脱氧尿苷)。光敏剂的实例包括但不限于:当被照射时产生热的荧光分子或荧光珠、卟啉和卟啉衍生物(例如,二氢卟酚、细菌二氢卟酚、异细菌二氢卟酚、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(例如咯嗪和核黄素)、富勒烯、脱镁叶绿酸、焦脱镁叶绿酸、花菁(例如,部花菁540)、脱镁叶绿素、萨卟啉、得克萨卟啉、红紫素、类卟吩、吩噻嗪鎓、亚甲蓝衍生物、萘酰亚胺、尼罗蓝衍生物、醌、苝醌(例如,金丝桃素、竹红菌素和尾孢毒素)、补骨脂素、醌、类维生素A、罗丹明、噻吩、verdin、咕吨染料(例如,曙红、赤藓红、孟加拉玫瑰红)、卟啉的二聚和寡聚形式以及前药(例如,5-氨基乙酰丙酸)。有利地,此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)高度特异性地靶向患病细胞(例如,癌细胞)。在一些实施例中,该肽共价地或非共价地连接至该试剂,例如,直接地或通过接头。将适合与本文的实施例一起使用的示例性接头在下文做

进一步详细的讨论。

[0210] 接头

[0211] 根据本披露的归巢、靶向、迁移至、被保留于、积累于和/或结合至或被导向至软骨的肽可以通过接头，或在不存在接头的情况下直接附接至另一部分(例如，活性剂)，如小分子、第二肽、蛋白质、抗体、抗体片段、适配子、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、或糖或本文所述的其他活性剂。

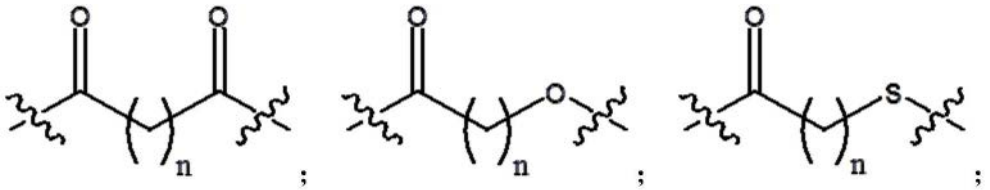
[0212] 肽可以通过共价附接直接附接到另一分子。例如，将该肽附接到较大多肽或肽分子的氨基酸序列的末端，或附接到侧链，如赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、非天然氨基酸残基或谷氨酸残基的侧链。该附接可以通过酰胺键、酯键、醚键、氨基甲酸酯键、碳-氮键、三唑、大环、肟键、腙键、碳-碳单、双或三键、二硫键或硫醚键。在一些实施例中，可以将所披露的一种或多种肽自身的类似区域(例如通过酰胺键、酯键、醚键、氨基甲酸酯键、碳-氮键、三唑、大环、肟键、腙键、碳-碳单、双或三键、二硫键、或硫醚键或如本文所述的接头，氨基酸序列的末端、氨基酸侧链如赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、非天然氨基酸残基或谷氨酸残基的侧链)用于连接其他分子。

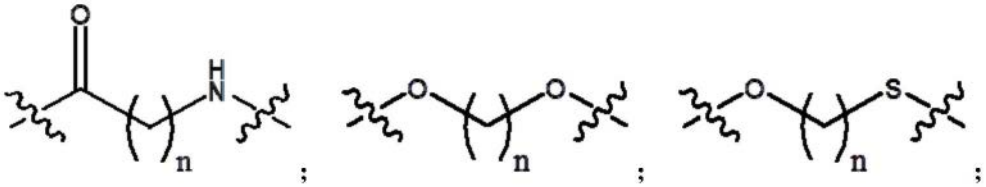
[0213] 通过接头进行附接可以涉及将接头部分掺入在另一分子和该肽之间。该肽和另一分子均可以共价地附接至该接头。该接头可以是可切割的、非可切割的、自灭的、亲水性的或疏水性的。该接头可以具有至少两个官能团(一个键合至该肽，另一个键合至另一分子)，以及两个官能团之间的连接部分。

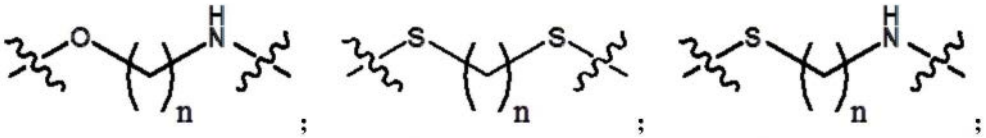
[0214] 用于附接的官能团的非限制性实例可以包括能够形成酰胺键、酯键、醚键、碳酸酯键、氨基甲酸酯键或硫醚键的官能团。能够形成此类键的官能团的非限制性实例可以包括氨基基团；羧基基团；羟基基团；醛基；叠氮基团；炔烃和烯烃基团；酮；酰肼；酰基卤，例如酰基氟、酰基氯、酰基溴和酰基碘；酸酐，包括对称的、混合的和环酐；碳酸酯；键合至离去基团的羰基官能度，例如氰基、琥珀酰亚胺基和N-羟基琥珀酰亚胺基；羟基基团；巯基基团；以及具有例如烷基、烯基、炔基、烯丙基或苄基离去基团(如卤化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、环氧化物、磷酸酯、硫酸酯和苯磺酸酯)的分子。

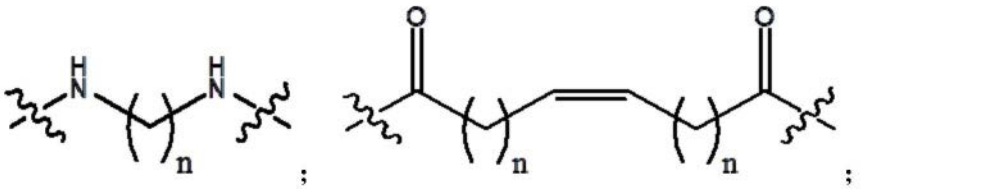
[0215] 连接部分的非限制性实例可以包括亚烷基、亚烯基、亚炔基、聚醚如聚乙二醇(PEG)、羟基羧酸、聚酯、聚酰胺、聚氨基酸、多肽、可切割肽、缬氨酸-瓜氨酸、氨基苄基氨基甲酸酯、D-氨基酸和多胺，它们中的任一者是未取代的或被任意数量的取代基取代，如卤素、羟基基团、巯基基团、氨基基团、硝基基团、亚硝基基团、氰基基团、叠氮基基团、亚砜基、砜基、磺酰胺基、羧基基团、羧醛基(carboxaldehyde group)、亚胺基团、烷基基团、卤代烷基基团、烯基基团、卤代烯基基团、炔基基团、卤代炔基基团、烷氧基基团、芳基基团、芳氧基基团、芳烷基基团、芳基烷氧基基团、杂环基基团、酰基基团、酰氧基基团、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、尿烷基团、环氧化物和酯基。

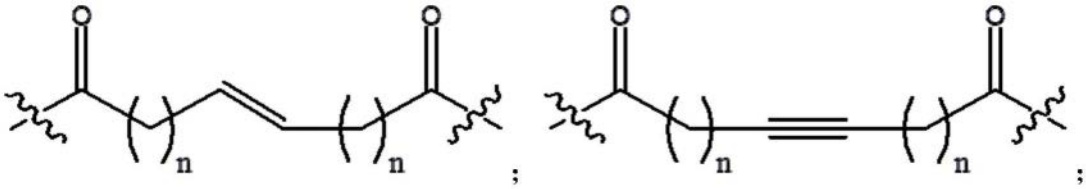
[0216] 接头的非限制性实例包括：

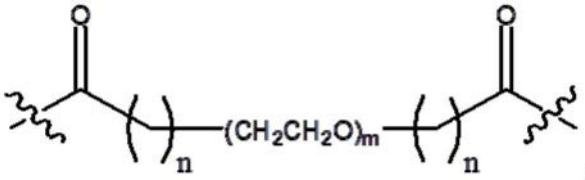
[0217] 


;


;


;


以及


，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。

[0218] 在一些情况下，接头可以是琥珀酸接头，并且药物可以通过酯键或酰胺键(在中间有两个亚甲基碳)附接至肽。在其他情况下，接头可以是同时具有羟基基团和羧酸(例如羟基己酸或乳酸)的任何接头。

[0219] 该接头可以是可切割的或非可切割的接头。使用可切割接头允许从该肽中释放缀合部分(例如，治疗剂)，例如在靶向软骨后。在一些情况下，该接头是酶可切割的，例如缬氨酸-瓜氨酸接头。在一些实施例中，该接头含有自灭的部分。在其他实施例中，该接头包括特

定蛋白酶的一个或多个切割位点，例如基质金属蛋白酶(MMP)、凝血酶或组织蛋白酶的切割位点。可替代地或组合地，该接头通过其他机制(例如经由pH、还原或水解)是可切割的。就从肽释放活性剂而言，水解不稳定的接头(在本文中描述的其他可切割接头中)可能是有利的。例如，与肽呈缀合物形式的活性剂可能不具有活性，但是在靶向软骨后从缀合物释放后，该活性剂具有活性。

[0220] 该接头的水解速率可以调整。例如，与具有靠近酯羰基的庞大基团的接头的水解相比，具有未受阻的酯的接头的水解速率要快。庞大基团可以是甲基基团、乙基基团、苯基基团、环或异丙基基团或提供立体位阻效应的任何基团。在一些情况下，立体位阻效应可以由药物自身提供，例如当通过其羧酸缀合时由酮咯酸提供。该接头的水解速率可以根据缀合物在软骨中的停留时间来调整。例如，当从软骨中相对快速地清除肽时，可以调整该接头以迅速水解。相比之下，例如，当肽在软骨中具有较长的停留时间时，较慢的水解速率可以允许延长递送活性剂。当使用该肽将药物递送到软骨时，这可能是重要的。“Programmed hydrolysis in designing paclitaxel prodrug for nanocarrier assembly[在设计用于纳米载体组装的紫杉醇前药中的程序化水解]”Sci Rep[科学报告]2015,5,12023Fu等人提供了修改的水解速率的实例。

[0221] 肽稳定性

[0222] 本披露的肽在各种生物条件下可以是稳定的。例如，SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的任何肽可以表现出对还原剂、蛋白酶、氧化条件或酸性条件的抗性。

[0223] 在一些情况下，生物分子(如肽和蛋白质)可以提供治疗功能，但是由于由体内环境引起的不稳定性，此类治疗功能降低或受到阻碍。(Moroz等人，Adv Drug Deliv Rev[先进药物输送评论]101:108-21(2016)；Mitragotri等人，Nat Rev Drug Discov[自然综述：药物发现]13(9):655-72(2014)；Bruno等人，Ther Deliv[治疗剂递送](11):1443-67(2013)；Sinha等人，Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.[治疗性药物载体系统评论综述]24(1):63-92(2007)；Hamman等人，BioDrugs[生物药物]19(3):165-77(2005))。例如，胃肠道可以包含低pH(例如pH～1)区域、还原环境或可以降解肽和蛋白质的富蛋白酶环境。身体其他区域(如口腔、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能是功能活性肽和多肽递送的障碍。另外地，血清中肽的半衰期可能非常短，部分是由于蛋白酶，使得该肽在给予合理的给药方案时可以降解得太快而不具有持久的治疗效果。同样，细胞区室(如溶酶体)中的蛋白水解活性和溶酶体和细胞溶质中的还原活性可降解肽和蛋白质，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。

[0224] 另外地，为了靶向身体的某些区域(例如，胃肠道中的疾病，如结肠癌、肠易激症、感染、代谢障碍和便秘)，口服递送药物可能是令人希望的，尽管递送通过此给药方法呈现的功能活性肽和多肽存在障碍。例如，口服递送药物可通过提供与肠胃外递送相比更方便患者服用的剂型来增加顺应性。口服递送可用于治疗窗大的治疗方案。因此，对还原剂、蛋白酶和低pH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。

[0225] 肽对还原剂的抗性

[0226] 本披露的肽可以含有一个或多个可参与二硫桥的半胱氨酸，这些二硫桥可能是保

持肽的折叠状态不可或缺的。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功能和生物活性的丧失。例如，谷胱甘肽(GSH)是一种可以存在于身体的许多区域和细胞中，并可以还原二硫键的还原剂。作为另一实例，在口服给药后，在肽运输通过胃肠上皮的过程中，肽在细胞内化过程中可能会还原。肽暴露于胃肠道的各个部分后可能会还原。胃肠道可以是还原环境，由于二硫键的还原，可以抑制具有二硫键的治疗分子具有最佳疗效的能力。进入细胞后，如在通过核内体或溶酶体内化之后，或在细胞溶质或其他细胞区室中，肽也可被还原。二硫键的还原和肽的解折叠可导致功能丧失或影响关键的药代动力学参数，如生物利用度、血浆峰浓度、生物活性和半衰期。二硫键的还原还可导致肽对随后被蛋白酶降解的敏感性增加，导致给药后完整肽的快速损失。在一些实施例中，与更容易还原的肽相比，对还原有抗性的肽可以保持完整并且可以在身体的不同区室中和细胞中在更长的时间段内赋予功能活性。

[0227] 在某些实施例中，可以分析本披露的肽的抗还原剂抗性的特征以鉴定稳定的肽。在一些实施例中，本披露的肽在暴露于不同摩尔浓度的还原剂(例如0.00001M-0.0001M、0.0001M-0.001M、0.001M-0.01M、0.01M-0.05M、0.05M-0.1M)15分钟或更长时间后可保持完整。在一些实施例中，用于确定肽稳定性的还原剂可以是二硫苏糖醇(DTT)、三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TCEP)、2-巯基乙醇、(还原型)谷胱甘肽(GSH)或其任何组合。在一些实施例中，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%的肽在暴露于还原剂之后保持完整。

[0228] 肽对蛋白酶的抗性

[0229] 本披露的肽的稳定性可以通过对被蛋白酶降解的抗性来确定。蛋白酶(protease)，也称为肽酶或朊酶(proteinase)，可以是可通过破坏相邻氨基酸之间的键来降解肽和蛋白质的酶。具有靶向特定氨基酸特异性的蛋白酶家族可以包括丝氨酸蛋白酶、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。另外地，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。蛋白酶能以高浓度存在于血液、粘膜、肺、皮肤、胃肠道、口腔、鼻子、眼睛和细胞区室中。蛋白酶的误调节也可能存在于各种疾病中，如类风湿性关节炎和其他免疫障碍。被蛋白酶降解会降低治疗分子的生物利用度、生物分布、半衰期和生物活性，使得它们不能执行其治疗功能。在一些实施例中，对蛋白酶有抗性的肽可以在合理耐受的浓度下更好地在体内提供治疗活性。

[0230] 在一些实施例中，本披露的肽可抵抗被任何类别的蛋白酶降解。在某些实施例中，本披露的肽抵抗被胃蛋白酶(可在胃中发现)、胰蛋白酶(可在十二指肠中发现)、血清蛋白酶或其任何组合降解。在某些实施例中，本披露的肽可抵抗被肺蛋白酶(例如，丝氨酸、半胱氨酰和天冬氨酰蛋白酶、金属蛋白酶、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、α-1抗胰蛋白酶、分泌性白细胞蛋白酶抑制剂、弹力素)或其任何组合降解。在一些实施例中，用于确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，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%的肽在暴露于蛋白酶之后保持完整。SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:111的肽可具有特定的结构性质，这

使得它们对蛋白酶降解更具抗性。例如,SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:112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联。

[0231] 酸性条件下的肽稳定性

[0232] 本披露的肽可以在酸性生物环境中给予。例如,口服给药后,肽可能在胃和胃肠(GI)道的胃液中经历酸性环境条件。胃的pH范围可以从约1-4,并且胃肠道的pH范围从上胃肠道下行至结肠是从酸性到正常生理pH。另外,阴道、晚期核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未折叠状态。肽和蛋白质的解折叠可导致对随后被其他酶消化的敏感性增加以及肽的生物学活性的丧失。

[0233] 在某些实施例中,本披露的肽可以抵抗酸性条件下和模拟酸性条件的缓冲液中的变性和降解。在某些实施例中,本披露的肽可以抵抗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的缓冲液中的变性或降解。在一些实施例中,本披露的肽在1-3的pH下保持完整。在某些实施例中,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%的肽在暴露于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的缓冲液后保持完整。在其他实施例中,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%的肽在暴露于pH为1-3的缓冲液之后保持完整。在其他实施例中,本披露的肽可以对模拟胃液(pH 1-2)中的变性或降解有抗性。在一些实施例中,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%的肽在暴露于模拟胃液之后保持完整。在一些实施例中,可使用低pH溶液如模拟胃液或柠檬酸盐缓冲液来确定肽稳定性。

[0234] 高温下的肽稳定性

[0235] 本披露的肽可以在高温的生物环境中给予。例如,口服给药后,肽可以在体内经历高温。体温范围可以从36℃到40℃。高温可导致肽和蛋白质变性为未折叠状态。肽和蛋白质的解折叠可导致对随后被其他酶消化的敏感性增加以及肽的生物学活性的丧失。在一些实施例中,本披露的肽可以在25℃至100℃的温度下保持完整。高温可导致肽较快降解。在较高温度下的稳定性可以允许将肽存储在制冷有限的热带环境或地区中。在某些实施例中,5%-100%的肽在暴露于25℃持续6个月至5年后可以保持完整。在暴露于70℃持续15分钟至1小时后,5%-100%的肽可保持完整。在暴露于100℃持续15分钟至1小时后,5%-100%的肽可保持完整。在其他实施例中,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%的肽在暴露于25℃持续6个月至5年之后保持完整。在其他实施例中,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%的肽在暴露于70℃持续15分钟至1小时之后保持完整。在其他实施例中,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%的肽在暴露于100℃持续15分钟至1小时之后保持完整。

[0236] 肽的药代动力学

[0237] 本披露的任何肽的药代动力学可以在通过不同的给药途径给予肽后测定。例如，可以在静脉内、皮下、肌内、直肠、气雾剂、肠胃外、眼、肺、经皮、阴道、视神经、鼻腔、口腔、舌下、吸入、皮肤、鞘内、鼻内、关节内、腹膜、经颊、滑膜或局部给予后量化本披露的肽的药代动力学参数。可以通过使用如放射性标记或荧光团等的追踪剂来分析本披露的肽。例如，本披露的放射性标记肽可以通过各种给药途径给予。各种生物样品如血浆、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回收可以使用多种方法测定，这些方法包括HPLC、荧光检测技术(TECAN定量、流式细胞术、iVIS)或液体闪烁计数。

[0238] 本文所述的方法和组合物可涉及通过任何途径给予受试者的肽的药代动力学。药代动力学可以使用如下方法和模型来描述，例如房室模型或非房室方法。房室模型包括但不限于单房室模型、二房室模型、多室房模型等。模型可以分为不同的房室，且可以用对应的方案来描述。例如，一种方案是吸收、分布、代谢和排泄(ADME)方案。再如，另一方案是释放、吸收、分布、代谢和排泄(LADME)方案。在一些方面中，代谢和排泄可以被分组到一个被称为消除房室的房室。例如，释放可以包括从递送系统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到不同组织，代谢包括组合物的代谢或失活，而最终的排泄包括组合物或组合物的代谢产物的排泄或消除。静脉内给予受试者的组合物可以经受多相药代动力学曲线，其可以包括但不限于组织分布和代谢/排泄的方面。因此，组合物的血浆或血清浓度的降低通常是双相的，包括例如α相和β相，有时观察到γ、δ或其他相。

[0239] 药代动力学包括确定与给予受试者肽相关的至少一个参数。在一些方面中，参数至少包括剂量(D)、给药间隔(τ)、曲线下面积(AUC)、最大浓度(C_{max})、给予后续剂量之前达到的最小浓度(C_{min})、最小时间(T_{min})、达到Cmax的最大时间(T_{max})、分布容积(V_d)、稳态分布容积(V_{ss})、在时间0的反向外推浓度(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)和消除半衰期($t_{1/2}$)。

[0240] 在某些实施例中，SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的肽在口服给药后表现出最佳的药代动力学参数。在其他实施例中，SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中任一者的肽在任何给药途径(如口服给药、吸入、鼻内给药、局部给药、静脉内给药、皮下给药、关节内给药、肌内给药、腹膜内给药或其任何组合)后表现出最佳的药代动力学参数。

[0241] 在一些实施例中，SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的任何肽达到C_{max}的平均T_{max}为0.5-12小时或1-48小时，在通过口服途径给予受试者肽后受试者的血清中平均生物利用度为0.1%-10%，口服给予受试者以递送至胃肠道后血清中的平均生物利用度小于0.1%，肠胃外给予后血清中的平均生物利用度为10%-100%，在将肽给予受试者后受试者中平均$t_{1/2}$为0.1小时-168小时或0.25小时-48小时，在将肽给予受试者后该肽的平均清除率(CL)为0.5-100L/小时或0.5-50L/小时，将肽全身给予受试者后受试者的平均分布容积($V_{d)}$为200-20,000mL，或任选地没有全身吸收，其任何组合。

[0242] 制造方法

[0243] 可以将不同表达载体/宿主系统用于产生本文所描述的肽的重组表达。这样的系统的非限制性实例包括微生物,例如用含有编码本文所描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;用含有前述核酸序列的重组酵母表达载体转化的酵母;用含有前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;用含有前述核酸序列的重组病毒表达载体(例如,花椰菜花叶病毒(CaMV)、烟草花叶病毒(TMV))感染的或用含有前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,这些重组病毒表达载体包括工程化为含有前述核酸序列的多拷贝(在双微小染色体中稳定扩增的(例如,CHO/dhfr、CHO/谷氨酰胺合成酶)或不稳定扩增的)的细胞系(例如,鼠类细胞系)。二硫键形成和肽的折叠可以在表达过程中或表达后或在表达过程中和表达后发生。

[0244] 可以使宿主细胞适应于表达本文所描述的一种或多种肽。这些宿主细胞可以是原核的、真核的或昆虫细胞。在一些情况下,宿主细胞能够调节插入序列的表达,或者以所希望的特定方式修饰和加工基因或蛋白质产物。例如,来自某些启动子的表达可以在某些诱导剂(例如用于金属硫蛋白启动子的锌离子和镉离子)的存在下升高。在一些情况下,肽产物的修饰(例如磷酸化)和加工(例如切割)对于肽的功能可能是重要的。宿主细胞可以具有用于肽的翻译后加工和修饰的特有且特定的机制。在一些情况下,用于表达这些肽的宿主细胞分泌最少量的蛋白水解酶。

[0245] 在基于细胞或病毒的样品的情况下,可以在纯化之前处理有机体从而保存和/或释放靶多肽。在一些实施例中,使用固定剂将这些细胞固定。在一些实施例中,这些细胞被裂解。可以按这样的方式对细胞材料进行处理,该方式不破坏相当大比例的细胞,但从该细胞材料的表面和/或从细胞之间的间隙中去除蛋白质。例如,可以将细胞材料浸泡在液体缓冲液中,或在植物材料的情况下可以进行真空处理,以便于去除位于胞间隙和/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,可以将这些肽包装在内涵体中。可以将这些内涵体与培养基中的细胞组分进一步分离。在一些实施例中,这些细胞不被破坏。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,还可以使用蛋白质和肽合成中采用的各种已知的技术在无细胞系统中合成肽。

[0246] 在一些情况下,宿主细胞产生具有药物附接点的肽。附接点可以包含赖氨酸残基、N末端、半胱氨酸残基、半胱氨酸二硫键或非天然氨基酸。该肽还可以经合成而产生,例如通过固相肽合成或液相肽合成。该肽可以在合成过程中或合成后或在合成过程中和合成后折叠(二硫键形成)。肽片段可以合成地或重组地产生,然后合成地、重组地或通过酶连接在一起。

[0247] 图10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9中说明的和如整个披露所述的和本文提供的SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中的构建体。

[0248] 在其他方面中,可以通过常规的固相化学合成技术,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,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)制备本披露的肽。

[0249] 肽的药物组合物

[0250] 本披露的药物组合物可以是本文所描述的任何肽与其他化学组分的组合,这些化学组分是如载体、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、膨胀剂、冷冻保护剂和/或赋形剂。该药物组合物促进了将本文所描述的肽给予有机体。可以将药物组合物作为药物组合物以治疗有效量通过各种形式和途径给予,这些形式和途径包括例如静脉内、皮下、肌内、直肠、气雾剂、肠胃外、眼、肺、经皮、阴道、视神经、鼻腔、口腔、舌下、吸入、皮肤、鞘内、鼻内和局部给药。可以将药物组合物以局部或全身性方式给予,例如,通过将本文所描述的肽直接注射进器官,任选地在储器(depot)中。

[0251] 可以将肠胃外注射剂配制为用于快速浓注或连续输注。这些药物组合物可以处于适合肠胃外注射的形式,作为在油性或水性运载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液,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处于水溶形式的本文所描述的肽的水溶液。可以将本文所描述的肽的悬浮液制备成油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或运载体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,或者脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘性的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。该悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加本文所描述的这些肽的溶解性和/或减少这些肽的聚集以允许制备高度浓缩的溶液的试剂。可替代地,本文所描述的肽可以被冻干或处于粉末形式用于在使用前用合适的运载体(例如无菌无热原水)进行重构。在一些实施例中,将经纯化的肽经静脉内给予。

[0252] 可以将本披露的肽在外科手术过程中直接应用于器官或器官组织或细胞(例如脑或脑组织或癌细胞)。可以将本文所描述的重组肽局部给予,并且可以将其配制成多种可局部给予的组合物,例如溶液、悬浮液、洗液、凝胶剂、糊剂、药棒、香膏剂、乳膏剂和软膏剂。这样的药物组合物可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0253] 在实践本文提供的治疗或使用的方法时,可以将本文所描述的治疗有效量的肽以药物组合物形式给予患有影响免疫系统的病症的受试者。在一些实施例中,该受试者是哺乳动物(例如人)。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地变化。

[0254] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂)来配制药物组合物,这些赋形剂和助剂有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。可以根据所选给药途径修改配方。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、制粒、制作糖衣丸、磨细、乳化、包封、包埋或压缩过程来制造包含本文所描述的肽的药物组合物。这些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描述的化合物。

[0255] 用于制备本文所描述的肽(包含本文所描述的化合物)的方法包括将本文所描述的肽与一种或多种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体一起配制以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括例如散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。这些组合物还可以含有少量的无毒辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂以及其他药学上可接受的添加剂。

[0256] 药学上可接受的赋形剂的非限制性实例可以例如发现于Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],Nineteenth Ed(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995)[第19版,宾夕法尼亚州伊斯顿:马克出版公司,1995];Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975[马克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿1975];Liberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型],Marcel Decker,New York,N.Y.,1980[马塞尔·德克尔公司,纽约州纽约市,1980];以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems[药物剂型和药物递送系统],Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins1999)[第7版,利平科特威廉姆斯·威尔金斯1999],将其中的每者以其全文通过引用而并入。

[0257] 药物组合物的给予

[0258] 本披露的药物组合物可以是本文所述的任何毒液或毒素来源的肽与其他化学组分的组合,这些化学组分是如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。该药物组合物促进了将本文所描述的肽给予有机体。可以将药物组合物作为药物组合物以治疗有效量通过各种形式和途径给予,这些形式和途径包括例如静脉内、皮下、肌内、直肠、气雾剂、肠胃外、眼、肺、经皮、阴道、视神经、鼻腔、口腔、吸入、皮肤、关节内、鞘内、鼻内和局部给药。可以将药物组合物以局部或全身性方式给予,例如,通过将本文所描述的肽直接注射进器官,任选地在储器中。

[0259] 可以将肠胃外注射剂配制为用于快速浓注或连续输注。这些药物组合物可以处于适合肠胃外注射的形式,作为在油性或水性运载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液,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处于水溶形式的本文所描述的肽的水溶液。可以将本文所描述的肽的悬浮液制备成油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或运载体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,或者脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘性的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。该悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加本文所描述的这些肽的溶解性和/或减少这些肽的聚集以允许制备高度浓缩的溶液的试剂。可替代地,本文所描述的肽可以被冻干或处于粉末形式用于在使用前用合适的运载体(例如无菌无热原水)进行重构。在一些实施例中,将经纯化的肽经静脉内给予。本文所述的肽可以给予受试者,归巢、靶向、迁移至、被保留于和/或结合至或被导向至器官,例如软骨。

[0260] 可以将本披露的肽在外科手术过程中直接应用于器官或器官组织或细胞(例如软骨或软骨组织或细胞)。可以将本文所描述的重组肽局部给予,并且可以将其配制成多种可局部给予的组合物,例如溶液、悬浮液、洗液、凝胶剂、糊剂、药棒、香膏剂、乳膏剂和软膏剂。这样的药物组合物可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0261] 在实践本文提供的治疗或使用的方法时,将本文所描述的治疗有效量的肽以药物组合物形式给予患有病症的受试者。在一些情况下,该药物组合物将影响动物的生理机能,如免疫系统、炎症反应或其他生理学影响。在一些实施例中,该受试者是哺乳动物(例如人)。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地变化。

[0262] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂)来配制药物组

合物，这些赋形剂和助剂有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。可以根据所选给药途径修改配方。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、制粒、制作糖衣丸、磨细、乳化、包封、包埋或压缩过程来制造包含本文所描述的肽的药物组合物。这些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描述的化合物。

[0263] 用于制备本文所描述的肽(包含本文所描述的化合物)的方法包括将本文所描述的肽与一种或多种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体一起配制以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括例如散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。这些组合物还可以含有少量的无毒辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂以及其他药学上可接受的添加剂。

[0264] 药学上可接受的赋形剂的非限制性实例可以例如发现于Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],Nineteenth Ed(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995)[第19版,宾夕法尼亚州伊斯顿:马克出版公司,1995];Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975[马克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿1975];Liberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型],Marcel Decker,New York,N.Y.,1980[马塞尔·德克尔公司,纽约州纽约市,1980];以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems[药物剂型和药物递送系统],Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins1999)[第7版,利平科特威廉姆斯·威尔金斯1999],将其中的每者以其全文通过引用而并入。

[0265] 肽在成像和外科手术方法中的使用

[0266] 本披露总体上涉及归巢、靶向、迁移至、被保留于、积累于和/或结合至或被导向至体内的特定区域、组织、结构或细胞的肽以及使用此类肽的方法。这些肽具有与软骨接触的能力，这使得它们可用于各种应用。特别地，这些肽在其被导向的生物分子的位点特异性调节中可以具有用途。这样的肽的最终用途可以包括例如成像、研究、治疗学、治疗诊断学、药学、化学疗法、螯合疗法、靶向药物递送以及放射疗法。一些用途可以包括靶向药物递送和成像。

[0267] 在一些实施例中，本披露提供了用于检测癌症、癌性组织或肿瘤组织的方法，该方法包括以下步骤:使感兴趣的组织与本披露的肽接触，其中将该肽缀合至可检测剂，并且测量该肽的结合水平，其中相对于正常组织，升高的结合水平指示该组织是癌症、癌性组织或肿瘤组织。

[0268] 在一些实施例中，本披露提供了对受试者的器官或身体区域或区域、组织或结构成像的方法，该方法包括向该受试者给予本文披露的肽或药物组合物，并对该受试者成像。在一些实施例中，这种成像被用于检测与软骨功能相关的病症。在一些情况下，该病症是炎症、癌症、降解、生长干扰、遗传、撕裂或损伤，或另一合适的病症。在一些情况下，该病症是软骨营养不良、创伤性破裂或脱离、在含有软骨的身体区域中进行外科手术后的疼痛、肋软骨炎、疝形成、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”)、银屑病性关节炎(PsA)、痛风、软骨发育不全或另一合适的病症。在一些情况下，该病症与软骨的癌症或肿瘤有关。在一些情况下，该病症是一种类型的软骨瘤

或软骨肉瘤(无论是否转移),或另一合适的病症。在一些实施例(如与癌症相关的那些)中,成像可以与受试者的患病区域、组织、结构或细胞的外科手术去除相关联。

[0269] 此外,本披露提供了使用与可检测剂缀合的本披露的肽用于术中成像和切除患病或发炎组织、癌症、癌性组织或肿瘤组织的方法。在一些实施例中,使用本披露的肽通过荧光成像可检测患病或发炎组织、癌症、癌性组织或肿瘤组织,荧光成像允许对癌症、癌性组织或肿瘤组织进行术中可视化。在一些实施例中,将本披露的肽缀合至一种或多种可检测剂。在进一步的实施例中,该可检测剂包含偶联至该肽的荧光部分。在另一实施例中,该可检测剂包含放射性核素。在一些实施例中,在开腹手术过程中实现成像。在进一步的实施例中,使用内窥镜检查或其他非侵入性外科手术技术完成成像。

[0270] 治疗软骨障碍

[0271] 如本文所用的术语“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药量。结果可以为疾病征象、症状或原因的减少和/或缓和,或者任何其他所希望的生物系统变化。可以给予含有此类药剂或化合物的组合物用于预防性、增强性和/或治疗性治疗。任何个案中的适当“有效”量可以使用如剂量递增研究等技术来确定。

[0272] 本披露的方法、组合物和试剂盒可以包括预防、治疗、阻止、逆转或减轻病症症状的方法。治疗可以包括用本披露的肽治疗受试者(例如,患有疾病或病症的个体、家畜、野生动物或实验动物)。在治疗疾病时,该肽可以接触受试者的软骨。该受试者可以是人。受试者可以是人;非人灵长类动物,如黑猩猩或其他猿或猴物种;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,如兔、狗和猫;实验动物,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。受试者可以是例如老年人、成人、青少年、青春期前的儿童、儿童、幼童、婴儿或子宫内的胎儿。

[0273] 可以在临床发病之前向该受试者提供治疗。可以在临床发病之后向该受试者提供治疗。可以在临床发病后1天、1周、6个月、12个月或2年或更长时间后向该受试者提供治疗。可以在临床发病后向该受试者提供多于1天、1周、1个月、6个月、12个月或2年或更长时间的治疗。可以在临床发病后向该受试者提供少于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对人进行治疗。治疗可以包括向受试者给予药物组合物,例如贯穿本披露描述的一种或多种药物组合物。治疗可以包括每日一次的给药。治疗可以包括将本披露的肽静脉内地、皮下地、肌内地、通过吸入、皮肤地、关节内注射、口服地、鞘内地、经皮地、鼻内地、经腹膜途径、或直接给予至关节上或关节内,例如通过局部、关节内注射途径或注射施用途径而递送至受试者。治疗可以包括将肽-活性剂复合物静脉内地、关节内注射、胃肠外地、口服地、经腹膜途径、或直接给予到软骨上、软骨附近或软骨内而给予受试者。

[0274] 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、疼痛控制、抗感染、疼痛缓解、抗细胞因子、癌症、损伤、降解、遗传基础、重塑、增生、手术损伤/创伤等。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、椎间盘脱出症、复发性多软骨炎、对关节软骨的损伤、任何方式的风湿性疾病(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”)、银屑病性关节炎(PsA)、骨关节炎、痛风等)、疝形成、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、髌骨软化、肋软

骨炎、拇趾僵硬(Halus rigidus)、臀上部撕裂、剥脱性骨软骨炎、骨软骨发育不良、半月板撕裂、鸡胸、漏斗状胸、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、软骨发育不全、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、髋骨关节炎、脊柱骨关节炎、软骨软化、骨关节炎易感性、踝骨关节炎、椎关节强硬、继发性软骨肉瘤、如骨关节炎中所见的小且不稳定结节、骨软骨病、原发性软骨肉瘤、软骨障碍、硬皮病、胶原障碍、软骨发育不全、白化病综合征、弗朗索瓦(Francois)皮肤软骨角膜营养不良、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型多发性骨骺发育不良、骨质化耳软骨伴智力缺陷、肌肉萎缩和骨质改变、骨膜性软骨肉瘤、Carpotarsal骨软骨瘤病、软骨发育不全、II型遗传性软骨瘤病(Genochondromatosis II)、遗传性软骨瘤病、软骨发育异常--性发育障碍、软骨瘤、脊索瘤、1型骨发育不全症、III型骨发育不全症、2型骨发育不全症、致密软骨成长不全(Pyknoachondrogenesis)、家族性手指骨关节病、软骨骨生成障碍-肾炎、鼻翼软骨缺损伴内眦距过宽、鼻翼软骨发育不全-缺损-内眦距过宽、皮尔罗宾氏症(Pierre Robin syndrome)-婴儿软骨发育不全、异常脊柱内生软骨瘤病(Dysspondyloenchondromatosis)、局部软骨发育不全-腹部肌肉发育不良、剥脱性骨软骨炎、家族性关节软骨钙质沉着病、气管支气管软化、软骨炎、软骨骨生成障碍、Jequier-Kozlowski-骨骼发育不良、软骨营养不良、Cranio骨关节病、提策综合征(Tietze's syndrome)、髋关节发育不良-外生软骨瘤、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引起的软骨钙质沉着病、Meyenburg-Altherr-Uehlinger综合征、内生软骨瘤病-侏儒症-耳聋、早产儿生长板闭合(例如,由于侏儒症、损伤、治疗,如针对青春期痤疮的类维生素A治疗或ACL修复)、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症、软骨钙质沉着病、Stanescu综合征、家族性剥脱性骨软骨炎、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型软骨成长不全-软骨发育不良、软骨成长不全、3型软骨成长不全、4型软骨成长不全、1型软骨钙质沉着病、2型软骨钙质沉着病、家族性关节软骨钙质沉着病、变形性骨发育不良、纤维软骨增生、季肋发育不全、Keutel综合征、Maffucci综合征、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型骨关节炎易感性、假性软骨发育不全、菜花耳、肋软骨炎、生长板断裂、漏斗状胸、脓毒性关节炎、痛风、假痛风(焦磷酸钙沉积病或CPPD)、痛风性关节炎、关节内或关节附近的细菌、病毒或真菌感染、黏液囊炎、腱炎、关节病或另一软骨或关节疾病或病症。

[0275] 在一些实施例中,可以将本披露的肽或肽缀合物给予受试者以靶向关节炎关节。在其他实施例中,可以将本披露的肽或肽缀合物给予受试者以治疗关节炎关节。

[0276] 在一些实施例中,本披露提供了用于治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者给予有效量的本披露的肽。

[0277] 在一些实施例中,本披露提供了用于治疗癌症的方法,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。

[0278] 在一些实施例中,本披露的肽可以用于治疗软骨肉瘤。软骨肉瘤是软骨产生细胞的癌症,且通常见于骨骼和关节中。它属于骨和软组织肉瘤家族。在某些实施例中,给予本披露的肽或肽缀合物可用于成像和诊断或靶向和治疗软骨肉瘤患者。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。该受试者可以是人或动物。

[0279] 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成像和诊断或靶向和治疗脊索瘤患者。给予本披露的肽或肽缀合物可以与酪氨酸激酶抑制剂(例如甲磺酸伊马替尼)以及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(如贝伐珠单抗)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。该受试者可以是人或动物。

[0280] 在一些实施例中，本披露提供了用于抑制细胞侵袭活性的方法，该方法包括向受试者给予有效量的本披露的肽。

[0281] 在一些实施例中，将本披露的肽缀合至一种或多种治疗剂。在进一步的实施例中，该治疗剂是选自但不限于以下项的化疗剂、抗癌药物或抗癌剂：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、抗病毒剂或抗真菌剂、他汀、免疫调节剂、放射性同位素、毒素、酶、敏化药物、核酸(包括干扰RNA)、抗体、抗血管生成剂、顺铂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂、生长因子抑制剂、紫杉醇、替莫唑胺、托泊替康、氟尿嘧啶、长春新碱、长春碱、丙卡巴肼、鸨烯咪胺(decarbazine)、六甲蜜胺、氨甲喋呤、巯嘌呤、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、多柔比星、柔红霉素、放线菌素D、伊达比星、普卡霉素、丝裂霉素、博莱霉素、他莫昔芬、氟他胺、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，及其等效物，以及光消融。这些活性剂中的一些诱导靶细胞中的程序性细胞死亡(如凋亡)，从而改善症状或减轻疾病。凋亡可以由许多活性剂诱导，包括例如化疗剂、抗炎剂、皮质类固醇、NSAIDS、肿瘤坏死因子α(TNF-α)调节剂、肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族调节剂。在一些实施例中，本披露的肽可以用于将活性剂靶向细胞死亡或细胞杀伤途径，例如半胱天冬酶、凋亡激活剂和抑制剂、XBP-1、Bcl-2、Bcl-Xl、Bcl-w和本文披露的其他物质。在其他实施例中，该治疗剂是任何非甾体抗炎药(NSAID)。NSAID可以是任何杂环乙酸衍生物(如酮咯酸、吲哚美辛、依托度酸或托美丁(tolemetin))、任何丙酸衍生物(如萘普生)、任何烯醇酸衍生物、任何邻氨基苯甲酸衍生物、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。在其他实施例中，该治疗剂是任何类固醇，如地塞米松、布地奈德、曲安西龙、可的松、泼尼松、泼尼松龙、己曲安奈德、或甲基泼尼松龙。在其他实施例中，该治疗剂是止痛剂，如对乙酰氨基酚、阿片样物质、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，治疗包括给予任何上述治疗剂和肽缀合物的组合，例如将地塞米松-肽缀合物和NSAID都给予患者的治疗。靶向软骨的本披露的肽可以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、降解、变薄、炎症、癌症的任何疾病或病症，或任何其他软骨疾病或病症，或者靶向治疗活性物质以治疗这些疾病等等。在其他情况下，本披露的肽可以用于治疗创伤性破裂、脱离、肋软骨炎、椎间盘脱出症、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，可以将该肽或肽-活性剂用于靶向软骨中的癌症，例如良性软骨瘤或恶性软骨肉瘤，通过扩散到软骨细胞中接触软骨，然后具有抗肿瘤功能、靶向毒性、抑制转移酶等。同样，这种肽或肽-活性剂

可以用于标记、检测这样的软骨损伤或对这样的软骨损伤成像，包括可通过各种外科手术技术而去除的或通过用诱导程序性细胞死亡或杀伤细胞的肽-活性剂靶向而去除的肿瘤和转移瘤等其他损伤。

[0282] 可以给予本文所描述的毒液或毒素来源的一种或多种肽、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，可以将该组合物按一定量给予已经患有疾病或病症的受试者，该量足以治愈或至少部分地阻止疾病或病症的症状，或足以治愈、痊愈、改善或减轻病症。还可以给予本文所描述的这样的肽以预防(全部地或部分地)患上、感染病症或使其恶化，减少患上、感染病症或使其恶化的可能性。针对此用途有效的量可以基于疾病或病症的严重程度和过程、先前的疗法、受试者的健康状况、体重、对药物的反应、以及治疗医师的判断而变化。本文所描述的毒液或毒素来源的一种或多种肽、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，与类固醇缀合的肽允许局部递送类固醇，其比传统的全身性类固醇明显更有效且毒性更低。与NSAID缀合的肽是另一实例。在这种情况下，与NSAID缀合的肽允许局部递送NSAID，其允许给予较低的NSAID剂量并且随后毒性较低。通过向关节递送活性剂，与没有靶向的全身性给药相比，疼痛可以更快速缓解，可以更持久，并且可以获得较低的全身剂量和非现场(off-site)不良效果。

[0283] 本披露的靶向软骨的肽可以用于治疗或控制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。这些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，由于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。在另一实施例中，该肽与具有抗炎活性的活性剂缀合，其中该肽充当局部递送活性剂以减轻疼痛的载体。

[0284] 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，该方法包括向该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，该方法包括向该受试者给予SEQ ID NO:2-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432中的任一者或其片段的肽。

[0285] 可以按任何顺序或同时地给予本文所描述的多种肽。在一些情况下，可以按任何顺序或同时地给予来源于毒素或毒液的肽的多个功能片段。如果同时给予，可以将本文所描述的多种肽按单一统一的形式(例如静脉内注射)或按多种形式(例如随后的静脉内剂量)提供。

[0286] 可以将肽包装成试剂盒。在一些实施例中，试剂盒包括对这些肽的使用或给予的书面说明。

[0287] 实例

[0288] 以下实例被包括在内从而进一步描述本披露的一些实施例，并且其不应被用来限制本披露的范围。

[0289] 实例1

[0290] 肽的制造

[0291] 这个实例提供了用于产生打结素肽的方法。使用所公开的方法在哺乳动物细胞培养物中产生来源于蝎子和蜘蛛的打结素肽的肽。(A.D.Bandaranayke,C.Correnti,

B.Y.Ryu,M.Brault,R.K.Strong,D.Rawlings.2011.Daedalus:a robust,turnkey platform for rapid production of decigram quantities of active recombinant proteins in human cell lines using novel lentiviral vectors[代达罗斯:使用新颖慢病毒载体在人类细胞系中用于快速生产分克量的活性重组蛋白的稳健统包平台].Nucleic Acids Research.[核酸研究](39)21,e143)。

[0292] 使用标准分子生物学技术,肽序列被逆翻译成DNA,合成,并且与噬铁蛋白(siderocalin)符合读框地克隆。(M.R.Green,Joseph Sambrook.Molecular Cloning.[分子克隆]2012Cold Spring Harbor Press.[冷泉港出版社])。将所得的构建体包装进慢病毒,转染进HEK293细胞,扩增,通过固定化金属亲和色谱(IMAC)分离,用烟草蚀斑病毒蛋白酶切割,并且通过反相色谱纯化至同质。纯化后,将每种肽冻干并且冷冻储存。

[0293] 实例2

[0294] 肽的放射性标记

[0295] 这个实例描述了打结素肽的放射性标记。通过还原性甲基化,使用^{14}C甲醛和氰基硼氢化钠,用标准技术对若干打结素(衍生自蜘蛛和蝎子的一些序列)进行放射性标记。参见J Biol Chem.[生物化学杂志]254(11):4359-65(1979)。将这些序列工程化为在N末端具有氨基酸“G”和“S”。参见Methods in Enzymology[酶学方法]第91卷:1983第570页和Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]254(11):1979第4359页。将过量的甲醛用于保证完全甲基化(每个游离胺的二甲基化)。将这些经标记的肽在Strata-X柱(菲罗门(Phenomenex)8B-S100-AAK)上通过固相萃取进行分离,用具有5%甲醇冲洗,并且在具有2%甲酸的甲醇中回收。随后在具有轻微加热和氮气流的排污蒸发器中去除溶剂。

[0296] 实例3

[0297] 肾结扎情况下的肽给药

[0298] 这个实例描述了用于与肾结扎联合向小鼠给予打结素肽的给药方案。将不同剂量的肽经尾静脉注射给予重20g-25g的雌性哈伦(Harlan)无胸腺裸鼠(n=2只小鼠/打结素)。表1中示出了SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33的十三种软骨归巢肽的序列。将实验一式两份地进行。将肾结扎从而防止这些肽的肾滤过。通过甲基化赖氨酸和N末端,将每种肽进行放射性标记,因此实际的结合剂可以含有一个或多个甲基或二甲基赖氨酸和甲基化的或二甲基化的氨基末端。

[0299] 在麻醉的同时,将50-100nmol的携带10-25uCi的^{14}C的每种肽的靶剂量给予雌性哈伦无胸腺裸鼠。在动物被安乐死并切片之前,允许每种肽在动物体内自由循环。

[0300] 实例4

[0301] 肾结扎情况下的肽归巢

[0302] 这个实例说明了归巢至肽给予之前肾结扎的小鼠的软骨的肽。在实例3中给药期结束时,将小鼠在己烷/干冰浴中冷冻,并且然后在羧基甲基纤维素块中冷冻。制备整个动物矢状切片,这产生可用于成像的薄的冷冻切片。用切片机获得动物的薄的冷冻切片,包括对如脑、肿瘤、肝、肾、肺、心脏、脾、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、唾液腺以及其他类型的组织等的组织成像,允许其在冷冻机中干燥,并且暴露于磷相仪板持续约十天。

[0303] 使这些板显影,并将来自每个器官的信号(光密度测定法)相对于在每只动物的心

脏血液中发现的信号归一化。组织中的信号要比该组织中预期来自血液的信号暗指示区域、组织、结构或细胞中的肽积累。例如，软骨是无血管的，且含有微量的血液。将软骨与心室中至少170％的信号比例选择作为用于显著靶向软骨的参考水平，其也与切片图像中的软骨组织中明显的积累相关。图1说明了在具有结扎肾的动物中给予后3小时，肽SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33在软骨中的组织分布。图2鉴定了在关节和其他软骨中SEQ ID NO:24肽分布的位置。图3鉴定了在肋骨、脊柱和其他软骨中SEQ ID NO:24肽分布的位置。图4鉴定了在鼻腔、脊柱、气管和其他软骨中SEQ ID NO:24肽分布的位置。图3-4说明了SEQ ID NO:24归巢至透明软骨如关节软骨和生长板软骨以及纤维软骨。

[0304] 另外地，处理后，肽可以在软骨中保留数小时。如实例3中一样对SEQ ID NO:24肽进行放射性标记，并将100nmol的肽注射到具有完整肾的小鼠中。图5说明了给药后24小时，SEQ ID NO:24的肽在软骨中的保留和组织分布。为了比较，图11示出了给予100nmol的不归巢至软骨且见于骨髓中的放射性标记的SEQ ID NO:433肽后24小时，来自小鼠切片的白光和对应的放射自显影图像。图11A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:433后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图11B示出了对应于图11A的放射自显影图像。其中^{14}C信号鉴定了放射性标记的SEQ ID NO:433肽。

[0305] 表2汇总了与给药后3小时的血液水平相比，SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33的肽在中性pH下的净电荷和向软骨(C)和肌肉(M)的迁移。“软骨”条目反映了组织切片内软骨中信号与心室中血液信号相比的百分比。作为软骨归巢物的肽具有>170％的软骨信号，作为有效软骨归巢物的肽可具有>300％的软骨信号，且作为强软骨归巢物的肽具有>500％的软骨信号。SEQ ID NO:484对应于GSECLGFGKGCNPSNDQCCKSSNLVCSRKHRWCKYEIGK的氨基酸序列。

[0306] 表2

[0307]

SEQ ID NO	电荷	软骨（C）	肌肉（M）
21	8.7	270	36
22	7	337	27
23	6	497	26
24	6	624	34
25	5.7	358	24
26	5.7	413	38
27	4.7	448	31
28	4.7	361	17
29	4	243	26
30	4	221	26
31	3.7	306	68

[0308]

32	2	194	44
33	3.7	179	28
196	6	291	30
198	4	276	26
483	1	67	24
485	2.7	92	21
484	4	93	20
433	3	156	20

[0309] 如表2中所示，在生理pH下具有明显正电荷的序列在软骨中表现出较高的积累。这些序列中许多共享共同的元件。这些共同元件可以代表通过将正电荷或其他结合元件定位到折叠肽的三维结构的某些部分而赋予肽软骨归巢的序列的部分。例如，K或R残基可能优先位于序列的某些部分中，以便将正电荷定位在用于归巢的正确表面区域上，特别是对于确定折叠肽的折叠和环定位的C残基。然而，这些序列只有部分可能对于归巢是重要的，或者序列的其他方面可能对于归巢是重要的。

[0310] 含有共同元件的两个实例序列是GSXVXXXVKCXGSKQCXXPCKRXXGXRXGKCINKKXCKCYXXX(SEQ ID NO:9)和GSXXXGCVXXXXKCRPGXKXCCXPXKRCSRRFGXXXXKKCKXXXXXX(SEQ ID NO:10)，其中X可以独立地为任何数量的任何氨基酸或无氨基酸。图12示出了SEQ ID NO:9与共有元件序列所基于的肽序列的序列比对，以及SEQ ID NO:10与共用元件序列所基于的肽序列的序列比对。序列GSXVXXXVKCXGSKQCXXPCKRXXGXRXGKCINKKXCKCYXXX(SEQ ID NO:9)是基于在以下序列中发现的最常见元件的序列：GSGVPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGKCINSK-CHCTP--(SEQ ID NO:24)，GS-VRIPVSCKHSGQCLKPCKDA-GMRFGKCMNGK-CDCTPK-(SEQ ID NO:23)，GSQVQTNVKCQGGS-CASVCRREIGVAAGKCINGK-CVCYRN-(SEQ ID NO:27)，GS-----ISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKS-CKCYGCG(SEQ ID NO:26)，GSEV---IRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKV-CKCYGCG(SEQ ID NO:28)，GSAVCVYRT------CDKDCKRR-GYRSGKCINNA-CKCYPYG(SEQ ID NO:25)，GS----GIVC---KVCKIICGMQ-GKKVNICKAPIKCKCKKG-(SEQ ID NO:21)，和GSQIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKK-CYCYR--(SEQ ID NO:30)。序列GSXXXGCVXXXXKCRPGXKXCCXPXKRCSRRFGXXXXKKCKXXXXXX(SEQ ID NO:10)是基于在以下序列中发现的最常见元件的序列：GS---ACKGVFDACTPGKNECC-PNRVCSDK-H----KWCKWKL-(SEQ ID NO:29)，GS---GCLEFWWKCNPNDDKCCRPKLKCSKLF-----KLCNFSFG(SEQ ID NO:31)，GSSEKDCIKHLQRCR-ENKDCC--SKKCSRR-GTNPEKRCR-(SEQ ID NO:22)，和GS---GCFGY--KCDYY-KGCCSGYV-CSPTW-----KWCVRPGPGR(SEQ ID NO:33)。虚线“-”表示在该位置没有氨基酸。以下残基可以在SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10中独立地互换：任何K和任何R；任何M、任何I、任何L和任何V；任何G和任何A；任何S和任何T；以及任何Q和任何N。这些可互换的氨基酸组在特性上具有相似之处，可以允许它们互换，而不抑制归巢至软骨。例如，任何K都可以与任何R互换，因为K和R都在生理pH下提供正电荷，且因此可以为归巢至软骨提供必要的电荷，且任何S都可以与任何T互换，因为S和T都具有可用于氢键合的羟基基团。N末端GS序列可以被包括或不被包括在本披露的肽之间。

[0311] 也注意到具有共同元件的特定片段，例如GKCINKKCKC(SEQ ID NO:316)片段与内部片段KCIN(SEQ ID NO:317)和KKCK(SEQ ID NO:318)、PCKR(SEQ ID NO:319)、KRCSRR(SEQ ID NO:320)、和KQC(SEQ ID NO:321)。以下残基可以在SEQ ID NO:101-SEQ ID NO:105或SEQ ID NO:316-SEQ ID NO:32中独立地互换：任何K和任何R；任何M、任何I、任何L和任何V；任何G和任何A；任何S和任何T；以及任何Q和任何N。

[0312] 在肽的C末端部分以及在片段中注意到R和K残基占优势，这与肽的高正电荷相关。

[0313] 表1中SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:33的肽来源于被发现通过扩散特异性迁移到软骨中的区域、组织、结构或细胞的蝎子毒素(例如，东亚钳蝎)。图6A和6B说明了SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24的肽的HPLC谱。

[0314] 实例5

[0315] 与治疗剂一起的肽归巢

[0316] 这个实例描述了与打结素肽缀合的某些示例性治疗剂。使用本领域已知的技术(如由Greg Hermanson在Bioconjugate Techniques[生物缀合技术]中描述的那些)，将本披露的肽重组表达或化学合成，并且然后与示例性药物如紫杉醇或曲安奈德缀合。每种肽缀合一种或多种药物，或每种肽缀合平均少于一种药物。

[0317] 这些药物与SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的偶联将药物靶向受试者的软骨。将一种或多种药物-肽缀合物给予人或动物。

[0318] 实例6

[0319] 治疗骨关节炎

[0320] 这个实例描述了用于使用本披露的肽治疗骨关节炎的方法。此方法被用作治疗与骨关节炎相关的急性和/或慢性症状。将本披露的肽重组表达或化学合成，然后直接使用或与抗炎化合物如曲安奈德和地塞米松缀合。将得到的肽或肽-药物缀合物以药物组合物皮下、静脉内或口服给予，或者直接注射到患者的关节中并靶向软骨。可以对配制品进行物理或化学修饰以增加在软骨中暴露的时间。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。将一种或多种抗炎肽缀合物给予人或动物。

[0321] 实例7

[0322] 治疗软骨降解

[0323] 这个实例描述了用于使用本披露的肽治疗和/或预防软骨降解的方法。此方法被用作治疗与软骨降解相关的急性和/或慢性症状。软骨的逐渐降解或变薄难以治疗，部分是因为分子如小分子药物和抗体通常不能到达无血管软骨。本披露的肽由于其归巢和/或天然活性而被使用，或者经突变以产生如MMP蛋白酶抑制等的活性。将它重组表达或化学合成，然后直接使用或与细胞外基质靶向化合物如MMP活性抑制剂(例如MMP13、胶原酶(MMP-1)或如本文所述的其他药剂)缀合。将得到的肽或肽-药物缀合物以药物组合物皮下、静脉内或口服给予，或者直接注射到患者的关节中并靶向细胞外基质。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。将一种或多种细胞外基质靶向缀合物给予人或动物。

[0324] 实例8

[0325] 治疗软骨损伤

[0326] 这个实例描述了用于使用本披露的肽治疗软骨损伤的方法。将本披露的肽重组表达或化学合成，然后直接使用或与治疗化合物(如本文所述的那些，包括但不限于曲安西龙和地塞米松)缀合。将得到的肽或肽-药物缀合物以药物组合物给予患者并靶向软骨。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。将一种或多种治疗化合物-肽缀合物给予人或动物。

[0327] 实例9

[0328] 治疗类风湿性关节炎

[0329] 这个实例描述了用于治疗类风湿性关节炎的方法。此方法被用作治疗与类风湿性关节炎相关的急性和/或慢性症状。将本披露的肽重组表达或化学合成，然后直接使用或与抗炎化合物如曲安西龙和地塞米松缀合。当直接使用该肽时，该肽可以例如结合或抑制离子通道如Kv 1.3。将得到的肽或肽-药物缀合物以药物组合物给予患者并靶向软骨。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。将一种或多种抗炎化合物-肽缀合物皮下、静脉内或口服给予人或动物，或者直接注射到关节中。

[0330] 实例10

[0331] 治疗痛风

[0332] 这个实例描述了用于使用本披露的肽治疗痛风的方法。此方法被用作治疗与痛风有关的急性和/或慢性症状。表达本披露的肽，并以药物组合物作为痛风的治疗剂给予患者。将本披露的肽重组或化学合成，然后直接使用或与非甾体抗炎药、秋水仙碱、类固醇或尿酸酶缀合。将选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽以药物组合物给予患者，并将该肽靶向受痛风影响的软骨。将一种或多种肽皮下、静脉内或口服给予人或动物，或直接注射到关节中。

[0333] 实例11

[0334] 治疗或控制疼痛

[0335] 这个实例描述了用于治疗或控制与软骨损伤或障碍相关的疼痛的方法。此方法被用作治疗与软骨损伤或障碍相关的急性和/或慢性症状。表达本披露的肽并以药物组合物给予患者，作为由于本文所述的损伤或其他软骨或关节病症引起的疼痛的治疗剂。本披露的肽抑制离子通道，如Nav 1.7。将该肽重组表达或化学合成，其中该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。可替代地，SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216或SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽经突变以维持软骨归巢功能，但加剧或增加离子通道抑制，例如对Nav 1.7。表达或合成后，直接使用该肽或与NSAID缀合。在给予该肽后，该肽靶向受疼痛影响的软骨。将一种或多种肽皮下、静脉内或口服给予人或动物，或直接注射到关节中。

[0336] 实例12

[0337] 肽的免疫原性

[0338] 这个实例描述了本披露的某些肽的免疫原性的评估。使用基于网络的比对算法(“NN-align.An artificial neural network-based alignment algorithm for MHC class II peptide biding prediction[NN-align,MHC II类肽结合预测的基于人工神经网络的一种比对算法]”,Nielsen等人,BMC Bioinformatics[BMC生物信息学]2009第10卷,第296页)预测免疫原性。针对HLA-DR、HLA-DP、HLA-DQ和H2-IAb MHCII类的24个等位基因,将该算法应用于具有序列SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33的完整打结素蛋白。图7示出了具有如表1中列出的序列SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33的肽的MHC II类肽结合预测。y轴以log(nM)单位示出了肽的MHC II类肽结合预测的预测亲和力,其中亲和力<50nM预示强结合。在具有SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:33的肽中,82.3%(284/345)的模拟结合显示该肽和MHC II类肽之间的结合弱于50nM。弱结合物的高含量表明,预测这些肽在给予人时具有较低的免疫原性。

[0339] 经由电脑模拟评估另外的完整软骨归巢肽的免疫原性。表3说明了完整软骨归巢肽序列的MHC II类肽结合预测。使用基于网络的比对算法获得预测值。针对HLA-DR、HLA-DP、DLA-DQ和H2-IAb MHC II类的28个等位基因,使用完整的打结素肽进行该算法。预测一些完整的打结素肽是MHC II类的强结合物,然而排除已知具有高免疫原性的某些序列,例如SEQ ID NO:111的肽中的C末端脯氨酸或SEQ ID NO:199的肽中的甘氨酸减少了结合至MHC II等位基因。例如,SEQ ID NO:209-SEQ ID NO:210的肽分别与SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:110的肽具有90%的同源性,并且由于与MHC II等位基因的结合减少而具有较低的免疫原性。在另一实例中,SEQ ID NO:211的肽与SEQ ID NO:114的肽具有83%的同源性,并且由于与MHC II等位基因的结合减少而具有较低的免疫原性。

[0340] 表3

[0341]

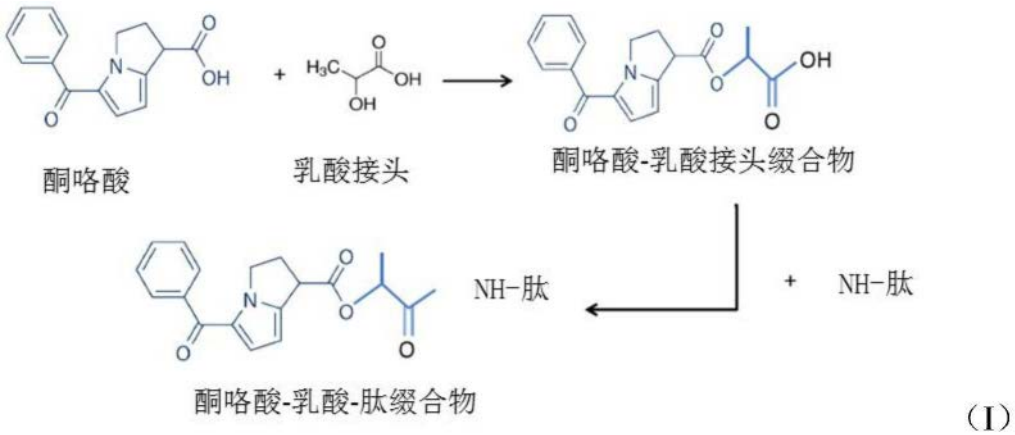
SEQ ID NO	化合物以< 50 nM 结合时等位基因的数目	化合物以< 500 nM 结合时等位基因的数目
111	7	11
199	10	12
109	2	11
110	8	11
114	6	12
200	2	5

[0342] 实例13

[0343] 酮咯酸肽缀合物

[0344] 这个实例描述了使用乳酸接头将酮咯酸缀合至打结素肽。如下文在反应方案(I)所示,由(R,S)-酮咯酸、乳酸和打结素肽的混合物产生缀合物:

[0345]



(I)

[0346] 然后使上述酮咯酸-乳酸接头缀合物与打结素肽的赖氨酸或N末端反应以产生酮咯酸-乳酸-肽缀合物。该打结素肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽。

[0347] 酮咯酸目前作为对映体混合物给药,其中具有单个外消旋立构中心的对映体非常难以分离。如反应方案(I)中所述,通过加入手性接头如L-乳酸生成具有两个手性中心的非对映体。由于非对映体容易分离,与乳酸接头缀合的酮咯酸的活性对映体可以在缀合至打结素肽之前纯化。化学合成可以使用本领域已知的任何缀合技术,如Greg Hermanson的Bioconjugate Techniques[生物缀合技术]和"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.[药学学报]57(2007)441-450,Vyas,Trivedi和Chaturvedi中所述。该缀合物可以显示抗炎活性,或游离的酮咯酸从该缀合物释放以提供抗炎活性。游离的酮咯酸可以由给予后发生的水解产生,例如在酯键处的水解。通过给予含有软骨归巢肽的缀合物,酮咯酸递送至关节的AUC可以比通过只全身给予酮咯酸达到的更高。

[0348] 实例14

[0349] 布洛芬肽缀合物

[0350] 这个实例描述了使用PEG接头将布洛芬缀合至打结素肽。使用布洛芬和PEG接头来产生缀合物,其形成可以水解的酯键,如"In vitro and in vivo study of poly(ethylene glycol)conjugated ibuprofen to extend the duration of action[缀合聚(乙二醇)的布洛芬以延长作用时间的体外和体内研究],"Scientia Pharmaceutica[制药科学],2011,79:359-373,Nayak和Jain中所述。使用费歇尔(Fischer)酯化使布洛芬与短PEG(例如与三甘醇)缀合以产生布洛芬-酯-PEG-OH。

[0351] 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)活化PEG的羟基部分以形成布洛芬-酯-PEG-琥珀酰亚胺基碳酸酯,然后与打结素肽的赖氨酸或N末端反应以形成布洛芬-酯-PEG-肽缀合物。该打结素肽选自序列SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽中的任一者。该缀合物可以显示抗炎活性,或游离的布洛芬从该缀合物释放以提供抗炎活性。游离的布洛芬可以由给予后发生的水解产生,例如在酯键处的水解。

[0352] 将布洛芬-肽缀合物给予有需要的受试者。该受试者可以是人或非人动物。

[0353] 实例15

[0354] 地塞米松肽缀合物

[0355] 这个实例描述了将地塞米松与本披露的肽缀合的不同方法。将SEQ ID NO:111的肽重组表达。地塞米松易于使用二羧酸接头缀合至本披露的肽。通过首先使地塞米松与琥珀酸酐反应转化为半琥珀酸酯来制备肽-地塞米松缀合物。然后使用二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨丙基)碳二亚胺(EDC)在N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)存在下将半琥珀酸酯转化成含有活性酯的琥珀酸羧酸。然后使此活性酯与打结素肽的赖氨酸或N末端反应以产生地塞米松-羧酸-肽缀合物。可以使用如“Functionalized derivatives of hyaluronic acid oligosaccharides:drug carriers and novel biomaterials[透明质酸低聚糖的官能化衍生物: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的Bioconjugate Techniques[生物缀合技术]中所述的那些方法。

[0356] 通过使用标准偶联-试剂化学将地塞米松偶联至本披露的肽来制备肽-地塞米松缀合物。例如,通过使地塞米松半戊二酸盐与1.05摩尔当量的1,1’-羰基二咪唑在无水DMSO中在惰性气氛中反应来制备地塞米松缀合物。30分钟后,加入过量的在无水DMSO中的地塞米松以及两摩尔当量的无水三甲胺。生成肽-地塞米松缀合物的N-羟基琥珀酰亚胺酯以形成储存稳定的中间体,用于随后与含胺载体反应。N末端地塞米松-肽缀合物(SEQ ID NO:111B)通过电喷雾质谱(ES-MS)在10ppm误差内进行验证。

[0357] 使用上述方法使本披露的任何序列(包括SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432)的打结素肽与地塞米松缀合。

[0358] 实例16

[0359] 肽缀合物水解

[0360] 这个实例描述了具有可调节的水解速率的打结素肽缀合物的制备。合成实例15中描述的地塞米松缀合物,修改之处不使用琥珀酸酐,而使用其他分子在邻近最终可水解酯的碳上提供水解的空间位阻。在一种示例性缀合物中,用四甲基琥珀酸酐合成地塞米松缀合物以产生受阻的酯,其导致水解速率降低。在另一示例性缀合物中,一个甲基基团存在于相邻的碳处。在另一示例性缀合物中,两个甲基基团存在于相邻的碳处。在另一示例性缀合物中,一个乙基基团存在于相邻的碳处。在另一示例性缀合物中,两个乙基基团存在于相邻的碳处。因此,与实例15中的缀合物相比,调节这些示例性缀合物的水解速率,防止过早切割并确保大多数肽-地塞米松缀合物在软骨中积累。

[0361] 将所得的肽缀合物皮下、静脉内、口服给予人或动物或直接注射到关节中以治疗疾病。

[0362] 实例17

[0363] 肽对离子通道的影响

[0364] 这个实例描述了本披露的打结素肽与离子通道之间的相互作用。离子通道可以与疼痛相关联,并可以在疾病状态如关节炎中被激活。表达本披露的肽并以药物组合物给予患者,以治疗与离子通道相关的并可通过结合、阻断离子通道或与之相互作用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。将给定的肽重组表达或化学合成,其

中该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。表达或合成后，直接使用该肽或缀合至治疗化合物，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，本披露的肽结合至Nav 1.7或Nav 1.7被本披露的肽阻断。当将该肽给予人受试者时，在关节附近的组织中，Nav 1.7信号传导减少，由此缓解疼痛。

[0365] 实例18

[0366] 没有肾结扎情况下的肽给药

[0367] 这个实例描述了在没有肾结扎的情况下给予小鼠打结素肽的给药方案。给予的肽具有如表1所示的SEQ ID NO:24的序列。通过甲基化赖氨酸和N末端，将该肽进行放射性标记，因此实际的结合剂可以含有一个或多个甲基或二甲基赖氨酸和甲基化的或二甲基化的氨基末端。

[0368] 通过尾静脉注射向雌性哈伦无胸腺裸鼠给予目标剂量100nmol的每种携带10-25μCi ^{14}C的肽。在动物被安乐死并切片之前，允许每种肽在动物体内自由循环4小时或24小时。

[0369] 实例19

[0370] 完整肾情况下的肽归巢

[0371] 这个实例说明了肽归巢至具有完整肾的动物中的软骨。在实例18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，并且然后在羧甲基纤维素块中冷冻。制备整个动物矢状切片，这产生可用于成像的薄的冷冻切片。用切片机获得动物的薄的冷冻切片，包括对如脑、肿瘤、肝、肾、肺、心脏、脾、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、唾液腺以及其他类型的组织等的组织成像，允许其在冷冻机中干燥，并且暴露于磷相仪板持续约十天。

[0372] 使这些板显影。组织中的信号要比该组织中预期来自血液的信号暗指示区域、组织、结构或细胞中的肽积累。例如，软骨是无血管的，且含有微量的血液。图13A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图13B说明了对应于图13A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0373] 图14A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图14B说明了对应于图14A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0374] 图15A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图15B说明了对应于图15A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图15C说明了放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图15D说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图15E说明了对应于图15D的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图15F说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后4小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图15G说明了对应于图15F的放射自显影图像，

其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后4小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0375] 图16A说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图16B说明了对应于图16A的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图16C说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图16D说明了对应于图16C的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图16E说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:24肽后24小时，小鼠的后肢冷冻切片的白光图像。图16F说明了对应于图16E的放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。图16G说明了放射自显影图像，其中^{14}C信号鉴定了在给予100nmol后24小时小鼠脚踝和脚趾软骨中的放射性标记的SEQ ID NO:24肽分布。

[0376] 实例20

[0377] 软骨归巢肽的全身荧光和分离肢体的荧光

[0378] 这个实例说明了在给予肽荧光团缀合物后肽归巢至小鼠软骨。SEQ ID NO:111的肽经由染料上的活性NHS酯以化学方式缀合至一个花菁5.5分子(一种近红外荧光团)，缀合在该肽的N末端。将剂量10nmol缀合到Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的每种肽(SEQ ID NO:111A)给予重20-25g的雌性哈伦无胸腺裸鼠，并通过尾静脉注射给予。将每个实验一式两份地进行(每组n＝2只小鼠)。允许缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)自由循环所述时间段，然后在各个时间点使小鼠安乐死。评估小鼠的缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111的肽(SEQ ID NO:111A)在全身成像和分离的后肢成像中的肽分布。

[0379] 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，并且然后包埋在羧甲基纤维素的冷冻块中。制备整个动物矢状切片，这产生用于成像的薄的冷冻切片。使用切片机获得薄的冷冻切片并使组织可视化。在成像之前，将切片放入冰箱中干燥。然后对荧光切片进行WBF，在Li-Cor Odyssey扫描仪上以169μm分辨率、中等质量、700通道、L-2.0强度的设置对这些荧光切片进行扫描。

[0380] 对于分离的后肢荧光研究，在给药期结束时通过CO_2室息使小鼠安乐死。在髋关节处取出右后肢并在Sepctrum IVIS成像仪(ex/em:675nm.720nm)上成像，曝光时间为1秒，焦点高度为0.5cm。对去除皮肤和去除肌肉的肢体成像。

[0381] 图17示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后3小时，小鼠的白光图像(左)和对应的全身荧光图像(右)。此实验和结果在第二小鼠中重现(图像未显示)。

[0382] 图18示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后24小时，小鼠的白光图像(左)和对应的全身荧光图像(右)。此实验和结果在第二小鼠中重现(图像未显示)。

[0383] 图19示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后48小时，小鼠的白光图像(左)和对应的全身荧光图像(右)。此实验和结果在第二小鼠中重现(图像未显示)。图20示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111肽(SEQ

ID NO:111A)后72小时,小鼠的白光图像(左)和对应的全身荧光图像(右)。此实验和结果在第二小鼠中重现(图像未显示)。这些WBF图像显示在3小时和24小时时椎间盘(IVD)以及关节和软骨组织中缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:112肽(SEQ ID NO:111A)的荧光分布。

[0384] 图21示出了在给予缀合至Cy5.5荧光团的10nmol SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后,来自第一小鼠的分离后肢和来自第二小鼠的分离后肢的IVIS荧光成像。图21A示出了在肽给予后3小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21B示出了在肽给予后3小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。图21C示出了在肽给予后24小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21D示出了在肽给予后24小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。图21E示出了在肽给予后48小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21F示出了在肽给予后48小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。图21G示出了在肽给予后72小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有皮肤的右后肢。图21H示出了在肽给予后72小时从第一小鼠和第二小鼠移除的带有肌肉的右后肢。在所有测试的时间点,在分离的右后肢的膝关节中观察到肽荧光。

[0385] 表4汇总了在小鼠中给予缀合至Cy5.5荧光团的SEQ ID NO:111肽(SEQ ID NO:111A)后的不同时间点时IVD软骨中的荧光信号。

[0386] 表4

[0387]

SEQ ID NO	观察到信号	肾状态	持续时间
111A	是	完整	3 hr
111A	是	完整	24 hr

[0388]

SEQ ID NO	观察到信号	肾状态	持续时间
111A	否	完整	48 hr
111A	否	完整	72 hr

[0389] 实例21

[0390] 软骨归巢肽的全身放射自显影

[0391] 这个实例说明了在给予放射性标记肽后5分钟至48小时肽归巢至小鼠软骨。在所检查的每个时间点,在所有类型的软骨中都发现了来自放射性标记肽的信号。如实例2所述,通过使N末端的赖氨酸甲基化给每种肽进行放射性标记。如此,该肽可以含有甲基或二甲基赖氨酸和甲基化或二甲基化的氨基末端。在重20-25g的雌性哈伦无胸腺裸鼠中通过尾静脉注射给予剂量100nmol放射性标记肽。将实验一式两份地进行(每组n=2只动物)。在一些动物中,将肾结扎以防止放射性标记肽的肾过滤并延长血浆半衰期。在动物被安乐死并切片之前,允许每种放射性标记肽在动物体内自由循环所述时间段。

[0392] 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,并且然后包埋在羧甲基纤维素的冷冻块中。制备整个动物矢状切片,这产生用于成像的薄的冷冻切片。使用切片机获得薄的冷冻切片,并使组织可视化,如脑、肿瘤、肝、肾、肺、心脏、脾、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、唾液腺等等。在成像之前,将切片放入冰箱中干燥。

[0393] 对于放射自显影成像，将带装式(tape mounted)薄切片冷冻干燥，并将放射性样品暴露于磷相仪板持续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)相对于在每只动物的心脏血液中发现的信号归一化。组织中的信号要比该组织中预期来自血液的信号暗指示区域、组织、结构或细胞中的积累。

[0394] 图22说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图22A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠冷冻切片的白光图像。图22B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠冷冻切片中对应于图22A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图22C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图22D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠冷冻切片中对应于图22C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图22E说明了在给予100nmol的放射性标记的SEQ ID NO:111后5分钟，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图22F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠冷冻切片中对应于图22E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图22G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图22H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后5分钟，小鼠冷冻切片中对应于图22G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0395] 图23说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图23A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠冷冻切片的白光图像。图23B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠冷冻切片中对应于图23A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图23C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图23D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠冷冻切片中对应于图23C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图23E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图23F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后30分钟，小鼠冷冻切片中对应于图23E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0396] 图24说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图24A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图24B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图24C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图24D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图24E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图24F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24E中

所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图24G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图24H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后1小时，小鼠冷冻切片中对应于图24G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0397] 图25说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图25A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图25B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图25A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图25C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图25D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片中对应于图25C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图25E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片中的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0398] 图26说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图26A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图26B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图26A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图26C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图26D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图26C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图26E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图26F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图26E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0399] 图27说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图27A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图27B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图27C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠的不同冷冻切片的图像。图27D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图27E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠的不同冷冻切片的图像。图27F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图27G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图27H说明了

在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后8小时，小鼠冷冻切片中对应于图27G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0400] 图28说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图28A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图28B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图28A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图28C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图28D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图28C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图28E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图28F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图28E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0401] 图29说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图29A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图29B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图29C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图29D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图29E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图29F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图29G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图29H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:111的放射性标记肽后48小时，小鼠冷冻切片中对应于图29G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0402] 表5示出了IVD和膝关节中SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:111的放射性标记肽的信号占血液的百分比。由于这些肽可能在五分钟内到达关节，所以该肽或缀合的活性剂的治疗效果可能快速开始。由于在48小时持续存在检测到的药剂和/或由于长期的药效动力学效应，治疗效果可能持续很长时间。

[0403] 表5

[0404]

小时	SEQ ID NO:24IVD	SEQ ID NO:111IVD	SEQ ID NO:111膝盖
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

[0405] 在所有时间点(5分钟-48小时),在椎间盘(IVD)和滑膜关节中观察到SEQ ID NO:111的放射性标记肽。IVD中的信号背景比在24小时达到峰值。膝关节中的信号背景比在8小时达到峰值。观察到IVD中的信号从邻近骨头的软骨的周边向内前进。

[0406] 图30说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图30A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片的白光图像。图30B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片中对应于图30A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图30C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图30D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片中对应于图30C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图30E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图30F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片中对应于图30E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0407] 图31说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图31A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,小鼠冷冻切片的白光图像。图31B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,小鼠冷冻切片中对应于图31A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图31C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图31D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,小鼠冷冻切片中对应于图31C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图31E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图31F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:109的放射性标记肽后24小时,小鼠冷冻切片中对应于图31E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0408] 图32说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图32A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片的白光图像。图32B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片中对应于图32A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图32C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图32D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片中对应于图32C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图32E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图32F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠冷冻切片中对应于图32E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图32G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时,小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图

32H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图32G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0409] 图33说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图33A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图33B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图33A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图33C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图33D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图33C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图33E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图33F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:110的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图33E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0410] 图34说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图34A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图34B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图34A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图34C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图34D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图34C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图34E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图34F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图34E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0411] 图35说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图35A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图35B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图35A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图35C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图35D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图35C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图35E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图35F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:114的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图35E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0412] 图36说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图36A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图36B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图36A中所示切片的^{14}C信

号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图36C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图36D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图36C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图36E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图36F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图36E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0413] 图37说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图37A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图37B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图37C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图37D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图37E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图37F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图37G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图37H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:200的放射性标记肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图37G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0414] 表6示出了在滑膜关节中SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:114和SEQ ID NO:200的放射性标记肽的信号占血液中信号的百分比。

[0415] 表6

[0416]

	SEQ ID NO: 109		SEQ ID NO: 110		SEQ ID NO: 114		SEQ ID NO: 200	
	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差
3 hr	5627	5121	3142	279	1175	366		
24 hr	5097	1874	981	326			4991	1764

[0417] 表7示出了椎间盘(IVD)中SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:114和SEQ ID NO:200的放射性标记肽的信号。

[0418] 表7

[0419]

	SEQ ID NO: 109		SEQ ID NO: 110		SEQ ID NO: 114		SEQ ID NO: 200	
	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差
3 hr	2758	1905	2374	795	1075	169	1809	649
24 hr	4367	1218	1327	460	191		3542	848

[0420] SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:114和SEQ ID NO:200的肽信号全部在软骨中示出信号并表现出软骨归巢特性。表6和表7中示出的所有肽是其中所有赖氨酸(K)残基突变为精氨酸(R)残基的本披露其他肽的变体。SEQ ID NO:109的肽是SEQ ID NO:22的肽的K至R变体,SEQ ID NO:110的肽是SEQ ID NO:23的肽的K至R变体,SEQ ID NO:114的肽是SEQ ID NO:27的肽的K至R变体,并且SEQ ID NO:200的肽是SEQ ID NO:86的肽的K至R变体。这些数据显示软骨归巢肽的K至R变体保留其软骨归巢特性。放射性标记肽给予后3小时,SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:114和SEQ ID NO:200的放射性标记肽信号在IVD和关节软骨中累积。来自SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:200的放射性标记肽信号在3和24小时之间在IVD和关节软骨中维持或增加。来自SEQ ID NO:110的放射性标记肽信号在3和24小时之间在关节和IVD软骨中减少。SEQ ID NO:114的放射性标记肽表现出减少的停留时间,信号在24小时时接近检测极限。SEQ ID NO:110也在24小时时存在于关节和IVD软骨中。SEQ ID NO:109在软骨中表现出最高的信号,接着是SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:110,然后是SEQ ID NO:114。在滑膜关节中,在3小时和24小时SEQ ID NO:111的肽的信号占血液的百分比的强度(表5)排在SEQ ID NO:200和SEQ ID NO:110的肽之间(表6)。在IVD中,在3小时和24小时SEQ ID NO:111的肽的信号占血液的百分比的强度(表5)高于SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:114和SEQ ID NO:200中的任一者(表7)。

[0421] 图38说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195(GSNFKVEGACSKPCRKYCIDKGARNGKCINGRCHCYY)的放射性标记肽后3小时,来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图38A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图38B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图38A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图38C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图38D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:195的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图38C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0422] 图39说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时,来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图39A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图39B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图39A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图39C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图39D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:196的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图39C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0423] 图40说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197(GSDRDSCIDKSRCSKYGYYQECQDCCKKAGHNGGTCMFFKCKCA)的放射性标记肽后3小时,来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图40A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时,具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图40B说明了在给予100nmol的SEQ

ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图40A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图40C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图40D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:197的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图40C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0424] 图41说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图41A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图41B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图41A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图41C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图41D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:198的放射性标记肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图41C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0425] SEQ ID NO:434是SEQ ID NO:111的线性化形式，其中已经通过将形成肽的二硫键的半胱氨酸残基突变成丝氨酸残基除去肽的打结支架，但保留其余的序列。图42说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，来自具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图42A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片的白光图像。图42B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图42C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图42D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图42E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图42F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图42G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图42H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，具有结扎肾的小鼠的冷冻切片中对应于图42G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0426] 图43说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图43A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图43B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图43C说明

了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图43D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图43E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图43F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图43G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图43H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后3小时，小鼠冷冻切片中对应于图43G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0427] 图44说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，来自小鼠的冷冻切片的白光图像和对应的放射自显影图像。图44A说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片的白光图像。图44B说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44A中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图44C说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图44D说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44C中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图44E说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的图像。图44F说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44E中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。图44G说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠的不同冷冻切片的白光图像。图44H说明了在给予100nmol的SEQ ID NO:434的放射性标记的线性化肽后24小时，小鼠冷冻切片中对应于图44G中所示切片的^{14}C信号。^{14}C信号鉴定了小鼠软骨中的放射性标记肽分布。

[0428] 表8示出了椎间盘(IVD)中来自线性性的放射性标记的SEQ ID NO:434肽的信号占血液中信号百分比的量化。

[0429] 表8

[0430]

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

[0431] SEQ ID NO:434的肽(SEQ ID NO:111的肽的线性化形式)归巢至软骨的程度比折叠的打结肽(SEQ ID NO:111)小得多。与SEQ ID NO:434的线性化肽(表8)相比，SEQ ID NO:111的折叠打结肽的信号在3小时高约20倍，且在24小时高约50倍(表5)。这些结果表明，除了一级序列或肽电荷的变化之外，归巢到软骨也可能与构象或三级结构的变化有关。即，在一些情况下，与一级序列相同(突变的半胱氨酸残基除外)的未折叠、线性化肽相比，折叠的打结素肽可以是示例性软骨归巢物。

[0432] 实例22

[0433] 布地奈德肽缀合物

[0434] 这个实例描述了本披露的肽与布地奈德的缀合。布地奈德容易通过二羧酸接头缀

合至本文披露的任何肽。该二羧酸接头是直链二羧酸(如琥珀酸)或相关的环酐(如琥珀酸酐)。与酸酐的反应可以在简单的条件下进行。例如,布地奈德与五摩尔当量的戊二酸酐的反应是在室温下在无水吡啶中进行。与二羧酸的反应可以使用标准的碳二亚胺偶联方法进行。例如,布地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(或另一碳二亚胺)和0.2摩尔当量的40-二甲基氨基吡啶反应。

[0435] 使用与实例16中所述相同的方法来调节肽-布地奈德缀合物的水解速率,防止过早切割并确保大多数肽-布地奈德缀合物在软骨中积累。

[0436] 通过使用标准偶联-试剂化学将布地奈德偶联至本披露的肽来制备肽-布地奈德缀合物。如实例15中所述,制备布地奈德的NHS琥珀酸酯的方案与地塞米松的相似。生成肽-布地奈德缀合物的N-羟基琥珀酰亚胺酯以形成储存稳定的中间体,用于随后与含胺载体反应。

[0437] 该打结素肽可以是具有选自以下项的序列的任何肽:SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412或SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432。

[0438] 实例23

[0439] 肽电荷和软骨归巢

[0440] 这个实例描述了本披露的肽的电荷以及它如何与软骨归巢相关。表9示出了赖氨酸的数目和通过各种方法计算的pI,包括本披露的肽中的Expasy pI和MYpI。pI是指等电点,且是肽的净电荷为零时的pH。

[0441] 表9

[0442]

SEQ ID NO	#赖氨酸	Expasy pI	Sillero pI
483	2	7.78	7.756
433	3	8.66	8.385
28	5	8.9	8.59
22	6	9.5	9.689
24	5	9.34	9.23
23	6	9.3	9.22
32	3	8.34	8.121
485	2	8.52	8.206
33	3	8.87	8.603
27	3	9.15	8.885

[0443] 图45示出了针对计算的Expasy pI(如Bjellqvist等人,Electrophoresis[电泳].14(10):1023-31(1993)和Bjellqvist等人,Electrophoresis[电泳].15(3-4):529-39(1994)中所述计算)绘制的本发明的各种肽的软骨归巢。y轴C:B比例表示软骨与血液的比例。图46示出了针对使用R实施计算的Sillero pI(如Sillero等人,Comput Biol Med.[生物、医学与计算机]36(2):157-66(2006)和Rice等人,Trends Genet.[遗传学趋势]16(6):276-7(2000)中所述计算)绘制的本发明的各种肽的软骨归巢。这些图表明,通过Expasy或Sillero方法,pI在约8.5-9.5范围内的肽对于软骨归巢可能是理想的。

[0444] 还采用使用泊松-波尔兹曼(Poisson-Boltzmann)分布的基于结构的3D建模方法

来鉴定本披露的各种肽的pI。此方法鉴定了处于未折叠和折叠状态的肽在生物学pH(pH7)下的电荷和总pI,如表10中汇总的。通过X射线晶体学来测定经验证的软骨归巢物的3D结构或者使用各种基于同源物的方法建模。使用PDB2PQR软件包(1)和自适应Posisson-Boltzmann Solver软件包(2)分析结构。图48中示出了这些结构,其中使它们表现为静电表面(还参见Dolinsky等人,Nucleic Acids Res[核酸研究]七月;35(网络服务器期刊):W522-45(2007)和Baker等人,Proc.Natl Acad Sci U S A.[美国国家科学院院刊]98(18):10037-41(2001))。

[0445] 表10

[0446]

SEQ ID NO	未折叠肽在 pH 7 下的电荷	折叠肽在pH 7 下的电荷	未折叠肽的总 pI	折叠肽的总 pI
28	4.91	4.90	10.49	10.49
111	5.15	4.88	12.38	12.30
23	6.15	6.13	11.16	11.05
27	4.91	4.85	11.53	11.50

[0447] 实例24

[0448] 软骨归巢肽的结构和静电

[0449] 这个实例描述了本披露的软骨归巢肽的结构特征和静电。对多个软骨归巢候选物(例如,SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:28)的一级序列和预测的三级结构的分析揭示了其结构的有趣方面,它们对保留生物功能可能是重要的。将几种软骨归巢候选物分组到在本文鉴定为“希金斯”的结构类别中。图47描绘了“希金斯”类别的软骨归巢肽的拓扑结构,其中二硫化物连接标记为C1-C4、C2-C5和C3-C6。SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:28的肽是软骨归巢肽的“希金斯”类别的实例。此信息允许基于一级序列一致性或类似性和/或结构同源性潜在地鉴定或预测软骨归巢蛋白。除了被发现归巢至软骨的“希金斯”肽之外,其他肽(如SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:205的肽)归巢至软骨并且属于一类被称为calcin的小蛋白质。数据显示,这个calcin家族的成员尽管具有独特的三级结构,也可归巢至软骨。此家族的相关成员包括SEQ ID NO:202-SEQ ID NO:205和SEQ ID NO:22的肽,且也可以归巢至软骨。此家族的成员也可能能够调节软骨中的细胞内靶标,如离子通道和利阿诺定受体。

[0450] 经过进一步的结构分析,鉴定了许多软骨归巢蛋白具有正电荷的连续表面,其占了如图48中所示的大部分溶剂可及表面面积。蛋白质表面上带正电荷的残基的位置及其定位对于维持这个功能可能是重要的。

[0451] 其他共享“希金斯”或calcin拓扑结构,具有大的正表面电荷连续区域,和/或具有与如实例24中所示的其他软骨归巢肽相似的pI值的肽也可以被预测归巢至软骨。例如,在一些情况下,这些包括SEQ ID NO:72-SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:208-SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:288-SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:422或SEQ ID NO:424-SEQ ID NO:429的肽。

[0452] 图49说明了SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:111的肽在不同缓冲液条件下的HPLC色谱图。图49A说明了SEQ ID NO:24的肽在PBS中的HPLC迹线。图49B说明了SEQ ID NO:24的肽在

含于PBS中的DTT中的HPLC迹线。图49C说明了SEQ ID NO:24的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶和1mg/ml抑制剂中的HPLC迹线。图49D说明了SEQ ID NO:24的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶、1mg/ml抑制剂和DTT中的HPLC迹线。图49E说明了SEQ ID NO:111的肽在PBS中的HPLC迹线。图49F说明了SEQ ID NO:111的肽在含于PBS中的DTT中的HPLC迹线。图49G说明了SEQ ID NO:111的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶和1mg/ml抑制剂中的HPLC迹线。图49H说明了SEQ ID NO:111的肽在含于PBS中的50U胰蛋白酶、1mg/ml抑制剂和DTT中的HPLC迹线。

[0453] 图71说明了在暴露于还原剂、蛋白酶和/或模拟胃液条件后两种肽的HPLC色谱图。图71A说明了在PBS中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71B说明了在含于PBS中的DTT中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71C说明了在模拟胃液(SGF)中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71D说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71E说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶、0.5M Tris和DTT中孵育的SEQ ID NO:24的肽的HPLC迹线。图71F说明了在PBS中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71G说明了在含于PBS中的DTT中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71H说明了在模拟胃液(SGF)中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71I说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。图71J说明了在含于SGF中的500U胃蛋白酶、0.5M Tris和DTT中孵育的SEQ ID NO:111的肽的HPLC迹线。

[0454] 图72说明了在暴露于包括氧化、还原和酸性条件的一系列条件以及在暴露于蛋白酶后SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:434的肽的HPLC色谱图。SEQ ID NO:434的肽是SEQ ID NO:111的打结素肽的线性化形式。SEQ ID NO:434的肽具有与SEQ ID NO:111的打结素肽相同的氨基酸序列,但所有半胱氨酸都突变为丝氨酸。图72A说明了SEQ ID NO:111的肽在还原和酸性条件下的HPLC迹线。图72B说明了SEQ ID NO:111的肽在还原剂和蛋白酶的各种组合下的HPLC迹线,这些组合包括在500U胃蛋白酶中的10mM DTT、500U胃蛋白酶、在50U胰蛋白酶中的10mM DTT和50U胰蛋白酶。图72A-B显示SEQ ID NO:111的肽在pH 1、还原剂、胰蛋白酶和胃蛋白酶下对降解具有高度抗性。图72C说明了SEQ ID NO:434的肽在各种蛋白酶条件下的HPLC迹线,这些条件包括在500U胃蛋白酶中,在50U胰蛋白酶中,在pH 1.05的模拟胃液(SGF)中的非还原(NR,氧化条件),和NR。图72C显示线性化肽在这些不同条件下更易于降解。这些数据表明,由SEQ ID NO:112的肽中的半胱氨酸残基提供的打结素结构是提供稳定性的重要因素。

[0455] 已知的软骨归巢肽的结构也被用于系统地改变关键参数,并使用NCBI BLAST鉴定被预测具有软骨归巢特性的同源序列。在NCBI BLAST中调节了三个标准以鉴定潜在的新序列,包括设定总体序列一致性的百分比,保留半胱氨酸以保留二硫桥以及保留带正电荷和/或带负电荷的残基。SEQ ID NO:208-SEQ ID NO:213的肽被鉴定为与SEQ ID NO:24同源并被预测具有软骨归巢特性。

[0456] 实例25

[0457] 肽在软骨细胞中的定位

[0458] 这个实例说明了本披露的肽结合至具有完整肾的动物中软骨内的软骨细胞。在一个实施例中,将动物给药并如实例20和实例21中所述进行处理。制备整个动物矢状切片,这产生可用于染色和成像的薄的冷冻切片。在给药期结束时,使动物安乐死,移除软骨用于在染色和成像过程中使用。使用标准染色技术在薄的冷冻切片或活的软骨外植体中鉴定一种

或多种以下软骨组分:胶原原纤维、糖胺聚糖或软骨细胞。发现本披露的肽定位于软骨中的软骨细胞。使定位可视化,并通过显微镜确认。

[0459] 在另一实施例中,将本披露的肽或肽-药物缀合物给予人并且定位在软骨中的软骨细胞。

[0460] 实例26

[0461] 肽在软骨细胞外基质中的定位

[0462] 这个实例说明了本披露的肽在软骨细胞外基质中的定位。本披露的肽结合至具有完整肾的动物中的软骨内的细胞外基质。如实例25中所述获得薄的冷冻切片或活的软骨外植体,染色并可视化。发现本披露的肽定位于软骨中的细胞外基质。使定位可视化,并通过显微镜确认。

[0463] 在另一实施例中,将本披露的肽或肽-药物缀合物给予人并且定位于软骨细胞外基质。

[0464] 实例27

[0465] 肽结合至软骨外植体

[0466] 这个实例说明了本披露的肽或肽缀合物结合至培养的人和软骨外植体。肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽中的任一者。将肽重组表达或化学合成,并在放射性标记之后或缀合至荧光团或治疗化合物之后直接使用。将本披露的肽缀合物的肽与源自人或动物的软骨外植体一起孵育。发现肽缀合物的肽结合至软骨外植体。使用各种方法来确认结合,包括但不限于液体闪烁计数、共聚焦显微术、免疫组织化学、HPLC或LC/MS。

[0467] 实例28

[0468] 肽归巢至关节炎关节

[0469] 这个实例说明了肽归巢至患有关节炎的人或动物的软骨。将本披露的肽重组表达或化学合成,并在放射性标记之后或缀合至荧光团或治疗化合物之后直接使用。肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽中的任一者。将该肽或肽缀合物皮下、静脉内或口服给予人或动物,或直接注射到关节中。该肽或肽缀合物归巢至软骨。

[0470] 实例29

[0471] 肽归巢至非人动物中的软骨

[0472] 这个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、马和其他非人动物。将本披露的肽重组表达或化学合成,并在放射性标记之后或缀合至荧光团或治疗化合物之后直接使用。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽中的任一者。将所得的肽或肽缀合物皮下、静脉内或口服给予非人动物,或直接注射到关节中。通过LC/MS、放射自显影、正电子发射断层显像(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。

[0473] 实例30

[0474] 治疗软骨肉瘤

[0475] 这个实例说明了使用本披露的肽治疗软骨肉瘤。将本披露的肽重组表达或化学合成，并在放射性标记之后或缀合至荧光团或治疗化合物(如紫杉醇或单甲基澳瑞他汀(auristatin)E)之后直接使用。将该肽或肽缀合物以药物组合物作为软骨肉瘤治疗剂给予受试者。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽中的任一者。将本披露的一种或多种肽或肽缀合物给予受试者。受试者可以是人或动物。将该药物组合物皮下、静脉内、口服给予，或直接注射到关节中。这些肽或肽缀合物靶向受软骨肉瘤影响的靶软骨。

[0476] 实例31

[0477] 测定经改进的肽变体的方法

[0478] 这个实例显示了用于通过比较和分析支架肽的一级序列和三级结构来确定改进肽变体的方式的方法。图50A-50C示出了与SEQ ID NO:239比对的SEQ ID NO:486，与SEQ ID NO:487比对的SEQ ID NO:486和与SEQ ID NO:422比对的SEQ ID NO:486的序列。这两个支架的序列比对被用于鉴定对于软骨归巢可能是重要的保守的带正电荷的残基(示出在框中)。SEQ ID NO:422的肽归巢至软骨，且在类似位置具有带正电荷残基或在类似位置具有半胱氨酸的其他肽预测也归巢至软骨。

[0479] 预测来自蝎子的许多软骨归巢肽调节Kv离子通道。图51示出了与SEQ ID NO:423比对的SEQ ID NO:243的序列。这两个支架的序列比对被用来鉴定可能参与和Kv离子通道相互作用的碱性/芳香族二分体(SEQ ID NO:423的K27和Y36)。K27突变为丙氨酸、精氨酸或谷氨酸破坏了针对乌贼Kv1A离子通道的活性。K27和Y36对维持或增加本披露的软骨归巢肽以维持或改善归巢，维持或改善软骨中的停留时间，或维持或改善离子通道如Kv的调节可能是令人希望的。相比之下，可能需要K37和&36使软骨归巢肽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离子通道活性。在另一实例中，D氨基酸预期会减少或消除结合。

[0480] 实例32

[0481] 肽-Fc蛋白融合体

[0482] 这个实例说明了制备和使用肽-Fc蛋白融合体。在HEK293细胞中SEQ ID NO:111的肽与人IgG1 Fc蛋白的序列重组表达，得到SEQ ID NO:435的序列(METDTLLLWVLLLWVPGSTGGSGVPINVRCRGSRDCLDPCRRAGMRFGRCINSRCHCTPGGSGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK)。

[0483] 通过将分泌信号序列添加到N末端并将Fc序列添加到C末端将本披露的任何肽的序列表达为与鼠Fc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。在不同哺乳动物或昆虫细胞系中表达较大的肽-Fc融合体，并可用作研究试剂和治疗剂。

[0484] Fc融合至SEQ ID NO:111的肽以产生SEQ ID NO:435的序列延长了半衰期并改善了肽向软骨的生物分布。将本披露的任何肽与Fc蛋白共表达以产生具有较长半衰期和改善

的软骨归巢的Fc-融合肽。在SEQ ID NO:435中，分泌信号序列METDTLLLWVLLLWVPGSTG(SEQ ID NO:485)之后是SEQ ID NO:111的肽，接着是Fc蛋白的序列。切割可能不精确，导致SEQ ID NO:435的位置20或位置21处的切割。

[0485] 实例33

[0486] 治疗脊索瘤

[0487] 这个实例说明了使用本披露的肽治疗脊索瘤。将本披露的肽重组表达或化学合成，并在放射性标记之后或缀合至荧光团或治疗化合物(如紫杉醇或单甲基澳瑞他汀E)之后直接使用。将肽或肽缀合物以药物组合物作为脊索瘤治疗剂给予受试者。该肽选自SEQ ID NO:21-SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:198-SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:237-SEQ ID NO:410、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:414-SEQ ID NO:432的肽中的任一者。将本披露的一种或多种肽或肽缀合物给予受试者。受试者可以是人或动物。将该药物组合物皮下、静脉内、口服给予，或直接注射到关节中。这些肽或肽缀合物靶向受脊索瘤影响的靶软骨。

[0488] 实例34

[0489] 肽可检测剂缀合物

[0490] 这个实例描述了肽的染色标记。将本披露的肽重组表达或化学合成，然后使用DCC或EDC通过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。该可检测剂是荧光染料，是花菁染料(如Cy5.5)或Alexa荧光团(如Alexa647)。

[0491] 将这些肽可检测剂缀合物给予受试者。该受试者可以是人或非人动物。给予后，这些肽可检测剂缀合物归巢至软骨。该受试者或来自该受试者的活组织检查可以经过成像以可视化肽可检测剂缀合物至软骨的定位。在一些方面中，给予后软骨中肽可检测剂缀合物的可视化导致诊断关节炎、软骨损伤或任何软骨障碍。

[0492] 实例35

[0493] 具有可切割接头的肽缀合物

[0494] 这个实例描述了具有可切割接头的打结素肽缀合物的制备。将本披露的肽重组表达或化学合成。使用标准的基于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)的化学或基于亚硫酰氯或氯化磷的生物缀合化学，通过可切割接头(如酯键)将该肽缀合至可检测剂或活性剂。该接头被酯酶、MMP、组织蛋白酶B、蛋白酶或凝血酶切割。

[0495] 将所得的肽缀合物皮下、静脉内、口服给予人或动物或直接注射到关节中以治疗疾病。只有通过切割剂消化才能将肽从可检测剂或活性剂上切下。

[0496] 实例36

[0497] 肽和肽缀合物的关节内给予

[0498] 这个实例说明了本披露的肽或肽缀合物的关节内给予。将本披露的肽重组表达或化学合成。在一些情况下，该肽随后缀合至可检测剂或活性剂。通过关节内给予将肽或肽缀合物给予有需要的受试者。由于肽或肽缀合物的小尺寸以及由于肽或肽缀合物对软骨组分的结合，软骨被肽或肽缀合物渗透。该肽或肽缀合物结合至软骨，且由于这种结合，在软骨中的停留时间更长。任选地，注入的材料聚集，结晶或形成复合物，进一步延长储库(depot)效应并促成更长的停留时间。

[0499] 实例37

[0500] 治疗快速疼痛缓解

[0501] 这个实例说明了用本披露的肽或肽缀合物治疗类风湿性关节炎或骨关节炎的患者中的快速疼痛缓解。将本披露的肽重组表达或化学合成，然后通过NHS酯将肽的N末端缀合至活性剂以产生肽-活性剂缀合物。在一些方面中，该活性剂是利多卡因。在一些情况下，只将该肽被给予受试者。

[0502] 将该肽或肽-活性剂缀合物给予有需要的受试者。该受试者是人或非人动物。该有需要的受试者患有类风湿性关节炎或骨关节炎。该肽或肽缀合物通过静脉内给予递送。给予后，该肽或肽缀合物迅速归巢至软骨。该受试者在5分钟到1小时内经历快速疼痛缓解，且疼痛缓解可持续3个小时以上。

[0503] 实例38

[0504] 选择性突变残基以产生稳定的肽

[0505] 这个实例说明了选择性突变残基以产生具有增强的稳定性的肽，例如在制造或储存期间增强的稳定性。将本披露的肽重组表达或化学合成。将Met残基突变为缬氨酸、Ala、Leu或Ile以防止氧化。将Asn-Pro序列突变为任何其他残基(半胱氨酸除外)以避免切割反应。Asn-Gly或Asn-Ser和/或Asn-Pro被任何其他残基(半胱氨酸除外)取代以减少脱酰胺作用。Asp-Gly、Asp-Ser或Asp-Pro被任何其他残基(半胱氨酸除外)置换以减少切割反应。

[0506] 本披露的肽的一级序列中的以上突变导致在制造、储存期间和在给予有需要的受试者之后的肽稳定性增强。

[0507] 实例39

[0508] 肽对胃蛋白酶消化的抗性

[0509] 这个实例示出了肽对胃蛋白酶的抗性。SEQ ID NO:24肽和SEQ ID NO:111肽以2mg/ml的原液浓度悬浮在500μl的ddH_2O中。在模拟胃液(pH 1.05)中准备12.5μg肽和20μg胃蛋白酶的反应，并在37.5℃下孵育30分钟。用100mM Tris碱和10mM二硫苏糖醇(DTT)的终浓度淬灭反应。使用配备有C-18Poroshell 120B柱的安捷伦(Agilent)1260HPLC对样品进行反相HPLC(RP-HPLC)。用流动相溶剂A(具有0.1％TFA的水)和溶剂B(具有0.1％TFA的乙腈)通过梯度方法分析样品。溶剂B在10分钟内从5％逐渐增加至45％的流动相。在214nm和280nm的吸光度下检测肽。

[0510] 图52示出了悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:24的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括SPTD、pH 1.05的模拟胃液(SGF)和20μg胃蛋白酶(P)、SGF、DTT和非还原(NR)条件。图53示出了悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:111的肽的HPLC色谱图，这些溶液包括SPTD、pH 1.05的模拟胃液(SGF)和20μg胃蛋白酶(P)、SGF、DTT和非还原(NR)条件。图52示出了在6.5分钟附近洗脱的峰，发现它是SEQ ID NO:24的完整肽，在1.5分钟附近洗脱的峰是DTT，且在2.5分钟附近洗脱的峰是经氧化的DTT。由于在DTT溶液、SGF溶液、SGF和P溶液以及SPTD溶液中观察到完整肽的峰，所以确定SEQ ID NO:24的肽对降解具有高度抗性。图53显示，发现SEQ ID NO:111的肽也在所测试的各种条件下类似地具有高度抗性。

[0511] 实例40

[0512] 肽对胰蛋白酶消化的抗性

[0513] 这个实例示出了肽对胰蛋白酶消化的抗性。将各种肽以2mg/ml的原液浓度悬浮在

500μl的ddH_2O中。在25mM Tris/75mM NaCl缓冲液(pH 7.0)中准备12.5μg肽和5μg胰蛋白酶的反应,并在37.5℃下孵育30分钟。用5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM二硫苏糖醇(DTT)淬灭反应。使用配备有C-18Poroshell 120B柱的安捷伦1260HPLC对样品进行反相HPLC(RP-HPLC)。用流动相溶剂A(具有0.1%TFA的水)和溶剂B(具有0.1%TFA的乙腈)通过梯度方法分析样品。溶剂B在10分钟内从5%逐渐增加至45%的流动相。

[0514] 图54示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:483的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件(起始肽,不用DTT、T或I处理)。DTT在1.5分钟和2.5分钟附近洗脱(经还原的和经氧化的),且NR迹线显示完整的肽在8.75分钟附近洗脱。示出了在DTT溶液中的肽的迹线在8.75分钟时显示完整的肽,并且在10分钟附近显示一些经还原的肽,表明这种SEQ ID NO:483的肽部分抵抗被DTT还原。示出了肽与胰蛋白酶的迹线显示完整肽和经降解的肽,再次证明SEQ ID NO:483的肽部分抵抗被胰蛋白酶降解。图55示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:22的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图56示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:24的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图57示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:32的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0515] 图58示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:485的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图59示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:27的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图60示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:205的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图61示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:195的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图62示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:196的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0516] 图63示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:197的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图64示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:198的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图65示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,

I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:206的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。图66示出了在25mM Tris、5μg大豆胰蛋白酶抑制剂和10mM DTT(T,I,DTT)中的5μg胰蛋白酶的HPLC色谱图以及悬浮于各种溶液中的12.5μg的SEQ ID NO:111的肽的HPLC色谱图,这些溶液包括(T,I,DTT)、(T,I)、DTT和非还原(NR)条件。

[0517] 实例41

[0518] 肽对还原剂的抗性

[0519] 这个实例示出了肽对还原剂的抗性。将几种肽悬浮在500μl的ddH_2O中至2mg/ml的原液浓度。通过将来自原液的12.5μg肽加入到10mM DTT在PBS中的溶液中准备反应,并允许在室温下孵育30分钟。使用配备有C-18Poroshell 120B柱的安捷伦1260HPLC对样品进行RP-HPLC。用流动相溶剂A(具有0.1%TFA的水)和溶剂B(具有0.1%TFA的乙腈)通过梯度方法分析样品。溶剂B在10分钟内从5%逐渐增加至45%的流动相。

[0520] 图67示出了各种肽的HPLC色谱图以及在Thermo Orbi Classic®质谱仪上直接输注电喷雾质谱法(ES-MS)后各种肽的质谱结果。通过HPLC将肽分级并且不进行任何进一步的样品制备,使用CTCPAL®自动取样器将5μl样品以1mg/ml注射到质谱仪中。可替代地,如果作为冻干粉末提供肽,则将样品溶解于100%水中至浓度为1mg/ml,在注射进行ES-MS之前使用Millipore Ziptip C18®柱对这些肽进行脱盐。使用5pmol五种标准肽的混合物来校准质谱仪,以实现小于10ppm误差的高质量测定准确度。通过分析m/z同位素分布和确切的电荷来确认肽二硫键形成。示出了在还原和非还原条件下测试的所有肽。示出一些或全部的肽在与非还原条件下相同的保留时间洗脱的DTT还原后的肽的迹线表明该肽对被DTT还原有抗性。图67A示出了SEQ ID NO:483的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.5分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且8.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67B示出了SEQ ID NO:22的肽的HPLC色谱图和质谱结果。6.4分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且5.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67C示出了SEQ ID NO:24的肽的HPLC色谱图和质谱结果。示出了非还原条件和还原条件下的肽的峰是重叠的。图67D示出了SEQ ID NO:32的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.4分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且9.0分钟附近的峰显示还原的肽。图67E示出了SEQ ID NO:485的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.4分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且8.1分钟附近的峰显示还原的肽。图67F示出了SEQ ID NO:27的肽的HPLC色谱图和质谱结果。8.2分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且5.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67G示出了SEQ ID NO:205的肽的HPLC色谱图和质谱结果。6.6分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且5.6分钟附近的峰显示还原的肽。图67H示出了SEQ ID NO:195的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.5分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且8.4分钟附近的峰显示还原的肽。图67I示出了SEQ ID NO:196的肽的HPLC色谱图和质谱结果。示出了非还原条件和还原条件下的肽的峰是重叠的。图67J示出了SEQ ID NO:197的肽的HPLC色谱图和质谱结果。8.5分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且7.7分钟附近的峰显示还原的肽。图67K示出了SEQ ID NO:198的肽的HPLC色谱图和质谱结果。9.7分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且6.7分钟附近的峰显示还原的肽。图67L示出了SEQ ID NO:206的肽的HPLC色谱图和质谱结果。8.2分钟附近的峰是非还原条件下的肽,且7.2分钟附近的峰显示还原的肽。图67M示出了SEQ ID NO:111的肽的HPLC色谱图和质谱结果。示出了非还原条件和还原条件下的肽的峰是完全重叠的。

[0521] 实例42

[0522] 肽的静脉内和口服给予

[0523] 这个实例描述了静脉内和口服给予本披露的肽，包括口服给予后使完整肽转运通过胃肠道和转运至粪便。将SEQ ID NO:24的放射性标记肽静脉内或口服给予6-8周龄的雌性哈伦无胸腺裸鼠。以4.8μCi/20nmol的剂量静脉内(IV)给予SEQ ID NO:24的放射性标记肽。以24μCi/100nmol的剂量口服(PO)给予SEQ ID NO:24的放射性标记肽。通过CO_2室息在各个时间点使小鼠安乐死，并收集生物流体，包括血液、尿液和粪便。在CO_2室息之前立即通过腹部触诊收集尿液。在CO_2室息之后立即通过心脏穿刺收集血液并离心分离血浆。通过结肠触诊在CO_2室息之前或之后收集粪便。通过HPLC分析样品以量化血浆、尿液和粪便中回收的完整肽的浓度或剂量。对于HPLC分析，首先以1:20的比例将尿液样品稀释在水中，并以1:5的比例将血浆样品稀释在水中。将粪便样品溶解在Tris缓冲液中，离心除去不溶部分，并以1:1的比例将上清液稀释在水中。

[0524] 表11示出了研究设计的总结。

[0525] 表11

[0526]

组	SEQ ID NO	途径	肽剂量	14C 剂量	时间点（hr）	小鼠/时间
1	24	IV	20 nmol	4.8 μCi	0.08、0.5、1、3、8、24、48	3
2	24	口服	100 nmol	24 μCi	0.08、0.5、1、3、8、24、48	3

[0527] 图68示出了给予小鼠后血浆中SEQ ID NO:24的放射性标记肽的浓度。图68A示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后血浆中肽的浓度，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图68B示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后血浆中回收的给予的肽剂量的百分比，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图68C示出了在通过灌胃口服给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后，如通过串联HPLC和液体闪烁计数测量的血浆中肽和肽片段峰的强度。对于口服给予，^{14}C的递送剂量为24μCi。检查的时间点包括0.5、1和3小时。这些数据显示，检测到血浆中来自给予的肽的放射性信号长达至少50小时，通过IV给予的血浆浓度高达10％的剂量，且通过PO给予的血浆浓度高达1％的剂量。在6分钟附近洗脱完整的肽，而在1分钟附近洗脱经切割的片段-如N末端Gly残基。因此，血浆中检测到的几乎一些或所有放射性是由给予的肽的片段引起的。

[0528] 图69示出了将肽给予小鼠后尿液中SEQ ID NO:24的放射性标记肽的浓度。图69A示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后尿液中肽的浓度，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、

0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图69B示出了通过灌胃口服给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后，如通过串联HPLC和液体闪烁计数测量的尿液中肽和肽片段峰的强度。对于口服给予，^{14}C的递送剂量为24μCi。检查的时间点包括0.5、1、3、8、24和48小时。

[0529] 图70示出了将肽给予小鼠后粪便中SEQ ID NO:24的放射性标记肽的浓度。图70A示出了静脉内(IV)给予20nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽和口服(PO)给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后粪便中肽的浓度，如通过使用液体闪烁计数测量^{14}C信号量化的。^{14}C的递送剂量：静脉内给予为4.8μCi，且口服给予为24μCi。检查的时间点包括0.08、0.5、1、3、8、24、48小时，且每个时间点检查三只小鼠。图70B示出了通过灌胃口服给予100nmol的SEQ ID NO:24的放射性标记肽后，如通过串联HPLC和液体闪烁计数测量的粪便中肽和肽片段峰的强度。对于口服给予，^{14}C的递送剂量为24μCi。检查的时间点包括3和8小时。这些数据显示在口服给药后在粪便中检测到SEQ ID NO:24的完整肽，表明一些完整肽转运通过胃肠道。

[0530] 实例43

[0531] 与pFam00451:毒素_2家族序列比对来鉴定软骨归巢肽

[0532] 这个实例描述了用于通过与pFam00451:毒素_2结构类别家族序列比对鉴定新的软骨归巢肽的方法。pFam00451:毒素_2结构类别是由序列一致性的相似性关联起来的肽家族。图73说明了SEQ ID NO:436-SEQ ID NO:482的pfam00451:毒素_2结构类别家族内的肽的比对。框出并加粗的残基表示相对保守的序列，而未框出且未加粗的残基表示具有较高序列变异性的区域。基于与pFam00451:毒素_结构类别家族的结构相似性，SEQ ID NO:436被鉴定为软骨归巢候选肽。图74说明了来自pfam00451:毒素2结构类别家族的SEQ ID NO:436的肽与SEQ ID NO:24的序列的序列比对。星号表示具有单个完全保守残基的位置，冒号表示具有强相似特性的基团之间的保守性(Gonnet单点可接受突变(PAM)250矩阵中评分>0.5)，并且句号表示具有弱相似特性的基团之间的保守性(Gonnet PAM 250矩阵中评分≤0.5)。基于与pfam00451:毒素_2结构类别家族的肽的结构相似性，SEQ ID NO:111也被鉴定为软骨归巢候选物。

[0533] pFam00451:毒素_2结构类别家族被用作支架以鉴定具有软骨归巢特性的变体肽。基于同源性、保守的残基或保守的半胱氨酸残基，使用pFam00451:毒素_2结构类别家族的任何成员来预测新的软骨归巢肽。

[0534] 实例44

[0535] 温度稳定性肽

[0536] 这个实例说明了高温下的肽稳定性。首先将肽悬浮在500μl的ddH_2O中至2mg/ml的原液浓度。通过添加来自原液的6.25μl肽与95μl ddH_2O准备反应，并在热循环仪中在室温、70℃或100℃下孵育1小时。然后使用配备有C-18Poroshell 120B柱的安捷伦1260HPLC对样品进行RP-HPLC。用流动相溶剂A(具有0.1％TFA的水)和溶剂B(具有0.1％TFA的乙腈)通过梯度方法分析样品。溶剂B在10分钟内从5％逐渐增加至45％的流动相。

[0537] 在室温(25℃)、70℃或100℃下孵育1小时后，通过HPLC分析SEQ ID NO:28和SEQ ID NO:483的肽。在70℃下孵育1小时后，SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:28的肽显示出与在室温下孵育的样品大致相同的HPLC洗脱时间和峰高，表明这些肽对热诱导的降解有抗性。在

100℃下孵育1小时后，SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:28的肽经历不同程度的降解，如通过在最初洗脱时间洗脱的肽量减少所证实的那样。

[0538] 虽然已经在本文示出并描述了本披露的优选实施例，但是对本领域的普通技术人员而言应该显而易见的是这样的实施例仅以举例方式提供。预期的是本披露受本说明书内所提供的具体实例的限制。尽管已经参照前述说明书描述了本披露，但是本文的实施例的描述和说明并不意味着从限制意义上进行解释。在不背离本披露的情况下本领域的普通技术人员现在将会想到众多变体、变化以及替代。此外，应该理解本披露的所有实施例并非限制于本文阐述的取决于各种条件和变量的具体描绘、配置或相对比例。应该理解的是，本文描述的本披露的实施例的不同替代方案可以用于实践本披露。因此，应该想到的是，本披露还应该覆盖任何此类替代方案、修改、变体或等效物。预期的是以下权利要求书限定了本披露的范围以及由此覆盖在这些权利要求和它们的等效物的范围内的方法和结构。

[0001] 序列表

[0002] <110> 弗莱德哈钦森癌症研究中心(FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER)

[0003] 光明之火生物科学公司(BLAZE BIOSCIENCE, INC.)

[0004] <120> 软骨归巢肽

[0005] <130> 180711 1PWCN

[0006] <140> 201680053482.4

[0007] <141> 2016-09-09

[0008] <150> US 62/216,331

[0009] <151> 2015-09-09

[0010] <150> US 62/278,929

[0011] <151> 2016-01-14

[0012] <150> US 62/385,734

[0013] <151> 2015-09-09

[0014] <160> 487

[0015] <170> PatentIn version 3.5

[0016] <210> 1

[0017] <211> 42

[0018] <212> PRT

[0019] <213> 人工序列

[0020] <220>

[0021] <223> 合成

[0022] <220>

[0023] <221> misc_feature

[0024] <222> (5)..(5)

[0025] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0026] <220>

[0027] <221> misc_feature

[0028] <222> (7)..(8)

[0029] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0030] <220>

[0031] <221> misc_feature

[0032] <222> (11)..(11)

[0033] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0034] <220>

[0035] <221> misc_feature

[0036] <222> (17)..(17)

[0037] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0038] <220>

[0039] <221> misc_feature

[0040] <222> (22)..(24)

[0041] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0042] <220>

[0043] <221> misc_feature

[0044] <222> (26)..(26)

[0045] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0046] <220>

[0047] <221> misc_feature

[0048] <222> (28)..(28)

[0049] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0050] <220>

[0051] <221> misc_feature

[0052] <222> (32)..(32)

[0053] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0054] <220>

[0055] <221> misc_feature

[0056] <222> (39)..(42)

[0057] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0058] <400> 1

[0059] Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys

[0060] 1 5 10 15

[0061] Xaa Asp Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa

[0062] 20 25 30

[0063] Asn Lys Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

[0064] 35 40

[0065] <210> 2

[0066] <211> 42

[0067] <212> PRT

[0068] <213> 人工序列

[0069] <220>

[0070] <223> 合成

[0071] <220>

[0072] <221> misc_feature

[0073] <222> (5)..(5)

[0074] <223> X选自P或R

[0075] <220>

[0076] <221> misc_feature

[0077] <222> (7)..(7)

[0078] <223> X选自P或N

[0079] <220>

[0080] <221> misc_feature

[0081] <222> (8)..(8)

[0082] <223> X选自V或I

[0083] <220>

[0084] <221> misc_feature

[0085] <222> (11)..(11)

[0086] <223> X选自S, T, R或K

[0087] <220>

[0088] <221> misc_feature

[0089] <222> (17)..(17)

[0090] <223> X选自Y或L

[0091] <220>

[0092] <221> misc_feature

[0093] <222> (22)..(24)

[0094] <223> X选自Q, R或K

[0095] <220>

[0096] <221> misc_feature

[0097] <222> (23)..(23)

[0098] <223> X选自A, K或R

[0099] <220>

[0100] <221> misc_feature

[0101] <222> (24)..(24)

[0102] <223> X选自T或A

[0103] <220>

[0104] <221> misc_feature

[0105] <222> (26)..(26)

[0106] <223> X选自C或M

[0107] <220>

[0108] <221> misc_feature

[0109] <222> (28)..(28)

[0110] <223> X选自F或N

[0111] <220>

[0112] <221> misc_feature

[0113] <222> (32)..(32)

[0114] <223> X选自M或I

[0115] <220>

[0116] <221> misc_feature

[0117] <222> (39)..(42)

[0118] <223> X选自Y或T

[0119] <220>

[0120] <221> misc_feature

[0121] <222> (40)..(40)

[0122] <223> X选自G或P

[0123] <220>

[0124] <221> misc_feature

[0125] <222> (41)..(41)

[0126] <223> X选自C或空

[0127] <220>

[0128] <221> misc_feature

[0129] <222> (42)..(42)

[0130] <223> X选自G或空

[0131] <400> 2

[0132] Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys

[0133] 1 5 10 15

[0134] Xaa Asp Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa

[0135] 20 25 30

[0136] Asn Lys Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

[0137] 35 40

[0138] <210> 3

[0139] <211> 39

[0140] <212> PRT

[0141] <213> 人工序列

[0142] <220>

[0143] <223> 合成

[0144] <220>

[0145] <221> misc_feature

[0146] <222> (1)..(4)

[0147] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0148] <220>

[0149] <221> misc_feature

[0150] <222> (6)..(6)

[0151] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0152] <220>

[0153] <221> misc_feature

[0154] <222> (8)..(8)

[0155] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0156] <220>

[0157] <221> misc_feature

[0158] <222> (15)..(15)

[0159] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0160] <220>

[0161] <221> misc_feature

[0162] <222> (19)..(20)

[0163] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0164] <220>

[0165] <221> misc_feature

[0166] <222> (24)..(26)

[0167] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0168] <220>

[0169] <221> misc_feature

[0170] <222> (29)..(30)

[0171] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0172] <220>

[0173] <221> misc_feature

[0174] <222> (32)..(32)

[0175] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0176] <400> 3

[0177] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Xaa Pro

[0178] 1 5 10 15

[0179] Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa Lys Xaa

[0180] 20 25 30

[0181] Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly

[0182] 35

[0183] <210> 4

[0184] <211> 39

[0185] <212> PRT

[0186] <213> 人工序列

[0187] <220>

[0188] <223> 合成

[0189] <220>

[0190] <221> misc_feature

[0191] <222> (1)..(1)

[0192] <223> X选自G或空

[0193] <220>

[0194] <221> misc_feature

[0195] <222> (2)..(2)

[0196] <223> X选自S或空

[0197] <220>

[0198] <221> misc_feature

[0199] <222> (3)..(3)

[0200] <223> X选自E, G或空

[0201] <220>

[0202] <221> misc_feature

[0203] <222> (4)..(4)

[0204] <223> X选自V, S,或空

[0205] <220>

[0206] <221> misc_feature

[0207] <222> (6)..(6)

[0208] <223> X选自R或S

[0209] <220>

[0210] <221> misc_feature

[0211] <222> (8)..(8)

[0212] <223> X选自S或T

[0213] <220>

[0214] <221> misc_feature

[0215] <222> (15)..(15)

[0216] <223> X选自G或D

[0217] <220>

[0218] <221> misc_feature

[0219] <222> (19)..(19)

[0220] <223> X选自Q或R

[0221] <220>

[0222] <221> misc_feature

[0223] <222> (20)..(20)

[0224] <223> X选自Q或K

[0225] <220>

[0226] <221> misc_feature

[0227] <222> (24)..(24)

[0228] <223> X选自T或P

[0229] <220>

[0230] <221> misc_feature

[0231] <222> (25)..(25)

[0232] <223> X选自N或Q

[0233] <220>

[0234] <221> misc_feature

[0235] <222> (26)..(26)

[0236] <223> X选自S或A

[0237] <220>

[0238] <221> misc_feature

[0239] <222> (29)..(29)

[0240] <223> X选自M或L

[0241] <220>

[0242] <221> misc_feature

[0243] <222> (30)..(30)

[0244] <223> X选自N或Q

[0245] <220>

[0246] <221> misc_feature

[0247] <222> (32)..(32)

[0248] <223> X选自V或S

[0249] <400> 4

[0250] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Xaa Pro

[0251] 1 5 10 15

[0252] Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa Lys Xaa

[0253] 20 25 30

[0254] Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly

[0255] 35

[0256] <210> 5

[0257] <211> 40

[0258] <212> PRT

[0259] <213> 人工序列

[0260] <220>

[0261] <223> 合成

[0262] <220>

[0263] <221> misc_feature

[0264] <222> (1)..(3)

[0265] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0266] <220>

[0267] <221> misc_feature

[0268] <222> (5)..(5)

[0269] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0270] <220>

[0271] <221> misc_feature

[0272] <222> (7)..(7)

[0273] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0274] <220>

[0275] <221> misc_feature

[0276] <222> (9)..(9)

[0277] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0278] <220>

[0279] <221> misc_feature

[0280] <222> (11)..(12)

[0281] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0282] <220>

[0283] <221> misc_feature

[0284] <222> (14)..(15)

[0285] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0286] <220>

[0287] <221> misc_feature

[0288] <222> (18)..(18)

[0289] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0290] <220>

[0291] <221> misc_feature

[0292] <222> (22)..(22)

[0293] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0294] <220>

[0295] <221> misc_feature

[0296] <222> (31)..(31)

[0297] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0298] <220>

[0299] <221> misc_feature

[0300] <222> (33)..(33)

[0301] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0302] <220>

[0303] <221> misc_feature

[0304] <222> (36)..(36)

[0305] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0306] <220>

[0307] <221> misc_feature

[0308] <222> (40)..(40)

[0309] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0310] <400> 5

[0311] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys

[0312] 1 5 10 15

[0313] Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Xaa Asn

[0314] 20 25 30

[0315] Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

[0316] 35 40

[0317] <210> 6

[0318] <211> 40

[0319] <212> PRT

[0320] <213> 人工序列

[0321] <220>

[0322] <223> 合成

[0323] <220>

[0324] <221> misc_feature

[0325] <222> (1)..(1)

[0326] <223> X选自G或空

[0327] <220>

[0328] <221> misc_feature

[0329] <222> (2)..(2)

[0330] <223> X选自G, S或空

[0331] <220>

[0332] <221> misc_feature

[0333] <222> (3)..(3)

[0334] <223> X选自G, S或空

[0335] <220>

[0336] <221> misc_feature

[0337] <222> (5)..(5)

[0338] <223> X选自P或R

[0339] <220>

[0340] <221> misc_feature

[0341] <222> (7)..(7)

[0342] <223> X选自N或P

[0343] <220>

[0344] <221> misc_feature

[0345] <222> (9)..(9)

[0346] <223> X选自K或S

[0347] <220>

[0348] <221> misc_feature

[0349] <222> (11)..(11)

[0350] <223> X选自R或K

[0351] <220>

[0352] <221> misc_feature

[0353] <222> (12)..(12)

[0354] <223> X选自G或H

[0355] <220>

[0356] <221> misc_feature

[0357] <222> (14)..(14)

[0358] <223> X选自R或G

[0359] <220>

[0360] <221> misc_feature

[0361] <222> (15)..(15)

[0362] <223> X选自D或Q

[0363] <220>

[0364] <221> misc_feature

[0365] <222> (18)..(18)

[0366] <223> X选自D或K

[0367] <220>

[0368] <221> misc_feature

[0369] <222> (22)..(22)

[0370] <223> X选自K或D

[0371] <220>

[0372] <221> misc_feature

[0373] <222> (31)..(31)

[0374] <223> X选自I或M

[0375] <220>

[0376] <221> misc_feature

[0377] <222> (33)..(33)

[0378] <223> X选自S或G

[0379] <220>

[0380] <221> misc_feature

[0381] <222> (36)..(36)

[0382] <223> X选自H或D

[0383] <220>

[0384] <221> misc_feature

[0385] <222> (40)..(40)

[0386] <223> X选自K或空

[0387] <400> 6

[0388] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys

[0389] 1 5 10 15

[0390] Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Xaa Asn

[0391] 20 25 30

[0392] Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

[0393] 35 40

[0394] <210> 7

[0395] <211> 35

[0396] <212> PRT

[0397] <213> 人工序列

[0398] <220>

[0399] <223> 合成

[0400] <220>

[0401] <221> misc_feature

[0402] <222> (1)..(1)

[0403] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0404] <220>

[0405] <221> misc_feature

[0406] <222> (3)..(3)

[0407] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0408] <220>

[0409] <221> misc_feature

[0410] <222> (7)..(7)

[0411] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0412] <220>

[0413] <221> misc_feature

[0414] <222> (13)..(13)

[0415] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0416] <220>

[0417] <221> misc_feature

[0418] <222> (18)..(18)

[0419] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0420] <220>

[0421] <221> misc_feature

[0422] <222> (20)..(20)

[0423] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0424] <220>

[0425] <221> misc_feature

[0426] <222> (22)..(22)

[0427] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0428] <220>

[0429] <221> misc_feature

[0430] <222> (30)..(30)

[0431] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0432] <220>

[0433] <221> misc_feature

[0434] <222> (35)..(35)

[0435] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0436] <400> 7

[0437] Xaa Val Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Pro Cys Lys

[0438] 1 5 10 15

[0439] Arg Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Xaa Cys Lys

[0440] 20 25 30

[0441] Cys Tyr Xaa

[0442] 35

[0443] <210> 8

[0444] <211> 32

[0445] <212> PRT

[0446] <213> 人工序列

[0447] <220>

[0448] <223> 合成

[0449] <220>

[0450] <221> misc_feature

[0451] <222> (1)..(1)

[0452] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0453] <220>

[0454] <221> misc_feature

[0455] <222> (5)..(5)

[0456] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0457] <220>

[0458] <221> misc_feature

[0459] <222> (11)..(11)

[0460] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0461] <220>

[0462] <221> misc_feature

[0463] <222> (13)..(13)

[0464] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0465] <220>

[0466] <221> misc_feature

[0467] <222> (16)..(16)
[0468] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0469] <220>
[0470] <221> misc_feature
[0471] <222> (18)..(18)
[0472] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0473] <220>
[0474] <221> misc_feature
[0475] <222> (27)..(27)
[0476] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0477] <220>
[0478] <221> misc_feature
[0479] <222> (32)..(32)
[0480] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0481] <400> 8
[0482] Xaa Gly Cys Val Xaa Lys Cys Arg Pro Gly Xaa Lys Xaa Cys Cys Xaa
[0483] 1 5 10 15
[0484] Pro Xaa Lys Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly Xaa Lys Lys Cys Lys Xaa
[0485] 20 25 30
[0486] <210> 9
[0487] <211> 43
[0488] <212> PRT
[0489] <213> 人工序列
[0490] <220>
[0491] <223> 合成
[0492] <220>
[0493] <221> misc_feature
[0494] <222> (3)..(3)
[0495] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0496] <220>
[0497] <221> misc_feature
[0498] <222> (5)..(7)
[0499] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0500] <220>
[0501] <221> misc_feature
[0502] <222> (11)..(11)
[0503] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0504] <220>
[0505] <221> misc_feature

[0506] <222> (17)..(18)

[0507] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0508] <220>

[0509] <221> misc_feature

[0510] <222> (23)..(24)

[0511] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0512] <220>

[0513] <221> misc_feature

[0514] <222> (26)..(26)

[0515] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0516] <220>

[0517] <221> misc_feature

[0518] <222> (28)..(28)

[0519] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0520] <220>

[0521] <221> misc_feature

[0522] <222> (36)..(36)

[0523] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0524] <220>

[0525] <221> misc_feature

[0526] <222> (41)..(43)

[0527] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0528] <400> 9

[0529] Gly Ser Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys

[0530] 1 5 10 15

[0531] Xaa Xaa Pro Cys Lys Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile

[0532] 20 25 30

[0533] Asn Lys Lys Xaa Cys Lys Cys Tyr Xaa Xaa Xaa

[0534] 35 40

[0535] <210> 10

[0536] <211> 47

[0537] <212> PRT

[0538] <213> 人工序列

[0539] <220>

[0540] <223> 合成

[0541] <220>

[0542] <221> misc_feature

[0543] <222> (3)..(5)

[0544] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0545] <220>

[0546] <221> misc_feature

[0547] <222> (9)..(12)

[0548] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0549] <220>

[0550] <221> misc_feature

[0551] <222> (18)..(18)

[0552] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0553] <220>

[0554] <221> misc_feature

[0555] <222> (20)..(20)

[0556] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0557] <220>

[0558] <221> misc_feature

[0559] <222> (23)..(23)

[0560] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0561] <220>

[0562] <221> misc_feature

[0563] <222> (25)..(25)

[0564] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0565] <220>

[0566] <221> misc_feature

[0567] <222> (34)..(37)

[0568] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0569] <220>

[0570] <221> misc_feature

[0571] <222> (42)..(47)

[0572] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0573] <400> 10

[0574] Gly Ser Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Cys Arg Pro

[0575] 1 5 10 15

[0576] Gly Xaa Lys Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Lys Arg Cys Ser Arg Arg Phe

[0577] 20 25 30

[0578] Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Lys Cys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[0579] 35 40 45

[0580] <210> 11

[0581] <211> 42

[0582] <212> PRT

[0583] <213> 人工序列

[0584] <220>

[0585] <223> 合成

[0586] <220>

[0587] <221> misc_feature

[0588] <222> (5)..(5)

[0589] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0590] <220>

[0591] <221> misc_feature

[0592] <222> (7)..(8)

[0593] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0594] <220>

[0595] <221> misc_feature

[0596] <222> (11)..(11)

[0597] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0598] <220>

[0599] <221> misc_feature

[0600] <222> (17)..(17)

[0601] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0602] <220>

[0603] <221> misc_feature

[0604] <222> (22)..(24)

[0605] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0606] <220>

[0607] <221> misc_feature

[0608] <222> (26)..(26)

[0609] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0610] <220>

[0611] <221> misc_feature

[0612] <222> (28)..(28)

[0613] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0614] <220>

[0615] <221> misc_feature

[0616] <222> (32)..(32)

[0617] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0618] <220>

[0619] <221> misc_feature

[0620] <222> (39)..(42)

[0621] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0622] <400> 11

[0623] Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys

[0624] 1 5 10 15

[0625] Xaa Asp Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa

[0626] 20 25 30

[0627] Asn Arg Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

[0628] 35 40

[0629] <210> 12

[0630] <211> 42

[0631] <212> PRT

[0632] <213> 人工序列

[0633] <220>

[0634] <223> 合成

[0635] <220>

[0636] <221> misc_feature

[0637] <222> (5)..(5)

[0638] <223> X选自P或R

[0639] <220>

[0640] <221> misc_feature

[0641] <222> (7)..(7)

[0642] <223> X选自P或N

[0643] <220>

[0644] <221> misc_feature

[0645] <222> (8)..(8)

[0646] <223> X选自V或I

[0647] <220>

[0648] <221> misc_feature

[0649] <222> (11)..(11)

[0650] <223> X选自S, T, R或K

[0651] <220>

[0652] <221> misc_feature

[0653] <222> (17)..(17)

[0654] <223> X选自Y或L

[0655] <220>

[0656] <221> misc_feature

[0657] <222> (22)..(22)

[0658] <223> X选自Q, R或K

[0659] <220>

[0660] <221> misc_feature

[0661] <222> (23)..(23)

[0662] <223> X选自A, K或R

[0663] <220>

[0664] <221> misc_feature

[0665] <222> (24)..(24)

[0666] <223> X选自T或A

[0667] <220>

[0668] <221> misc_feature

[0669] <222> (26)..(26)

[0670] <223> X选自C或M

[0671] <220>

[0672] <221> misc_feature

[0673] <222> (28)..(28)

[0674] <223> X选自F或N

[0675] <220>

[0676] <221> misc_feature

[0677] <222> (32)..(32)

[0678] <223> X选自M或I

[0679] <220>

[0680] <221> misc_feature

[0681] <222> (39)..(39)

[0682] <223> X选自Y或T

[0683] <220>

[0684] <221> misc_feature

[0685] <222> (40)..(40)

[0686] <223> X选自G或P

[0687] <220>

[0688] <221> misc_feature

[0689] <222> (41)..(41)

[0690] <223> X选自C或空

[0691] <220>

[0692] <221> misc_feature

[0693] <222> (42)..(42)

[0694] <223> X选自G或空

[0695] <400> 12

[0696] Gly Ser Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys

[0697] 1 5 10 15

[0698] Xaa Asp Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa

[0699] 20 25 30

[0700] Asn Arg Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

[0701] 35 40

[0702] <210> 13

[0703] <211> 39

[0704] <212> PRT

[0705] <213> 人工序列

[0706] <220>

[0707] <223> 合成

[0708] <220>

[0709] <221> misc_feature

[0710] <222> (1)..(4)

[0711] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0712] <220>

[0713] <221> misc_feature

[0714] <222> (6)..(6)

[0715] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0716] <220>

[0717] <221> misc_feature

[0718] <222> (8)..(8)

[0719] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0720] <220>

[0721] <221> misc_feature

[0722] <222> (15)..(15)

[0723] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0724] <220>

[0725] <221> misc_feature

[0726] <222> (19)..(20)

[0727] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0728] <220>

[0729] <221> misc_feature

[0730] <222> (24)..(26)

[0731] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0732] <220>

[0733] <221> misc_feature

[0734] <222> (29)..(30)

[0735] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0736] <220>

[0737] <221> misc_feature

[0738] <222> (32)..(32)

[0739] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0740] <400> 13

[0741] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Xaa Pro

[0742] 1 5 10 15

[0743] Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa Arg Xaa

[0744] 20 25 30

[0745] Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly

[0746] 35

[0747] <210> 14

[0748] <211> 39

[0749] <212> PRT

[0750] <213> 人工序列

[0751] <220>

[0752] <223> 合成

[0753] <220>

[0754] <221> misc_feature

[0755] <222> (1)..(1)

[0756] <223> X选自G或空

[0757] <220>

[0758] <221> misc_feature

[0759] <222> (2)..(2)

[0760] <223> X选自S或空

[0761] <220>

[0762] <221> misc_feature

[0763] <222> (3)..(3)

[0764] <223> X选自E, G或空

[0765] <220>

[0766] <221> misc_feature

[0767] <222> (4)..(4)

[0768] <223> X选自V, S,或空

[0769] <220>

[0770] <221> misc_feature

[0771] <222> (6)..(6)

[0772] <223> X选自R或S

[0773] <220>

[0774] <221> misc_feature

[0775] <222> (8)..(8)

[0776] <223> X选自S或T

[0777] <220>

[0778] <221> misc_feature

[0779] <222> (15)..(15)
[0780] <223> X选自G或D
[0781] <220>
[0782] <221> misc_feature
[0783] <222> (19)..(19)
[0784] <223> X选自Q或R
[0785] <220>
[0786] <221> misc_feature
[0787] <222> (20)..(20)
[0788] <223> X选自Q, R,或K
[0789] <220>
[0790] <221> misc_feature
[0791] <222> (24)..(24)
[0792] <223> X选自T或P
[0793] <220>
[0794] <221> misc_feature
[0795] <222> (25)..(25)
[0796] <223> X选自N或Q
[0797] <220>
[0798] <221> misc_feature
[0799] <222> (26)..(26)
[0800] <223> X选自S或A
[0801] <220>
[0802] <221> misc_feature
[0803] <222> (29)..(29)
[0804] <223> X选自M或L
[0805] <220>
[0806] <221> misc_feature
[0807] <222> (30)..(30)
[0808] <223> X选自N或Q
[0809] <220>
[0810] <221> misc_feature
[0811] <222> (32)..(32)
[0812] <223> X选自V或S
[0813] <400> 14
[0814] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Xaa Pro
[0815] 1 5 10 15
[0816] Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa Arg Xaa
[0817] 20 25 30

[0818] Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly

[0819] 35

[0820] <210> 15

[0821] <211> 40

[0822] <212> PRT

[0823] <213> 人工序列

[0824] <220>

[0825] <223> 合成

[0826] <220>

[0827] <221> misc_feature

[0828] <222> (1)..(3)

[0829] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0830] <220>

[0831] <221> misc_feature

[0832] <222> (5)..(5)

[0833] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0834] <220>

[0835] <221> misc_feature

[0836] <222> (7)..(7)

[0837] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0838] <220>

[0839] <221> misc_feature

[0840] <222> (9)..(9)

[0841] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0842] <220>

[0843] <221> misc_feature

[0844] <222> (11)..(12)

[0845] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0846] <220>

[0847] <221> misc_feature

[0848] <222> (14)..(15)

[0849] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0850] <220>

[0851] <221> misc_feature

[0852] <222> (18)..(18)

[0853] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0854] <220>

[0855] <221> misc_feature

[0856] <222> (22)..(22)

[0857] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0858] <220>

[0859] <221> misc_feature

[0860] <222> (31)..(31)

[0861] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0862] <220>

[0863] <221> misc_feature

[0864] <222> (33)..(33)

[0865] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0866] <220>

[0867] <221> misc_feature

[0868] <222> (36)..(36)

[0869] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0870] <220>

[0871] <221> misc_feature

[0872] <222> (40)..(40)

[0873] <223> Xaa可以是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[0874] <400> 15

[0875] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys

[0876] 1 5 10 15

[0877] Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Xaa Asn

[0878] 20 25 30

[0879] Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa

[0880] 35 40

[0881] <210> 16

[0882] <211> 40

[0883] <212> PRT

[0884] <213> 人工序列

[0885] <220>

[0886] <223> 合成

[0887] <220>

[0888] <221> misc_feature

[0889] <222> (1)..(1)

[0890] <223> X选自G或空

[0891] <220>

[0892] <221> misc_feature

[0893] <222> (2)..(2)

[0894] <223> X选自G, S或空

[0895] <220>

[0896] <221> misc_feature

[0897] <222> (3)..(3)

[0898] <223> X选自G, S或空

[0899] <220>

[0900] <221> misc_feature

[0901] <222> (5)..(5)

[0902] <223> X选自P或R

[0903] <220>

[0904] <221> misc_feature

[0905] <222> (7)..(7)

[0906] <223> X选自N或P

[0907] <220>

[0908] <221> misc_feature

[0909] <222> (9)..(9)

[0910] <223> X选自R, K或S

[0911] <220>

[0912] <221> misc_feature

[0913] <222> (11)..(11)

[0914] <223> X选自R或K

[0915] <220>

[0916] <221> misc_feature

[0917] <222> (12)..(12)

[0918] <223> X选自G或H

[0919] <220>

[0920] <221> misc_feature

[0921] <222> (14)..(14)

[0922] <223> X选自R或G

[0923] <220>

[0924] <221> misc_feature

[0925] <222> (15)..(15)

[0926] <223> X选自D或Q

[0927] <220>

[0928] <221> misc_feature

[0929] <222> (18)..(18)

[0930] <223> X选自D, R,或K

[0931] <220>

[0932] <221> misc_feature

[0933] <222> (22)..(22)

[0934] <223> X选自K, R,或D

[0935] <220>
[0936] <221> misc_feature
[0937] <222> (31)..(31)
[0938] <223> X选自I或M
[0939] <220>
[0940] <221> misc_feature
[0941] <222> (33)..(33)
[0942] <223> X选自S或G
[0943] <220>
[0944] <221> misc_feature
[0945] <222> (36)..(36)
[0946] <223> X选自H或D
[0947] <220>
[0948] <221> misc_feature
[0949] <222> (40)..(40)
[0950] <223> X选自K, R,或空
[0951] <400> 16
[0952] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys
[0953] 1 5 10 15
[0954] Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Xaa Asn
[0955] 20 25 30
[0956] Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa
[0957] 35 40
[0958] <210> 17
[0959] <211> 35
[0960] <212> PRT
[0961] <213> 人工序列
[0962] <220>
[0963] <223> 合成
[0964] <220>
[0965] <221> misc_feature
[0966] <222> (1)..(1)
[0967] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0968] <220>
[0969] <221> misc_feature
[0970] <222> (3)..(3)
[0971] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[0972] <220>
[0973] <221> misc_feature

[0974] <222> (7)..(7)

[0975] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0976] <220>

[0977] <221> misc_feature

[0978] <222> (13)..(13)

[0979] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0980] <220>

[0981] <221> misc_feature

[0982] <222> (18)..(18)

[0983] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0984] <220>

[0985] <221> misc_feature

[0986] <222> (20)..(20)

[0987] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0988] <220>

[0989] <221> misc_feature

[0990] <222> (22)..(22)

[0991] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0992] <220>

[0993] <221> misc_feature

[0994] <222> (30)..(30)

[0995] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[0996] <220>

[0997] <221> misc_feature

[0998] <222> (35)..(35)

[0999] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1000] <400> 17

[1001] Xaa Val Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Pro Cys Arg

[1002] 1 5 10 15

[1003] Arg Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Xaa Cys Arg

[1004] 20 25 30

[1005] Cys Tyr Xaa

[1006] 35

[1007] <210> 18

[1008] <211> 32

[1009] <212> PRT

[1010] <213> 人工序列

[1011] <220>

[1012] <223> 合成

[1013] <220>
[1014] <221> misc_feature
[1015] <222> (1)..(1)
[1016] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1017] <220>
[1018] <221> misc_feature
[1019] <222> (5)..(5)
[1020] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1021] <220>
[1022] <221> misc_feature
[1023] <222> (11)..(11)
[1024] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1025] <220>
[1026] <221> misc_feature
[1027] <222> (13)..(13)
[1028] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1029] <220>
[1030] <221> misc_feature
[1031] <222> (16)..(16)
[1032] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1033] <220>
[1034] <221> misc_feature
[1035] <222> (18)..(18)
[1036] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1037] <220>
[1038] <221> misc_feature
[1039] <222> (27)..(27)
[1040] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1041] <220>
[1042] <221> misc_feature
[1043] <222> (32)..(32)
[1044] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1045] <400> 18
[1046] Xaa Gly Cys Val Xaa Arg Cys Arg Pro Gly Xaa Arg Xaa Cys Cys Xaa
[1047] 1 5 10 15
[1048] Pro Xaa Arg Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly Xaa Arg Arg Cys Arg Xaa
[1049] 20 25 30
[1050] <210> 19
[1051] <211> 43

[1052] <212> PRT

[1053] <213> 人工序列

[1054] <220>

[1055] <223> 合成

[1056] <220>

[1057] <221> misc_feature

[1058] <222> (3)..(3)

[1059] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1060] <220>

[1061] <221> misc_feature

[1062] <222> (5)..(7)

[1063] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1064] <220>

[1065] <221> misc_feature

[1066] <222> (11)..(11)

[1067] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1068] <220>

[1069] <221> misc_feature

[1070] <222> (17)..(18)

[1071] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1072] <220>

[1073] <221> misc_feature

[1074] <222> (23)..(24)

[1075] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1076] <220>

[1077] <221> misc_feature

[1078] <222> (26)..(26)

[1079] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1080] <220>

[1081] <221> misc_feature

[1082] <222> (28)..(28)

[1083] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1084] <220>

[1085] <221> misc_feature

[1086] <222> (36)..(36)

[1087] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1088] <220>

[1089] <221> misc_feature

[1090] <222> (41)..(43)

[1091] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1092] <400> 19

[1093] Gly Ser Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys

[1094] 1 5 10 15

[1095] Xaa Xaa Pro Cys Arg Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Ile

[1096] 20 25 30

[1097] Asn Arg Arg Xaa Cys Arg Cys Tyr Xaa Xaa Xaa

[1098] 35 40

[1099] <210> 20

[1100] <211> 47

[1101] <212> PRT

[1102] <213> 人工序列

[1103] <220>

[1104] <223> 合成

[1105] <220>

[1106] <221> misc_feature

[1107] <222> (3)..(5)

[1108] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1109] <220>

[1110] <221> misc_feature

[1111] <222> (9)..(12)

[1112] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1113] <220>

[1114] <221> misc_feature

[1115] <222> (18)..(18)

[1116] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1117] <220>

[1118] <221> misc_feature

[1119] <222> (20)..(20)

[1120] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1121] <220>

[1122] <221> misc_feature

[1123] <222> (23)..(23)

[1124] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1125] <220>

[1126] <221> misc_feature

[1127] <222> (25)..(25)

[1128] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸

[1129] <220>

[1130] <221> misc_feature
[1131] <222> (34)..(37)
[1132] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1133] <220>
[1134] <221> misc_feature
[1135] <222> (42)..(47)
[1136] <223> Xaa可以是任何天然氨基酸
[1137] <400> 20
[1138] Gly Ser Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Cys Arg Pro
[1139] 1 5 10 15
[1140] Gly Xaa Arg Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Arg Arg Cys Ser Arg Arg Phe
[1141] 20 25 30
[1142] Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Cys Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1143] 35 40 45
[1144] <210> 21
[1145] <211> 34
[1146] <212> PRT
[1147] <213> 人工序列
[1148] <220>
[1149] <223> 合成
[1150] <400> 21
[1151] Gly Ser Gly Ile Val Cys Lys Val Cys Lys Ile Ile Cys Gly Met Gln
[1152] 1 5 10 15
[1153] Gly Lys Lys Val Asn Ile Cys Lys Ala Pro Ile Lys Cys Lys Cys Lys
[1154] 20 25 30
[1155] Lys Gly
[1156] <210> 22
[1157] <211> 37
[1158] <212> PRT
[1159] <213> 人工序列
[1160] <220>
[1161] <223> 合成
[1162] <400> 22
[1163] Gly Ser Ser Glu Lys Asp Cys Ile Lys His Leu Gln Arg Cys Arg Glu
[1164] 1 5 10 15
[1165] Asn Lys Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Ser Arg Arg Gly Thr Asn Pro
[1166] 20 25 30
[1167] Glu Lys Arg Cys Arg
[1168] 35

[1169] <210> 23
[1170] <211> 39
[1171] <212> PRT
[1172] <213> 人工序列
[1173] <220>
[1174] <223> 合成
[1175] <400> 23
[1176] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu
[1177] 1 5 10 15
[1178] Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly
[1179] 20 25 30
[1180] Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys
[1181] 35
[1182] <210> 24
[1183] <211> 39
[1184] <212> PRT
[1185] <213> 人工序列
[1186] <220>
[1187] <223> 合成
[1188] <400> 24
[1189] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys
[1190] 1 5 10 15
[1191] Leu Asp Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn
[1192] 20 25 30
[1193] Ser Lys Cys His Cys Thr Pro
[1194] 35
[1195] <210> 25
[1196] <211> 35
[1197] <212> PRT
[1198] <213> 人工序列
[1199] <220>
[1200] <223> 合成
[1201] <400> 25
[1202] Gly Ser Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Lys Asp Cys Lys Arg
[1203] 1 5 10 15
[1204] Arg Gly Tyr Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Asn Ala Cys Lys Cys Tyr
[1205] 20 25 30
[1206] Pro Tyr Gly
[1207] 35

[1208] <210> 26

[1209] <211> 37

[1210] <212> PRT

[1211] <213> 人工序列

[1212] <220>

[1213] <223> 合成

[1214] <400> 26

[1215] Gly Ser Ile Ser Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys

[1216] 1 5 10 15

[1217] Arg Lys Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys

[1218] 20 25 30

[1219] Cys Tyr Gly Cys Gly

[1220] 35

[1221] <210> 27

[1222] <211> 40

[1223] <212> PRT

[1224] <213> 人工序列

[1225] <220>

[1226] <223> 合成

[1227] <400> 27

[1228] Gly Ser Gln Val Gln Thr Asn Val Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala

[1229] 1 5 10 15

[1230] Ser Val Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn

[1231] 20 25 30

[1232] Gly Lys Cys Val Cys Tyr Arg Asn

[1233] 35 40

[1234] <210> 28

[1235] <211> 39

[1236] <212> PRT

[1237] <213> 人工序列

[1238] <220>

[1239] <223> 合成

[1240] <400> 28

[1241] Gly Ser Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Gly Pro

[1242] 1 5 10 15

[1243] Cys Lys Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Lys Cys Met Asn Lys Val

[1244] 20 25 30

[1245] Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly

[1246] 35

[1247] <210> 29
[1248] <211> 35
[1249] <212> PRT
[1250] <213> 人工序列
[1251] <220>
[1252] <223> 合成
[1253] <400> 29
[1254] Gly Ser Ala Cys Lys Gly Val Phe Asp Ala Cys Thr Pro Gly Lys Asn
[1255] 1 5 10 15
[1256] Glu Cys Cys Pro Asn Arg Val Cys Ser Asp Lys His Lys Trp Cys Lys
[1257] 20 25 30
[1258] Trp Lys Leu
[1259] 35
[1260] <210> 30
[1261] <211> 40
[1262] <212> PRT
[1263] <213> 人工序列
[1264] <220>
[1265] <223> 合成
[1266] <400> 30
[1267] Gly Ser Gln Ile Tyr Thr Ser Lys Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys
[1268] 1 5 10 15
[1269] Tyr Ser His Cys Glu Gly Ile Thr Gly Lys Arg Ser Gly Lys Cys Ile
[1270] 20 25 30
[1271] Asn Lys Lys Cys Tyr Cys Tyr Arg
[1272] 35 40
[1273] <210> 31
[1274] <211> 37
[1275] <212> PRT
[1276] <213> 人工序列
[1277] <220>
[1278] <223> 合成
[1279] <400> 31
[1280] Gly Ser Gly Cys Leu Glu Phe Trp Trp Lys Cys Asn Pro Asn Asp Asp
[1281] 1 5 10 15
[1282] Lys Cys Cys Arg Pro Lys Leu Lys Cys Ser Lys Leu Phe Lys Leu Cys
[1283] 20 25 30
[1284] Asn Phe Ser Phe Gly
[1285] 35

[1286] <210> 32
[1287] <211> 39
[1288] <212> PRT
[1289] <213> 人工序列
[1290] <220>
[1291] <223> 合成
[1292] <400> 32
[1293] Gly Ser Asp Cys Val Arg Phe Trp Gly Lys Cys Ser Gln Thr Ser Asp
[1294] 1 5 10 15
[1295] Cys Cys Pro His Leu Ala Cys Lys Ser Lys Trp Pro Arg Asn Ile Cys
[1296] 20 25 30
[1297] Val Trp Asp Gly Ser Val Gly
[1298] 35
[1299] <210> 33
[1300] <211> 35
[1301] <212> PRT
[1302] <213> 人工序列
[1303] <220>
[1304] <223> 合成
[1305] <400> 33
[1306] Gly Ser Gly Cys Phe Gly Tyr Lys Cys Asp Tyr Tyr Lys Gly Cys Cys
[1307] 1 5 10 15
[1308] Ser Gly Tyr Val Cys Ser Pro Thr Trp Lys Trp Cys Val Arg Pro Gly
[1309] 20 25 30
[1310] Pro Gly Arg
[1311] 35
[1312] <210> 34
[1313] <211> 62
[1314] <212> PRT
[1315] <213> 人工序列
[1316] <220>
[1317] <223> 合成
[1318] <400> 34
[1319] Gly Ser Met Asn Ala Lys Phe Ile Leu Leu Leu Val Leu Thr Thr Met
[1320] 1 5 10 15
[1321] Met Leu Leu Pro Asp Thr Lys Gly Ala Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly
[1322] 20 25 30
[1323] Ser Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn
[1324] 35 40 45

[1325] Ser Lys Cys Met Asn Lys Val Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly
[1326] 50 55 60
[1327] <210> 35
[1328] <211> 63
[1329] <212> PRT
[1330] <213> 人工序列
[1331] <220>
[1332] <223> 合成
[1333] <400> 35
[1334] Gly Ser Met Asn Ala Lys Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr
[1335] 1 5 10 15
[1336] Met Thr Leu Met Phe Asp Thr Ala Gln Ala Val Asp Ile Met Cys Ser
[1337] 20 25 30
[1338] Gly Pro Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys Lys Glu Thr Gly Cys Pro
[1339] 35 40 45
[1340] Asn Ala Lys Cys Met Asn Arg Arg Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Val
[1341] 50 55 60
[1342] <210> 36
[1343] <211> 64
[1344] <212> PRT
[1345] <213> 人工序列
[1346] <220>
[1347] <223> 合成
[1348] <400> 36
[1349] Gly Ser Met Asn Ala Lys Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr
[1350] 1 5 10 15
[1351] Met Met Leu Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ala Gly Asp Ile Lys Cys Ser
[1352] 20 25 30
[1353] Gly Thr Arg Gln Cys Trp Gly Pro Cys Lys Lys Gln Thr Thr Cys Thr
[1354] 35 40 45
[1355] Asn Ser Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Val Gly
[1356] 50 55 60
[1357] <210> 37
[1358] <211> 63
[1359] <212> PRT
[1360] <213> 人工序列
[1361] <220>
[1362] <223> 合成
[1363] <400> 37

[1364] Gly Ser Met Asn Thr Lys Phe Ile Phe Leu Leu Leu Val Val Thr Asn
[1365] 1 5 10 15
[1366] Thr Met Met Leu Phe Asp Thr Lys Pro Val Glu Gly Ile Ser Cys Thr
[1367] 20 25 30
[1368] Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys Arg Lys Thr Gly Cys Pro
[1369] 35 40 45
[1370] Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly
[1371] 50 55 60
[1372] <210> 38
[1373] <211> 40
[1374] <212> PRT
[1375] <213> 人工序列
[1376] <220>
[1377] <223> 合成
[1378] <400> 38
[1379] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys
[1380] 1 5 10 15
[1381] Leu Glu Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn
[1382] 20 25 30
[1383] Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys
[1384] 35 40
[1385] <210> 39
[1386] <211> 40
[1387] <212> PRT
[1388] <213> 人工序列
[1389] <220>
[1390] <223> 合成
[1391] <400> 39
[1392] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys
[1393] 1 5 10 15
[1394] Leu Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn
[1395] 20 25 30
[1396] Gly Lys Cys His Cys Thr Pro Lys
[1397] 35 40
[1398] <210> 40
[1399] <211> 40
[1400] <212> PRT
[1401] <213> 人工序列
[1402] <220>

[1403] <223> 合成

[1404] <400> 40

[1405] Gly Ser Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys

[1406] 1 5 10 15

[1407] Leu Glu Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn

[1408] 20 25 30

[1409] Gly Lys Cys His Cys Thr Pro Lys

[1410] 35 40

[1411] <210> 41

[1412] <211> 40

[1413] <212> PRT

[1414] <213> 人工序列

[1415] <220>

[1416] <223> 合成

[1417] <400> 41

[1418] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys

[1419] 1 5 10 15

[1420] Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn

[1421] 20 25 30

[1422] Gly Lys Cys His Cys Thr Pro Gln

[1423] 35 40

[1424] <210> 42

[1425] <211> 40

[1426] <212> PRT

[1427] <213> 人工序列

[1428] <220>

[1429] <223> 合成

[1430] <400> 42

[1431] Gly Ser Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser His Gln Cys

[1432] 1 5 10 15

[1433] Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn

[1434] 20 25 30

[1435] Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys

[1436] 35 40

[1437] <210> 43

[1438] <211> 40

[1439] <212> PRT

[1440] <213> 人工序列

[1441] <220>

[1442] <223> 合成

[1443] <400> 43

[1444] Gly Ser Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys

[1445] 1 5 10 15

[1446] Leu Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn

[1447] 20 25 30

[1448] Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys

[1449] 35 40

[1450] <210> 44

[1451] <211> 40

[1452] <212> PRT

[1453] <213> 人工序列

[1454] <220>

[1455] <223> 合成

[1456] <400> 44

[1457] Gly Ser Gly Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys

[1458] 1 5 10 15

[1459] Ile Gln Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn

[1460] 20 25 30

[1461] Gly Lys Cys His Cys Thr Pro Lys

[1462] 35 40

[1463] <210> 45

[1464] <211> 40

[1465] <212> PRT

[1466] <213> 人工序列

[1467] <220>

[1468] <223> 合成

[1469] <400> 45

[1470] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys

[1471] 1 5 10 15

[1472] Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn

[1473] 20 25 30

[1474] Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys

[1475] 35 40

[1476] <210> 46

[1477] <211> 40

[1478] <212> PRT

[1479] <213> 人工序列

[1480] <220>

[1481] <223> 合成

[1482] <400> 46

[1483] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys

[1484] 1 5 10 15

[1485] Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn

[1486] 20 25 30

[1487] Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys

[1488] 35 40

[1489] <210> 47

[1490] <211> 39

[1491] <212> PRT

[1492] <213> 人工序列

[1493] <220>

[1494] <223> 合成

[1495] <400> 47

[1496] Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu

[1497] 1 5 10 15

[1498] Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly

[1499] 20 25 30

[1500] Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys

[1501] 35

[1502] <210> 48

[1503] <211> 39

[1504] <212> PRT

[1505] <213> 人工序列

[1506] <220>

[1507] <223> 合成

[1508] <400> 48

[1509] Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu

[1510] 1 5 10 15

[1511] Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly

[1512] 20 25 30

[1513] Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys

[1514] 35

[1515] <210> 49

[1516] <211> 39

[1517] <212> PRT

[1518] <213> 人工序列

[1519] <220>

[1520] <223> 合成

[1521] <400> 49

[1522] Gly Ser Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Ile

[1523] 1 5 10 15

[1524] Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg

[1525] 20 25 30

[1526] Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys

[1527] 35

[1528] <210> 50

[1529] <211> 38

[1530] <212> PRT

[1531] <213> 人工序列

[1532] <220>

[1533] <223> 合成

[1534] <400> 50

[1535] Gly Ser Arg Lys Gly Cys Phe Lys Glu Gly His Ser Cys Pro Lys Thr

[1536] 1 5 10 15

[1537] Ala Pro Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Lys Gly Pro Ser Pro Asn Thr

[1538] 20 25 30

[1539] Lys Lys Cys Thr Arg Pro

[1540] 35

[1541] <210> 51

[1542] <211> 34

[1543] <212> PRT

[1544] <213> 人工序列

[1545] <220>

[1546] <223> 合成

[1547] <400> 51

[1548] Gly Ser Ser Phe Cys Ile Pro Phe Lys Pro Cys Lys Ser Asp Glu Asn

[1549] 1 5 10 15

[1550] Cys Cys Lys Lys Phe Lys Cys Lys Thr Thr Gly Ile Val Lys Leu Cys

[1551] 20 25 30

[1552] Arg Trp

[1553] <210> 52

[1554] <211> 38

[1555] <212> PRT

[1556] <213> 人工序列

[1557] <220>

[1558] <223> 合成

[1559] <400> 52

[1560] Gly Ser Leu Lys Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu

[1561] 1 5 10 15

[1562] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile

[1563] 20 25 30

[1564] Trp Ala Ser Lys Cys Leu

[1565] 35

[1566] <210> 53

[1567] <211> 36

[1568] <212> PRT

[1569] <213> 人工序列

[1570] <220>

[1571] <223> 合成

[1572] <400> 53

[1573] Gly Ser Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg

[1574] 1 5 10 15

[1575] Lys Cys Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Lys Ile Cys Ser

[1576] 20 25 30

[1577] Cys Lys Pro Lys

[1578] 35

[1579] <210> 54

[1580] <211> 31

[1581] <212> PRT

[1582] <213> 人工序列

[1583] <220>

[1584] <223> 合成

[1585] <400> 54

[1586] Gly Ser Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Pro Gly

[1587] 1 5 10 15

[1588] Gly Cys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr

[1589] 20 25 30

[1590] <210> 55

[1591] <211> 31

[1592] <212> PRT

[1593] <213> 人工序列

[1594] <220>

[1595] <223> 合成

[1596] <400> 55

[1597] Gly Ser Gly Cys Met Lys Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Lys

[1598] 1 5 10 15
[1599] Val Ser Gln Asp Tyr Cys Leu Lys His Cys Lys Cys Ile Pro Arg
[1600] 20 25 30
[1601] <210> 56
[1602] <211> 36
[1603] <212> PRT
[1604] <213> 人工序列
[1605] <220>
[1606] <223> 合成
[1607] <400> 56
[1608] Gly Ser Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Lys Cys Asn Pro Ser Asn Asp
[1609] 1 5 10 15
[1610] Lys Cys Cys Lys Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Lys His Lys Trp
[1611] 20 25 30
[1612] Cys Lys Tyr Gly
[1613] 35
[1614] <210> 57
[1615] <211> 39
[1616] <212> PRT
[1617] <213> 人工序列
[1618] <220>
[1619] <223> 合成
[1620] <400> 57
[1621] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[1622] 1 5 10 15
[1623] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile
[1624] 20 25 30
[1625] Arg Asp Ser Arg Cys Leu Gly
[1626] 35
[1627] <210> 58
[1628] <211> 38
[1629] <212> PRT
[1630] <213> 人工序列
[1631] <220>
[1632] <223> 合成
[1633] <400> 58
[1634] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser
[1635] 1 5 10 15
[1636] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile

[1637] 20 25 30
[1638] Trp Ala Ser Lys Cys Leu
[1639] 35
[1640] <210> 59
[1641] <211> 35
[1642] <212> PRT
[1643] <213> 人工序列
[1644] <220>
[1645] <223> 合成
[1646] <400> 59
[1647] Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile
[1648] 1 5 10 15
[1649] Lys Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys
[1650] 20 25 30
[1651] Phe Cys Lys
[1652] 35
[1653] <210> 60
[1654] <211> 42
[1655] <212> PRT
[1656] <213> 人工序列
[1657] <220>
[1658] <223> 合成
[1659] <400> 60
[1660] Gly Ser Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asn His Pro
[1661] 1 5 10 15
[1662] Arg Thr Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Lys Arg Ala Cys Ile Cys
[1663] 20 25 30
[1664] Ser Gly Ser Asn Cys Lys Cys Lys Lys Ser
[1665] 35 40
[1666] <210> 61
[1667] <211> 39
[1668] <212> PRT
[1669] <213> 人工序列
[1670] <220>
[1671] <223> 合成
[1672] <400> 61
[1673] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[1674] 1 5 10 15
[1675] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile

[1676] 20 25 30

[1677] Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly

[1678] 35

[1679] <210> 62

[1680] <211> 39

[1681] <212> PRT

[1682] <213> 人工序列

[1683] <220>

[1684] <223> 合成

[1685] <400> 62

[1686] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu

[1687] 1 5 10 15

[1688] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile

[1689] 20 25 30

[1690] Tyr Asp Ser Arg Cys Leu Gly

[1691] 35

[1692] <210> 63

[1693] <211> 39

[1694] <212> PRT

[1695] <213> 人工序列

[1696] <220>

[1697] <223> 合成

[1698] <400> 63

[1699] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu

[1700] 1 5 10 15

[1701] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile

[1702] 20 25 30

[1703] Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly

[1704] 35

[1705] <210> 64

[1706] <211> 39

[1707] <212> PRT

[1708] <213> 人工序列

[1709] <220>

[1710] <223> 合成

[1711] <400> 64

[1712] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu

[1713] 1 5 10 15

[1714] Thr Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile

[1715] 20 25 30

[1716] Trp Asp Ser Ile Cys Leu Gly

[1717] 35

[1718] <210> 65

[1719] <211> 36

[1720] <212> PRT

[1721] <213> 人工序列

[1722] <220>

[1723] <223> 合成

[1724] <400> 65

[1725] Gly Ser Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Lys Cys

[1726] 1 5 10 15

[1727] Cys Asn Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr

[1728] 20 25 30

[1729] Cys Arg Lys Lys

[1730] 35

[1731] <210> 66

[1732] <211> 32

[1733] <212> PRT

[1734] <213> 人工序列

[1735] <220>

[1736] <223> 合成

[1737] <400> 66

[1738] Gly Ser Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Lys Thr Cys Val Arg Gly

[1739] 1 5 10 15

[1740] Pro Met Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Lys Cys Thr

[1741] 20 25 30

[1742] <210> 67

[1743] <211> 33

[1744] <212> PRT

[1745] <213> 人工序列

[1746] <220>

[1747] <223> 合成

[1748] <400> 67

[1749] Gly Ser Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Lys Leu Arg Lys

[1750] 1 5 10 15

[1751] Cys Cys Ala Gly Phe Tyr Cys Lys Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg

[1752] 20 25 30

[1753] Asn

[1754] <210> 68
[1755] <211> 25
[1756] <212> PRT
[1757] <213> 人工序列
[1758] <220>
[1759] <223> 合成
[1760] <400> 68
[1761] Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Ser Gly Lys
[1762] 1 5 10 15
[1763] Cys Ile Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr
[1764] 20 25
[1765] <210> 69
[1766] <211> 25
[1767] <212> PRT
[1768] <213> 人工序列
[1769] <220>
[1770] <223> 合成
[1771] <400> 69
[1772] Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Pro Gly Lys
[1773] 1 5 10 15
[1774] Cys Ile Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr
[1775] 20 25
[1776] <210> 70
[1777] <211> 34
[1778] <212> PRT
[1779] <213> 人工序列
[1780] <220>
[1781] <223> 合成
[1782] <400> 70
[1783] Gly Ser Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Lys Cys Gly Arg Asp Lys Pro
[1784] 1 5 10 15
[1785] Pro Cys Cys Lys Lys Leu Glu Cys Ser Lys Thr Trp Arg Trp Cys Val
[1786] 20 25 30
[1787] Trp Asn
[1788] <210> 71
[1789] <211> 32
[1790] <212> PRT
[1791] <213> 人工序列
[1792] <220>

[1793] <223> 合成

[1794] <400> 71

[1795] Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Lys

[1796] 1 5 10 15

[1797] Arg Ala Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Lys Leu Trp Cys Arg Lys Ile

[1798] 20 25 30

[1799] <210> 72

[1800] <211> 36

[1801] <212> PRT

[1802] <213> 人工序列

[1803] <220>

[1804] <223> 合成

[1805] <400> 72

[1806] Gly Ser Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys

[1807] 1 5 10 15

[1808] Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

[1809] 20 25 30

[1810] Lys Cys Tyr Pro

[1811] 35

[1812] <210> 73

[1813] <211> 36

[1814] <212> PRT

[1815] <213> 人工序列

[1816] <220>

[1817] <223> 合成

[1818] <400> 73

[1819] Gly Ser Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Lys Glu Cys Leu Pro Ala Cys

[1820] 1 5 10 15

[1821] Lys Ala Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

[1822] 20 25 30

[1823] Lys Cys Tyr Pro

[1824] 35

[1825] <210> 74

[1826] <211> 36

[1827] <212> PRT

[1828] <213> 人工序列

[1829] <220>

[1830] <223> 合成

[1831] <400> 74

[1832] Gly Ser Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys
[1833] 1 5 10 15
[1834] Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[1835] 20 25 30
[1836] Lys Cys Tyr Pro
[1837] 35
[1838] <210> 75
[1839] <211> 36
[1840] <212> PRT
[1841] <213> 人工序列
[1842] <220>
[1843] <223> 合成
[1844] <400> 75
[1845] Gly Ser Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys
[1846] 1 5 10 15
[1847] Lys Gln Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[1848] 20 25 30
[1849] Lys Cys Tyr Pro
[1850] 35
[1851] <210> 76
[1852] <211> 35
[1853] <212> PRT
[1854] <213> 人工序列
[1855] <220>
[1856] <223> 合成
[1857] <400> 76
[1858] Gly Ser Arg Gly Tyr Cys Ala Glu Lys Gly Ile Lys Cys His Asn Ile
[1859] 1 5 10 15
[1860] His Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Cys Lys Gly Ser Ser Cys Val
[1861] 20 25 30
[1862] Cys Arg Lys
[1863] 35
[1864] <210> 77
[1865] <211> 33
[1866] <212> PRT
[1867] <213> 人工序列
[1868] <220>
[1869] <223> 合成
[1870] <400> 77

[1871] Gly Ser Glu Arg Gly Cys Lys Leu Thr Phe Trp Lys Cys Lys Asn Lys
[1872] 1 5 10 15
[1873] Lys Glu Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro
[1874] 20 25 30
[1875] Arg
[1876] <210> 78
[1877] <211> 41
[1878] <212> PRT
[1879] <213> 人工序列
[1880] <220>
[1881] <223> 合成
[1882] <400> 78
[1883] Gly Ser Lys Lys Lys Cys Ile Ala Lys Asp Tyr Gly Arg Cys Lys Trp
[1884] 1 5 10 15
[1885] Gly Gly Thr Pro Cys Cys Arg Gly Arg Gly Cys Ile Cys Ser Ile Met
[1886] 20 25 30
[1887] Gly Thr Asn Cys Glu Cys Lys Pro Arg
[1888] 35 40
[1889] <210> 79
[1890] <211> 31
[1891] <212> PRT
[1892] <213> 人工序列
[1893] <220>
[1894] <223> 合成
[1895] <400> 79
[1896] Gly Ser Gly Cys Lys Leu Thr Phe Trp Lys Cys Lys Asn Lys Lys Glu
[1897] 1 5 10 15
[1898] Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg
[1899] 20 25 30
[1900] <210> 80
[1901] <211> 34
[1902] <212> PRT
[1903] <213> 人工序列
[1904] <220>
[1905] <223> 合成
[1906] <400> 80
[1907] Gly Ser Ala Cys Lys Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Lys Asp
[1908] 1 5 10 15
[1909] Glu Cys Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Lys His Lys Trp Cys Lys

[1910] 20 25 30
[1911] Tyr Lys
[1912] <210> 81
[1913] <211> 38
[1914] <212> PRT
[1915] <213> 人工序列
[1916] <220>
[1917] <223> 合成
[1918] <400> 81
[1919] Gly Ser Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Lys
[1920] 1 5 10 15
[1921] Glu Cys Cys Lys Gly Leu Thr Cys Lys Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp
[1922] 20 25 30
[1923] Pro Thr Phe Cys Leu Val
[1924] 35
[1925] <210> 82
[1926] <211> 38
[1927] <212> PRT
[1928] <213> 人工序列
[1929] <220>
[1930] <223> 合成
[1931] <400> 82
[1932] Gly Ser Ala Cys Ala Gly Leu Tyr Lys Lys Cys Gly Lys Gly Val Asn
[1933] 1 5 10 15
[1934] Thr Cys Cys Glu Asn Arg Pro Cys Lys Cys Asp Leu Ala Met Gly Asn
[1935] 20 25 30
[1936] Cys Ile Cys Lys Lys Lys
[1937] 35
[1938] <210> 83
[1939] <211> 40
[1940] <212> PRT
[1941] <213> 人工序列
[1942] <220>
[1943] <223> 合成
[1944] <400> 83
[1945] Gly Ser Phe Thr Cys Ala Ile Ser Cys Asp Ile Lys Val Asn Gly Lys
[1946] 1 5 10 15
[1947] Pro Cys Lys Gly Ser Gly Glu Lys Lys Cys Ser Gly Gly Trp Ser Cys
[1948] 20 25 30

[1949] Lys Phe Asn Val Cys Val Lys Val
[1950] 35 40
[1951] <210> 84
[1952] <211> 35
[1953] <212> PRT
[1954] <213> 人工序列
[1955] <220>
[1956] <223> 合成
[1957] <400> 84
[1958] Gly Ser Gly Phe Cys Ala Gln Lys Gly Ile Lys Cys His Asp Ile His
[1959] 1 5 10 15
[1960] Cys Cys Thr Asn Leu Lys Cys Val Arg Glu Gly Ser Asn Arg Val Cys
[1961] 20 25 30
[1962] Arg Lys Ala
[1963] 35
[1964] <210> 85
[1965] <211> 44
[1966] <212> PRT
[1967] <213> 人工序列
[1968] <220>
[1969] <223> 合成
[1970] <400> 85
[1971] Gly Ser Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys
[1972] 1 5 10 15
[1973] Cys Cys Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser
[1974] 20 25 30
[1975] Cys Gln Ser Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys
[1976] 35 40
[1977] <210> 86
[1978] <211> 30
[1979] <212> PRT
[1980] <213> 人工序列
[1981] <220>
[1982] <223> 合成
[1983] <400> 86
[1984] Gly Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Lys
[1985] 1 5 10 15
[1986] Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Ile
[1987] 20 25 30

[1988] <210> 87
[1989] <211> 39
[1990] <212> PRT
[1991] <213> 人工序列
[1992] <220>
[1993] <223> 合成
[1994] <400> 87
[1995] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Lys Phe Cys Asn Ala Leu
[1996] 1 5 10 15
[1997] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Thr Ile
[1998] 20 25 30
[1999] Trp Asn Thr Lys Cys Leu Glu
[2000] 35
[2001] <210> 88
[2002] <211> 36
[2003] <212> PRT
[2004] <213> 人工序列
[2005] <220>
[2006] <223> 合成
[2007] <400> 88
[2008] Gly Ser Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys
[2009] 1 5 10 15
[2010] Lys Ala Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[2011] 20 25 30
[2012] Lys Cys Tyr Thr
[2013] 35
[2014] <210> 89
[2015] <211> 35
[2016] <212> PRT
[2017] <213> 人工序列
[2018] <220>
[2019] <223> 合成
[2020] <400> 89
[2021] Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile
[2022] 1 5 10 15
[2023] Lys Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys
[2024] 20 25 30
[2025] Phe Cys Lys
[2026] 35

[2027] <210> 90
[2028] <211> 38
[2029] <212> PRT
[2030] <213> 人工序列
[2031] <220>
[2032] <223> 合成
[2033] <400> 90
[2034] Gly Ser Gly Cys Ile Pro Lys His Lys Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro
[2035] 1 5 10 15
[2036] Lys Cys Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu
[2037] 20 25 30
[2038] Cys Lys Cys Arg Pro Gly
[2039] 35
[2040] <210> 91
[2041] <211> 35
[2042] <212> PRT
[2043] <213> 人工序列
[2044] <220>
[2045] <223> 合成
[2046] <400> 91
[2047] Gly Ser Asn Tyr Cys Val Ala Lys Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln
[2048] 1 5 10 15
[2049] Cys Cys Ser Gly Lys Pro Cys Ala Cys Val Gly Lys Val Cys Lys Cys
[2050] 20 25 30
[2051] Pro Arg Asp
[2052] 35
[2053] <210> 92
[2054] <211> 39
[2055] <212> PRT
[2056] <213> 人工序列
[2057] <220>
[2058] <223> 合成
[2059] <400> 92
[2060] Gly Ser Glu Arg Gly Cys Ser Gly Ala Tyr Lys Arg Cys Ser Ser Ser
[2061] 1 5 10 15
[2062] Gln Arg Cys Cys Glu Gly Arg Pro Cys Val Cys Ser Ala Ile Asn Ser
[2063] 20 25 30
[2064] Asn Cys Lys Cys Arg Lys Thr
[2065] 35

[2066] <210> 93
[2067] <211> 38
[2068] <212> PRT
[2069] <213> 人工序列
[2070] <220>
[2071] <223> 合成
[2072] <400> 93
[2073] Gly Ser Arg Tyr Cys Pro Arg Asn Pro Glu Ala Cys Tyr Asn Tyr Cys
[2074] 1 5 10 15
[2075] Leu Arg Thr Gly Arg Pro Gly Gly Tyr Cys Gly Gly Arg Ser Arg Ile
[2076] 20 25 30
[2077] Thr Cys Phe Cys Phe Arg
[2078] 35
[2079] <210> 94
[2080] <211> 35
[2081] <212> PRT
[2082] <213> 人工序列
[2083] <220>
[2084] <223> 合成
[2085] <400> 94
[2086] Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Gly Ile
[2087] 1 5 10 15
[2088] Lys Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys
[2089] 20 25 30
[2090] Phe Cys Lys
[2091] 35
[2092] <210> 95
[2093] <211> 38
[2094] <212> PRT
[2095] <213> 人工序列
[2096] <220>
[2097] <223> 合成
[2098] <400> 95
[2099] Gly Ser Arg Arg Gly Cys Phe Lys Glu Gly Lys Trp Cys Pro Lys Ser
[2100] 1 5 10 15
[2101] Ala Pro Cys Cys Ala Pro Leu Lys Cys Lys Gly Pro Ser Ile Lys Gln
[2102] 20 25 30
[2103] Gln Lys Cys Val Arg Glu
[2104] 35

[2105] <210> 96
[2106] <211> 33
[2107] <212> PRT
[2108] <213> 人工序列
[2109] <220>
[2110] <223> 合成
[2111] <400> 96
[2112] Gly Ser Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Ala Gly
[2113] 1 5 10 15
[2114] Gly Cys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr Gly
[2115] 20 25 30
[2116] Arg
[2117] <210> 97
[2118] <211> 31
[2119] <212> PRT
[2120] <213> 人工序列
[2121] <220>
[2122] <223> 合成
[2123] <400> 97
[2124] Gly Ser Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Lys Pro Cys Arg Pro Leu
[2125] 1 5 10 15
[2126] Met Arg Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Lys Cys Ala
[2127] 20 25 30
[2128] <210> 98
[2129] <211> 38
[2130] <212> PRT
[2131] <213> 人工序列
[2132] <220>
[2133] <223> 合成
[2134] <400> 98
[2135] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser
[2136] 1 5 10 15
[2137] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile
[2138] 20 25 30
[2139] Trp Ala Asn Lys Cys Leu
[2140] 35
[2141] <210> 99
[2142] <211> 44
[2143] <212> PRT

[2144] <213> 人工序列
[2145] <220>
[2146] <223> 合成
[2147] <400> 99
[2148] Gly Ser Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys
[2149] 1 5 10 15
[2150] Cys Cys Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser
[2151] 20 25 30
[2152] Cys Gln Thr Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys
[2153] 35 40
[2154] <210> 100
[2155] <211> 12
[2156] <212> PRT
[2157] <213> 人工序列
[2158] <220>
[2159] <223> 合成
[2160] <400> 100
[2161] Gly Ser Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Cys Lys Cys
[2162] 1 5 10
[2163] <210> 101
[2164] <211> 6
[2165] <212> PRT
[2166] <213> 人工序列
[2167] <220>
[2168] <223> 合成
[2169] <400> 101
[2170] Gly Ser Lys Cys Ile Asn
[2171] 1 5
[2172] <210> 102
[2173] <211> 6
[2174] <212> PRT
[2175] <213> 人工序列
[2176] <220>
[2177] <223> 合成
[2178] <400> 102
[2179] Gly Ser Lys Lys Cys Lys
[2180] 1 5
[2181] <210> 103
[2182] <211> 6

[2183] <212> PRT
[2184] <213> 人工序列
[2185] <220>
[2186] <223> 合成
[2187] <400> 103
[2188] Gly Ser Pro Cys Lys Arg
[2189] 1 5
[2190] <210> 104
[2191] <211> 8
[2192] <212> PRT
[2193] <213> 人工序列
[2194] <220>
[2195] <223> 合成
[2196] <400> 104
[2197] Gly Ser Lys Arg Cys Ser Arg Arg
[2198] 1 5
[2199] <210> 105
[2200] <211> 5
[2201] <212> PRT
[2202] <213> 人工序列
[2203] <220>
[2204] <223> 合成
[2205] <400> 105
[2206] Gly Ser Lys Gln Cys
[2207] 1 5
[2208] <210> 106
[2209] <211> 39
[2210] <212> PRT
[2211] <213> 人工序列
[2212] <220>
[2213] <223> 合成
[2214] <400> 106
[2215] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu
[2216] 1 5 10 15
[2217] Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Thr Gly Lys Cys Met Asn Gly
[2218] 20 25 30
[2219] Lys Cys Asp Cys Thr Pro Lys
[2220] 35
[2221] <210> 107

[2222] <211> 22
[2223] <212> PRT
[2224] <213> 人工序列
[2225] <220>
[2226] <223> 合成
[2227] <400> 107
[2228] Gly Ser Val Lys Cys Thr Thr Ser Lys Asp Cys Trp Pro Pro Cys Lys
[2229] 1 5 10 15
[2230] Lys Val Thr Gly Arg Ala
[2231] 20
[2232] <210> 108
[2233] <211> 34
[2234] <212> PRT
[2235] <213> 人工序列
[2236] <220>
[2237] <223> 合成
[2238] <400> 108
[2239] Gly Ser Gly Ile Val Cys Arg Val Cys Arg Ile Ile Cys Gly Met Gln
[2240] 1 5 10 15
[2241] Gly Arg Arg Val Asn Ile Cys Arg Ala Pro Ile Arg Cys Arg Cys Arg
[2242] 20 25 30
[2243] Arg Gly
[2244] <210> 109
[2245] <211> 37
[2246] <212> PRT
[2247] <213> 人工序列
[2248] <220>
[2249] <223> 合成
[2250] <400> 109
[2251] Gly Ser Ser Glu Arg Asp Cys Ile Arg His Leu Gln Arg Cys Arg Glu
[2252] 1 5 10 15
[2253] Asn Arg Asp Cys Cys Ser Arg Arg Cys Ser Arg Arg Gly Thr Asn Pro
[2254] 20 25 30
[2255] Glu Arg Arg Cys Arg
[2256] 35
[2257] <210> 110
[2258] <211> 39
[2259] <212> PRT
[2260] <213> 人工序列

[2261] <220>
[2262] <223> 合成
[2263] <400> 110
[2264] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu
[2265] 1 5 10 15
[2266] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly
[2267] 20 25 30
[2268] Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg
[2269] 35
[2270] <210> 111
[2271] <211> 39
[2272] <212> PRT
[2273] <213> 人工序列
[2274] <220>
[2275] <223> 合成
[2276] <400> 111
[2277] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys
[2278] 1 5 10 15
[2279] Leu Asp Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn
[2280] 20 25 30
[2281] Ser Arg Cys His Cys Thr Pro
[2282] 35
[2283] <210> 112
[2284] <211> 35
[2285] <212> PRT
[2286] <213> 人工序列
[2287] <220>
[2288] <223> 合成
[2289] <400> 112
[2290] Gly Ser Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Arg Asp Cys Arg Arg
[2291] 1 5 10 15
[2292] Arg Gly Tyr Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Asn Ala Cys Arg Cys Tyr
[2293] 20 25 30
[2294] Pro Tyr Gly
[2295] 35
[2296] <210> 113
[2297] <211> 37
[2298] <212> PRT
[2299] <213> 人工序列

[2300] <220>
[2301] <223> 合成
[2302] <400> 113
[2303] Gly Ser Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg
[2304] 1 5 10 15
[2305] Arg Arg Thr Gly Cys Pro Asn Ala Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg
[2306] 20 25 30
[2307] Cys Tyr Gly Cys Gly
[2308] 35
[2309] <210> 114
[2310] <211> 40
[2311] <212> PRT
[2312] <213> 人工序列
[2313] <220>
[2314] <223> 合成
[2315] <400> 114
[2316] Gly Ser Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala
[2317] 1 5 10 15
[2318] Ser Val Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Arg Cys Ile Asn
[2319] 20 25 30
[2320] Gly Arg Cys Val Cys Tyr Arg Asn
[2321] 35 40
[2322] <210> 115
[2323] <211> 39
[2324] <212> PRT
[2325] <213> 人工序列
[2326] <220>
[2327] <223> 合成
[2328] <400> 115
[2329] Gly Ser Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Gly Pro
[2330] 1 5 10 15
[2331] Cys Arg Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Arg Cys Met Asn Arg Val
[2332] 20 25 30
[2333] Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
[2334] 35
[2335] <210> 116
[2336] <211> 35
[2337] <212> PRT
[2338] <213> 人工序列

[2339] <220>
[2340] <223> 合成
[2341] <400> 116
[2342] Gly Ser Ala Cys Arg Gly Val Phe Asp Ala Cys Thr Pro Gly Arg Asn
[2343] 1 5 10 15
[2344] Glu Cys Cys Pro Asn Arg Val Cys Ser Asp Arg His Arg Trp Cys Arg
[2345] 20 25 30
[2346] Trp Arg Leu
[2347] 35
[2348] <210> 117
[2349] <211> 40
[2350] <212> PRT
[2351] <213> 人工序列
[2352] <220>
[2353] <223> 合成
[2354] <400> 117
[2355] Gly Ser Gln Ile Tyr Thr Ser Arg Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys
[2356] 1 5 10 15
[2357] Tyr Ser His Cys Glu Gly Ile Thr Gly Arg Arg Ser Gly Arg Cys Ile
[2358] 20 25 30
[2359] Asn Arg Arg Cys Tyr Cys Tyr Arg
[2360] 35 40
[2361] <210> 118
[2362] <211> 37
[2363] <212> PRT
[2364] <213> 人工序列
[2365] <220>
[2366] <223> 合成
[2367] <400> 118
[2368] Gly Ser Gly Cys Leu Glu Phe Trp Trp Arg Cys Asn Pro Asn Asp Asp
[2369] 1 5 10 15
[2370] Arg Cys Cys Arg Pro Arg Leu Arg Cys Ser Arg Leu Phe Arg Leu Cys
[2371] 20 25 30
[2372] Asn Phe Ser Phe Gly
[2373] 35
[2374] <210> 119
[2375] <211> 39
[2376] <212> PRT
[2377] <213> 人工序列

[2378] <220>
[2379] <223> 合成
[2380] <400> 119
[2381] Gly Ser Asp Cys Val Arg Phe Trp Gly Arg Cys Ser Gln Thr Ser Asp
[2382] 1 5 10 15
[2383] Cys Cys Pro His Leu Ala Cys Arg Ser Arg Trp Pro Arg Asn Ile Cys
[2384] 20 25 30
[2385] Val Trp Asp Gly Ser Val Gly
[2386] 35
[2387] <210> 120
[2388] <211> 35
[2389] <212> PRT
[2390] <213> 人工序列
[2391] <220>
[2392] <223> 合成
[2393] <400> 120
[2394] Gly Ser Gly Cys Phe Gly Tyr Arg Cys Asp Tyr Tyr Arg Gly Cys Cys
[2395] 1 5 10 15
[2396] Ser Gly Tyr Val Cys Ser Pro Thr Trp Arg Trp Cys Val Arg Pro Gly
[2397] 20 25 30
[2398] Pro Gly Arg
[2399] 35
[2400] <210> 121
[2401] <211> 62
[2402] <212> PRT
[2403] <213> 人工序列
[2404] <220>
[2405] <223> 合成
[2406] <400> 121
[2407] Gly Ser Met Asn Ala Arg Phe Ile Leu Leu Leu Val Leu Thr Thr Met
[2408] 1 5 10 15
[2409] Met Leu Leu Pro Asp Thr Arg Gly Ala Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly
[2410] 20 25 30
[2411] Ser Arg Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn
[2412] 35 40 45
[2413] Ser Arg Cys Met Asn Arg Val Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
[2414] 50 55 60
[2415] <210> 122
[2416] <211> 63

[2417] <212> PRT
[2418] <213> 人工序列
[2419] <220>
[2420] <223> 合成
[2421] <400> 122
[2422] Gly Ser Met Asn Ala Arg Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr
[2423] 1 5 10 15
[2424] Met Thr Leu Met Phe Asp Thr Ala Gln Ala Val Asp Ile Met Cys Ser
[2425] 20 25 30
[2426] Gly Pro Arg Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg Arg Glu Thr Gly Cys Pro
[2427] 35 40 45
[2428] Asn Ala Arg Cys Met Asn Arg Arg Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Val
[2429] 50 55 60
[2430] <210> 123
[2431] <211> 64
[2432] <212> PRT
[2433] <213> 人工序列
[2434] <220>
[2435] <223> 合成
[2436] <400> 123
[2437] Gly Ser Met Asn Ala Arg Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr
[2438] 1 5 10 15
[2439] Met Met Leu Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ala Gly Asp Ile Arg Cys Ser
[2440] 20 25 30
[2441] Gly Thr Arg Gln Cys Trp Gly Pro Cys Arg Arg Gln Thr Thr Cys Thr
[2442] 35 40 45
[2443] Asn Ser Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Val Gly
[2444] 50 55 60
[2445] <210> 124
[2446] <211> 63
[2447] <212> PRT
[2448] <213> 人工序列
[2449] <220>
[2450] <223> 合成
[2451] <400> 124
[2452] Gly Ser Met Asn Thr Arg Phe Ile Phe Leu Leu Leu Val Val Thr Asn
[2453] 1 5 10 15
[2454] Thr Met Met Leu Phe Asp Thr Arg Pro Val Glu Gly Ile Ser Cys Thr
[2455] 20 25 30

[2456] Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg Arg Arg Thr Gly Cys Pro
[2457] 35 40 45
[2458] Asn Ala Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
[2459] 50 55 60
[2460] <210> 125
[2461] <211> 40
[2462] <212> PRT
[2463] <213> 人工序列
[2464] <220>
[2465] <223> 合成
[2466] <400> 125
[2467] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys
[2468] 1 5 10 15
[2469] Leu Glu Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn
[2470] 20 25 30
[2471] Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2472] 35 40
[2473] <210> 126
[2474] <211> 40
[2475] <212> PRT
[2476] <213> 人工序列
[2477] <220>
[2478] <223> 合成
[2479] <400> 126
[2480] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys
[2481] 1 5 10 15
[2482] Leu Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn
[2483] 20 25 30
[2484] Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2485] 35 40
[2486] <210> 127
[2487] <211> 40
[2488] <212> PRT
[2489] <213> 人工序列
[2490] <220>
[2491] <223> 合成
[2492] <400> 127
[2493] Gly Ser Gly Val Ile Ile Asn Val Arg Cys Arg Ile Ser Arg Gln Cys
[2494] 1 5 10 15

[2495] Leu Glu Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn
[2496] 20 25 30
[2497] Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2498] 35 40
[2499] <210> 128
[2500] <211> 40
[2501] <212> PRT
[2502] <213> 人工序列
[2503] <220>
[2504] <223> 合成
[2505] <400> 128
[2506] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys
[2507] 1 5 10 15
[2508] Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn
[2509] 20 25 30
[2510] Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Gln
[2511] 35 40
[2512] <210> 129
[2513] <211> 40
[2514] <212> PRT
[2515] <213> 人工序列
[2516] <220>
[2517] <223> 合成
[2518] <400> 129
[2519] Gly Ser Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser His Gln Cys
[2520] 1 5 10 15
[2521] Ile Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn
[2522] 20 25 30
[2523] Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2524] 35 40
[2525] <210> 130
[2526] <211> 40
[2527] <212> PRT
[2528] <213> 人工序列
[2529] <220>
[2530] <223> 合成
[2531] <400> 130
[2532] Gly Ser Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys
[2533] 1 5 10 15

[2534] Leu Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn
[2535] 20 25 30
[2536] Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2537] 35 40
[2538] <210> 131
[2539] <211> 40
[2540] <212> PRT
[2541] <213> 人工序列
[2542] <220>
[2543] <223> 合成
[2544] <400> 131
[2545] Gly Ser Gly Val Pro Thr Asp Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys
[2546] 1 5 10 15
[2547] Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn
[2548] 20 25 30
[2549] Gly Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2550] 35 40
[2551] <210> 132
[2552] <211> 40
[2553] <212> PRT
[2554] <213> 人工序列
[2555] <220>
[2556] <223> 合成
[2557] <400> 132
[2558] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys
[2559] 1 5 10 15
[2560] Ile Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn
[2561] 20 25 30
[2562] Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2563] 35 40
[2564] <210> 133
[2565] <211> 40
[2566] <212> PRT
[2567] <213> 人工序列
[2568] <220>
[2569] <223> 合成
[2570] <400> 133
[2571] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys
[2572] 1 5 10 15

[2573] Ile Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn
[2574] 20 25 30
[2575] Arg Arg Cys His Cys Thr Pro Arg
[2576] 35 40
[2577] <210> 134
[2578] <211> 39
[2579] <212> PRT
[2580] <213> 人工序列
[2581] <220>
[2582] <223> 合成
[2583] <400> 134
[2584] Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu
[2585] 1 5 10 15
[2586] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly
[2587] 20 25 30
[2588] Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg
[2589] 35
[2590] <210> 135
[2591] <211> 39
[2592] <212> PRT
[2593] <213> 人工序列
[2594] <220>
[2595] <223> 合成
[2596] <400> 135
[2597] Gly Ser Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu
[2598] 1 5 10 15
[2599] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly
[2600] 20 25 30
[2601] Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg
[2602] 35
[2603] <210> 136
[2604] <211> 39
[2605] <212> PRT
[2606] <213> 人工序列
[2607] <220>
[2608] <223> 合成
[2609] <400> 136
[2610] Gly Ser Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Ile
[2611] 1 5 10 15

[2612] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg
[2613] 20 25 30
[2614] Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg
[2615] 35
[2616] <210> 137
[2617] <211> 38
[2618] <212> PRT
[2619] <213> 人工序列
[2620] <220>
[2621] <223> 合成
[2622] <400> 137
[2623] Gly Ser Arg Arg Gly Cys Phe Arg Glu Gly His Ser Cys Pro Arg Thr
[2624] 1 5 10 15
[2625] Ala Pro Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Arg Gly Pro Ser Pro Asn Thr
[2626] 20 25 30
[2627] Arg Arg Cys Thr Arg Pro
[2628] 35
[2629] <210> 138
[2630] <211> 34
[2631] <212> PRT
[2632] <213> 人工序列
[2633] <220>
[2634] <223> 合成
[2635] <400> 138
[2636] Gly Ser Ser Phe Cys Ile Pro Phe Arg Pro Cys Arg Ser Asp Glu Asn
[2637] 1 5 10 15
[2638] Cys Cys Arg Arg Phe Arg Cys Arg Thr Thr Gly Ile Val Arg Leu Cys
[2639] 20 25 30
[2640] Arg Trp
[2641] <210> 139
[2642] <211> 38
[2643] <212> PRT
[2644] <213> 人工序列
[2645] <220>
[2646] <223> 合成
[2647] <400> 139
[2648] Gly Ser Leu Arg Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[2649] 1 5 10 15
[2650] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile

[2651] 20 25 30

[2652] Trp Ala Ser Arg Cys Leu

[2653] 35

[2654] <210> 140

[2655] <211> 36

[2656] <212> PRT

[2657] <213> 人工序列

[2658] <220>

[2659] <223> 合成

[2660] <400> 140

[2661] Gly Ser Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg

[2662] 1 5 10 15

[2663] Arg Cys Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Arg Ile Cys Ser

[2664] 20 25 30

[2665] Cys Arg Pro Arg

[2666] 35

[2667] <210> 141

[2668] <211> 31

[2669] <212> PRT

[2670] <213> 人工序列

[2671] <220>

[2672] <223> 合成

[2673] <400> 141

[2674] Gly Ser Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Pro Gly

[2675] 1 5 10 15

[2676] Gly Cys Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr

[2677] 20 25 30

[2678] <210> 142

[2679] <211> 31

[2680] <212> PRT

[2681] <213> 人工序列

[2682] <220>

[2683] <223> 合成

[2684] <400> 142

[2685] Gly Ser Gly Cys Met Arg Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Arg

[2686] 1 5 10 15

[2687] Val Ser Gln Asp Tyr Cys Leu Arg His Cys Arg Cys Ile Pro Arg

[2688] 20 25 30

[2689] <210> 143

[2690] <211> 36
[2691] <212> PRT
[2692] <213> 人工序列
[2693] <220>
[2694] <223> 合成
[2695] <400> 143
[2696] Gly Ser Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Arg Cys Asn Pro Ser Asn Asp
[2697] 1 5 10 15
[2698] Arg Cys Cys Arg Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Arg His Arg Trp
[2699] 20 25 30
[2700] Cys Arg Tyr Gly
[2701] 35
[2702] <210> 144
[2703] <211> 39
[2704] <212> PRT
[2705] <213> 人工序列
[2706] <220>
[2707] <223> 合成
[2708] <400> 144
[2709] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[2710] 1 5 10 15
[2711] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile
[2712] 20 25 30
[2713] Arg Asp Ser Arg Cys Leu Gly
[2714] 35
[2715] <210> 145
[2716] <211> 38
[2717] <212> PRT
[2718] <213> 人工序列
[2719] <220>
[2720] <223> 合成
[2721] <400> 145
[2722] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser
[2723] 1 5 10 15
[2724] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile
[2725] 20 25 30
[2726] Trp Ala Ser Arg Cys Leu
[2727] 35
[2728] <210> 146

[2729] <211> 35
[2730] <212> PRT
[2731] <213> 人工序列
[2732] <220>
[2733] <223> 合成
[2734] <400> 146
[2735] Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile
[2736] 1 5 10 15
[2737] Arg Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys
[2738] 20 25 30
[2739] Phe Cys Arg
[2740] 35
[2741] <210> 147
[2742] <211> 42
[2743] <212> PRT
[2744] <213> 人工序列
[2745] <220>
[2746] <223> 合成
[2747] <400> 147
[2748] Gly Ser Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Arg Ser Cys Asn His Pro
[2749] 1 5 10 15
[2750] Arg Thr Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Arg Arg Ala Cys Ile Cys
[2751] 20 25 30
[2752] Ser Gly Ser Asn Cys Arg Cys Arg Arg Ser
[2753] 35 40
[2754] <210> 148
[2755] <211> 39
[2756] <212> PRT
[2757] <213> 人工序列
[2758] <220>
[2759] <223> 合成
[2760] <400> 148
[2761] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[2762] 1 5 10 15
[2763] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile
[2764] 20 25 30
[2765] Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly
[2766] 35
[2767] <210> 149

[2768] <211> 39
[2769] <212> PRT
[2770] <213> 人工序列
[2771] <220>
[2772] <223> 合成
[2773] <400> 149
[2774] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[2775] 1 5 10 15
[2776] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile
[2777] 20 25 30
[2778] Tyr Asp Ser Arg Cys Leu Gly
[2779] 35
[2780] <210> 150
[2781] <211> 39
[2782] <212> PRT
[2783] <213> 人工序列
[2784] <220>
[2785] <223> 合成
[2786] <400> 150
[2787] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[2788] 1 5 10 15
[2789] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile
[2790] 20 25 30
[2791] Trp Asp Ser Arg Cys Leu Gly
[2792] 35
[2793] <210> 151
[2794] <211> 39
[2795] <212> PRT
[2796] <213> 人工序列
[2797] <220>
[2798] <223> 合成
[2799] <400> 151
[2800] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[2801] 1 5 10 15
[2802] Thr Gly Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile
[2803] 20 25 30
[2804] Trp Asp Ser Ile Cys Leu Gly
[2805] 35
[2806] <210> 152

[2807] <211> 36
[2808] <212> PRT
[2809] <213> 人工序列
[2810] <220>
[2811] <223> 合成
[2812] <400> 152
[2813] Gly Ser Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Arg Cys
[2814] 1 5 10 15
[2815] Cys Asn Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr
[2816] 20 25 30
[2817] Cys Arg Arg Arg
[2818] 35
[2819] <210> 153
[2820] <211> 32
[2821] <212> PRT
[2822] <213> 人工序列
[2823] <220>
[2824] <223> 合成
[2825] <400> 153
[2826] Gly Ser Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Arg Thr Cys Val Arg Gly
[2827] 1 5 10 15
[2828] Pro Met Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Arg Cys Thr
[2829] 20 25 30
[2830] <210> 154
[2831] <211> 33
[2832] <212> PRT
[2833] <213> 人工序列
[2834] <220>
[2835] <223> 合成
[2836] <400> 154
[2837] Gly Ser Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Arg Leu Arg Arg
[2838] 1 5 10 15
[2839] Cys Cys Ala Gly Phe Tyr Cys Arg Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg
[2840] 20 25 30
[2841] Asn
[2842] <210> 155
[2843] <211> 25
[2844] <212> PRT
[2845] <213> 人工序列

[2846] <220>
[2847] <223> 合成
[2848] <400> 155
[2849] Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Ser Gly Arg
[2850] 1 5 10 15
[2851] Cys Ile Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr
[2852] 20 25
[2853] <210> 156
[2854] <211> 25
[2855] <212> PRT
[2856] <213> 人工序列
[2857] <220>
[2858] <223> 合成
[2859] <400> 156
[2860] Gly Ser Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Pro Gly Arg
[2861] 1 5 10 15
[2862] Cys Ile Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr
[2863] 20 25
[2864] <210> 157
[2865] <211> 34
[2866] <212> PRT
[2867] <213> 人工序列
[2868] <220>
[2869] <223> 合成
[2870] <400> 157
[2871] Gly Ser Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Arg Cys Gly Arg Asp Arg Pro
[2872] 1 5 10 15
[2873] Pro Cys Cys Arg Arg Leu Glu Cys Ser Arg Thr Trp Arg Trp Cys Val
[2874] 20 25 30
[2875] Trp Asn
[2876] <210> 158
[2877] <211> 32
[2878] <212> PRT
[2879] <213> 人工序列
[2880] <220>
[2881] <223> 合成
[2882] <400> 158
[2883] Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Arg
[2884] 1 5 10 15

[2885] Arg Ala Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile
[2886] 20 25 30
[2887] <210> 159
[2888] <211> 36
[2889] <212> PRT
[2890] <213> 人工序列
[2891] <220>
[2892] <223> 合成
[2893] <400> 159
[2894] Gly Ser Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys
[2895] 1 5 10 15
[2896] Arg Glu Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[2897] 20 25 30
[2898] Arg Cys Tyr Pro
[2899] 35
[2900] <210> 160
[2901] <211> 36
[2902] <212> PRT
[2903] <213> 人工序列
[2904] <220>
[2905] <223> 合成
[2906] <400> 160
[2907] Gly Ser Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Glu Cys Leu Pro Ala Cys
[2908] 1 5 10 15
[2909] Arg Ala Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[2910] 20 25 30
[2911] Arg Cys Tyr Pro
[2912] 35
[2913] <210> 161
[2914] <211> 36
[2915] <212> PRT
[2916] <213> 人工序列
[2917] <220>
[2918] <223> 合成
[2919] <400> 161
[2920] Gly Ser Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys
[2921] 1 5 10 15
[2922] Arg Glu Ala Ile Gly Arg Ser Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[2923] 20 25 30

[2924] Arg Cys Tyr Pro
[2925] 35
[2926] <210> 162
[2927] <211> 36
[2928] <212> PRT
[2929] <213> 人工序列
[2930] <220>
[2931] <223> 合成
[2932] <400> 162
[2933] Gly Ser Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys
[2934] 1 5 10 15
[2935] Arg Gln Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[2936] 20 25 30
[2937] Arg Cys Tyr Pro
[2938] 35
[2939] <210> 163
[2940] <211> 35
[2941] <212> PRT
[2942] <213> 人工序列
[2943] <220>
[2944] <223> 合成
[2945] <400> 163
[2946] Gly Ser Arg Gly Tyr Cys Ala Glu Arg Gly Ile Arg Cys His Asn Ile
[2947] 1 5 10 15
[2948] His Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Cys Arg Gly Ser Ser Cys Val
[2949] 20 25 30
[2950] Cys Arg Arg
[2951] 35
[2952] <210> 164
[2953] <211> 33
[2954] <212> PRT
[2955] <213> 人工序列
[2956] <220>
[2957] <223> 合成
[2958] <400> 164
[2959] Gly Ser Glu Arg Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg
[2960] 1 5 10 15
[2961] Arg Glu Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro
[2962] 20 25 30

[2963] Arg

[2964] <210> 165

[2965] <211> 41

[2966] <212> PRT

[2967] <213> 人工序列

[2968] <220>

[2969] <223> 合成

[2970] <400> 165

[2971] Gly Ser Arg Arg Arg Cys Ile Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Cys Arg Trp

[2972] 1 5 10 15

[2973] Gly Gly Thr Pro Cys Cys Arg Gly Arg Gly Cys Ile Cys Ser Ile Met

[2974] 20 25 30

[2975] Gly Thr Asn Cys Glu Cys Arg Pro Arg

[2976] 35 40

[2977] <210> 166

[2978] <211> 31

[2979] <212> PRT

[2980] <213> 人工序列

[2981] <220>

[2982] <223> 合成

[2983] <400> 166

[2984] Gly Ser Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg Arg Glu

[2985] 1 5 10 15

[2986] Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg

[2987] 20 25 30

[2988] <210> 167

[2989] <211> 34

[2990] <212> PRT

[2991] <213> 人工序列

[2992] <220>

[2993] <223> 合成

[2994] <400> 167

[2995] Gly Ser Ala Cys Arg Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Arg Asp

[2996] 1 5 10 15

[2997] Glu Cys Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Arg His Arg Trp Cys Arg

[2998] 20 25 30

[2999] Tyr Arg

[3000] <210> 168

[3001] <211> 38

[3002] <212> PRT
[3003] <213> 人工序列
[3004] <220>
[3005] <223> 合成
[3006] <400> 168
[3007] Gly Ser Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Arg
[3008] 1 5 10 15
[3009] Glu Cys Cys Arg Gly Leu Thr Cys Arg Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp
[3010] 20 25 30
[3011] Pro Thr Phe Cys Leu Val
[3012] 35
[3013] <210> 169
[3014] <211> 38
[3015] <212> PRT
[3016] <213> 人工序列
[3017] <220>
[3018] <223> 合成
[3019] <400> 169
[3020] Gly Ser Ala Cys Ala Gly Leu Tyr Arg Arg Cys Gly Arg Gly Val Asn
[3021] 1 5 10 15
[3022] Thr Cys Cys Glu Asn Arg Pro Cys Arg Cys Asp Leu Ala Met Gly Asn
[3023] 20 25 30
[3024] Cys Ile Cys Arg Arg Arg
[3025] 35
[3026] <210> 170
[3027] <211> 40
[3028] <212> PRT
[3029] <213> 人工序列
[3030] <220>
[3031] <223> 合成
[3032] <400> 170
[3033] Gly Ser Phe Thr Cys Ala Ile Ser Cys Asp Ile Arg Val Asn Gly Arg
[3034] 1 5 10 15
[3035] Pro Cys Arg Gly Ser Gly Glu Arg Arg Cys Ser Gly Gly Trp Ser Cys
[3036] 20 25 30
[3037] Arg Phe Asn Val Cys Val Arg Val
[3038] 35 40
[3039] <210> 171
[3040] <211> 35

[3041] <212> PRT
[3042] <213> 人工序列
[3043] <220>
[3044] <223> 合成
[3045] <400> 171
[3046] Gly Ser Gly Phe Cys Ala Gln Arg Gly Ile Arg Cys His Asp Ile His
[3047] 1 5 10 15
[3048] Cys Cys Thr Asn Leu Arg Cys Val Arg Glu Gly Ser Asn Arg Val Cys
[3049] 20 25 30
[3050] Arg Arg Ala
[3051] 35
[3052] <210> 172
[3053] <211> 44
[3054] <212> PRT
[3055] <213> 人工序列
[3056] <220>
[3057] <223> 合成
[3058] <400> 172
[3059] Gly Ser Cys Ala Arg Arg Arg Asn Trp Cys Gly Arg Asn Glu Asp Cys
[3060] 1 5 10 15
[3061] Cys Cys Pro Met Arg Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser
[3062] 20 25 30
[3063] Cys Gln Ser Thr Ile Thr Gly Leu Phe Arg Arg Cys
[3064] 35 40
[3065] <210> 173
[3066] <211> 30
[3067] <212> PRT
[3068] <213> 人工序列
[3069] <220>
[3070] <223> 合成
[3071] <400> 173
[3072] Gly Ser Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Arg
[3073] 1 5 10 15
[3074] Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile
[3075] 20 25 30
[3076] <210> 174
[3077] <211> 39
[3078] <212> PRT
[3079] <213> 人工序列

[3080] <220>
[3081] <223> 合成
[3082] <400> 174
[3083] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu
[3084] 1 5 10 15
[3085] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Thr Ile
[3086] 20 25 30
[3087] Trp Asn Thr Arg Cys Leu Glu
[3088] 35
[3089] <210> 175
[3090] <211> 36
[3091] <212> PRT
[3092] <213> 人工序列
[3093] <220>
[3094] <223> 合成
[3095] <400> 175
[3096] Gly Ser Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Leu Pro Ala Cys
[3097] 1 5 10 15
[3098] Arg Ala Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[3099] 20 25 30
[3100] Arg Cys Tyr Thr
[3101] 35
[3102] <210> 176
[3103] <211> 35
[3104] <212> PRT
[3105] <213> 人工序列
[3106] <220>
[3107] <223> 合成
[3108] <400> 176
[3109] Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile
[3110] 1 5 10 15
[3111] Arg Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys
[3112] 20 25 30
[3113] Phe Cys Arg
[3114] 35
[3115] <210> 177
[3116] <211> 38
[3117] <212> PRT
[3118] <213> 人工序列

[3119] <220>
[3120] <223> 合成
[3121] <400> 177
[3122] Gly Ser Gly Cys Ile Pro Arg His Arg Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro
[3123] 1 5 10 15
[3124] Arg Cys Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu
[3125] 20 25 30
[3126] Cys Arg Cys Arg Pro Gly
[3127] 35
[3128] <210> 178
[3129] <211> 35
[3130] <212> PRT
[3131] <213> 人工序列
[3132] <220>
[3133] <223> 合成
[3134] <400> 178
[3135] Gly Ser Asn Tyr Cys Val Ala Arg Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln
[3136] 1 5 10 15
[3137] Cys Cys Ser Gly Arg Pro Cys Ala Cys Val Gly Arg Val Cys Arg Cys
[3138] 20 25 30
[3139] Pro Arg Asp
[3140] 35
[3141] <210> 179
[3142] <211> 39
[3143] <212> PRT
[3144] <213> 人工序列
[3145] <220>
[3146] <223> 合成
[3147] <400> 179
[3148] Gly Ser Glu Arg Gly Cys Ser Gly Ala Tyr Arg Arg Cys Ser Ser Ser
[3149] 1 5 10 15
[3150] Gln Arg Cys Cys Glu Gly Arg Pro Cys Val Cys Ser Ala Ile Asn Ser
[3151] 20 25 30
[3152] Asn Cys Arg Cys Arg Arg Thr
[3153] 35
[3154] <210> 180
[3155] <211> 35
[3156] <212> PRT
[3157] <213> 人工序列

[3158] <220>
[3159] <223> 合成
[3160] <400> 180
[3161] Gly Ser Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Glu Met Cys Met Gly Ile
[3162] 1 5 10 15
[3163] Arg Cys Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys
[3164] 20 25 30
[3165] Phe Cys Arg
[3166] 35
[3167] <210> 181
[3168] <211> 38
[3169] <212> PRT
[3170] <213> 人工序列
[3171] <220>
[3172] <223> 合成
[3173] <400> 181
[3174] Gly Ser Arg Arg Gly Cys Phe Arg Glu Gly Arg Trp Cys Pro Arg Ser
[3175] 1 5 10 15
[3176] Ala Pro Cys Cys Ala Pro Leu Arg Cys Arg Gly Pro Ser Ile Arg Gln
[3177] 20 25 30
[3178] Gln Arg Cys Val Arg Glu
[3179] 35
[3180] <210> 182
[3181] <211> 33
[3182] <212> PRT
[3183] <213> 人工序列
[3184] <220>
[3185] <223> 合成
[3186] <400> 182
[3187] Gly Ser Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Ala Gly
[3188] 1 5 10 15
[3189] Gly Cys Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr Gly
[3190] 20 25 30
[3191] Arg
[3192] <210> 183
[3193] <211> 31
[3194] <212> PRT
[3195] <213> 人工序列
[3196] <220>

[3197] <223> 合成

[3198] <400> 183

[3199] Gly Ser Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Arg Pro Cys Arg Pro Leu

[3200] 1 5 10 15

[3201] Met Arg Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Arg Cys Ala

[3202] 20 25 30

[3203] <210> 184

[3204] <211> 38

[3205] <212> PRT

[3206] <213> 人工序列

[3207] <220>

[3208] <223> 合成

[3209] <400> 184

[3210] Gly Ser Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser

[3211] 1 5 10 15

[3212] Ser Gly Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile

[3213] 20 25 30

[3214] Trp Ala Asn Arg Cys Leu

[3215] 35

[3216] <210> 185

[3217] <211> 44

[3218] <212> PRT

[3219] <213> 人工序列

[3220] <220>

[3221] <223> 合成

[3222] <400> 185

[3223] Gly Ser Cys Ala Arg Arg Arg Asn Trp Cys Gly Arg Asn Glu Asp Cys

[3224] 1 5 10 15

[3225] Cys Cys Pro Met Arg Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser

[3226] 20 25 30

[3227] Cys Gln Thr Thr Ile Thr Gly Leu Phe Arg Arg Cys

[3228] 35 40

[3229] <210> 186

[3230] <211> 12

[3231] <212> PRT

[3232] <213> 人工序列

[3233] <220>

[3234] <223> 合成

[3235] <400> 186

[3236] Gly Ser Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Cys Arg Cys
[3237] 1 5 10
[3238] <210> 187
[3239] <211> 6
[3240] <212> PRT
[3241] <213> 人工序列
[3242] <220>
[3243] <223> 合成
[3244] <400> 187
[3245] Gly Ser Arg Cys Ile Asn
[3246] 1 5
[3247] <210> 188
[3248] <211> 6
[3249] <212> PRT
[3250] <213> 人工序列
[3251] <220>
[3252] <223> 合成
[3253] <400> 188
[3254] Gly Ser Arg Arg Cys Arg
[3255] 1 5
[3256] <210> 189
[3257] <211> 6
[3258] <212> PRT
[3259] <213> 人工序列
[3260] <220>
[3261] <223> 合成
[3262] <400> 189
[3263] Gly Ser Pro Cys Arg Arg
[3264] 1 5
[3265] <210> 190
[3266] <211> 8
[3267] <212> PRT
[3268] <213> 人工序列
[3269] <220>
[3270] <223> 合成
[3271] <400> 190
[3272] Gly Ser Arg Arg Cys Ser Arg Arg
[3273] 1 5
[3274] <210> 191

[3275] <211> 5
[3276] <212> PRT
[3277] <213> 人工序列
[3278] <220>
[3279] <223> 合成
[3280] <400> 191
[3281] Gly Ser Arg Gln Cys
[3282] 1 5
[3283] <210> 192
[3284] <211> 39
[3285] <212> PRT
[3286] <213> 人工序列
[3287] <220>
[3288] <223> 合成
[3289] <400> 192
[3290] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu
[3291] 1 5 10 15
[3292] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Thr Gly Arg Cys Met Asn Gly
[3293] 20 25 30
[3294] Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg
[3295] 35
[3296] <210> 193
[3297] <211> 6
[3298] <212> PRT
[3299] <213> 人工序列
[3300] <220>
[3301] <223> 合成
[3302] <400> 193
[3303] Gly Ser Pro Cys Lys Lys
[3304] 1 5
[3305] <210> 194
[3306] <211> 8
[3307] <212> PRT
[3308] <213> 人工序列
[3309] <220>
[3310] <223> 合成
[3311] <400> 194
[3312] Gly Ser Lys Lys Cys Ser Lys Lys
[3313] 1 5

[3314] <210> 195
[3315] <211> 37
[3316] <212> PRT
[3317] <213> 人工序列
[3318] <220>
[3319] <223> 合成
[3320] <400> 195
[3321] Gly Ser Asn Phe Lys Val Glu Gly Ala Cys Ser Lys Pro Cys Arg Lys
[3322] 1 5 10 15
[3323] Tyr Cys Ile Asp Lys Gly Ala Arg Asn Gly Lys Cys Ile Asn Gly Arg
[3324] 20 25 30
[3325] Cys His Cys Tyr Tyr
[3326] 35
[3327] <210> 196
[3328] <211> 40
[3329] <212> PRT
[3330] <213> 人工序列
[3331] <220>
[3332] <223> 合成
[3333] <400> 196
[3334] Gly Ser Gln Lys Ile Leu Ser Asn Arg Cys Asn Asn Ser Ser Glu Cys
[3335] 1 5 10 15
[3336] Ile Pro His Cys Ile Arg Ile Phe Gly Thr Arg Ala Ala Lys Cys Ile
[3337] 20 25 30
[3338] Asn Arg Lys Cys Tyr Cys Tyr Pro
[3339] 35 40
[3340] <210> 197
[3341] <211> 44
[3342] <212> PRT
[3343] <213> 人工序列
[3344] <220>
[3345] <223> 合成
[3346] <400> 197
[3347] Gly Ser Asp Arg Asp Ser Cys Ile Asp Lys Ser Arg Cys Ser Lys Tyr
[3348] 1 5 10 15
[3349] Gly Tyr Tyr Gln Glu Cys Gln Asp Cys Cys Lys Lys Ala Gly His Asn
[3350] 20 25 30
[3351] Gly Gly Thr Cys Met Phe Phe Lys Cys Lys Cys Ala
[3352] 35 40

[3353] <210> 198
[3354] <211> 34
[3355] <212> PRT
[3356] <213> 人工序列
[3357] <220>
[3358] <223> 合成
[3359] <400> 198
[3360] Gly Ser Ala Val Cys Asn Leu Lys Arg Cys Gln Leu Ser Cys Arg Ser
[3361] 1 5 10 15
[3362] Leu Gly Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Asp Lys Cys Glu Cys Val Lys
[3363] 20 25 30
[3364] His Gly
[3365] <210> 199
[3366] <211> 39
[3367] <212> PRT
[3368] <213> 人工序列
[3369] <220>
[3370] <223> 合成
[3371] <400> 199
[3372] Gly Ser Ile Ser Ile Gly Ile Arg Cys Ser Pro Ser Ile Asp Leu Cys
[3373] 1 5 10 15
[3374] Glu Gly Gln Cys Arg Ile Arg Arg Tyr Phe Thr Gly Tyr Cys Ser Gly
[3375] 20 25 30
[3376] Asp Thr Cys His Cys Ser Gly
[3377] 35
[3378] <210> 200
[3379] <211> 35
[3380] <212> PRT
[3381] <213> 人工序列
[3382] <220>
[3383] <223> 合成
[3384] <400> 200
[3385] Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Arg Arg Cys Arg Glu Asn Asn
[3386] 1 5 10 15
[3387] Asp Cys Cys Ser Arg Arg Cys Arg Arg Arg Gly Ala Asn Pro Glu Arg
[3388] 20 25 30
[3389] Arg Cys Arg
[3390] 35
[3391] <210> 201

[3392] <211> 36
[3393] <212> PRT
[3394] <213> 人工序列
[3395] <220>
[3396] <223> 合成
[3397] <400> 201
[3398] Gly Ser Ser Cys Glu Pro Gly Arg Thr Phe Arg Asp Arg Cys Asn Thr
[3399] 1 5 10 15
[3400] Cys Lys Cys Gly Ala Asp Gly Arg Ser Ala Ala Cys Thr Leu Arg Ala
[3401] 20 25 30
[3402] Cys Pro Asn Gln
[3403] 35
[3404] <210> 202
[3405] <211> 35
[3406] <212> PRT
[3407] <213> 人工序列
[3408] <220>
[3409] <223> 合成
[3410] <400> 202
[3411] Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Ala Asp Asn
[3412] 1 5 10 15
[3413] Asp Cys Cys Gly Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ala Glu Lys
[3414] 20 25 30
[3415] Arg Cys Arg
[3416] 35
[3417] <210> 203
[3418] <211> 35
[3419] <212> PRT
[3420] <213> 人工序列
[3421] <220>
[3422] <223> 合成
[3423] <400> 203
[3424] Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn
[3425] 1 5 10 15
[3426] Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Lys
[3427] 20 25 30
[3428] Arg Cys Arg
[3429] 35
[3430] <210> 204

[3431] <211> 35
[3432] <212> PRT
[3433] <213> 人工序列
[3434] <220>
[3435] <223> 合成
[3436] <400> 204
[3437] Gly Ser Lys Asp Cys Leu Lys Lys Leu Lys Leu Cys Lys Glu Asn Lys
[3438] 1 5 10 15
[3439] Asp Cys Cys Ser Lys Ser Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ile Glu Lys
[3440] 20 25 30
[3441] Arg Cys Arg
[3442] 35
[3443] <210> 205
[3444] <211> 35
[3445] <212> PRT
[3446] <213> 人工序列
[3447] <220>
[3448] <223> 合成
[3449] <400> 205
[3450] Gly Ser Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn
[3451] 1 5 10 15
[3452] Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Ala Asn Pro Glu Lys
[3453] 20 25 30
[3454] Arg Cys Arg
[3455] 35
[3456] <210> 206
[3457] <211> 39
[3458] <212> PRT
[3459] <213> 人工序列
[3460] <220>
[3461] <223> 合成
[3462] <400> 206
[3463] Gly Ser Val Phe Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu
[3464] 1 5 10 15
[3465] Pro Lys Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn
[3466] 20 25 30
[3467] Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Pro
[3468] 35
[3469] <210> 207

[3470] <211> 39
[3471] <212> PRT
[3472] <213> 人工序列
[3473] <220>
[3474] <223> 合成
[3475] <400> 207
[3476] Gly Ser Val Phe Ile Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu
[3477] 1 5 10 15
[3478] Pro Lys Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn
[3479] 20 25 30
[3480] Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Pro
[3481] 35
[3482] <210> 208
[3483] <211> 38
[3484] <212> PRT
[3485] <213> 人工序列
[3486] <220>
[3487] <223> 合成
[3488] <400> 208
[3489] Gly Ser Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu
[3490] 1 5 10 15
[3491] Glu Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly
[3492] 20 25 30
[3493] Lys Cys His Cys Thr Pro
[3494] 35
[3495] <210> 209
[3496] <211> 38
[3497] <212> PRT
[3498] <213> 人工序列
[3499] <220>
[3500] <223> 合成
[3501] <400> 209
[3502] Gly Ser Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile
[3503] 1 5 10 15
[3504] Gln Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly
[3505] 20 25 30
[3506] Lys Cys His Cys Thr Pro
[3507] 35
[3508] <210> 210

[3509] <211> 38
[3510] <212> PRT
[3511] <213> 人工序列
[3512] <220>
[3513] <223> 合成
[3514] <400> 210
[3515] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu
[3516] 1 5 10 15
[3517] Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly
[3518] 20 25 30
[3519] Lys Cys Asp Cys Thr Pro
[3520] 35
[3521] <210> 211
[3522] <211> 38
[3523] <212> PRT
[3524] <213> 人工序列
[3525] <220>
[3526] <223> 合成
[3527] <400> 211
[3528] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu
[3529] 1 5 10 15
[3530] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly
[3531] 20 25 30
[3532] Arg Cys Asp Cys Thr Pro
[3533] 35
[3534] <210> 212
[3535] <211> 35
[3536] <212> PRT
[3537] <213> 人工序列
[3538] <220>
[3539] <223> 合成
[3540] <400> 212
[3541] Gly Ser Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val
[3542] 1 5 10 15
[3543] Cys Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys
[3544] 20 25 30
[3545] Cys Arg Cys
[3546] 35
[3547] <210> 213

[3548] <211> 34
[3549] <212> PRT
[3550] <213> 人工序列
[3551] <220>
[3552] <223> 合成
[3553] <400> 213
[3554] Gly Ser Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys
[3555] 1 5 10 15
[3556] Lys Ala Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[3557] 20 25 30
[3558] Lys Cys
[3559] <210> 214
[3560] <211> 39
[3561] <212> PRT
[3562] <213> 人工序列
[3563] <220>
[3564] <223> 合成
[3565] <400> 214
[3566] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys
[3567] 1 5 10 15
[3568] Leu Asp Pro Cys Arg Gly Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Asn
[3569] 20 25 30
[3570] Ser Arg Cys His Cys Thr Pro
[3571] 35
[3572] <210> 215
[3573] <211> 39
[3574] <212> PRT
[3575] <213> 人工序列
[3576] <220>
[3577] <223> 合成
[3578] <400> 215
[3579] Gly Ser Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu
[3580] 1 5 10 15
[3581] Arg Pro Cys Arg Asp Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Gly Gly
[3582] 20 25 30
[3583] Arg Cys Asp Cys Thr Pro Arg
[3584] 35
[3585] <210> 216
[3586] <211> 40

[3587] <212> PRT
[3588] <213> 人工序列
[3589] <220>
[3590] <223> 合成
[3591] <400> 216
[3592] Gly Ser Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Gly
[3593] 1 5 10 15
[3594] Ser Val Cys Arg Arg Glu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Asn
[3595] 20 25 30
[3596] Gly Arg Cys Gly Cys Tyr Arg Asn
[3597] 35 40
[3598] <210> 217
[3599] <211> 40
[3600] <212> PRT
[3601] <213> 人工序列
[3602] <220>
[3603] <223> 合成
[3604] <220>
[3605] <221> misc_feature
[3606] <222> (3)..(3)
[3607] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3608] <220>
[3609] <221> misc_feature
[3610] <222> (5)..(6)
[3611] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3612] <220>
[3613] <221> misc_feature
[3614] <222> (9)..(9)
[3615] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3616] <220>
[3617] <221> misc_feature
[3618] <222> (15)..(15)
[3619] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3620] <220>
[3621] <221> misc_feature
[3622] <222> (20)..(22)
[3623] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3624] <220>
[3625] <221> misc_feature

[3626] <222> (24)..(24)
[3627] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3628] <220>
[3629] <221> misc_feature
[3630] <222> (26)..(26)
[3631] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3632] <220>
[3633] <221> misc_feature
[3634] <222> (30)..(30)
[3635] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3636] <220>
[3637] <221> misc_feature
[3638] <222> (37)..(40)
[3639] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3640] <400> 217
[3641] Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Asp
[3642] 1 5 10 15
[3643] Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa Asn Lys
[3644] 20 25 30
[3645] Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
[3646] 35 40
[3647] <210> 218
[3648] <211> 40
[3649] <212> PRT
[3650] <213> 人工序列
[3651] <220>
[3652] <223> 合成
[3653] <220>
[3654] <221> misc_feature
[3655] <222> (3)..(3)
[3656] <223> X选自P或R
[3657] <220>
[3658] <221> misc_feature
[3659] <222> (5)..(5)
[3660] <223> X选自P或N
[3661] <220>
[3662] <221> misc_feature
[3663] <222> (6)..(6)
[3664] <223> X选自V或I

[3665] <220>
[3666] <221> misc_feature
[3667] <222> (9)..(9)
[3668] <223> X选自S, T, R或K
[3669] <220>
[3670] <221> misc_feature
[3671] <222> (15)..(15)
[3672] <223> X选自Y或L
[3673] <220>
[3674] <221> misc_feature
[3675] <222> (20)..(20)
[3676] <223> X选自Q, R或K
[3677] <220>
[3678] <221> misc_feature
[3679] <222> (21)..(21)
[3680] <223> X选自A, K或R
[3681] <220>
[3682] <221> misc_feature
[3683] <222> (22)..(22)
[3684] <223> X选自T或A
[3685] <220>
[3686] <221> misc_feature
[3687] <222> (24)..(24)
[3688] <223> X选自C或M
[3689] <220>
[3690] <221> misc_feature
[3691] <222> (26)..(26)
[3692] <223> X选自F或N
[3693] <220>
[3694] <221> misc_feature
[3695] <222> (30)..(30)
[3696] <223> X选自M或I
[3697] <220>
[3698] <221> misc_feature
[3699] <222> (37)..(37)
[3700] <223> X选自Y或T
[3701] <220>
[3702] <221> misc_feature
[3703] <222> (38)..(38)

[3704] <223> X选自G或P
[3705] <220>
[3706] <221> misc_feature
[3707] <222> (39)..(39)
[3708] <223> X选自C或空
[3709] <220>
[3710] <221> misc_feature
[3711] <222> (40)..(40)
[3712] <223> X选自G或空
[3713] <400> 218
[3714] Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Asp
[3715] 1 5 10 15
[3716] Pro Cys Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Xaa Asn Lys
[3717] 20 25 30
[3718] Lys Cys Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
[3719] 35 40
[3720] <210> 219
[3721] <211> 39
[3722] <212> PRT
[3723] <213> 人工序列
[3724] <220>
[3725] <223> 合成
[3726] <220>
[3727] <221> misc_feature
[3728] <222> (1)..(4)
[3729] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3730] <220>
[3731] <221> misc_feature
[3732] <222> (6)..(6)
[3733] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3734] <220>
[3735] <221> misc_feature
[3736] <222> (8)..(8)
[3737] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3738] <220>
[3739] <221> misc_feature
[3740] <222> (15)..(15)
[3741] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3742] <220>

[3743] <221> misc_feature
[3744] <222> (19)..(20)
[3745] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3746] <220>
[3747] <221> misc_feature
[3748] <222> (24)..(26)
[3749] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3750] <220>
[3751] <221> misc_feature
[3752] <222> (29)..(30)
[3753] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3754] <220>
[3755] <221> misc_feature
[3756] <222> (32)..(32)
[3757] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3758] <400> 219
[3759] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Xaa Pro
[3760] 1 5 10 15
[3761] Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa Lys Xaa
[3762] 20 25 30
[3763] Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly
[3764] 35
[3765] <210> 220
[3766] <211> 39
[3767] <212> PRT
[3768] <213> 人工序列
[3769] <220>
[3770] <223> 合成
[3771] <220>
[3772] <221> misc_feature
[3773] <222> (1)..(1)
[3774] <223> X选自G或空
[3775] <220>
[3776] <221> misc_feature
[3777] <222> (2)..(2)
[3778] <223> X选自S或空
[3779] <220>
[3780] <221> misc_feature
[3781] <222> (3)..(3)

[3782] <223> X选自E, G或空

[3783] <220>

[3784] <221> misc_feature

[3785] <222> (4)..(4)

[3786] <223> X选自V, S,或空

[3787] <220>

[3788] <221> misc_feature

[3789] <222> (6)..(6)

[3790] <223> X选自R或S

[3791] <220>

[3792] <221> misc_feature

[3793] <222> (8)..(8)

[3794] <223> X选自S或T

[3795] <220>

[3796] <221> misc_feature

[3797] <222> (15)..(15)

[3798] <223> X选自G或D

[3799] <220>

[3800] <221> misc_feature

[3801] <222> (19)..(19)

[3802] <223> X选自Q或R

[3803] <220>

[3804] <221> misc_feature

[3805] <222> (20)..(20)

[3806] <223> X选自Q或K

[3807] <220>

[3808] <221> misc_feature

[3809] <222> (24)..(24)

[3810] <223> X选自T或P

[3811] <220>

[3812] <221> misc_feature

[3813] <222> (25)..(25)

[3814] <223> X选自N或Q

[3815] <220>

[3816] <221> misc_feature

[3817] <222> (26)..(26)

[3818] <223> X选自S或A

[3819] <220>

[3820] <221> misc_feature

[3821] <222> (29)..(29)
[3822] <223> X选自M或L
[3823] <220>
[3824] <221> misc_feature
[3825] <222> (30)..(30)
[3826] <223> X选自N或Q
[3827] <220>
[3828] <221> misc_feature
[3829] <222> (32)..(32)
[3830] <223> X选自V或S
[3831] <400> 220
[3832] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Xaa Pro
[3833] 1 5 10 15
[3834] Cys Lys Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Lys Cys Xaa Xaa Lys Xaa
[3835] 20 25 30
[3836] Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly
[3837] 35
[3838] <210> 221
[3839] <211> 40
[3840] <212> PRT
[3841] <213> 人工序列
[3842] <220>
[3843] <223> 合成
[3844] <220>
[3845] <221> misc_feature
[3846] <222> (1)..(3)
[3847] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3848] <220>
[3849] <221> misc_feature
[3850] <222> (5)..(5)
[3851] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3852] <220>
[3853] <221> misc_feature
[3854] <222> (7)..(7)
[3855] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3856] <220>
[3857] <221> misc_feature
[3858] <222> (9)..(9)
[3859] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[3860] <220>
[3861] <221> misc_feature
[3862] <222> (11)..(12)
[3863] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3864] <220>
[3865] <221> misc_feature
[3866] <222> (14)..(15)
[3867] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3868] <220>
[3869] <221> misc_feature
[3870] <222> (18)..(18)
[3871] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3872] <220>
[3873] <221> misc_feature
[3874] <222> (22)..(22)
[3875] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3876] <220>
[3877] <221> misc_feature
[3878] <222> (31)..(31)
[3879] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3880] <220>
[3881] <221> misc_feature
[3882] <222> (33)..(33)
[3883] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3884] <220>
[3885] <221> misc_feature
[3886] <222> (36)..(36)
[3887] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3888] <220>
[3889] <221> misc_feature
[3890] <222> (40)..(40)
[3891] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[3892] <400> 221
[3893] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys
[3894] 1 5 10 15
[3895] Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Xaa Asn
[3896] 20 25 30
[3897] Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa
[3898] 35 40

[3899] <210> 222
[3900] <211> 40
[3901] <212> PRT
[3902] <213> 人工序列
[3903] <220>
[3904] <223> 合成
[3905] <220>
[3906] <221> misc_feature
[3907] <222> (1)..(1)
[3908] <223> X选自G或空
[3909] <220>
[3910] <221> misc_feature
[3911] <222> (2)..(2)
[3912] <223> X选自G, S或空
[3913] <220>
[3914] <221> misc_feature
[3915] <222> (3)..(3)
[3916] <223> X选自G, S或空
[3917] <220>
[3918] <221> misc_feature
[3919] <222> (5)..(5)
[3920] <223> X选自P或R
[3921] <220>
[3922] <221> misc_feature
[3923] <222> (7)..(7)
[3924] <223> X选自N或P
[3925] <220>
[3926] <221> misc_feature
[3927] <222> (9)..(9)
[3928] <223> X选自K或S
[3929] <220>
[3930] <221> misc_feature
[3931] <222> (11)..(11)
[3932] <223> X选自R或K
[3933] <220>
[3934] <221> misc_feature
[3935] <222> (12)..(12)
[3936] <223> X选自G或H
[3937] <220>

[3938] <221> misc_feature
[3939] <222> (14)..(14)
[3940] <223> X选自R或G
[3941] <220>
[3942] <221> misc_feature
[3943] <222> (15)..(15)
[3944] <223> X选自D或Q
[3945] <220>
[3946] <221> misc_feature
[3947] <222> (18)..(18)
[3948] <223> X选自D或K
[3949] <220>
[3950] <221> misc_feature
[3951] <222> (22)..(22)
[3952] <223> X选自K或D
[3953] <220>
[3954] <221> misc_feature
[3955] <222> (31)..(31)
[3956] <223> X选自I或M
[3957] <220>
[3958] <221> misc_feature
[3959] <222> (33)..(33)
[3960] <223> X选自S或G
[3961] <220>
[3962] <221> misc_feature
[3963] <222> (36)..(36)
[3964] <223> X选自H或D
[3965] <220>
[3966] <221> misc_feature
[3967] <222> (40)..(40)
[3968] <223> X选自K或空
[3969] <400> 222
[3970] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys
[3971] 1 5 10 15
[3972] Leu Xaa Pro Cys Lys Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Xaa Asn
[3973] 20 25 30
[3974] Xaa Lys Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa
[3975] 35 40
[3976] <210> 223

[3977] <211> 116
[3978] <212> PRT
[3979] <213> 人工序列
[3980] <220>
[3981] <223> 合成
[3982] <220>
[3983] <221> misc_feature
[3984] <222> (1)..(10)
[3985] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[3986] <220>
[3987] <221> misc_feature
[3988] <222> (12)..(21)
[3989] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[3990] <220>
[3991] <221> misc_feature
[3992] <222> (25)..(34)
[3993] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[3994] <220>
[3995] <221> misc_feature
[3996] <222> (40)..(49)
[3997] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[3998] <220>
[3999] <221> misc_feature
[4000] <222> (54)..(63)
[4001] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4002] <220>
[4003] <221> misc_feature
[4004] <222> (65)..(74)
[4005] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4006] <220>
[4007] <221> misc_feature
[4008] <222> (76)..(85)
[4009] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4010] <220>
[4011] <221> misc_feature
[4012] <222> (93)..(102)
[4013] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4014] <220>
[4015] <221> misc_feature

[4016] <222> (107)..(116)

[4017] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4018] <400> 223

[4019] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4020] 1 5 10 15

[4021] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Lys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4022] 20 25 30

[4023] Xaa Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4024] 35 40 45

[4025] Xaa Pro Cys Lys Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly

[4026] 50 55 60

[4027] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4028] 65 70 75 80

[4029] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa

[4030] 85 90 95

[4031] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Lys Cys Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4032] 100 105 110

[4033] Xaa Xaa Xaa Xaa

[4034] 115

[4035] <210> 224

[4036] <211> 104

[4037] <212> PRT

[4038] <213> 人工序列

[4039] <220>

[4040] <223> 合成

[4041] <220>

[4042] <221> misc_feature

[4043] <222> (1)..(10)

[4044] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4045] <220>

[4046] <221> misc_feature

[4047] <222> (14)..(23)

[4048] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4049] <220>

[4050] <221> misc_feature

[4051] <222> (29)..(38)

[4052] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4053] <220>

[4054] <221> misc_feature

[4055] <222> (40)..(49)
[4056] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4057] <220>
[4058] <221> misc_feature
[4059] <222> (52)..(61)
[4060] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4061] <220>
[4062] <221> misc_feature
[4063] <222> (63)..(72)
[4064] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4065] <220>
[4066] <221> misc_feature
[4067] <222> (81)..(90)
[4068] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4069] <220>
[4070] <221> misc_feature
[4071] <222> (95)..(104)
[4072] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4073] <400> 224
[4074] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa
[4075] 1 5 10 15
[4076] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Cys Arg Pro Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
[4077] 20 25 30
[4078] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4079] 35 40 45
[4080] Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
[4081] 50 55 60
[4082] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly
[4083] 65 70 75 80
[4084] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Lys Cys Lys Xaa Xaa
[4085] 85 90 95
[4086] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4087] 100
[4088] <210> 225
[4089] <211> 41
[4090] <212> PRT
[4091] <213> 人工序列
[4092] <220>
[4093] <223> 合成

[4094] <220>
[4095] <221> misc_feature
[4096] <222> (1)..(1)
[4097] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4098] <220>
[4099] <221> misc_feature
[4100] <222> (3)..(5)
[4101] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4102] <220>
[4103] <221> misc_feature
[4104] <222> (9)..(9)
[4105] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4106] <220>
[4107] <221> misc_feature
[4108] <222> (15)..(16)
[4109] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4110] <220>
[4111] <221> misc_feature
[4112] <222> (21)..(22)
[4113] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4114] <220>
[4115] <221> misc_feature
[4116] <222> (24)..(24)
[4117] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4118] <220>
[4119] <221> misc_feature
[4120] <222> (26)..(26)
[4121] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4122] <220>
[4123] <221> misc_feature
[4124] <222> (34)..(34)
[4125] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4126] <220>
[4127] <221> misc_feature
[4128] <222> (39)..(41)
[4129] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4130] <400> 225
[4131] Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Lys Cys Xaa Gly Ser Lys Gln Cys Xaa Xaa
[4132] 1 5 10 15

[4133] Pro Cys Lys Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Lys Cys Ile Asn Lys
[4134] 20 25 30
[4135] Lys Xaa Cys Lys Cys Tyr Xaa Xaa Xaa
[4136] 35 40
[4137] <210> 226
[4138] <211> 45
[4139] <212> PRT
[4140] <213> 人工序列
[4141] <220>
[4142] <223> 合成
[4143] <220>
[4144] <221> misc_feature
[4145] <222> (1)..(3)
[4146] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4147] <220>
[4148] <221> misc_feature
[4149] <222> (7)..(10)
[4150] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4151] <220>
[4152] <221> misc_feature
[4153] <222> (16)..(16)
[4154] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4155] <220>
[4156] <221> misc_feature
[4157] <222> (18)..(18)
[4158] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4159] <220>
[4160] <221> misc_feature
[4161] <222> (21)..(21)
[4162] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4163] <220>
[4164] <221> misc_feature
[4165] <222> (23)..(23)
[4166] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4167] <220>
[4168] <221> misc_feature
[4169] <222> (32)..(35)
[4170] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4171] <220>

[4172] <221> misc_feature
[4173] <222> (40)..(45)
[4174] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4175] <400> 226
[4176] Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Cys Arg Pro Gly Xaa
[4177] 1 5 10 15
[4178] Lys Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Lys Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly Xaa
[4179] 20 25 30
[4180] Xaa Xaa Xaa Lys Lys Cys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4181] 35 40 45
[4182] <210> 227
[4183] <211> 40
[4184] <212> PRT
[4185] <213> 人工序列
[4186] <220>
[4187] <223> 合成
[4188] <220>
[4189] <221> misc_feature
[4190] <222> (3)..(3)
[4191] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4192] <220>
[4193] <221> misc_feature
[4194] <222> (5)..(6)
[4195] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4196] <220>
[4197] <221> misc_feature
[4198] <222> (9)..(9)
[4199] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4200] <220>
[4201] <221> misc_feature
[4202] <222> (15)..(15)
[4203] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4204] <220>
[4205] <221> misc_feature
[4206] <222> (20)..(22)
[4207] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4208] <220>
[4209] <221> misc_feature
[4210] <222> (24)..(24)

[4211] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[4212] <220>

[4213] <221> misc_feature

[4214] <222> (26)..(26)

[4215] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[4216] <220>

[4217] <221> misc_feature

[4218] <222> (30)..(30)

[4219] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[4220] <220>

[4221] <221> misc_feature

[4222] <222> (37)..(40)

[4223] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空

[4224] <400> 227

[4225] Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Asp

[4226] 1 5 10 15

[4227] Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa Asn Arg

[4228] 20 25 30

[4229] Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

[4230] 35 40

[4231] <210> 228

[4232] <211> 40

[4233] <212> PRT

[4234] <213> 人工序列

[4235] <220>

[4236] <223> 合成

[4237] <220>

[4238] <221> misc_feature

[4239] <222> (3)..(3)

[4240] <223> X选自P或R

[4241] <220>

[4242] <221> misc_feature

[4243] <222> (5)..(5)

[4244] <223> X选自P或N

[4245] <220>

[4246] <221> misc_feature

[4247] <222> (6)..(6)

[4248] <223> X选自V或I

[4249] <220>

[4250] <221> misc_feature
[4251] <222> (9)..(9)
[4252] <223> X选自S, T, R或K
[4253] <220>
[4254] <221> misc_feature
[4255] <222> (15)..(15)
[4256] <223> X选自Y或L
[4257] <220>
[4258] <221> misc_feature
[4259] <222> (20)..(20)
[4260] <223> X选自Q, R或K
[4261] <220>
[4262] <221> misc_feature
[4263] <222> (21)..(21)
[4264] <223> X选自A, K或R
[4265] <220>
[4266] <221> misc_feature
[4267] <222> (22)..(22)
[4268] <223> X选自T或A
[4269] <220>
[4270] <221> misc_feature
[4271] <222> (24)..(24)
[4272] <223> X选自C或M
[4273] <220>
[4274] <221> misc_feature
[4275] <222> (26)..(26)
[4276] <223> X选自F或N
[4277] <220>
[4278] <221> misc_feature
[4279] <222> (30)..(30)
[4280] <223> X选自M或I
[4281] <220>
[4282] <221> misc_feature
[4283] <222> (37)..(37)
[4284] <223> X选自Y或T
[4285] <220>
[4286] <221> misc_feature
[4287] <222> (38)..(38)
[4288] <223> X选自G或P

[4289] <220>
[4290] <221> misc_feature
[4291] <222> (39)..(39)
[4292] <223> X选自C或空
[4293] <220>
[4294] <221> misc_feature
[4295] <222> (40)..(40)
[4296] <223> X选自G或空
[4297] <400> 228
[4298] Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Asp
[4299] 1 5 10 15
[4300] Pro Cys Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Xaa Asn Arg
[4301] 20 25 30
[4302] Arg Cys Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
[4303] 35 40
[4304] <210> 229
[4305] <211> 39
[4306] <212> PRT
[4307] <213> 人工序列
[4308] <220>
[4309] <223> 合成
[4310] <220>
[4311] <221> misc_feature
[4312] <222> (1)..(4)
[4313] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4314] <220>
[4315] <221> misc_feature
[4316] <222> (6)..(6)
[4317] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4318] <220>
[4319] <221> misc_feature
[4320] <222> (8)..(8)
[4321] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4322] <220>
[4323] <221> misc_feature
[4324] <222> (15)..(15)
[4325] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4326] <220>
[4327] <221> misc_feature

[4328] <222> (19)..(20)
[4329] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4330] <220>
[4331] <221> misc_feature
[4332] <222> (24)..(26)
[4333] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4334] <220>
[4335] <221> misc_feature
[4336] <222> (29)..(30)
[4337] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4338] <220>
[4339] <221> misc_feature
[4340] <222> (32)..(32)
[4341] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4342] <400> 229
[4343] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Xaa Pro
[4344] 1 5 10 15
[4345] Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa Arg Xaa
[4346] 20 25 30
[4347] Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
[4348] 35
[4349] <210> 230
[4350] <211> 39
[4351] <212> PRT
[4352] <213> 人工序列
[4353] <220>
[4354] <223> 合成
[4355] <220>
[4356] <221> misc_feature
[4357] <222> (1)..(1)
[4358] <223> X选自G或空
[4359] <220>
[4360] <221> misc_feature
[4361] <222> (2)..(2)
[4362] <223> X选自S或空
[4363] <220>
[4364] <221> misc_feature
[4365] <222> (3)..(3)
[4366] <223> X选自E, G或空

[4367] <220>
[4368] <221> misc_feature
[4369] <222> (4)..(4)
[4370] <223> X选自V, S,或空
[4371] <220>
[4372] <221> misc_feature
[4373] <222> (6)..(6)
[4374] <223> X选自R或S
[4375] <220>
[4376] <221> misc_feature
[4377] <222> (8)..(8)
[4378] <223> X选自S或T
[4379] <220>
[4380] <221> misc_feature
[4381] <222> (15)..(15)
[4382] <223> X选自G或D
[4383] <220>
[4384] <221> misc_feature
[4385] <222> (19)..(19)
[4386] <223> X选自Q或R
[4387] <220>
[4388] <221> misc_feature
[4389] <222> (20)..(20)
[4390] <223> X选自Q, R,或K
[4391] <220>
[4392] <221> misc_feature
[4393] <222> (24)..(24)
[4394] <223> X选自T或P
[4395] <220>
[4396] <221> misc_feature
[4397] <222> (25)..(25)
[4398] <223> X选自N或Q
[4399] <220>
[4400] <221> misc_feature
[4401] <222> (26)..(26)
[4402] <223> X选自S或A
[4403] <220>
[4404] <221> misc_feature
[4405] <222> (29)..(29)

[4406] <223> X选自M或L
[4407] <220>
[4408] <221> misc_feature
[4409] <222> (30)..(30)
[4410] <223> X选自N或Q
[4411] <220>
[4412] <221> misc_feature
[4413] <222> (32)..(32)
[4414] <223> X选自V或S
[4415] <400> 230
[4416] Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Xaa Pro
[4417] 1 5 10 15
[4418] Cys Arg Xaa Xaa Thr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Arg Cys Xaa Xaa Arg Xaa
[4419] 20 25 30
[4420] Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
[4421] 35
[4422] <210> 231
[4423] <211> 40
[4424] <212> PRT
[4425] <213> 人工序列
[4426] <220>
[4427] <223> 合成
[4428] <220>
[4429] <221> misc_feature
[4430] <222> (1)..(3)
[4431] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4432] <220>
[4433] <221> misc_feature
[4434] <222> (5)..(5)
[4435] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4436] <220>
[4437] <221> misc_feature
[4438] <222> (7)..(7)
[4439] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4440] <220>
[4441] <221> misc_feature
[4442] <222> (9)..(9)
[4443] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4444] <220>

[4445] <221> misc_feature
[4446] <222> (11)..(12)
[4447] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4448] <220>
[4449] <221> misc_feature
[4450] <222> (14)..(15)
[4451] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4452] <220>
[4453] <221> misc_feature
[4454] <222> (18)..(18)
[4455] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4456] <220>
[4457] <221> misc_feature
[4458] <222> (22)..(22)
[4459] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4460] <220>
[4461] <221> misc_feature
[4462] <222> (31)..(31)
[4463] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4464] <220>
[4465] <221> misc_feature
[4466] <222> (33)..(33)
[4467] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4468] <220>
[4469] <221> misc_feature
[4470] <222> (36)..(36)
[4471] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4472] <220>
[4473] <221> misc_feature
[4474] <222> (40)..(40)
[4475] <223> X是任何氨基酸或氨基酸类似物或空
[4476] <400> 231
[4477] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys
[4478] 1 5 10 15
[4479] Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Xaa Asn
[4480] 20 25 30
[4481] Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa
[4482] 35 40
[4483] <210> 232

[4484] <211> 40
[4485] <212> PRT
[4486] <213> 人工序列
[4487] <220>
[4488] <223> 合成
[4489] <220>
[4490] <221> misc_feature
[4491] <222> (1)..(1)
[4492] <223> X选自G或空
[4493] <220>
[4494] <221> misc_feature
[4495] <222> (2)..(2)
[4496] <223> X选自G, S或空
[4497] <220>
[4498] <221> misc_feature
[4499] <222> (3)..(3)
[4500] <223> X选自G, S或空
[4501] <220>
[4502] <221> misc_feature
[4503] <222> (5)..(5)
[4504] <223> X选自P或R
[4505] <220>
[4506] <221> misc_feature
[4507] <222> (7)..(7)
[4508] <223> X选自N或P
[4509] <220>
[4510] <221> misc_feature
[4511] <222> (9)..(9)
[4512] <223> X选自R, K或S
[4513] <220>
[4514] <221> misc_feature
[4515] <222> (11)..(11)
[4516] <223> X选自R或K
[4517] <220>
[4518] <221> misc_feature
[4519] <222> (12)..(12)
[4520] <223> X选自G或H
[4521] <220>
[4522] <221> misc_feature

[4523] <222> (14)..(14)
[4524] <223> X选自R或G
[4525] <220>
[4526] <221> misc_feature
[4527] <222> (15)..(15)
[4528] <223> X选自D或Q
[4529] <220>
[4530] <221> misc_feature
[4531] <222> (18)..(18)
[4532] <223> X选自D, R,或K
[4533] <220>
[4534] <221> misc_feature
[4535] <222> (22)..(22)
[4536] <223> X选自K, R,或D
[4537] <220>
[4538] <221> misc_feature
[4539] <222> (31)..(31)
[4540] <223> X选自I或M
[4541] <220>
[4542] <221> misc_feature
[4543] <222> (33)..(33)
[4544] <223> X选自S或G
[4545] <220>
[4546] <221> misc_feature
[4547] <222> (36)..(36)
[4548] <223> X选自H或D
[4549] <220>
[4550] <221> misc_feature
[4551] <222> (40)..(40)
[4552] <223> X选自K, R,或空
[4553] <400> 232
[4554] Xaa Xaa Xaa Val Xaa Ile Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Cys
[4555] 1 5 10 15
[4556] Leu Xaa Pro Cys Arg Xaa Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Xaa Asn
[4557] 20 25 30
[4558] Xaa Arg Cys Xaa Cys Thr Pro Xaa
[4559] 35 40
[4560] <210> 233
[4561] <211> 116

[4562] <212> PRT

[4563] <213> 人工序列

[4564] <220>

[4565] <223> 合成

[4566] <220>

[4567] <221> misc_feature

[4568] <222> (1)..(10)

[4569] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4570] <220>

[4571] <221> misc_feature

[4572] <222> (12)..(21)

[4573] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4574] <220>

[4575] <221> misc_feature

[4576] <222> (25)..(34)

[4577] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4578] <220>

[4579] <221> misc_feature

[4580] <222> (40)..(49)

[4581] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4582] <220>

[4583] <221> misc_feature

[4584] <222> (54)..(63)

[4585] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4586] <220>

[4587] <221> misc_feature

[4588] <222> (65)..(74)

[4589] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4590] <220>

[4591] <221> misc_feature

[4592] <222> (76)..(85)

[4593] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4594] <220>

[4595] <221> misc_feature

[4596] <222> (93)..(102)

[4597] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4598] <220>

[4599] <221> misc_feature

[4600] <222> (107)..(116)

[4601] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4602] <400> 233

[4603] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4604] 1 5 10 15

[4605] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Arg Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4606] 20 25 30

[4607] Xaa Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4608] 35 40 45

[4609] Xaa Pro Cys Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly

[4610] 50 55 60

[4611] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4612] 65 70 75 80

[4613] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa

[4614] 85 90 95

[4615] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Arg Cys Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4616] 100 105 110

[4617] Xaa Xaa Xaa Xaa

[4618] 115

[4619] <210> 234

[4620] <211> 104

[4621] <212> PRT

[4622] <213> 人工序列

[4623] <220>

[4624] <223> 合成

[4625] <220>

[4626] <221> misc_feature

[4627] <222> (1)..(10)

[4628] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4629] <220>

[4630] <221> misc_feature

[4631] <222> (14)..(23)

[4632] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4633] <220>

[4634] <221> misc_feature

[4635] <222> (29)..(38)

[4636] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4637] <220>

[4638] <221> misc_feature

[4639] <222> (40)..(49)

[4640] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4641] <220>
[4642] <221> misc_feature
[4643] <222> (52)..(61)
[4644] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4645] <220>
[4646] <221> misc_feature
[4647] <222> (63)..(72)
[4648] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4649] <220>
[4650] <221> misc_feature
[4651] <222> (81)..(90)
[4652] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4653] <220>
[4654] <221> misc_feature
[4655] <222> (95)..(104)
[4656] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4657] <400> 234
[4658] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa
[4659] 1 5 10 15
[4660] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Cys Arg Pro Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
[4661] 20 25 30
[4662] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4663] 35 40 45
[4664] Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
[4665] 50 55 60
[4666] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly
[4667] 65 70 75 80
[4668] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Cys Arg Xaa Xaa
[4669] 85 90 95
[4670] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4671] 100
[4672] <210> 235
[4673] <211> 41
[4674] <212> PRT
[4675] <213> 人工序列
[4676] <220>
[4677] <223> 合成
[4678] <220>

[4679] <221> misc_feature
[4680] <222> (1)..(1)
[4681] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4682] <220>
[4683] <221> misc_feature
[4684] <222> (3)..(5)
[4685] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4686] <220>
[4687] <221> misc_feature
[4688] <222> (9)..(9)
[4689] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4690] <220>
[4691] <221> misc_feature
[4692] <222> (15)..(16)
[4693] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4694] <220>
[4695] <221> misc_feature
[4696] <222> (21)..(22)
[4697] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4698] <220>
[4699] <221> misc_feature
[4700] <222> (24)..(24)
[4701] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4702] <220>
[4703] <221> misc_feature
[4704] <222> (26)..(26)
[4705] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4706] <220>
[4707] <221> misc_feature
[4708] <222> (34)..(34)
[4709] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4710] <220>
[4711] <221> misc_feature
[4712] <222> (39)..(41)
[4713] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物
[4714] <400> 235
[4715] Xaa Val Xaa Xaa Xaa Val Arg Cys Xaa Gly Ser Arg Gln Cys Xaa Xaa
[4716] 1 5 10 15
[4717] Pro Cys Arg Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa Gly Arg Cys Ile Asn Arg

[4718] 20 25 30

[4719] Arg Xaa Cys Arg Cys Tyr Xaa Xaa Xaa

[4720] 35 40

[4721] <210> 236

[4722] <211> 45

[4723] <212> PRT

[4724] <213> 人工序列

[4725] <220>

[4726] <223> 合成

[4727] <220>

[4728] <221> misc_feature

[4729] <222> (1)..(3)

[4730] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4731] <220>

[4732] <221> misc_feature

[4733] <222> (7)..(10)

[4734] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4735] <220>

[4736] <221> misc_feature

[4737] <222> (16)..(16)

[4738] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4739] <220>

[4740] <221> misc_feature

[4741] <222> (18)..(18)

[4742] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4743] <220>

[4744] <221> misc_feature

[4745] <222> (21)..(21)

[4746] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4747] <220>

[4748] <221> misc_feature

[4749] <222> (23)..(23)

[4750] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4751] <220>

[4752] <221> misc_feature

[4753] <222> (32)..(35)

[4754] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4755] <220>

[4756] <221> misc_feature

[4757] <222> (40)..(45)

[4758] <223> 各X可以不存在或为任何氨基酸或氨基酸类似物

[4759] <400> 236

[4760] Xaa Xaa Xaa Gly Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Cys Arg Pro Gly Xaa

[4761] 1 5 10 15

[4762] Arg Xaa Cys Cys Xaa Pro Xaa Arg Arg Cys Ser Arg Arg Phe Gly Xaa

[4763] 20 25 30

[4764] Xaa Xaa Xaa Arg Arg Cys Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[4765] 35 40 45

[4766] <210> 237

[4767] <211> 32

[4768] <212> PRT

[4769] <213> 人工序列

[4770] <220>

[4771] <223> 合成

[4772] <400> 237

[4773] Gly Ile Val Cys Lys Val Cys Lys Ile Ile Cys Gly Met Gln Gly Lys

[4774] 1 5 10 15

[4775] Lys Val Asn Ile Cys Lys Ala Pro Ile Lys Cys Lys Cys Lys Lys Gly

[4776] 20 25 30

[4777] <210> 238

[4778] <211> 35

[4779] <212> PRT

[4780] <213> 人工序列

[4781] <220>

[4782] <223> 合成

[4783] <400> 238

[4784] Ser Glu Lys Asp Cys Ile Lys His Leu Gln Arg Cys Arg Glu Asn Lys

[4785] 1 5 10 15

[4786] Asp Cys Cys Ser Lys Lys Cys Ser Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Lys

[4787] 20 25 30

[4788] Arg Cys Arg

[4789] 35

[4790] <210> 239

[4791] <211> 37

[4792] <212> PRT

[4793] <213> 人工序列

[4794] <220>

[4795] <223> 合成

[4796] <400> 239

[4797] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro

[4798] 1 5 10 15

[4799] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys

[4800] 20 25 30

[4801] Asp Cys Thr Pro Lys

[4802] 35

[4803] <210> 240

[4804] <211> 37

[4805] <212> PRT

[4806] <213> 人工序列

[4807] <220>

[4808] <223> 合成

[4809] <400> 240

[4810] Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp

[4811] 1 5 10 15

[4812] Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys

[4813] 20 25 30

[4814] Cys His Cys Thr Pro

[4815] 35

[4816] <210> 241

[4817] <211> 33

[4818] <212> PRT

[4819] <213> 人工序列

[4820] <220>

[4821] <223> 合成

[4822] <400> 241

[4823] Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Lys Asp Cys Lys Arg Arg Gly

[4824] 1 5 10 15

[4825] Tyr Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Asn Ala Cys Lys Cys Tyr Pro Tyr

[4826] 20 25 30

[4827] Gly

[4828] <210> 242

[4829] <211> 35

[4830] <212> PRT

[4831] <213> 人工序列

[4832] <220>

[4833] <223> 合成

[4834] <400> 242

[4835] Ile Ser Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys Arg Lys
[4836] 1 5 10 15
[4837] Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr
[4838] 20 25 30
[4839] Gly Cys Gly
[4840] 35
[4841] <210> 243
[4842] <211> 38
[4843] <212> PRT
[4844] <213> 人工序列
[4845] <220>
[4846] <223> 合成
[4847] <400> 243
[4848] Gln Val Gln Thr Asn Val Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val
[4849] 1 5 10 15
[4850] Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys
[4851] 20 25 30
[4852] Cys Val Cys Tyr Arg Asn
[4853] 35
[4854] <210> 244
[4855] <211> 37
[4856] <212> PRT
[4857] <213> 人工序列
[4858] <220>
[4859] <223> 合成
[4860] <400> 244
[4861] Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys
[4862] 1 5 10 15
[4863] Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Lys Cys Met Asn Lys Val Cys Lys
[4864] 20 25 30
[4865] Cys Tyr Gly Cys Gly
[4866] 35
[4867] <210> 245
[4868] <211> 33
[4869] <212> PRT
[4870] <213> 人工序列
[4871] <220>
[4872] <223> 合成
[4873] <400> 245

[4874] Ala Cys Lys Gly Val Phe Asp Ala Cys Thr Pro Gly Lys Asn Glu Cys
[4875] 1 5 10 15
[4876] Cys Pro Asn Arg Val Cys Ser Asp Lys His Lys Trp Cys Lys Trp Lys
[4877] 20 25 30
[4878] Leu
[4879] <210> 246
[4880] <211> 38
[4881] <212> PRT
[4882] <213> 人工序列
[4883] <220>
[4884] <223> 合成
[4885] <400> 246
[4886] Gln Ile Tyr Thr Ser Lys Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys Tyr Ser
[4887] 1 5 10 15
[4888] His Cys Glu Gly Ile Thr Gly Lys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Lys
[4889] 20 25 30
[4890] Lys Cys Tyr Cys Tyr Arg
[4891] 35
[4892] <210> 247
[4893] <211> 35
[4894] <212> PRT
[4895] <213> 人工序列
[4896] <220>
[4897] <223> 合成
[4898] <400> 247
[4899] Gly Cys Leu Glu Phe Trp Trp Lys Cys Asn Pro Asn Asp Asp Lys Cys
[4900] 1 5 10 15
[4901] Cys Arg Pro Lys Leu Lys Cys Ser Lys Leu Phe Lys Leu Cys Asn Phe
[4902] 20 25 30
[4903] Ser Phe Gly
[4904] 35
[4905] <210> 248
[4906] <211> 37
[4907] <212> PRT
[4908] <213> 人工序列
[4909] <220>
[4910] <223> 合成
[4911] <400> 248
[4912] Asp Cys Val Arg Phe Trp Gly Lys Cys Ser Gln Thr Ser Asp Cys Cys

[4913] 1 5 10 15
[4914] Pro His Leu Ala Cys Lys Ser Lys Trp Pro Arg Asn Ile Cys Val Trp
[4915] 20 25 30
[4916] Asp Gly Ser Val Gly
[4917] 35
[4918] <210> 249
[4919] <211> 33
[4920] <212> PRT
[4921] <213> 人工序列
[4922] <220>
[4923] <223> 合成
[4924] <400> 249
[4925] Gly Cys Phe Gly Tyr Lys Cys Asp Tyr Tyr Lys Gly Cys Cys Ser Gly
[4926] 1 5 10 15
[4927] Tyr Val Cys Ser Pro Thr Trp Lys Trp Cys Val Arg Pro Gly Pro Gly
[4928] 20 25 30
[4929] Arg
[4930] <210> 250
[4931] <211> 60
[4932] <212> PRT
[4933] <213> 人工序列
[4934] <220>
[4935] <223> 合成
[4936] <400> 250
[4937] Met Asn Ala Lys Phe Ile Leu Leu Leu Val Leu Thr Thr Met Met Leu
[4938] 1 5 10 15
[4939] Leu Pro Asp Thr Lys Gly Ala Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Lys
[4940] 20 25 30
[4941] Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Lys
[4942] 35 40 45
[4943] Cys Met Asn Lys Val Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly
[4944] 50 55 60
[4945] <210> 251
[4946] <211> 61
[4947] <212> PRT
[4948] <213> 人工序列
[4949] <220>
[4950] <223> 合成
[4951] <400> 251

[4952] Met Asn Ala Lys Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Met Thr
[4953] 1 5 10 15
[4954] Leu Met Phe Asp Thr Ala Gln Ala Val Asp Ile Met Cys Ser Gly Pro
[4955] 20 25 30
[4956] Lys Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Lys Lys Glu Thr Gly Cys Pro Asn Ala
[4957] 35 40 45
[4958] Lys Cys Met Asn Arg Arg Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Val
[4959] 50 55 60
[4960] <210> 252
[4961] <211> 62
[4962] <212> PRT
[4963] <213> 人工序列
[4964] <220>
[4965] <223> 合成
[4966] <400> 252
[4967] Met Asn Ala Lys Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Met Met
[4968] 1 5 10 15
[4969] Leu Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ala Gly Asp Ile Lys Cys Ser Gly Thr
[4970] 20 25 30
[4971] Arg Gln Cys Trp Gly Pro Cys Lys Lys Gln Thr Thr Cys Thr Asn Ser
[4972] 35 40 45
[4973] Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Val Gly
[4974] 50 55 60
[4975] <210> 253
[4976] <211> 61
[4977] <212> PRT
[4978] <213> 人工序列
[4979] <220>
[4980] <223> 合成
[4981] <400> 253
[4982] Met Asn Thr Lys Phe Ile Phe Leu Leu Leu Val Val Thr Asn Thr Met
[4983] 1 5 10 15
[4984] Met Leu Phe Asp Thr Lys Pro Val Glu Gly Ile Ser Cys Thr Gly Ser
[4985] 20 25 30
[4986] Lys Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Lys Arg Lys Thr Gly Cys Pro Asn Ala
[4987] 35 40 45
[4988] Lys Cys Met Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr Gly Cys Gly
[4989] 50 55 60
[4990] <210> 254

[4991] <211> 38
[4992] <212> PRT
[4993] <213> 人工序列
[4994] <220>
[4995] <223> 合成
[4996] <400> 254
[4997] Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu
[4998] 1 5 10 15
[4999] Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Arg Lys
[5000] 20 25 30
[5001] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5002] 35
[5003] <210> 255
[5004] <211> 38
[5005] <212> PRT
[5006] <213> 人工序列
[5007] <220>
[5008] <223> 合成
[5009] <400> 255
[5010] Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys
[5011] 1 5 10 15
[5012] Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys
[5013] 20 25 30
[5014] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5015] 35
[5016] <210> 256
[5017] <211> 38
[5018] <212> PRT
[5019] <213> 人工序列
[5020] <220>
[5021] <223> 合成
[5022] <400> 256
[5023] Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu
[5024] 1 5 10 15
[5025] Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
[5026] 20 25 30
[5027] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5028] 35
[5029] <210> 257

[5030] <211> 38
[5031] <212> PRT
[5032] <213> 人工序列
[5033] <220>
[5034] <223> 合成
[5035] <400> 257
[5036] Gly Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln
[5037] 1 5 10 15
[5038] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
[5039] 20 25 30
[5040] Cys His Cys Thr Pro Gln
[5041] 35
[5042] <210> 258
[5043] <211> 38
[5044] <212> PRT
[5045] <213> 人工序列
[5046] <220>
[5047] <223> 合成
[5048] <400> 258
[5049] Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser His Gln Cys Ile Lys
[5050] 1 5 10 15
[5051] Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Arg Lys
[5052] 20 25 30
[5053] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5054] 35
[5055] <210> 259
[5056] <211> 38
[5057] <212> PRT
[5058] <213> 人工序列
[5059] <220>
[5060] <223> 合成
[5061] <400> 259
[5062] Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys
[5063] 1 5 10 15
[5064] Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
[5065] 20 25 30
[5066] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5067] 35
[5068] <210> 260

[5069] <211> 38
[5070] <212> PRT
[5071] <213> 人工序列
[5072] <220>
[5073] <223> 合成
[5074] <400> 260
[5075] Gly Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln
[5076] 1 5 10 15
[5077] Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
[5078] 20 25 30
[5079] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5080] 35
[5081] <210> 261
[5082] <211> 38
[5083] <212> PRT
[5084] <213> 人工序列
[5085] <220>
[5086] <223> 合成
[5087] <400> 261
[5088] Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Lys
[5089] 1 5 10 15
[5090] Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
[5091] 20 25 30
[5092] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5093] 35
[5094] <210> 262
[5095] <211> 38
[5096] <212> PRT
[5097] <213> 人工序列
[5098] <220>
[5099] <223> 合成
[5100] <400> 262
[5101] Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Lys
[5102] 1 5 10 15
[5103] Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
[5104] 20 25 30
[5105] Cys His Cys Thr Pro Lys
[5106] 35
[5107] <210> 263

[5108] <211> 37
[5109] <212> PRT
[5110] <213> 人工序列
[5111] <220>
[5112] <223> 合成
[5113] <400> 263
[5114] Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro
[5115] 1 5 10 15
[5116] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys
[5117] 20 25 30
[5118] Asp Cys Thr Pro Lys
[5119] 35
[5120] <210> 264
[5121] <211> 37
[5122] <212> PRT
[5123] <213> 人工序列
[5124] <220>
[5125] <223> 合成
[5126] <400> 264
[5127] Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro
[5128] 1 5 10 15
[5129] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[5130] 20 25 30
[5131] Asp Cys Thr Pro Lys
[5132] 35
[5133] <210> 265
[5134] <211> 37
[5135] <212> PRT
[5136] <213> 人工序列
[5137] <220>
[5138] <223> 合成
[5139] <400> 265
[5140] Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Ile Lys Pro
[5141] 1 5 10 15
[5142] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys
[5143] 20 25 30
[5144] Asp Cys Thr Pro Lys
[5145] 35
[5146] <210> 266

[5147] <211> 36
[5148] <212> PRT
[5149] <213> 人工序列
[5150] <220>
[5151] <223> 合成
[5152] <400> 266
[5153] Arg Lys Gly Cys Phe Lys Glu Gly His Ser Cys Pro Lys Thr Ala Pro
[5154] 1 5 10 15
[5155] Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Lys Gly Pro Ser Pro Asn Thr Lys Lys
[5156] 20 25 30
[5157] Cys Thr Arg Pro
[5158] 35
[5159] <210> 267
[5160] <211> 32
[5161] <212> PRT
[5162] <213> 人工序列
[5163] <220>
[5164] <223> 合成
[5165] <400> 267
[5166] Ser Phe Cys Ile Pro Phe Lys Pro Cys Lys Ser Asp Glu Asn Cys Cys
[5167] 1 5 10 15
[5168] Lys Lys Phe Lys Cys Lys Thr Thr Gly Ile Val Lys Leu Cys Arg Trp
[5169] 20 25 30
[5170] <210> 268
[5171] <211> 36
[5172] <212> PRT
[5173] <213> 人工序列
[5174] <220>
[5175] <223> 合成
[5176] <400> 268
[5177] Leu Lys Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[5178] 1 5 10 15
[5179] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Ala
[5180] 20 25 30
[5181] Ser Lys Cys Leu
[5182] 35
[5183] <210> 269
[5184] <211> 34
[5185] <212> PRT

[5186] <213> 人工序列
[5187] <220>
[5188] <223> 合成
[5189] <400> 269
[5190] Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg Lys Cys
[5191] 1 5 10 15
[5192] Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Lys Ile Cys Ser Cys Lys
[5193] 20 25 30
[5194] Pro Lys
[5195] <210> 270
[5196] <211> 29
[5197] <212> PRT
[5198] <213> 人工序列
[5199] <220>
[5200] <223> 合成
[5201] <400> 270
[5202] Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Pro Gly Gly Cys
[5203] 1 5 10 15
[5204] Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr
[5205] 20 25
[5206] <210> 271
[5207] <211> 29
[5208] <212> PRT
[5209] <213> 人工序列
[5210] <220>
[5211] <223> 合成
[5212] <400> 271
[5213] Gly Cys Met Lys Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Lys Val Ser
[5214] 1 5 10 15
[5215] Gln Asp Tyr Cys Leu Lys His Cys Lys Cys Ile Pro Arg
[5216] 20 25
[5217] <210> 272
[5218] <211> 34
[5219] <212> PRT
[5220] <213> 人工序列
[5221] <220>
[5222] <223> 合成
[5223] <400> 272
[5224] Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Lys Cys Asn Pro Ser Asn Asp Lys Cys

[5225] 1 5 10 15
[5226] Cys Lys Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Lys His Lys Trp Cys Lys
[5227] 20 25 30
[5228] Tyr Gly
[5229] <210> 273
[5230] <211> 37
[5231] <212> PRT
[5232] <213> 人工序列
[5233] <220>
[5234] <223> 合成
[5235] <400> 273
[5236] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[5237] 1 5 10 15
[5238] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Arg Asp
[5239] 20 25 30
[5240] Ser Arg Cys Leu Gly
[5241] 35
[5242] <210> 274
[5243] <211> 36
[5244] <212> PRT
[5245] <213> 人工序列
[5246] <220>
[5247] <223> 合成
[5248] <400> 274
[5249] Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly
[5250] 1 5 10 15
[5251] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile Trp Ala
[5252] 20 25 30
[5253] Ser Lys Cys Leu
[5254] 35
[5255] <210> 275
[5256] <211> 33
[5257] <212> PRT
[5258] <213> 人工序列
[5259] <220>
[5260] <223> 合成
[5261] <400> 275
[5262] Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile Lys Cys
[5263] 1 5 10 15

[5264] Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys
[5265] 20 25 30
[5266] Lys
[5267] <210> 276
[5268] <211> 40
[5269] <212> PRT
[5270] <213> 人工序列
[5271] <220>
[5272] <223> 合成
[5273] <400> 276
[5274] Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asn His Pro Arg Thr
[5275] 1 5 10 15
[5276] Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Lys Arg Ala Cys Ile Cys Ser Gly
[5277] 20 25 30
[5278] Ser Asn Cys Lys Cys Lys Lys Ser
[5279] 35 40
[5280] <210> 277
[5281] <211> 37
[5282] <212> PRT
[5283] <213> 人工序列
[5284] <220>
[5285] <223> 合成
[5286] <400> 277
[5287] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[5288] 1 5 10 15
[5289] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Asp
[5290] 20 25 30
[5291] Ser Arg Cys Leu Gly
[5292] 35
[5293] <210> 278
[5294] <211> 37
[5295] <212> PRT
[5296] <213> 人工序列
[5297] <220>
[5298] <223> 合成
[5299] <400> 278
[5300] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[5301] 1 5 10 15
[5302] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile Tyr Asp

[5303] 20 25 30

[5304] Ser Arg Cys Leu Gly

[5305] 35

[5306] <210> 279

[5307] <211> 37

[5308] <212> PRT

[5309] <213> 人工序列

[5310] <220>

[5311] <223> 合成

[5312] <400> 279

[5313] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

[5314] 1 5 10 15

[5315] Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Asp

[5316] 20 25 30

[5317] Ser Arg Cys Leu Gly

[5318] 35

[5319] <210> 280

[5320] <211> 37

[5321] <212> PRT

[5322] <213> 人工序列

[5323] <220>

[5324] <223> 合成

[5325] <400> 280

[5326] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Thr Gly

[5327] 1 5 10 15

[5328] Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Asp

[5329] 20 25 30

[5330] Ser Ile Cys Leu Gly

[5331] 35

[5332] <210> 281

[5333] <211> 34

[5334] <212> PRT

[5335] <213> 人工序列

[5336] <220>

[5337] <223> 合成

[5338] <400> 281

[5339] Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Lys Cys Cys Asn

[5340] 1 5 10 15

[5341] Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr Cys Arg

[5342] 20 25 30

[5343] Lys Lys

[5344] <210> 282

[5345] <211> 30

[5346] <212> PRT

[5347] <213> 人工序列

[5348] <220>

[5349] <223> 合成

[5350] <400> 282

[5351] Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Lys Thr Cys Val Arg Gly Pro Met

[5352] 1 5 10 15

[5353] Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Lys Cys Thr

[5354] 20 25 30

[5355] <210> 283

[5356] <211> 31

[5357] <212> PRT

[5358] <213> 人工序列

[5359] <220>

[5360] <223> 合成

[5361] <400> 283

[5362] Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Lys Leu Arg Lys Cys Cys

[5363] 1 5 10 15

[5364] Ala Gly Phe Tyr Cys Lys Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg Asn

[5365] 20 25 30

[5366] <210> 284

[5367] <211> 23

[5368] <212> PRT

[5369] <213> 人工序列

[5370] <220>

[5371] <223> 合成

[5372] <400> 284

[5373] Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Ser Gly Lys Cys Ile

[5374] 1 5 10 15

[5375] Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr

[5376] 20

[5377] <210> 285

[5378] <211> 23

[5379] <212> PRT

[5380] <213> 人工序列

[5381] <220>
[5382] <223> 合成
[5383] <400> 285
[5384] Ala Cys Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Lys Gly Pro Gly Lys Cys Ile
[5385] 1 5 10 15
[5386] Asn Gly Arg Cys Lys Cys Tyr
[5387] 20
[5388] <210> 286
[5389] <211> 32
[5390] <212> PRT
[5391] <213> 人工序列
[5392] <220>
[5393] <223> 合成
[5394] <400> 286
[5395] Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Lys Cys Gly Arg Asp Lys Pro Pro Cys
[5396] 1 5 10 15
[5397] Cys Lys Lys Leu Glu Cys Ser Lys Thr Trp Arg Trp Cys Val Trp Asn
[5398] 20 25 30
[5399] <210> 287
[5400] <211> 30
[5401] <212> PRT
[5402] <213> 人工序列
[5403] <220>
[5404] <223> 合成
[5405] <400> 287
[5406] Gly Arg Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Lys Arg Ala
[5407] 1 5 10 15
[5408] Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Lys Leu Trp Cys Arg Lys Ile
[5409] 20 25 30
[5410] <210> 288
[5411] <211> 34
[5412] <212> PRT
[5413] <213> 人工序列
[5414] <220>
[5415] <223> 合成
[5416] <400> 288
[5417] Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys Glu
[5418] 1 5 10 15
[5419] Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys

[5420] 20 25 30
[5421] Tyr Pro
[5422] <210> 289
[5423] <211> 34
[5424] <212> PRT
[5425] <213> 人工序列
[5426] <220>
[5427] <223> 合成
[5428] <400> 289
[5429] Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Lys Glu Cys Leu Pro Ala Cys Lys Ala
[5430] 1 5 10 15
[5431] Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[5432] 20 25 30
[5433] Tyr Pro
[5434] <210> 290
[5435] <211> 34
[5436] <212> PRT
[5437] <213> 人工序列
[5438] <220>
[5439] <223> 合成
[5440] <400> 290
[5441] Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys Glu
[5442] 1 5 10 15
[5443] Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[5444] 20 25 30
[5445] Tyr Pro
[5446] <210> 291
[5447] <211> 34
[5448] <212> PRT
[5449] <213> 人工序列
[5450] <220>
[5451] <223> 合成
[5452] <400> 291
[5453] Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys Gln
[5454] 1 5 10 15
[5455] Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[5456] 20 25 30
[5457] Tyr Pro
[5458] <210> 292

[5459] <211> 33
[5460] <212> PRT
[5461] <213> 人工序列
[5462] <220>
[5463] <223> 合成
[5464] <400> 292
[5465] Arg Gly Tyr Cys Ala Glu Lys Gly Ile Lys Cys His Asn Ile His Cys
[5466] 1 5 10 15
[5467] Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Cys Lys Gly Ser Ser Cys Val Cys Arg
[5468] 20 25 30
[5469] Lys
[5470] <210> 293
[5471] <211> 31
[5472] <212> PRT
[5473] <213> 人工序列
[5474] <220>
[5475] <223> 合成
[5476] <400> 293
[5477] Glu Arg Gly Cys Lys Leu Thr Phe Trp Lys Cys Lys Asn Lys Lys Glu
[5478] 1 5 10 15
[5479] Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg
[5480] 20 25 30
[5481] <210> 294
[5482] <211> 39
[5483] <212> PRT
[5484] <213> 人工序列
[5485] <220>
[5486] <223> 合成
[5487] <400> 294
[5488] Lys Lys Lys Cys Ile Ala Lys Asp Tyr Gly Arg Cys Lys Trp Gly Gly
[5489] 1 5 10 15
[5490] Thr Pro Cys Cys Arg Gly Arg Gly Cys Ile Cys Ser Ile Met Gly Thr
[5491] 20 25 30
[5492] Asn Cys Glu Cys Lys Pro Arg
[5493] 35
[5494] <210> 295
[5495] <211> 29
[5496] <212> PRT
[5497] <213> 人工序列

[5498] <220>
[5499] <223> 合成
[5500] <400> 295
[5501] Gly Cys Lys Leu Thr Phe Trp Lys Cys Lys Asn Lys Lys Glu Cys Cys
[5502] 1 5 10 15
[5503] Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg
[5504] 20 25
[5505] <210> 296
[5506] <211> 32
[5507] <212> PRT
[5508] <213> 人工序列
[5509] <220>
[5510] <223> 合成
[5511] <400> 296
[5512] Ala Cys Lys Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Lys Asp Glu Cys
[5513] 1 5 10 15
[5514] Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Lys His Lys Trp Cys Lys Tyr Lys
[5515] 20 25 30
[5516] <210> 297
[5517] <211> 36
[5518] <212> PRT
[5519] <213> 人工序列
[5520] <220>
[5521] <223> 合成
[5522] <400> 297
[5523] Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Lys Glu Cys
[5524] 1 5 10 15
[5525] Cys Lys Gly Leu Thr Cys Lys Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp Pro Thr
[5526] 20 25 30
[5527] Phe Cys Leu Val
[5528] 35
[5529] <210> 298
[5530] <211> 36
[5531] <212> PRT
[5532] <213> 人工序列
[5533] <220>
[5534] <223> 合成
[5535] <400> 298
[5536] Ala Cys Ala Gly Leu Tyr Lys Lys Cys Gly Lys Gly Val Asn Thr Cys

[5537] 1 5 10 15
[5538] Cys Glu Asn Arg Pro Cys Lys Cys Asp Leu Ala Met Gly Asn Cys Ile
[5539] 20 25 30
[5540] Cys Lys Lys Lys
[5541] 35
[5542] <210> 299
[5543] <211> 38
[5544] <212> PRT
[5545] <213> 人工序列
[5546] <220>
[5547] <223> 合成
[5548] <400> 299
[5549] Phe Thr Cys Ala Ile Ser Cys Asp Ile Lys Val Asn Gly Lys Pro Cys
[5550] 1 5 10 15
[5551] Lys Gly Ser Gly Glu Lys Lys Cys Ser Gly Gly Trp Ser Cys Lys Phe
[5552] 20 25 30
[5553] Asn Val Cys Val Lys Val
[5554] 35
[5555] <210> 300
[5556] <211> 33
[5557] <212> PRT
[5558] <213> 人工序列
[5559] <220>
[5560] <223> 合成
[5561] <400> 300
[5562] Gly Phe Cys Ala Gln Lys Gly Ile Lys Cys His Asp Ile His Cys Cys
[5563] 1 5 10 15
[5564] Thr Asn Leu Lys Cys Val Arg Glu Gly Ser Asn Arg Val Cys Arg Lys
[5565] 20 25 30
[5566] Ala
[5567] <210> 301
[5568] <211> 42
[5569] <212> PRT
[5570] <213> 人工序列
[5571] <220>
[5572] <223> 合成
[5573] <400> 301
[5574] Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys Cys Cys
[5575] 1 5 10 15

[5576] Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser Cys Gln
[5577] 20 25 30
[5578] Ser Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys
[5579] 35 40
[5580] <210> 302
[5581] <211> 28
[5582] <212> PRT
[5583] <213> 人工序列
[5584] <220>
[5585] <223> 合成
[5586] <400> 302
[5587] Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Lys Cys Cys
[5588] 1 5 10 15
[5589] Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Ile
[5590] 20 25
[5591] <210> 303
[5592] <211> 37
[5593] <212> PRT
[5594] <213> 人工序列
[5595] <220>
[5596] <223> 合成
[5597] <400> 303
[5598] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Lys Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[5599] 1 5 10 15
[5600] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Thr Ile Trp Asn
[5601] 20 25 30
[5602] Thr Lys Cys Leu Glu
[5603] 35
[5604] <210> 304
[5605] <211> 34
[5606] <212> PRT
[5607] <213> 人工序列
[5608] <220>
[5609] <223> 合成
[5610] <400> 304
[5611] Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys Lys Ala
[5612] 1 5 10 15
[5613] Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[5614] 20 25 30

[5615] Tyr Thr
[5616] <210> 305
[5617] <211> 33
[5618] <212> PRT
[5619] <213> 人工序列
[5620] <220>
[5621] <223> 合成
[5622] <400> 305
[5623] Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile Lys Cys
[5624] 1 5 10 15
[5625] Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys
[5626] 20 25 30
[5627] Lys
[5628] <210> 306
[5629] <211> 36
[5630] <212> PRT
[5631] <213> 人工序列
[5632] <220>
[5633] <223> 合成
[5634] <400> 306
[5635] Gly Cys Ile Pro Lys His Lys Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro Lys Cys
[5636] 1 5 10 15
[5637] Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu Cys Lys
[5638] 20 25 30
[5639] Cys Arg Pro Gly
[5640] 35
[5641] <210> 307
[5642] <211> 33
[5643] <212> PRT
[5644] <213> 人工序列
[5645] <220>
[5646] <223> 合成
[5647] <400> 307
[5648] Asn Tyr Cys Val Ala Lys Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln Cys Cys
[5649] 1 5 10 15
[5650] Ser Gly Lys Pro Cys Ala Cys Val Gly Lys Val Cys Lys Cys Pro Arg
[5651] 20 25 30
[5652] Asp
[5653] <210> 308

[5654] <211> 37
[5655] <212> PRT
[5656] <213> 人工序列
[5657] <220>
[5658] <223> 合成
[5659] <400> 308
[5660] Glu Arg Gly Cys Ser Gly Ala Tyr Lys Arg Cys Ser Ser Ser Gln Arg
[5661] 1 5 10 15
[5662] Cys Cys Glu Gly Arg Pro Cys Val Cys Ser Ala Ile Asn Ser Asn Cys
[5663] 20 25 30
[5664] Lys Cys Arg Lys Thr
[5665] 35
[5666] <210> 309
[5667] <211> 36
[5668] <212> PRT
[5669] <213> 人工序列
[5670] <220>
[5671] <223> 合成
[5672] <400> 309
[5673] Arg Tyr Cys Pro Arg Asn Pro Glu Ala Cys Tyr Asn Tyr Cys Leu Arg
[5674] 1 5 10 15
[5675] Thr Gly Arg Pro Gly Gly Tyr Cys Gly Gly Arg Ser Arg Ile Thr Cys
[5676] 20 25 30
[5677] Phe Cys Phe Arg
[5678] 35
[5679] <210> 310
[5680] <211> 33
[5681] <212> PRT
[5682] <213> 人工序列
[5683] <220>
[5684] <223> 合成
[5685] <400> 310
[5686] Gln Arg Ser Cys Ala Lys Pro Gly Glu Met Cys Met Gly Ile Lys Cys
[5687] 1 5 10 15
[5688] Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys
[5689] 20 25 30
[5690] Lys
[5691] <210> 311
[5692] <211> 36

[5693] <212> PRT
[5694] <213> 人工序列
[5695] <220>
[5696] <223> 合成
[5697] <400> 311
[5698] Arg Arg Gly Cys Phe Lys Glu Gly Lys Trp Cys Pro Lys Ser Ala Pro
[5699] 1 5 10 15
[5700] Cys Cys Ala Pro Leu Lys Cys Lys Gly Pro Ser Ile Lys Gln Gln Lys
[5701] 20 25 30
[5702] Cys Val Arg Glu
[5703] 35
[5704] <210> 312
[5705] <211> 31
[5706] <212> PRT
[5707] <213> 人工序列
[5708] <220>
[5709] <223> 合成
[5710] <400> 312
[5711] Thr Val Lys Cys Gly Gly Cys Asn Arg Lys Cys Cys Ala Gly Gly Cys
[5712] 1 5 10 15
[5713] Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Gln Cys Tyr Gly Arg
[5714] 20 25 30
[5715] <210> 313
[5716] <211> 29
[5717] <212> PRT
[5718] <213> 人工序列
[5719] <220>
[5720] <223> 合成
[5721] <400> 313
[5722] Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Lys Pro Cys Arg Pro Leu Met Arg
[5723] 1 5 10 15
[5724] Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Lys Cys Ala
[5725] 20 25
[5726] <210> 314
[5727] <211> 36
[5728] <212> PRT
[5729] <213> 人工序列
[5730] <220>
[5731] <223> 合成

[5732] <400> 314
[5733] Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Lys Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly
[5734] 1 5 10 15
[5735] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Lys Glu Leu Asn Ile Trp Ala
[5736] 20 25 30
[5737] Asn Lys Cys Leu
[5738] 35
[5739] <210> 315
[5740] <211> 42
[5741] <212> PRT
[5742] <213> 人工序列
[5743] <220>
[5744] <223> 合成
[5745] <400> 315
[5746] Cys Ala Lys Lys Arg Asn Trp Cys Gly Lys Asn Glu Asp Cys Cys Cys
[5747] 1 5 10 15
[5748] Pro Met Lys Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser Cys Gln
[5749] 20 25 30
[5750] Thr Thr Ile Thr Gly Leu Phe Lys Lys Cys
[5751] 35 40
[5752] <210> 316
[5753] <211> 10
[5754] <212> PRT
[5755] <213> 人工序列
[5756] <220>
[5757] <223> 合成
[5758] <400> 316
[5759] Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Cys Lys Cys
[5760] 1 5 10
[5761] <210> 317
[5762] <211> 4
[5763] <212> PRT
[5764] <213> 人工序列
[5765] <220>
[5766] <223> 合成
[5767] <400> 317
[5768] Lys Cys Ile Asn
[5769] 1
[5770] <210> 318

[5771] <211> 4
[5772] <212> PRT
[5773] <213> 人工序列
[5774] <220>
[5775] <223> 合成
[5776] <400> 318
[5777] Lys Lys Cys Lys
[5778] 1
[5779] <210> 319
[5780] <211> 4
[5781] <212> PRT
[5782] <213> 人工序列
[5783] <220>
[5784] <223> 合成
[5785] <400> 319
[5786] Pro Cys Lys Arg
[5787] 1
[5788] <210> 320
[5789] <211> 6
[5790] <212> PRT
[5791] <213> 人工序列
[5792] <220>
[5793] <223> 合成
[5794] <400> 320
[5795] Lys Arg Cys Ser Arg Arg
[5796] 1 5
[5797] <210> 321
[5798] <211> 3
[5799] <212> PRT
[5800] <213> 人工序列
[5801] <220>
[5802] <223> 合成
[5803] <400> 321
[5804] Lys Gln Cys
[5805] 1
[5806] <210> 322
[5807] <211> 37
[5808] <212> PRT
[5809] <213> 人工序列

[5810] <220>
[5811] <223> 合成
[5812] <400> 322
[5813] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro
[5814] 1 5 10 15
[5815] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Thr Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[5816] 20 25 30
[5817] Asp Cys Thr Pro Lys
[5818] 35
[5819] <210> 323
[5820] <211> 20
[5821] <212> PRT
[5822] <213> 人工序列
[5823] <220>
[5824] <223> 合成
[5825] <400> 323
[5826] Val Lys Cys Thr Thr Ser Lys Asp Cys Trp Pro Pro Cys Lys Lys Val
[5827] 1 5 10 15
[5828] Thr Gly Arg Ala
[5829] 20
[5830] <210> 324
[5831] <211> 32
[5832] <212> PRT
[5833] <213> 人工序列
[5834] <220>
[5835] <223> 合成
[5836] <400> 324
[5837] Gly Ile Val Cys Arg Val Cys Arg Ile Ile Cys Gly Met Gln Gly Arg
[5838] 1 5 10 15
[5839] Arg Val Asn Ile Cys Arg Ala Pro Ile Arg Cys Arg Cys Arg Arg Gly
[5840] 20 25 30
[5841] <210> 325
[5842] <211> 35
[5843] <212> PRT
[5844] <213> 人工序列
[5845] <220>
[5846] <223> 合成
[5847] <400> 325
[5848] Ser Glu Arg Asp Cys Ile Arg His Leu Gln Arg Cys Arg Glu Asn Arg

[5849] 1 5 10 15
[5850] Asp Cys Cys Ser Arg Arg Cys Ser Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Arg
[5851] 20 25 30
[5852] Arg Cys Arg
[5853] 35
[5854] <210> 326
[5855] <211> 37
[5856] <212> PRT
[5857] <213> 人工序列
[5858] <220>
[5859] <223> 合成
[5860] <400> 326
[5861] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro
[5862] 1 5 10 15
[5863] Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[5864] 20 25 30
[5865] Asp Cys Thr Pro Arg
[5866] 35
[5867] <210> 327
[5868] <211> 37
[5869] <212> PRT
[5870] <213> 人工序列
[5871] <220>
[5872] <223> 合成
[5873] <400> 327
[5874] Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp
[5875] 1 5 10 15
[5876] Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Ser Arg
[5877] 20 25 30
[5878] Cys His Cys Thr Pro
[5879] 35
[5880] <210> 328
[5881] <211> 33
[5882] <212> PRT
[5883] <213> 人工序列
[5884] <220>
[5885] <223> 合成
[5886] <400> 328
[5887] Ala Val Cys Val Tyr Arg Thr Cys Asp Arg Asp Cys Arg Arg Arg Gly

[5888] 1 5 10 15
[5889] Tyr Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Asn Ala Cys Arg Cys Tyr Pro Tyr
[5890] 20 25 30
[5891] Gly
[5892] <210> 329
[5893] <211> 35
[5894] <212> PRT
[5895] <213> 人工序列
[5896] <220>
[5897] <223> 合成
[5898] <400> 329
[5899] Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg Arg Arg
[5900] 1 5 10 15
[5901] Thr Gly Cys Pro Asn Ala Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg Cys Tyr
[5902] 20 25 30
[5903] Gly Cys Gly
[5904] 35
[5905] <210> 330
[5906] <211> 38
[5907] <212> PRT
[5908] <213> 人工序列
[5909] <220>
[5910] <223> 合成
[5911] <400> 330
[5912] Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val
[5913] 1 5 10 15
[5914] Cys Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg
[5915] 20 25 30
[5916] Cys Val Cys Tyr Arg Asn
[5917] 35
[5918] <210> 331
[5919] <211> 37
[5920] <212> PRT
[5921] <213> 人工序列
[5922] <220>
[5923] <223> 合成
[5924] <400> 331
[5925] Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg
[5926] 1 5 10 15

[5927] Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Arg Cys Met Asn Arg Val Cys Arg
[5928] 20 25 30
[5929] Cys Tyr Gly Cys Gly
[5930] 35
[5931] <210> 332
[5932] <211> 33
[5933] <212> PRT
[5934] <213> 人工序列
[5935] <220>
[5936] <223> 合成
[5937] <400> 332
[5938] Ala Cys Arg Gly Val Phe Asp Ala Cys Thr Pro Gly Arg Asn Glu Cys
[5939] 1 5 10 15
[5940] Cys Pro Asn Arg Val Cys Ser Asp Arg His Arg Trp Cys Arg Trp Arg
[5941] 20 25 30
[5942] Leu
[5943] <210> 333
[5944] <211> 38
[5945] <212> PRT
[5946] <213> 人工序列
[5947] <220>
[5948] <223> 合成
[5949] <400> 333
[5950] Gln Ile Tyr Thr Ser Arg Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys Tyr Ser
[5951] 1 5 10 15
[5952] His Cys Glu Gly Ile Thr Gly Arg Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Arg
[5953] 20 25 30
[5954] Arg Cys Tyr Cys Tyr Arg
[5955] 35
[5956] <210> 334
[5957] <211> 35
[5958] <212> PRT
[5959] <213> 人工序列
[5960] <220>
[5961] <223> 合成
[5962] <400> 334
[5963] Gly Cys Leu Glu Phe Trp Trp Arg Cys Asn Pro Asn Asp Asp Arg Cys
[5964] 1 5 10 15
[5965] Cys Arg Pro Arg Leu Arg Cys Ser Arg Leu Phe Arg Leu Cys Asn Phe

[5966] 20 25 30

[5967] Ser Phe Gly

[5968] 35

[5969] <210> 335

[5970] <211> 37

[5971] <212> PRT

[5972] <213> 人工序列

[5973] <220>

[5974] <223> 合成

[5975] <400> 335

[5976] Asp Cys Val Arg Phe Trp Gly Arg Cys Ser Gln Thr Ser Asp Cys Cys

[5977] 1 5 10 15

[5978] Pro His Leu Ala Cys Arg Ser Arg Trp Pro Arg Asn Ile Cys Val Trp

[5979] 20 25 30

[5980] Asp Gly Ser Val Gly

[5981] 35

[5982] <210> 336

[5983] <211> 33

[5984] <212> PRT

[5985] <213> 人工序列

[5986] <220>

[5987] <223> 合成

[5988] <400> 336

[5989] Gly Cys Phe Gly Tyr Arg Cys Asp Tyr Tyr Arg Gly Cys Cys Ser Gly

[5990] 1 5 10 15

[5991] Tyr Val Cys Ser Pro Thr Trp Arg Trp Cys Val Arg Pro Gly Pro Gly

[5992] 20 25 30

[5993] Arg

[5994] <210> 337

[5995] <211> 60

[5996] <212> PRT

[5997] <213> 人工序列

[5998] <220>

[5999] <223> 合成

[6000] <400> 337

[6001] Met Asn Ala Arg Phe Ile Leu Leu Leu Val Leu Thr Thr Met Met Leu

[6002] 1 5 10 15

[6003] Leu Pro Asp Thr Arg Gly Ala Glu Val Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg

[6004] 20 25 30

[6005] Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg Gln Gln Thr Gly Cys Thr Asn Ser Arg
[6006] 35 40 45
[6007] Cys Met Asn Arg Val Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly
[6008] 50 55 60
[6009] <210> 338
[6010] <211> 61
[6011] <212> PRT
[6012] <213> 人工序列
[6013] <220>
[6014] <223> 合成
[6015] <400> 338
[6016] Met Asn Ala Arg Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Met Thr
[6017] 1 5 10 15
[6018] Leu Met Phe Asp Thr Ala Gln Ala Val Asp Ile Met Cys Ser Gly Pro
[6019] 20 25 30
[6020] Arg Gln Cys Tyr Gly Pro Cys Arg Arg Glu Thr Gly Cys Pro Asn Ala
[6021] 35 40 45
[6022] Arg Cys Met Asn Arg Arg Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Val
[6023] 50 55 60
[6024] <210> 339
[6025] <211> 62
[6026] <212> PRT
[6027] <213> 人工序列
[6028] <220>
[6029] <223> 合成
[6030] <400> 339
[6031] Met Asn Ala Arg Leu Ile Tyr Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Met Met
[6032] 1 5 10 15
[6033] Leu Thr Phe Asp Thr Thr Gln Ala Gly Asp Ile Arg Cys Ser Gly Thr
[6034] 20 25 30
[6035] Arg Gln Cys Trp Gly Pro Cys Arg Arg Gln Thr Thr Cys Thr Asn Ser
[6036] 35 40 45
[6037] Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Val Gly
[6038] 50 55 60
[6039] <210> 340
[6040] <211> 61
[6041] <212> PRT
[6042] <213> 人工序列
[6043] <220>

[6044] <223> 合成

[6045] <400> 340

[6046] Met Asn Thr Arg Phe Ile Phe Leu Leu Leu Val Val Thr Asn Thr Met

[6047] 1 5 10 15

[6048] Met Leu Phe Asp Thr Arg Pro Val Glu Gly Ile Ser Cys Thr Gly Ser

[6049] 20 25 30

[6050] Arg Gln Cys Tyr Asp Pro Cys Arg Arg Arg Thr Gly Cys Pro Asn Ala

[6051] 35 40 45

[6052] Arg Cys Met Asn Arg Ser Cys Arg Cys Tyr Gly Cys Gly

[6053] 50 55 60

[6054] <210> 341

[6055] <211> 38

[6056] <212> PRT

[6057] <213> 人工序列

[6058] <220>

[6059] <223> 合成

[6060] <400> 341

[6061] Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys Leu Glu

[6062] 1 5 10 15

[6063] Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg

[6064] 20 25 30

[6065] Cys His Cys Thr Pro Arg

[6066] 35

[6067] <210> 342

[6068] <211> 38

[6069] <212> PRT

[6070] <213> 人工序列

[6071] <220>

[6072] <223> 合成

[6073] <400> 342

[6074] Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Leu Arg

[6075] 1 5 10 15

[6076] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg

[6077] 20 25 30

[6078] Cys His Cys Thr Pro Arg

[6079] 35

[6080] <210> 343

[6081] <211> 38

[6082] <212> PRT

[6083] <213> 人工序列
[6084] <220>
[6085] <223> 合成
[6086] <400> 343
[6087] Gly Val Ile Ile Asn Val Arg Cys Arg Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu
[6088] 1 5 10 15
[6089] Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg
[6090] 20 25 30
[6091] Cys His Cys Thr Pro Arg
[6092] 35
[6093] <210> 344
[6094] <211> 38
[6095] <212> PRT
[6096] <213> 人工序列
[6097] <220>
[6098] <223> 合成
[6099] <400> 344
[6100] Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln
[6101] 1 5 10 15
[6102] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg
[6103] 20 25 30
[6104] Cys His Cys Thr Pro Gln
[6105] 35
[6106] <210> 345
[6107] <211> 38
[6108] <212> PRT
[6109] <213> 人工序列
[6110] <220>
[6111] <223> 合成
[6112] <400> 345
[6113] Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser His Gln Cys Ile Arg
[6114] 1 5 10 15
[6115] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg
[6116] 20 25 30
[6117] Cys His Cys Thr Pro Arg
[6118] 35
[6119] <210> 346
[6120] <211> 38
[6121] <212> PRT

[6122] <213> 人工序列
[6123] <220>
[6124] <223> 合成
[6125] <400> 346
[6126] Gly Val Glu Ile Asn Val Arg Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Arg
[6127] 1 5 10 15
[6128] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg
[6129] 20 25 30
[6130] Cys His Cys Thr Pro Arg
[6131] 35
[6132] <210> 347
[6133] <211> 38
[6134] <212> PRT
[6135] <213> 人工序列
[6136] <220>
[6137] <223> 合成
[6138] <400> 347
[6139] Gly Val Pro Thr Asp Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln
[6140] 1 5 10 15
[6141] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg
[6142] 20 25 30
[6143] Cys His Cys Thr Pro Arg
[6144] 35
[6145] <210> 348
[6146] <211> 38
[6147] <212> PRT
[6148] <213> 人工序列
[6149] <220>
[6150] <223> 合成
[6151] <400> 348
[6152] Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Arg
[6153] 1 5 10 15
[6154] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg
[6155] 20 25 30
[6156] Cys His Cys Thr Pro Arg
[6157] 35
[6158] <210> 349
[6159] <211> 38
[6160] <212> PRT

[6161] <213> 人工序列
[6162] <220>
[6163] <223> 合成
[6164] <400> 349
[6165] Gly Val Pro Ile Asn Val Pro Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Arg
[6166] 1 5 10 15
[6167] Pro Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg
[6168] 20 25 30
[6169] Cys His Cys Thr Pro Arg
[6170] 35
[6171] <210> 350
[6172] <211> 37
[6173] <212> PRT
[6174] <213> 人工序列
[6175] <220>
[6176] <223> 合成
[6177] <400> 350
[6178] Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro
[6179] 1 5 10 15
[6180] Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys
[6181] 20 25 30
[6182] Asp Cys Thr Pro Arg
[6183] 35
[6184] <210> 351
[6185] <211> 37
[6186] <212> PRT
[6187] <213> 人工序列
[6188] <220>
[6189] <223> 合成
[6190] <400> 351
[6191] Val Gly Ile Asn Val Arg Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro
[6192] 1 5 10 15
[6193] Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[6194] 20 25 30
[6195] Asp Cys Thr Pro Arg
[6196] 35
[6197] <210> 352
[6198] <211> 37
[6199] <212> PRT

[6200] <213> 人工序列
[6201] <220>
[6202] <223> 合成
[6203] <400> 352
[6204] Val Gly Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Ile Arg Pro
[6205] 1 5 10 15
[6206] Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Arg Arg Cys
[6207] 20 25 30
[6208] Asp Cys Thr Pro Arg
[6209] 35
[6210] <210> 353
[6211] <211> 36
[6212] <212> PRT
[6213] <213> 人工序列
[6214] <220>
[6215] <223> 合成
[6216] <400> 353
[6217] Arg Arg Gly Cys Phe Arg Glu Gly His Ser Cys Pro Arg Thr Ala Pro
[6218] 1 5 10 15
[6219] Cys Cys Arg Pro Leu Val Cys Arg Gly Pro Ser Pro Asn Thr Arg Arg
[6220] 20 25 30
[6221] Cys Thr Arg Pro
[6222] 35
[6223] <210> 354
[6224] <211> 32
[6225] <212> PRT
[6226] <213> 人工序列
[6227] <220>
[6228] <223> 合成
[6229] <400> 354
[6230] Ser Phe Cys Ile Pro Phe Arg Pro Cys Arg Ser Asp Glu Asn Cys Cys
[6231] 1 5 10 15
[6232] Arg Arg Phe Arg Cys Arg Thr Thr Gly Ile Val Arg Leu Cys Arg Trp
[6233] 20 25 30
[6234] <210> 355
[6235] <211> 36
[6236] <212> PRT
[6237] <213> 人工序列
[6238] <220>

[6239] <223> 合成

[6240] <400> 355

[6241] Leu Arg Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

[6242] 1 5 10 15

[6243] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Ala

[6244] 20 25 30

[6245] Ser Arg Cys Leu

[6246] 35

[6247] <210> 356

[6248] <211> 34

[6249] <212> PRT

[6250] <213> 人工序列

[6251] <220>

[6252] <223> 合成

[6253] <400> 356

[6254] Gly Asn Tyr Cys Leu Arg Gly Arg Cys Leu Pro Gly Gly Arg Arg Cys

[6255] 1 5 10 15

[6256] Cys Asn Gly Arg Pro Cys Glu Cys Phe Ala Arg Ile Cys Ser Cys Arg

[6257] 20 25 30

[6258] Pro Arg

[6259] <210> 357

[6260] <211> 29

[6261] <212> PRT

[6262] <213> 人工序列

[6263] <220>

[6264] <223> 合成

[6265] <400> 357

[6266] Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Pro Gly Gly Cys

[6267] 1 5 10 15

[6268] Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr

[6269] 20 25

[6270] <210> 358

[6271] <211> 29

[6272] <212> PRT

[6273] <213> 人工序列

[6274] <220>

[6275] <223> 合成

[6276] <400> 358

[6277] Gly Cys Met Arg Glu Tyr Cys Ala Gly Gln Cys Arg Gly Arg Val Ser

[6278] 1 5 10 15

[6279] Gln Asp Tyr Cys Leu Arg His Cys Arg Cys Ile Pro Arg

[6280] 20 25

[6281] <210> 359

[6282] <211> 34

[6283] <212> PRT

[6284] <213> 人工序列

[6285] <220>

[6286] <223> 合成

[6287] <400> 359

[6288] Ala Cys Leu Gly Phe Gly Glu Arg Cys Asn Pro Ser Asn Asp Arg Cys

[6289] 1 5 10 15

[6290] Cys Arg Ser Ser Ser Leu Val Cys Ser Gln Arg His Arg Trp Cys Arg

[6291] 20 25 30

[6292] Tyr Gly

[6293] <210> 360

[6294] <211> 37

[6295] <212> PRT

[6296] <213> 人工序列

[6297] <220>

[6298] <223> 合成

[6299] <400> 360

[6300] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

[6301] 1 5 10 15

[6302] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Arg Asp

[6303] 20 25 30

[6304] Ser Arg Cys Leu Gly

[6305] 35

[6306] <210> 361

[6307] <211> 36

[6308] <212> PRT

[6309] <213> 人工序列

[6310] <220>

[6311] <223> 合成

[6312] <400> 361

[6313] Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly

[6314] 1 5 10 15

[6315] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile Trp Ala

[6316] 20 25 30

[6317] Ser Arg Cys Leu
[6318] 35
[6319] <210> 362
[6320] <211> 33
[6321] <212> PRT
[6322] <213> 人工序列
[6323] <220>
[6324] <223> 合成
[6325] <400> 362
[6326] Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Asp Met Cys Met Gly Ile Arg Cys
[6327] 1 5 10 15
[6328] Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys
[6329] 20 25 30
[6330] Arg
[6331] <210> 363
[6332] <211> 40
[6333] <212> PRT
[6334] <213> 人工序列
[6335] <220>
[6336] <223> 合成
[6337] <400> 363
[6338] Ala Arg Gly Cys Ala Asp Ala Tyr Arg Ser Cys Asn His Pro Arg Thr
[6339] 1 5 10 15
[6340] Cys Cys Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Arg Arg Ala Cys Ile Cys Ser Gly
[6341] 20 25 30
[6342] Ser Asn Cys Arg Cys Arg Arg Ser
[6343] 35 40
[6344] <210> 364
[6345] <211> 37
[6346] <212> PRT
[6347] <213> 人工序列
[6348] <220>
[6349] <223> 合成
[6350] <400> 364
[6351] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[6352] 1 5 10 15
[6353] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Asp
[6354] 20 25 30
[6355] Ser Arg Cys Leu Gly

[6356] 35

[6357] <210> 365

[6358] <211> 37

[6359] <212> PRT

[6360] <213> 人工序列

[6361] <220>

[6362] <223> 合成

[6363] <400> 365

[6364] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

[6365] 1 5 10 15

[6366] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Tyr Asp

[6367] 20 25 30

[6368] Ser Arg Cys Leu Gly

[6369] 35

[6370] <210> 366

[6371] <211> 37

[6372] <212> PRT

[6373] <213> 人工序列

[6374] <220>

[6375] <223> 合成

[6376] <400> 366

[6377] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly

[6378] 1 5 10 15

[6379] Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Asp

[6380] 20 25 30

[6381] Ser Arg Cys Leu Gly

[6382] 35

[6383] <210> 367

[6384] <211> 37

[6385] <212> PRT

[6386] <213> 人工序列

[6387] <220>

[6388] <223> 合成

[6389] <400> 367

[6390] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Thr Gly

[6391] 1 5 10 15

[6392] Pro Arg Cys Cys Ser Arg Leu Arg Cys Arg Glu Leu Ser Ile Trp Asp

[6393] 20 25 30

[6394] Ser Ile Cys Leu Gly

[6395] 35

[6396] <210> 368

[6397] <211> 34

[6398] <212> PRT

[6399] <213> 人工序列

[6400] <220>

[6401] <223> 合成

[6402] <400> 368

[6403] Ser Cys Ala Asp Ala Tyr Lys Ser Cys Asp Ser Leu Arg Cys Cys Asn

[6404] 1 5 10 15

[6405] Asn Arg Thr Cys Met Cys Ser Met Ile Gly Thr Asn Cys Thr Cys Arg

[6406] 20 25 30

[6407] Arg Arg

[6408] <210> 369

[6409] <211> 30

[6410] <212> PRT

[6411] <213> 人工序列

[6412] <220>

[6413] <223> 合成

[6414] <400> 369

[6415] Glu Arg Arg Cys Leu Pro Ala Gly Arg Thr Cys Val Arg Gly Pro Met

[6416] 1 5 10 15

[6417] Arg Val Pro Cys Cys Gly Ser Cys Ser Gln Asn Arg Cys Thr

[6418] 20 25 30

[6419] <210> 370

[6420] <211> 31

[6421] <212> PRT

[6422] <213> 人工序列

[6423] <220>

[6424] <223> 合成

[6425] <400> 370

[6426] Leu Cys Ser Arg Glu Gly Glu Phe Cys Tyr Arg Leu Arg Arg Cys Cys

[6427] 1 5 10 15

[6428] Ala Gly Phe Tyr Cys Arg Ala Phe Val Leu His Cys Tyr Arg Asn

[6429] 20 25 30

[6430] <210> 371

[6431] <211> 23

[6432] <212> PRT

[6433] <213> 人工序列

[6434] <220>
[6435] <223> 合成
[6436] <400> 371
[6437] Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile
[6438] 1 5 10 15
[6439] Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr
[6440] 20
[6441] <210> 372
[6442] <211> 23
[6443] <212> PRT
[6444] <213> 人工序列
[6445] <220>
[6446] <223> 合成
[6447] <400> 372
[6448] Ala Cys Gly Ser Cys Arg Arg Arg Cys Arg Gly Pro Gly Arg Cys Ile
[6449] 1 5 10 15
[6450] Asn Gly Arg Cys Arg Cys Tyr
[6451] 20
[6452] <210> 373
[6453] <211> 32
[6454] <212> PRT
[6455] <213> 人工序列
[6456] <220>
[6457] <223> 合成
[6458] <400> 373
[6459] Ala Cys Gln Gly Tyr Met Arg Arg Cys Gly Arg Asp Arg Pro Pro Cys
[6460] 1 5 10 15
[6461] Cys Arg Arg Leu Glu Cys Ser Arg Thr Trp Arg Trp Cys Val Trp Asn
[6462] 20 25 30
[6463] <210> 374
[6464] <211> 30
[6465] <212> PRT
[6466] <213> 人工序列
[6467] <220>
[6468] <223> 合成
[6469] <400> 374
[6470] Gly Arg Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Arg Arg Ala
[6471] 1 5 10 15
[6472] Cys Cys Glu Gly Leu Arg Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile

[6473] 20 25 30

[6474] <210> 375

[6475] <211> 34

[6476] <212> PRT

[6477] <213> 人工序列

[6478] <220>

[6479] <223> 合成

[6480] <400> 375

[6481] Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys Arg Glu

[6482] 1 5 10 15

[6483] Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys

[6484] 20 25 30

[6485] Tyr Pro

[6486] <210> 376

[6487] <211> 34

[6488] <212> PRT

[6489] <213> 人工序列

[6490] <220>

[6491] <223> 合成

[6492] <400> 376

[6493] Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Glu Cys Leu Pro Ala Cys Arg Ala

[6494] 1 5 10 15

[6495] Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys

[6496] 20 25 30

[6497] Tyr Pro

[6498] <210> 377

[6499] <211> 34

[6500] <212> PRT

[6501] <213> 人工序列

[6502] <220>

[6503] <223> 合成

[6504] <400> 377

[6505] Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys Arg Glu

[6506] 1 5 10 15

[6507] Ala Ile Gly Arg Ser Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys

[6508] 20 25 30

[6509] Tyr Pro

[6510] <210> 378

[6511] <211> 34

[6512] <212> PRT
[6513] <213> 人工序列
[6514] <220>
[6515] <223> 合成
[6516] <400> 378
[6517] Asn Ala Arg Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Arg Cys Arg Gln
[6518] 1 5 10 15
[6519] Ala Ile Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys
[6520] 20 25 30
[6521] Tyr Pro
[6522] <210> 379
[6523] <211> 33
[6524] <212> PRT
[6525] <213> 人工序列
[6526] <220>
[6527] <223> 合成
[6528] <400> 379
[6529] Arg Gly Tyr Cys Ala Glu Arg Gly Ile Arg Cys His Asn Ile His Cys
[6530] 1 5 10 15
[6531] Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Cys Arg Gly Ser Ser Cys Val Cys Arg
[6532] 20 25 30
[6533] Arg
[6534] <210> 380
[6535] <211> 31
[6536] <212> PRT
[6537] <213> 人工序列
[6538] <220>
[6539] <223> 合成
[6540] <400> 380
[6541] Glu Arg Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg Arg Glu
[6542] 1 5 10 15
[6543] Cys Cys Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg
[6544] 20 25 30
[6545] <210> 381
[6546] <211> 39
[6547] <212> PRT
[6548] <213> 人工序列
[6549] <220>
[6550] <223> 合成

[6551] <400> 381
[6552] Arg Arg Arg Cys Ile Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Cys Arg Trp Gly Gly
[6553] 1 5 10 15
[6554] Thr Pro Cys Cys Arg Gly Arg Gly Cys Ile Cys Ser Ile Met Gly Thr
[6555] 20 25 30
[6556] Asn Cys Glu Cys Arg Pro Arg
[6557] 35
[6558] <210> 382
[6559] <211> 29
[6560] <212> PRT
[6561] <213> 人工序列
[6562] <220>
[6563] <223> 合成
[6564] <400> 382
[6565] Gly Cys Arg Leu Thr Phe Trp Arg Cys Arg Asn Arg Arg Glu Cys Cys
[6566] 1 5 10 15
[6567] Gly Trp Asn Ala Cys Ala Leu Gly Ile Cys Met Pro Arg
[6568] 20 25
[6569] <210> 383
[6570] <211> 32
[6571] <212> PRT
[6572] <213> 人工序列
[6573] <220>
[6574] <223> 合成
[6575] <400> 383
[6576] Ala Cys Arg Gly Leu Phe Val Thr Cys Thr Pro Gly Arg Asp Glu Cys
[6577] 1 5 10 15
[6578] Cys Pro Asn His Val Cys Ser Ser Arg His Arg Trp Cys Arg Tyr Arg
[6579] 20 25 30
[6580] <210> 384
[6581] <211> 36
[6582] <212> PRT
[6583] <213> 人工序列
[6584] <220>
[6585] <223> 合成
[6586] <400> 384
[6587] Ile Ala Cys Ala Pro Arg Gly Leu Leu Cys Phe Arg Asp Arg Glu Cys
[6588] 1 5 10 15
[6589] Cys Arg Gly Leu Thr Cys Arg Gly Arg Phe Val Asn Thr Trp Pro Thr

[6590] 20 25 30
[6591] Phe Cys Leu Val
[6592] 35
[6593] <210> 385
[6594] <211> 36
[6595] <212> PRT
[6596] <213> 人工序列
[6597] <220>
[6598] <223> 合成
[6599] <400> 385
[6600] Ala Cys Ala Gly Leu Tyr Arg Arg Cys Gly Arg Gly Val Asn Thr Cys
[6601] 1 5 10 15
[6602] Cys Glu Asn Arg Pro Cys Arg Cys Asp Leu Ala Met Gly Asn Cys Ile
[6603] 20 25 30
[6604] Cys Arg Arg Arg
[6605] 35
[6606] <210> 386
[6607] <211> 38
[6608] <212> PRT
[6609] <213> 人工序列
[6610] <220>
[6611] <223> 合成
[6612] <400> 386
[6613] Phe Thr Cys Ala Ile Ser Cys Asp Ile Arg Val Asn Gly Arg Pro Cys
[6614] 1 5 10 15
[6615] Arg Gly Ser Gly Glu Arg Arg Cys Ser Gly Gly Trp Ser Cys Arg Phe
[6616] 20 25 30
[6617] Asn Val Cys Val Arg Val
[6618] 35
[6619] <210> 387
[6620] <211> 33
[6621] <212> PRT
[6622] <213> 人工序列
[6623] <220>
[6624] <223> 合成
[6625] <400> 387
[6626] Gly Phe Cys Ala Gln Arg Gly Ile Arg Cys His Asp Ile His Cys Cys
[6627] 1 5 10 15
[6628] Thr Asn Leu Arg Cys Val Arg Glu Gly Ser Asn Arg Val Cys Arg Arg

[6629] 20 25 30
[6630] Ala
[6631] <210> 388
[6632] <211> 42
[6633] <212> PRT
[6634] <213> 人工序列
[6635] <220>
[6636] <223> 合成
[6637] <400> 388
[6638] Cys Ala Arg Arg Arg Asn Trp Cys Gly Arg Asn Glu Asp Cys Cys Cys
[6639] 1 5 10 15
[6640] Pro Met Arg Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser Cys Gln
[6641] 20 25 30
[6642] Ser Thr Ile Thr Gly Leu Phe Arg Arg Cys
[6643] 35 40
[6644] <210> 389
[6645] <211> 28
[6646] <212> PRT
[6647] <213> 人工序列
[6648] <220>
[6649] <223> 合成
[6650] <400> 389
[6651] Tyr Cys Gln Arg Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Arg Cys Cys
[6652] 1 5 10 15
[6653] Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Arg Ile
[6654] 20 25
[6655] <210> 390
[6656] <211> 37
[6657] <212> PRT
[6658] <213> 人工序列
[6659] <220>
[6660] <223> 合成
[6661] <400> 390
[6662] Arg Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly
[6663] 1 5 10 15
[6664] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Arg Cys Arg Glu Leu Thr Ile Trp Asn
[6665] 20 25 30
[6666] Thr Arg Cys Leu Glu
[6667] 35

[6668] <210> 391
[6669] <211> 34
[6670] <212> PRT
[6671] <213> 人工序列
[6672] <220>
[6673] <223> 合成
[6674] <400> 391
[6675] Asn Val Arg Cys Thr Gly Ser Arg Gln Cys Leu Pro Ala Cys Arg Ala
[6676] 1 5 10 15
[6677] Ala Val Gly Arg Ala Ala Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys Arg Cys
[6678] 20 25 30
[6679] Tyr Thr
[6680] <210> 392
[6681] <211> 33
[6682] <212> PRT
[6683] <213> 人工序列
[6684] <220>
[6685] <223> 合成
[6686] <400> 392
[6687] Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Glu Met Cys Met Arg Ile Arg Cys
[6688] 1 5 10 15
[6689] Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys
[6690] 20 25 30
[6691] Arg
[6692] <210> 393
[6693] <211> 36
[6694] <212> PRT
[6695] <213> 人工序列
[6696] <220>
[6697] <223> 合成
[6698] <400> 393
[6699] Gly Cys Ile Pro Arg His Arg Arg Cys Thr Trp Ser Gly Pro Arg Cys
[6700] 1 5 10 15
[6701] Cys Asn Asn Ile Ser Cys His Cys Asn Ile Ser Gly Thr Leu Cys Arg
[6702] 20 25 30
[6703] Cys Arg Pro Gly
[6704] 35
[6705] <210> 394
[6706] <211> 33

[6707] <212> PRT
[6708] <213> 人工序列
[6709] <220>
[6710] <223> 合成
[6711] <400> 394
[6712] Asn Tyr Cys Val Ala Arg Arg Cys Arg Pro Gly Gly Arg Gln Cys Cys
[6713] 1 5 10 15
[6714] Ser Gly Arg Pro Cys Ala Cys Val Gly Arg Val Cys Arg Cys Pro Arg
[6715] 20 25 30
[6716] Asp
[6717] <210> 395
[6718] <211> 37
[6719] <212> PRT
[6720] <213> 人工序列
[6721] <220>
[6722] <223> 合成
[6723] <400> 395
[6724] Glu Arg Gly Cys Ser Gly Ala Tyr Arg Arg Cys Ser Ser Ser Gln Arg
[6725] 1 5 10 15
[6726] Cys Cys Glu Gly Arg Pro Cys Val Cys Ser Ala Ile Asn Ser Asn Cys
[6727] 20 25 30
[6728] Arg Cys Arg Arg Thr
[6729] 35
[6730] <210> 396
[6731] <211> 33
[6732] <212> PRT
[6733] <213> 人工序列
[6734] <220>
[6735] <223> 合成
[6736] <400> 396
[6737] Gln Arg Ser Cys Ala Arg Pro Gly Glu Met Cys Met Gly Ile Arg Cys
[6738] 1 5 10 15
[6739] Cys Asp Gly Gln Cys Gly Cys Asn Arg Gly Thr Gly Arg Cys Phe Cys
[6740] 20 25 30
[6741] Arg
[6742] <210> 397
[6743] <211> 36
[6744] <212> PRT
[6745] <213> 人工序列

[6746] <220>
[6747] <223> 合成
[6748] <400> 397
[6749] Arg Arg Gly Cys Phe Arg Glu Gly Arg Trp Cys Pro Arg Ser Ala Pro
[6750] 1 5 10 15
[6751] Cys Cys Ala Pro Leu Arg Cys Arg Gly Pro Ser Ile Arg Gln Gln Arg
[6752] 20 25 30
[6753] Cys Val Arg Glu
[6754] 35
[6755] <210> 398
[6756] <211> 31
[6757] <212> PRT
[6758] <213> 人工序列
[6759] <220>
[6760] <223> 合成
[6761] <400> 398
[6762] Thr Val Arg Cys Gly Gly Cys Asn Arg Arg Cys Cys Ala Gly Gly Cys
[6763] 1 5 10 15
[6764] Arg Ser Gly Arg Cys Ile Asn Gly Arg Cys Gln Cys Tyr Gly Arg
[6765] 20 25 30
[6766] <210> 399
[6767] <211> 29
[6768] <212> PRT
[6769] <213> 人工序列
[6770] <220>
[6771] <223> 合成
[6772] <400> 399
[6773] Glu Arg Arg Cys Glu Pro Ser Gly Arg Pro Cys Arg Pro Leu Met Arg
[6774] 1 5 10 15
[6775] Ile Pro Cys Cys Gly Ser Cys Val Arg Gly Arg Cys Ala
[6776] 20 25
[6777] <210> 400
[6778] <211> 36
[6779] <212> PRT
[6780] <213> 人工序列
[6781] <220>
[6782] <223> 合成
[6783] <400> 400
[6784] Arg Gly Gly Cys Leu Pro Arg Asn Arg Phe Cys Asn Pro Ser Ser Gly

[6785] 1 5 10 15
[6786] Pro Arg Cys Cys Ser Gly Leu Thr Cys Arg Glu Leu Asn Ile Trp Ala
[6787] 20 25 30
[6788] Asn Arg Cys Leu
[6789] 35
[6790] <210> 401
[6791] <211> 42
[6792] <212> PRT
[6793] <213> 人工序列
[6794] <220>
[6795] <223> 合成
[6796] <400> 401
[6797] Cys Ala Arg Arg Arg Asn Trp Cys Gly Arg Asn Glu Asp Cys Cys Cys
[6798] 1 5 10 15
[6799] Pro Met Arg Cys Ile Tyr Ala Trp Tyr Asn Gln Gln Gly Ser Cys Gln
[6800] 20 25 30
[6801] Thr Thr Ile Thr Gly Leu Phe Arg Arg Cys
[6802] 35 40
[6803] <210> 402
[6804] <211> 10
[6805] <212> PRT
[6806] <213> 人工序列
[6807] <220>
[6808] <223> 合成
[6809] <400> 402
[6810] Gly Arg Cys Ile Asn Arg Arg Cys Arg Cys
[6811] 1 5 10
[6812] <210> 403
[6813] <211> 4
[6814] <212> PRT
[6815] <213> 人工序列
[6816] <220>
[6817] <223> 合成
[6818] <400> 403
[6819] Arg Cys Ile Asn
[6820] 1
[6821] <210> 404
[6822] <211> 4
[6823] <212> PRT

[6824] <213> 人工序列
[6825] <220>
[6826] <223> 合成
[6827] <400> 404
[6828] Arg Arg Cys Arg
[6829] 1
[6830] <210> 405
[6831] <211> 4
[6832] <212> PRT
[6833] <213> 人工序列
[6834] <220>
[6835] <223> 合成
[6836] <400> 405
[6837] Pro Cys Arg Arg
[6838] 1
[6839] <210> 406
[6840] <211> 6
[6841] <212> PRT
[6842] <213> 人工序列
[6843] <220>
[6844] <223> 合成
[6845] <400> 406
[6846] Arg Arg Cys Ser Arg Arg
[6847] 1 5
[6848] <210> 407
[6849] <211> 3
[6850] <212> PRT
[6851] <213> 人工序列
[6852] <220>
[6853] <223> 合成
[6854] <400> 407
[6855] Arg Gln Cys
[6856] 1
[6857] <210> 408
[6858] <211> 37
[6859] <212> PRT
[6860] <213> 人工序列
[6861] <220>
[6862] <223> 合成

[6863] <400> 408

[6864] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro

[6865] 1 5 10 15

[6866] Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Thr Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys

[6867] 20 25 30

[6868] Asp Cys Thr Pro Arg

[6869] 35

[6870] <210> 409

[6871] <211> 4

[6872] <212> PRT

[6873] <213> 人工序列

[6874] <220>

[6875] <223> 合成

[6876] <400> 409

[6877] Pro Cys Lys Lys

[6878] 1

[6879] <210> 410

[6880] <211> 6

[6881] <212> PRT

[6882] <213> 人工序列

[6883] <220>

[6884] <223> 合成

[6885] <400> 410

[6886] Lys Lys Cys Ser Lys Lys

[6887] 1 5

[6888] <210> 411

[6889] <400> 411

[6890] 000

[6891] <210> 412

[6892] <211> 38

[6893] <212> PRT

[6894] <213> 人工序列

[6895] <220>

[6896] <223> 合成

[6897] <400> 412

[6898] Gln Lys Ile Leu Ser Asn Arg Cys Asn Asn Ser Ser Glu Cys Ile Pro

[6899] 1 5 10 15

[6900] His Cys Ile Arg Ile Phe Gly Thr Arg Ala Ala Lys Cys Ile Asn Arg

[6901] 20 25 30

[6902] Lys Cys Tyr Cys Tyr Pro
[6903] 35
[6904] <210> 413
[6905] <400> 413
[6906] 000
[6907] <210> 414
[6908] <211> 32
[6909] <212> PRT
[6910] <213> 人工序列
[6911] <220>
[6912] <223> 合成
[6913] <400> 414
[6914] Ala Val Cys Asn Leu Lys Arg Cys Gln Leu Ser Cys Arg Ser Leu Gly
[6915] 1 5 10 15
[6916] Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Asp Lys Cys Glu Cys Val Lys His Gly
[6917] 20 25 30
[6918] <210> 415
[6919] <211> 37
[6920] <212> PRT
[6921] <213> 人工序列
[6922] <220>
[6923] <223> 合成
[6924] <400> 415
[6925] Ile Ser Ile Gly Ile Arg Cys Ser Pro Ser Ile Asp Leu Cys Glu Gly
[6926] 1 5 10 15
[6927] Gln Cys Arg Ile Arg Arg Tyr Phe Thr Gly Tyr Cys Ser Gly Asp Thr
[6928] 20 25 30
[6929] Cys His Cys Ser Gly
[6930] 35
[6931] <210> 416
[6932] <211> 33
[6933] <212> PRT
[6934] <213> 人工序列
[6935] <220>
[6936] <223> 合成
[6937] <400> 416
[6938] Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Arg Arg Cys Arg Glu Asn Asn Asp Cys
[6939] 1 5 10 15
[6940] Cys Ser Arg Arg Cys Arg Arg Arg Gly Ala Asn Pro Glu Arg Arg Cys

[6941] 20 25 30

[6942] Arg

[6943] <210> 417

[6944] <211> 34

[6945] <212> PRT

[6946] <213> 人工序列

[6947] <220>

[6948] <223> 合成

[6949] <400> 417

[6950] Ser Cys Glu Pro Gly Arg Thr Phe Arg Asp Arg Cys Asn Thr Cys Lys

[6951] 1 5 10 15

[6952] Cys Gly Ala Asp Gly Arg Ser Ala Ala Cys Thr Leu Arg Ala Cys Pro

[6953] 20 25 30

[6954] Asn Gln

[6955] <210> 418

[6956] <211> 33

[6957] <212> PRT

[6958] <213> 人工序列

[6959] <220>

[6960] <223> 合成

[6961] <400> 418

[6962] Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Ala Asp Asn Asp Cys

[6963] 1 5 10 15

[6964] Cys Gly Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ala Glu Lys Arg Cys

[6965] 20 25 30

[6966] Arg

[6967] <210> 419

[6968] <211> 33

[6969] <212> PRT

[6970] <213> 人工序列

[6971] <220>

[6972] <223> 合成

[6973] <400> 419

[6974] Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn Asp Cys

[6975] 1 5 10 15

[6976] Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Pro Glu Lys Arg Cys

[6977] 20 25 30

[6978] Arg

[6979] <210> 420

[6980] <211> 33
[6981] <212> PRT
[6982] <213> 人工序列
[6983] <220>
[6984] <223> 合成
[6985] <400> 420
[6986] Lys Asp Cys Leu Lys Lys Leu Lys Leu Cys Lys Glu Asn Lys Asp Cys
[6987] 1 5 10 15
[6988] Cys Ser Lys Ser Cys Lys Arg Arg Gly Thr Asn Ile Glu Lys Arg Cys
[6989] 20 25 30
[6990] Arg
[6991] <210> 421
[6992] <211> 33
[6993] <212> PRT
[6994] <213> 人工序列
[6995] <220>
[6996] <223> 合成
[6997] <400> 421
[6998] Gly Asp Cys Leu Pro His Leu Lys Arg Cys Lys Glu Asn Asn Asp Cys
[6999] 1 5 10 15
[7000] Cys Ser Lys Lys Cys Lys Arg Arg Gly Ala Asn Pro Glu Lys Arg Cys
[7001] 20 25 30
[7002] Arg
[7003] <210> 422
[7004] <211> 37
[7005] <212> PRT
[7006] <213> 人工序列
[7007] <220>
[7008] <223> 合成
[7009] <400> 422
[7010] Val Phe Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys
[7011] 1 5 10 15
[7012] Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ser Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
[7013] 20 25 30
[7014] Cys Lys Cys Tyr Pro
[7015] 35
[7016] <210> 423
[7017] <211> 37
[7018] <212> PRT

[7019] <213> 人工序列
[7020] <220>
[7021] <223> 合成
[7022] <400> 423
[7023] Val Phe Ile Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys
[7024] 1 5 10 15
[7025] Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
[7026] 20 25 30
[7027] Cys Lys Cys Tyr Pro
[7028] 35
[7029] <210> 424
[7030] <211> 36
[7031] <212> PRT
[7032] <213> 人工序列
[7033] <220>
[7034] <223> 合成
[7035] <400> 424
[7036] Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu Pro
[7037] 1 5 10 15
[7038] Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[7039] 20 25 30
[7040] His Cys Thr Pro
[7041] 35
[7042] <210> 425
[7043] <211> 36
[7044] <212> PRT
[7045] <213> 人工序列
[7046] <220>
[7047] <223> 合成
[7048] <400> 425
[7049] Val Pro Thr Asp Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln Pro
[7050] 1 5 10 15
[7051] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[7052] 20 25 30
[7053] His Cys Thr Pro
[7054] 35
[7055] <210> 426
[7056] <211> 36
[7057] <212> PRT

[7058] <213> 人工序列
[7059] <220>
[7060] <223> 合成
[7061] <400> 426
[7062] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Leu Lys Pro
[7063] 1 5 10 15
[7064] Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys
[7065] 20 25 30
[7066] Asp Cys Thr Pro
[7067] 35
[7068] <210> 427
[7069] <211> 36
[7070] <212> PRT
[7071] <213> 人工序列
[7072] <220>
[7073] <223> 合成
[7074] <400> 427
[7075] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro
[7076] 1 5 10 15
[7077] Cys Arg Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Cys Met Asn Gly Arg Cys
[7078] 20 25 30
[7079] Asp Cys Thr Pro
[7080] 35
[7081] <210> 428
[7082] <211> 33
[7083] <212> PRT
[7084] <213> 人工序列
[7085] <220>
[7086] <223> 合成
[7087] <400> 428
[7088] Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val Cys Gln
[7089] 1 5 10 15
[7090] Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg
[7091] 20 25 30
[7092] Cys
[7093] <210> 429
[7094] <211> 32
[7095] <212> PRT
[7096] <213> 人工序列

[7097] <220>
[7098] <223> 合成
[7099] <400> 429
[7100] Asn Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys Lys Ala
[7101] 1 5 10 15
[7102] Ala Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[7103] 20 25 30
[7104] <210> 430
[7105] <211> 37
[7106] <212> PRT
[7107] <213> 人工序列
[7108] <220>
[7109] <223> 合成
[7110] <400> 430
[7111] Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp
[7112] 1 5 10 15
[7113] Pro Cys Arg Gly Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Asn Ser Arg
[7114] 20 25 30
[7115] Cys His Cys Thr Pro
[7116] 35
[7117] <210> 431
[7118] <211> 37
[7119] <212> PRT
[7120] <213> 人工序列
[7121] <220>
[7122] <223> 合成
[7123] <400> 431
[7124] Val Arg Ile Pro Val Ser Cys Arg His Ser Gly Gln Cys Leu Arg Pro
[7125] 1 5 10 15
[7126] Cys Arg Asp Ala Gly Glu Arg His Gly Arg Cys Gly Gly Gly Arg Cys
[7127] 20 25 30
[7128] Asp Cys Thr Pro Arg
[7129] 35
[7130] <210> 432
[7131] <211> 38
[7132] <212> PRT
[7133] <213> 人工序列
[7134] <220>
[7135] <223> 合成

[7136] <400> 432

[7137] Gln Val Gln Thr Asn Val Arg Cys Gln Gly Gly Ser Cys Gly Ser Val

[7138] 1 5 10 15

[7139] Cys Arg Arg Glu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Asn Gly Arg

[7140] 20 25 30

[7141] Cys Gly Cys Tyr Arg Asn

[7142] 35

[7143] <210> 433

[7144] <211> 30

[7145] <212> PRT

[7146] <213> 人工序列

[7147] <220>

[7148] <223> 合成

[7149] <400> 433

[7150] Gly Ser Lys Cys Leu Pro Pro Gly Lys Pro Cys Tyr Gly Ala Thr Gln

[7151] 1 5 10 15

[7152] Lys Ile Pro Cys Cys Gly Val Cys Ser His Asn Asn Cys Thr

[7153] 20 25 30

[7154] <210> 434

[7155] <211> 39

[7156] <212> PRT

[7157] <213> 人工序列

[7158] <220>

[7159] <223> 合成

[7160] <400> 434

[7161] Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Ser Arg Gly Ser Arg Asp Ser

[7162] 1 5 10 15

[7163] Leu Asp Pro Ser Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly Arg Ser Ile Asn

[7164] 20 25 30

[7165] Ser Arg Ser His Ser Thr Pro

[7166] 35

[7167] <210> 435

[7168] <211> 292

[7169] <212> PRT

[7170] <213> 人工序列

[7171] <220>

[7172] <223> 合成

[7173] <400> 435

[7174] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[7175] 1 5 10 15

[7176] Gly Ser Thr Gly Gly Ser Gly Val Pro Ile Asn Val Arg Cys Arg Gly

[7177] 20 25 30

[7178] Ser Arg Asp Cys Leu Asp Pro Cys Arg Arg Ala Gly Met Arg Phe Gly

[7179] 35 40 45

[7180] Arg Cys Ile Asn Ser Arg Cys His Cys Thr Pro Gly Gly Ser Gly Gly

[7181] 50 55 60

[7182] Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[7183] 65 70 75 80

[7184] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[7185] 85 90 95

[7186] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[7187] 100 105 110

[7188] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[7189] 115 120 125

[7190] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

[7191] 130 135 140

[7192] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

[7193] 145 150 155 160

[7194] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

[7195] 165 170 175

[7196] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[7197] 180 185 190

[7198] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

[7199] 195 200 205

[7200] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

[7201] 210 215 220

[7202] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

[7203] 225 230 235 240

[7204] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

[7205] 245 250 255

[7206] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

[7207] 260 265 270

[7208] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

[7209] 275 280 285

[7210] Ser Pro Gly Lys

[7211] 290

[7212] <210> 436

[7213] <211> 32

[7214] <212> PRT
[7215] <213> 人工序列
[7216] <220>
[7217] <223> 合成
[7218] <400> 436
[7219] Ile Lys Cys Ser Glu Ser Tyr Gln Cys Phe Pro Val Cys Lys Ser Arg
[7220] 1 5 10 15
[7221] Phe Gly Lys Thr Asn Gly Arg Cys Val Asn Gly Phe Cys Asp Cys Phe
[7222] 20 25 30
[7223] <210> 437
[7224] <211> 33
[7225] <212> PRT
[7226] <213> 人工序列
[7227] <220>
[7228] <223> 合成
[7229] <400> 437
[7230] Val Lys Cys Ser Ser Pro Gln Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys Ala Ala
[7231] 1 5 10 15
[7232] Phe Gly Ile Ser Ala Gly Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[7233] 20 25 30
[7234] Tyr
[7235] <210> 438
[7236] <211> 32
[7237] <212> PRT
[7238] <213> 人工序列
[7239] <220>
[7240] <223> 合成
[7241] <400> 438
[7242] Val Ser Cys Ser Ala Ser Ser Gln Cys Trp Pro Val Cys Lys Lys Leu
[7243] 1 5 10 15
[7244] Phe Gly Thr Tyr Arg Gly Lys Cys Met Asn Ser Lys Cys Arg Cys Tyr
[7245] 20 25 30
[7246] <210> 439
[7247] <211> 32
[7248] <212> PRT
[7249] <213> 人工序列
[7250] <220>
[7251] <223> 合成
[7252] <400> 439

[7253] Glu Ser Cys Thr Ala Ser Asn Gln Cys Trp Ser Ile Cys Lys Arg Leu
[7254] 1 5 10 15
[7255] His Asn Thr Asn Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg Cys Tyr
[7256] 20 25 30
[7257] <210> 440
[7258] <211> 32
[7259] <212> PRT
[7260] <213> 人工序列
[7261] <220>
[7262] <223> 合成
[7263] <400> 440
[7264] Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val Cys Glu Lys Leu
[7265] 1 5 10 15
[7266] Tyr Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg Cys Tyr
[7267] 20 25 30
[7268] <210> 441
[7269] <211> 32
[7270] <212> PRT
[7271] <213> 人工序列
[7272] <220>
[7273] <223> 合成
[7274] <400> 441
[7275] Met Arg Cys Lys Ser Ser Lys Glu Cys Leu Val Lys Cys Lys Gln Ala
[7276] 1 5 10 15
[7277] Thr Gly Arg Pro Asn Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Tyr
[7278] 20 25 30
[7279] <210> 442
[7280] <211> 32
[7281] <212> PRT
[7282] <213> 人工序列
[7283] <220>
[7284] <223> 合成
[7285] <400> 442
[7286] Ile Lys Cys Thr Leu Ser Lys Asp Cys Tyr Ser Pro Cys Lys Lys Glu
[7287] 1 5 10 15
[7288] Thr Gly Cys Pro Arg Ala Lys Cys Ile Asn Arg Asn Cys Lys Cys Tyr
[7289] 20 25 30
[7290] <210> 443
[7291] <211> 32

[7292] <212> PRT
[7293] <213> 人工序列
[7294] <220>
[7295] <223> 合成
[7296] <400> 443
[7297] Ile Arg Cys Ser Gly Ser Arg Asp Cys Tyr Ser Pro Cys Met Lys Gln
[7298] 1 5 10 15
[7299] Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Ile Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr
[7300] 20 25 30
[7301] <210> 444
[7302] <211> 32
[7303] <212> PRT
[7304] <213> 人工序列
[7305] <220>
[7306] <223> 合成
[7307] <400> 444
[7308] Ile Arg Cys Ser Gly Thr Arg Glu Cys Tyr Ala Pro Cys Gln Lys Leu
[7309] 1 5 10 15
[7310] Thr Gly Cys Leu Asn Ala Lys Cys Met Asn Lys Ala Cys Lys Cys Tyr
[7311] 20 25 30
[7312] <210> 445
[7313] <211> 32
[7314] <212> PRT
[7315] <213> 人工序列
[7316] <220>
[7317] <223> 合成
[7318] <400> 445
[7319] Ile Ser Cys Thr Asn Pro Lys Gln Cys Tyr Pro His Cys Lys Lys Glu
[7320] 1 5 10 15
[7321] Thr Gly Tyr Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe
[7322] 20 25 30
[7323] <210> 446
[7324] <211> 32
[7325] <212> PRT
[7326] <213> 人工序列
[7327] <220>
[7328] <223> 合成
[7329] <400> 446
[7330] Ala Ser Cys Arg Thr Pro Lys Asp Cys Ala Asp Pro Cys Arg Lys Glu

[7331] 1 5 10 15
[7332] Thr Gly Cys Pro Tyr Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Asn
[7333] 20 25 30
[7334] <210> 447
[7335] <211> 31
[7336] <212> PRT
[7337] <213> 人工序列
[7338] <220>
[7339] <223> 合成
[7340] <400> 447
[7341] Thr Ser Cys Ile Ser Pro Lys Gln Cys Thr Glu Pro Cys Arg Ala Lys
[7342] 1 5 10 15
[7343] Gly Cys Lys His Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys His Cys Met
[7344] 20 25 30
[7345] <210> 448
[7346] <211> 31
[7347] <212> PRT
[7348] <213> 人工序列
[7349] <220>
[7350] <223> 合成
[7351] <400> 448
[7352] Lys Glu Cys Thr Gly Pro Gln His Cys Thr Asn Phe Cys Arg Lys Asn
[7353] 1 5 10 15
[7354] Lys Cys Thr His Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe
[7355] 20 25 30
[7356] <210> 449
[7357] <211> 32
[7358] <212> PRT
[7359] <213> 人工序列
[7360] <220>
[7361] <223> 合成
[7362] <400> 449
[7363] Ile Lys Cys Arg Thr Pro Lys Asp Cys Ala Asp Pro Cys Arg Lys Gln
[7364] 1 5 10 15
[7365] Thr Gly Cys Pro His Ala Lys Cys Met Asn Lys Thr Cys Arg Cys His
[7366] 20 25 30
[7367] <210> 450
[7368] <211> 32
[7369] <212> PRT

[7370] <213> 人工序列
[7371] <220>
[7372] <223> 合成
[7373] <400> 450
[7374] Val Lys Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Pro Pro Cys Lys Ala Ala
[7375] 1 5 10 15
[7376] Thr Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Lys Cys Gln
[7377] 20 25 30
[7378] <210> 451
[7379] <211> 32
[7380] <212> PRT
[7381] <213> 人工序列
[7382] <220>
[7383] <223> 合成
[7384] <400> 451
[7385] Leu Glu Cys Gly Ala Ser Arg Glu Cys Tyr Asp Pro Cys Phe Lys Ala
[7386] 1 5 10 15
[7387] Phe Gly Arg Ala His Gly Lys Cys Met Asn Asn Lys Cys Arg Cys Tyr
[7388] 20 25 30
[7389] <210> 452
[7390] <211> 32
[7391] <212> PRT
[7392] <213> 人工序列
[7393] <220>
[7394] <223> 合成
[7395] <400> 452
[7396] Glu Lys Cys Phe Ala Thr Ser Gln Cys Trp Thr Pro Cys Lys Lys Ala
[7397] 1 5 10 15
[7398] Ile Gly Ser Leu Gln Ser Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr
[7399] 20 25 30
[7400] <210> 453
[7401] <211> 32
[7402] <212> PRT
[7403] <213> 人工序列
[7404] <220>
[7405] <223> 合成
[7406] <400> 453
[7407] Val Arg Cys Tyr Ala Ser Arg Glu Cys Trp Glu Pro Cys Arg Arg Val
[7408] 1 5 10 15

[7409] Thr Gly Ser Ala Gln Ala Lys Cys Gln Asn Asn Gln Cys Arg Cys Tyr
[7410] 20 25 30
[7411] <210> 454
[7412] <211> 32
[7413] <212> PRT
[7414] <213> 人工序列
[7415] <220>
[7416] <223> 合成
[7417] <400> 454
[7418] Val Lys Cys Ser Ala Ser Arg Glu Cys Trp Val Ala Cys Lys Lys Val
[7419] 1 5 10 15
[7420] Thr Gly Ser Gly Gln Gly Lys Cys Gln Asn Asn Gln Cys Arg Cys Tyr
[7421] 20 25 30
[7422] <210> 455
[7423] <211> 32
[7424] <212> PRT
[7425] <213> 人工序列
[7426] <220>
[7427] <223> 合成
[7428] <400> 455
[7429] Val Lys Cys Ile Ser Ser Gln Glu Cys Trp Ile Ala Cys Lys Lys Val
[7430] 1 5 10 15
[7431] Thr Gly Arg Phe Glu Gly Lys Cys Gln Asn Arg Gln Cys Arg Cys Tyr
[7432] 20 25 30
[7433] <210> 456
[7434] <211> 32
[7435] <212> PRT
[7436] <213> 人工序列
[7437] <220>
[7438] <223> 合成
[7439] <400> 456
[7440] Val Arg Cys Tyr Asp Ser Arg Gln Cys Trp Ile Ala Cys Lys Lys Val
[7441] 1 5 10 15
[7442] Thr Gly Ser Thr Gln Gly Lys Cys Gln Asn Lys Gln Cys Arg Cys Tyr
[7443] 20 25 30
[7444] <210> 457
[7445] <211> 32
[7446] <212> PRT
[7447] <213> 人工序列

[7448] <220>
[7449] <223> 合成
[7450] <400> 457
[7451] Val Asp Cys Thr Val Ser Lys Glu Cys Trp Ala Pro Cys Lys Ala Ala
[7452] 1 5 10 15
[7453] Phe Gly Val Asp Arg Gly Lys Cys Met Gly Lys Lys Cys Lys Cys Tyr
[7454] 20 25 30
[7455] <210> 458
[7456] <211> 32
[7457] <212> PRT
[7458] <213> 人工序列
[7459] <220>
[7460] <223> 合成
[7461] <400> 458
[7462] Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys Cys Lys Glu Ala
[7463] 1 5 10 15
[7464] Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr
[7465] 20 25 30
[7466] <210> 459
[7467] <211> 31
[7468] <212> PRT
[7469] <213> 人工序列
[7470] <220>
[7471] <223> 合成
[7472] <400> 459
[7473] Lys Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val Cys Arg Arg Val Ile
[7474] 1 5 10 15
[7475] Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn Gly Arg Cys Val Cys Tyr
[7476] 20 25 30
[7477] <210> 460
[7478] <211> 32
[7479] <212> PRT
[7480] <213> 人工序列
[7481] <220>
[7482] <223> 合成
[7483] <400> 460
[7484] Lys Lys Cys Ser Asn Thr Ser Gln Cys Tyr Lys Thr Cys Glu Lys Val
[7485] 1 5 10 15
[7486] Val Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Ile Cys Tyr

[7487] 20 25 30

[7488] <210> 461

[7489] <211> 32

[7490] <212> PRT

[7491] <213> 人工序列

[7492] <220>

[7493] <223> 合成

[7494] <400> 461

[7495] Val Lys Cys Ser Gly Ser Ser Lys Cys Val Lys Ile Cys Ile Asp Arg

[7496] 1 5 10 15

[7497] Tyr Asn Thr Arg Gly Ala Lys Cys Ile Asn Gly Arg Cys Thr Cys Tyr

[7498] 20 25 30

[7499] <210> 462

[7500] <211> 32

[7501] <212> PRT

[7502] <213> 人工序列

[7503] <220>

[7504] <223> 合成

[7505] <400> 462

[7506] Asn Arg Cys Asn Asn Ser Ser Glu Cys Ile Pro His Cys Ile Arg Ile

[7507] 1 5 10 15

[7508] Phe Gly Thr Arg Ala Ala Lys Cys Ile Asn Arg Lys Cys Tyr Cys Tyr

[7509] 20 25 30

[7510] <210> 463

[7511] <211> 32

[7512] <212> PRT

[7513] <213> 人工序列

[7514] <220>

[7515] <223> 合成

[7516] <400> 463

[7517] Lys Glu Cys Asn Gly Ser Ser Glu Cys Tyr Ser His Cys Glu Gly Ile

[7518] 1 5 10 15

[7519] Thr Gly Lys Arg Ser Gly Lys Cys Ile Asn Lys Lys Cys Tyr Cys Tyr

[7520] 20 25 30

[7521] <210> 464

[7522] <211> 29

[7523] <212> PRT

[7524] <213> 人工序列

[7525] <220>

[7526] <223> 合成

[7527] <400> 464

[7528] Ala Phe Cys Asn Leu Arg Arg Cys Glu Leu Ser Cys Arg Ser Leu Gly

[7529] 1 5 10 15

[7530] Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Glu Glu Cys Lys Cys Val

[7531] 20 25

[7532] <210> 465

[7533] <211> 29

[7534] <212> PRT

[7535] <213> 人工序列

[7536] <220>

[7537] <223> 合成

[7538] <400> 465

[7539] Ala Val Cys Asn Leu Lys Arg Cys Gln Leu Ser Cys Arg Ser Leu Gly

[7540] 1 5 10 15

[7541] Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Asp Lys Cys Glu Cys Val

[7542] 20 25

[7543] <210> 466

[7544] <211> 30

[7545] <212> PRT

[7546] <213> 人工序列

[7547] <220>

[7548] <223> 合成

[7549] <400> 466

[7550] Ala Ala Cys Tyr Ser Ser Asp Cys Arg Val Lys Cys Val Ala Met Gly

[7551] 1 5 10 15

[7552] Phe Ser Ser Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys Cys Lys Cys Tyr

[7553] 20 25 30

[7554] <210> 467

[7555] <211> 27

[7556] <212> PRT

[7557] <213> 人工序列

[7558] <220>

[7559] <223> 合成

[7560] <400> 467

[7561] Ala Ile Cys Ala Thr Asp Ala Asp Cys Ser Arg Lys Cys Pro Gly Asn

[7562] 1 5 10 15

[7563] Pro Pro Cys Arg Asn Gly Phe Cys Ala Cys Thr

[7564] 20 25

[7565] <210> 468
[7566] <211> 27
[7567] <212> PRT
[7568] <213> 人工序列
[7569] <220>
[7570] <223> 合成
[7571] <400> 468
[7572] Thr Glu Cys Gln Ile Lys Asn Asp Cys Gln Arg Tyr Cys Gln Ser Val
[7573] 1 5 10 15
[7574] Lys Glu Cys Lys Tyr Gly Lys Cys Tyr Cys Asn
[7575] 20 25
[7576] <210> 469
[7577] <211> 27
[7578] <212> PRT
[7579] <213> 人工序列
[7580] <220>
[7581] <223> 合成
[7582] <400> 469
[7583] Thr Gln Cys Gln Ser Val Arg Asp Cys Gln Gln Tyr Cys Leu Thr Pro
[7584] 1 5 10 15
[7585] Asp Arg Cys Ser Tyr Gly Thr Cys Tyr Cys Lys
[7586] 20 25
[7587] <210> 470
[7588] <211> 32
[7589] <212> PRT
[7590] <213> 人工序列
[7591] <220>
[7592] <223> 合成
[7593] <400> 470
[7594] Val Ser Cys Arg Tyr Gly Ser Asp Cys Ala Glu Pro Cys Lys Arg Leu
[7595] 1 5 10 15
[7596] Lys Cys Leu Leu Pro Ser Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys Thr Cys Tyr
[7597] 20 25 30
[7598] <210> 471
[7599] <211> 32
[7600] <212> PRT
[7601] <213> 人工序列
[7602] <220>
[7603] <223> 合成

[7604] <400> 471

[7605] Ile Lys Cys Arg Tyr Pro Ala Asp Cys His Ile Met Cys Arg Lys Val

[7606] 1 5 10 15

[7607] Thr Gly Arg Ala Glu Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Thr Cys Tyr

[7608] 20 25 30

[7609] <210> 472

[7610] <211> 32

[7611] <212> PRT

[7612] <213> 人工序列

[7613] <220>

[7614] <223> 合成

[7615] <400> 472

[7616] Ile Lys Cys Ser Ser Ser Ser Ser Cys Tyr Glu Pro Cys Arg Gly Val

[7617] 1 5 10 15

[7618] Thr Gly Arg Ala His Gly Lys Cys Met Asn Gly Arg Cys Thr Cys Tyr

[7619] 20 25 30

[7620] <210> 473

[7621] <211> 32

[7622] <212> PRT

[7623] <213> 人工序列

[7624] <220>

[7625] <223> 合成

[7626] <400> 473

[7627] Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Leu Pro Ala Cys Lys Ala Ala

[7628] 1 5 10 15

[7629] Val Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr

[7630] 20 25 30

[7631] <210> 474

[7632] <211> 31

[7633] <212> PRT

[7634] <213> 人工序列

[7635] <220>

[7636] <223> 合成

[7637] <400> 474

[7638] Val Ser Cys Lys His Ser Gly Gln Cys Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala

[7639] 1 5 10 15

[7640] Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Asp Cys Thr

[7641] 20 25 30

[7642] <210> 475

[7643] <211> 31
[7644] <212> PRT
[7645] <213> 人工序列
[7646] <220>
[7647] <223> 合成
[7648] <400> 475
[7649] Val Lys Cys Arg Gly Ser Pro Gln Cys Ile Gln Pro Cys Arg Asp Ala
[7650] 1 5 10 15
[7651] Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys Thr
[7652] 20 25 30
[7653] <210> 476
[7654] <211> 33
[7655] <212> PRT
[7656] <213> 人工序列
[7657] <220>
[7658] <223> 合成
[7659] <400> 476
[7660] Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro Cys Lys Ala Gln
[7661] 1 5 10 15
[7662] Phe Gly Ile Arg Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[7663] 20 25 30
[7664] Tyr
[7665] <210> 477
[7666] <211> 33
[7667] <212> PRT
[7668] <213> 人工序列
[7669] <220>
[7670] <223> 合成
[7671] <400> 477
[7672] Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Ser Lys Pro Cys Lys Glu Leu
[7673] 1 5 10 15
[7674] Tyr Gly Ser Ser Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Lys Cys
[7675] 20 25 30
[7676] Tyr
[7677] <210> 478
[7678] <211> 33
[7679] <212> PRT
[7680] <213> 人工序列
[7681] <220>

[7682] <223> 合成

[7683] <400> 478

[7684] Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro Cys Lys Glu Ile

[7685] 1 5 10 15

[7686] Tyr Gly Arg His Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys

[7687] 20 25 30

[7688] Ser

[7689] <210> 479

[7690] <211> 32

[7691] <212> PRT

[7692] <213> 人工序列

[7693] <220>

[7694] <223> 合成

[7695] <400> 479

[7696] Val Lys Cys Thr Gly Ser Lys Gln Cys Trp Pro Val Cys Lys Gln Met

[7697] 1 5 10 15

[7698] Phe Gly Lys Pro Asn Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys Arg Cys Tyr

[7699] 20 25 30

[7700] <210> 480

[7701] <211> 31

[7702] <212> PRT

[7703] <213> 人工序列

[7704] <220>

[7705] <223> 合成

[7706] <400> 480

[7707] Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp Pro Cys Lys Lys Ala

[7708] 1 5 10 15

[7709] Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys Cys His Cys Thr

[7710] 20 25 30

[7711] <210> 481

[7712] <211> 27

[7713] <212> PRT

[7714] <213> 人工序列

[7715] <220>

[7716] <223> 合成

[7717] <400> 481

[7718] Val Arg Cys Val Thr Asp Asp Asp Cys Phe Arg Lys Cys Pro Gly Asn

[7719] 1 5 10 15

[7720] Pro Ser Cys Lys Arg Gly Phe Cys Ala Cys Lys

[7721] 20 25

[7722] <210> 482

[7723] <211> 32

[7724] <212> PRT

[7725] <213> 人工序列

[7726] <220>

[7727] <223> 合成

[7728] <400> 482

[7729] Val Pro Cys Asn Asn Ser Arg Pro Cys Val Pro Val Cys Ile Arg Glu

[7730] 1 5 10 15

[7731] Val Asn Asn Lys Asn Gly Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Cys Tyr

[7732] 20 25 30

[7733] <210> 483

[7734] <211> 39

[7735] <212> PRT

[7736] <213> 人工序列

[7737] <220>

[7738] <223> 合成

[7739] <400> 483

[7740] Gly Ser Ile Ser Ile Gly Ile Lys Cys Ser Pro Ser Ile Asp Leu Cys

[7741] 1 5 10 15

[7742] Glu Gly Gln Cys Arg Ile Arg Lys Tyr Phe Thr Gly Tyr Cys Ser Gly

[7743] 20 25 30

[7744] Asp Thr Cys His Cys Ser Gly

[7745] 35

[7746] <210> 484

[7747] <211> 39

[7748] <212> PRT

[7749] <213> 人工序列

[7750] <220>

[7751] <223> 合成

[7752] <400> 484

[7753] Gly Ser Glu Cys Leu Gly Phe Gly Lys Gly Cys Asn Pro Ser Asn Asp

[7754] 1 5 10 15

[7755] Gln Cys Cys Lys Ser Ser Asn Leu Val Cys Ser Arg Lys His Arg Trp

[7756] 20 25 30

[7757] Cys Lys Tyr Glu Ile Gly Lys

[7758] 35

[7759] <210> 485

[7760] <211> 20
[7761] <212> PRT
[7762] <213> 人工序列
[7763] <220>
[7764] <223> 合成
[7765] <400> 485
[7766] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[7767] 1 5 10 15
[7768] Gly Ser Thr Gly
[7769] 20
[7770] <210> 486
[7771] <211> 36
[7772] <212> PRT
[7773] <213> 人工序列
[7774] <220>
[7775] <223> 合成
[7776] <400> 486
[7777] Val Pro Ile Asn Val Lys Cys Arg Gly Ser Arg Asp Cys Leu Asp Pro
[7778] 1 5 10 15
[7779] Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Ile Asn Ser Lys Cys
[7780] 20 25 30
[7781] His Cys Thr Pro
[7782] 35
[7783] <210> 487
[7784] <211> 37
[7785] <212> PRT
[7786] <213> 人工序列
[7787] <220>
[7788] <223> 合成
[7789] <400> 487
[7790] Val Gln Thr Asn Val Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Ala Ser Val Cys
[7791] 1 5 10 15
[7792] Arg Arg Glu Ile Gly Val Ala Ala Gly Lys Cys Ile Asn Gly Lys Cys
[7793] 20 25 30
[7794] Val Cys Tyr Arg Asn
[7795] 35

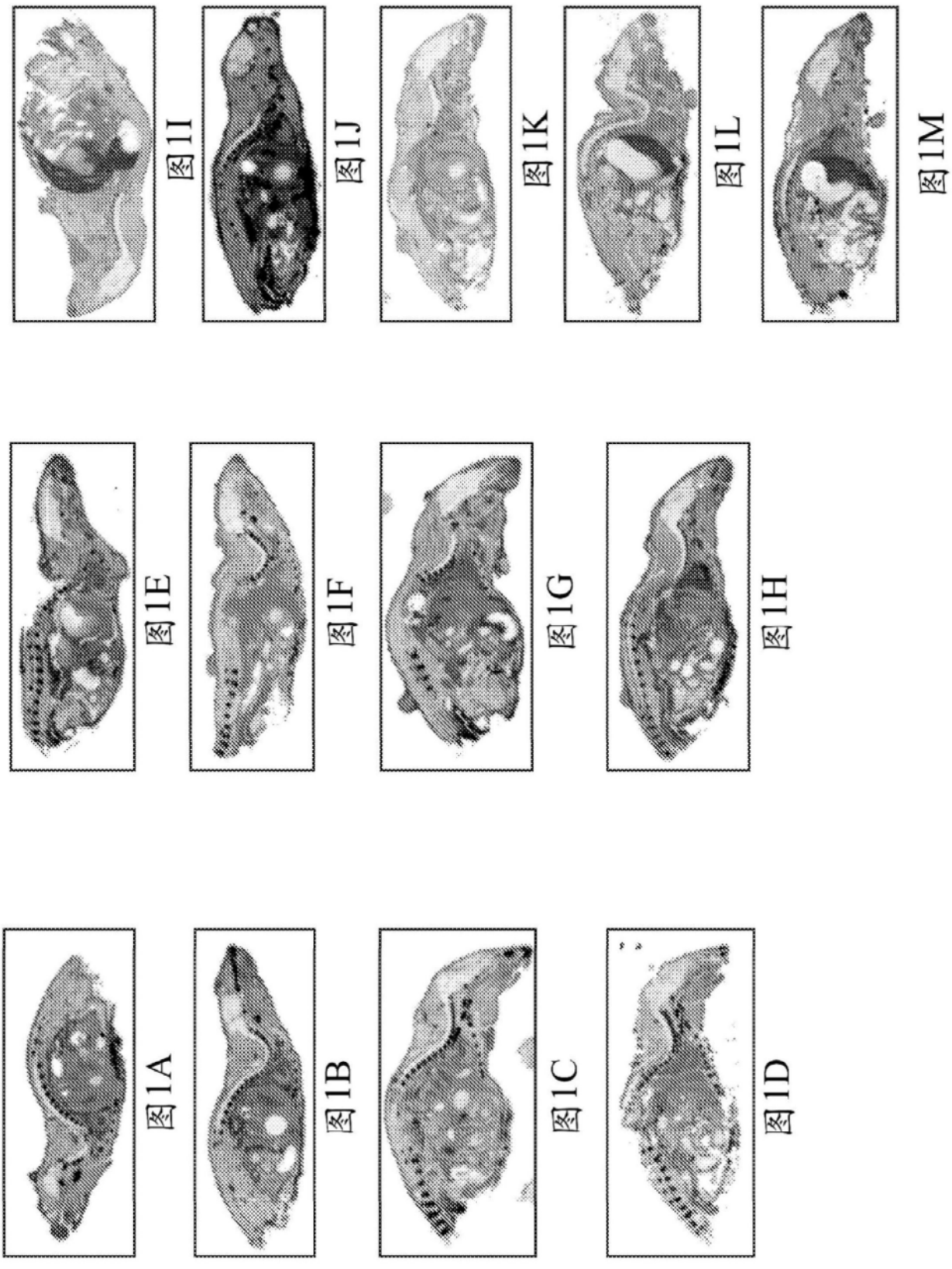


图1

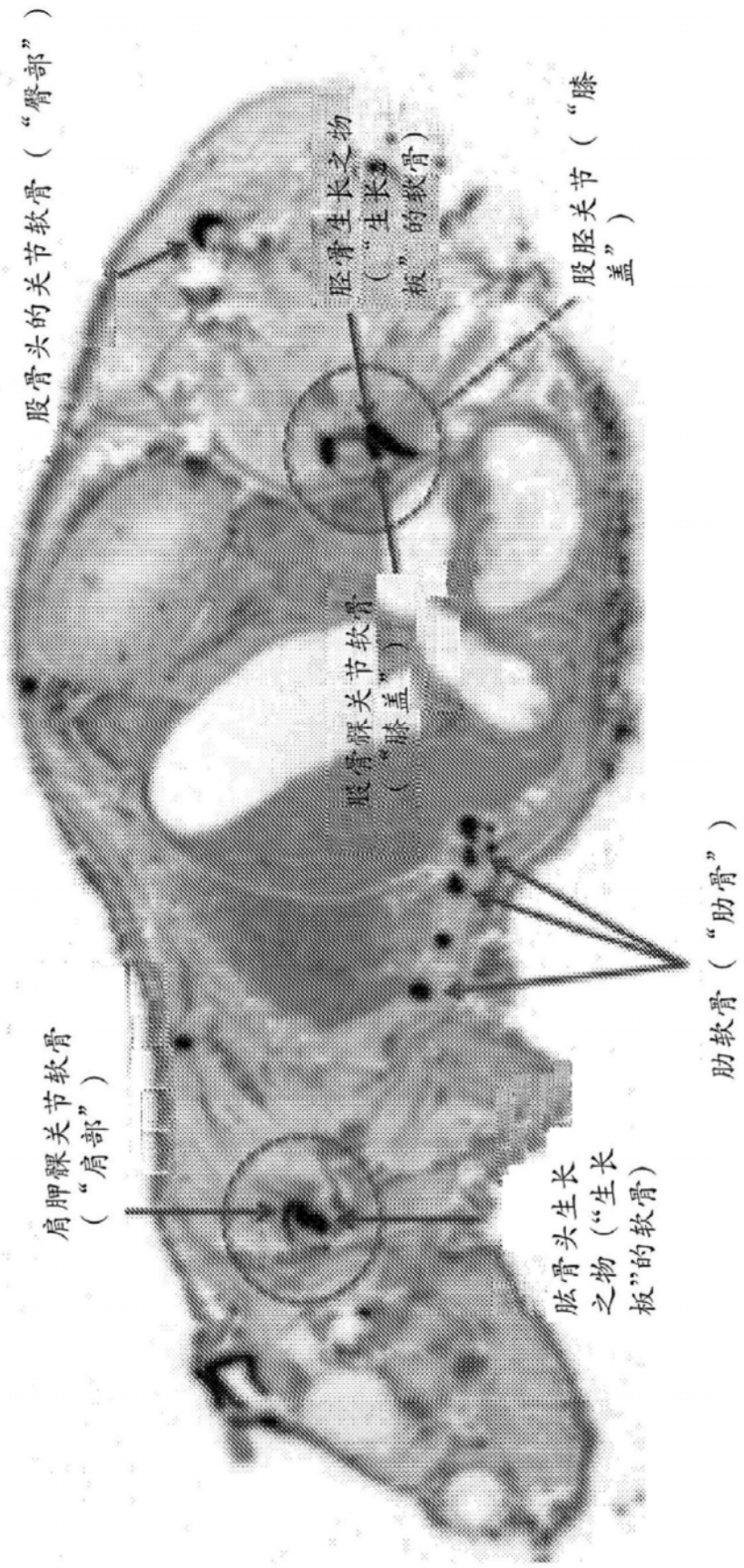

股骨头的关节软骨（“臀部”）
肩胛髁关节软骨（“肩部”）
髋骨髁关节软骨（“膝盖”）
胫骨生长之物（“生长板”的软骨）
股胫关节（“膝盖”）
肱骨头生长之物（“生长板”的软骨）
肋软骨（“肋骨”）

图2

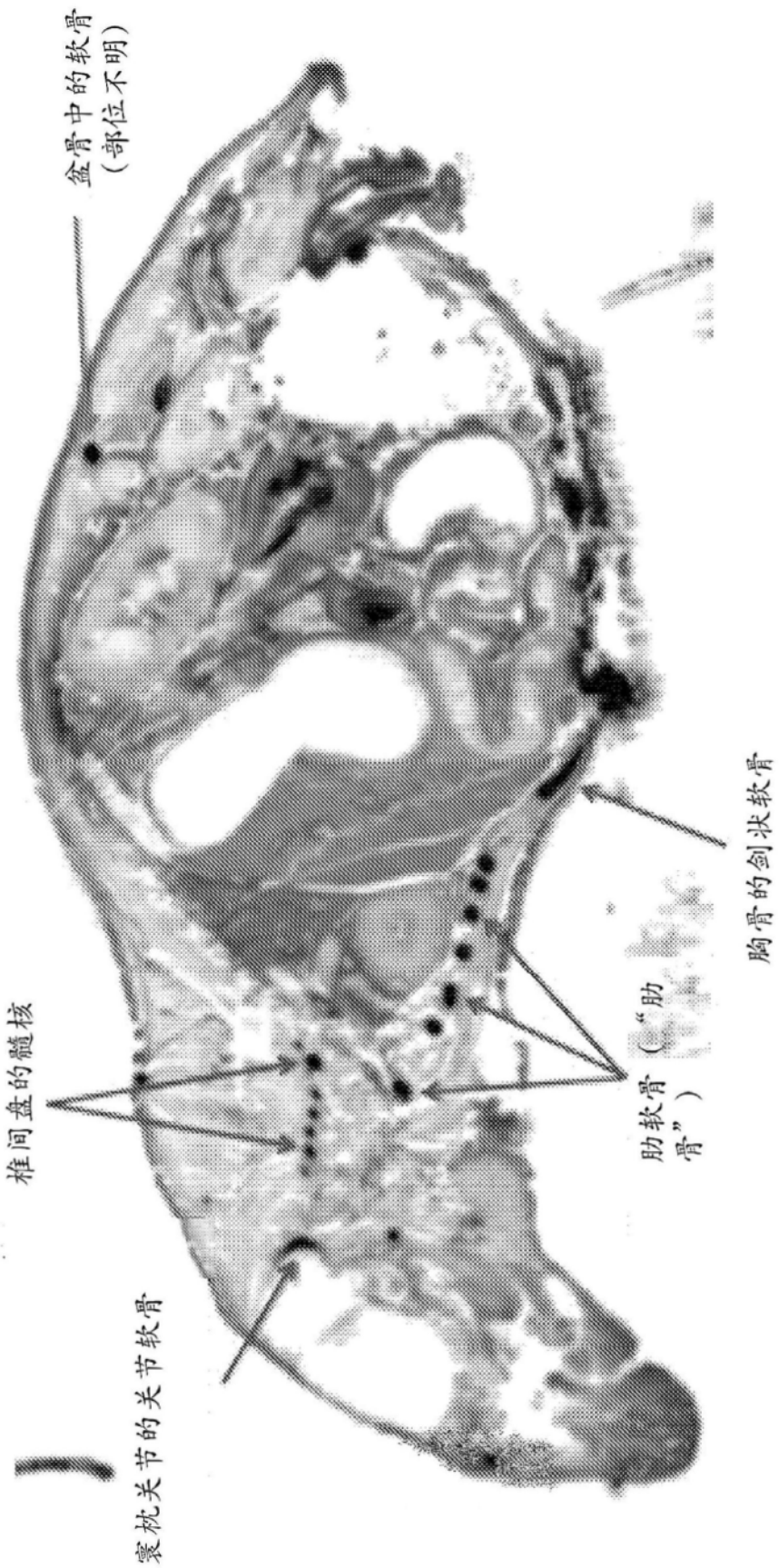


图3

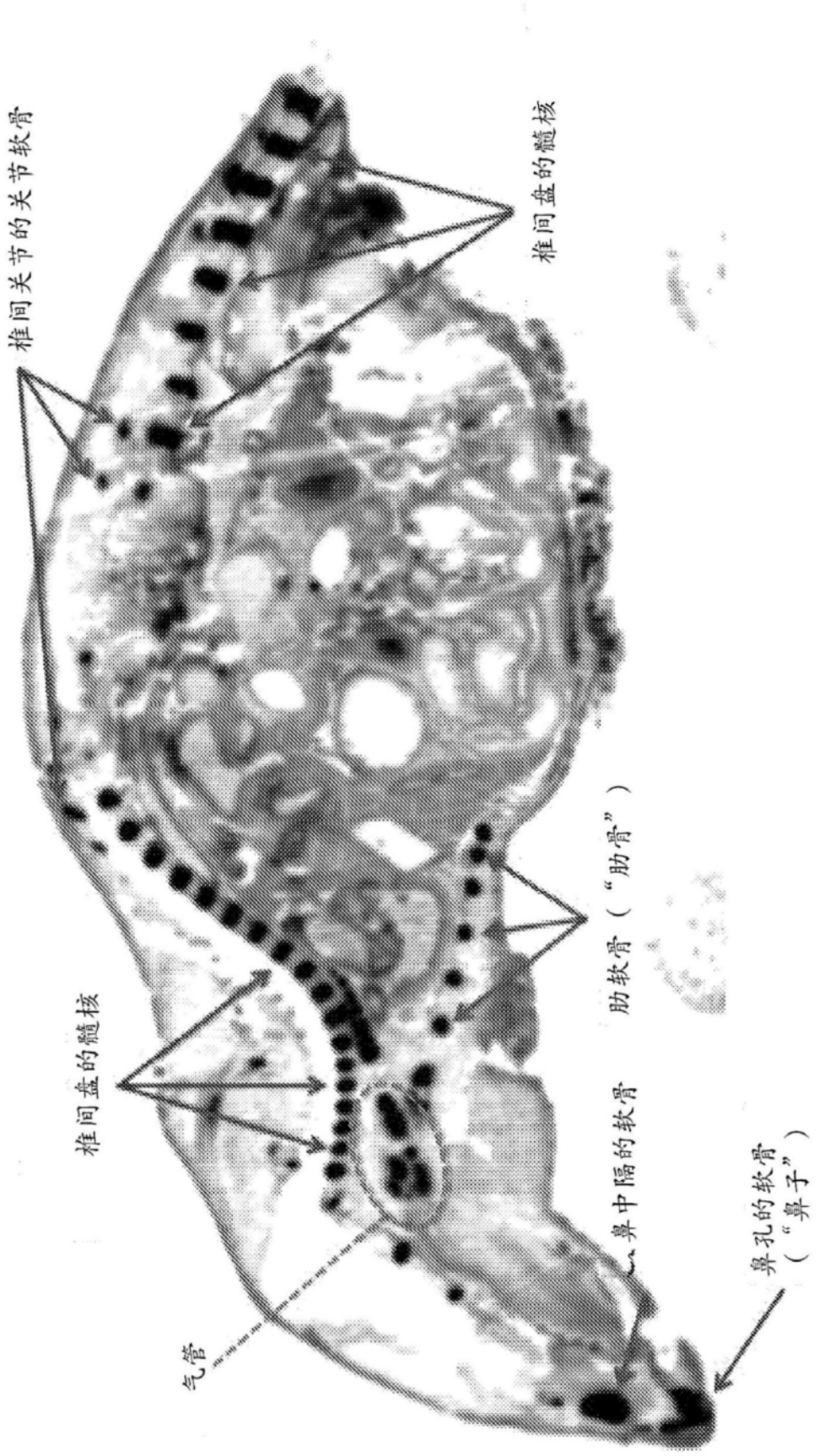


图4

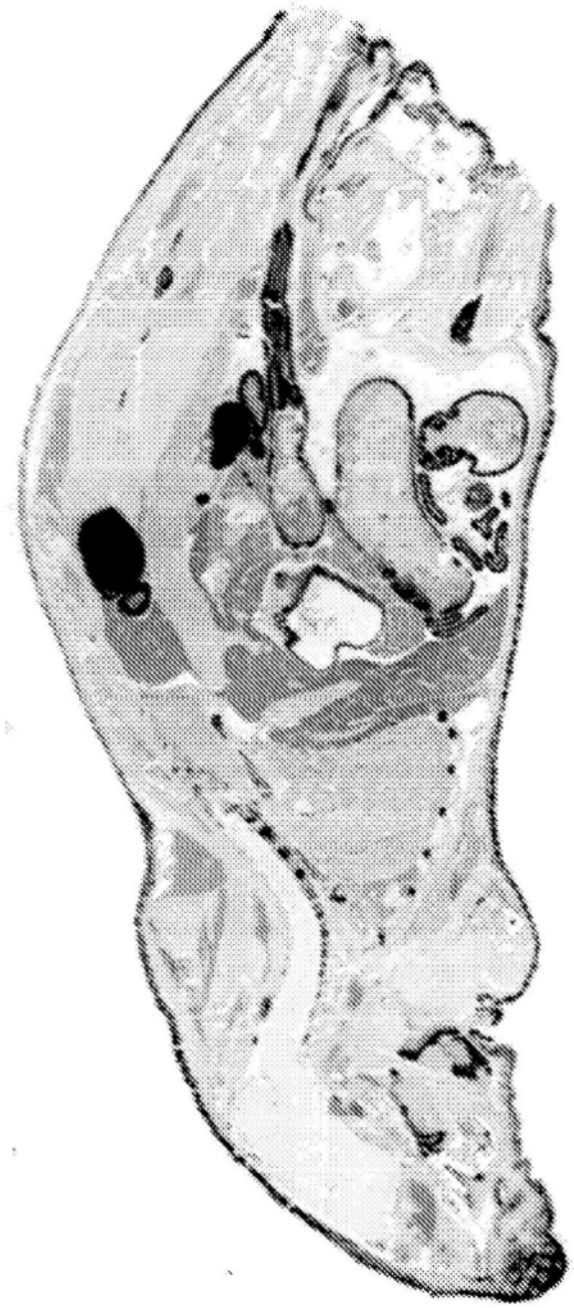


图5

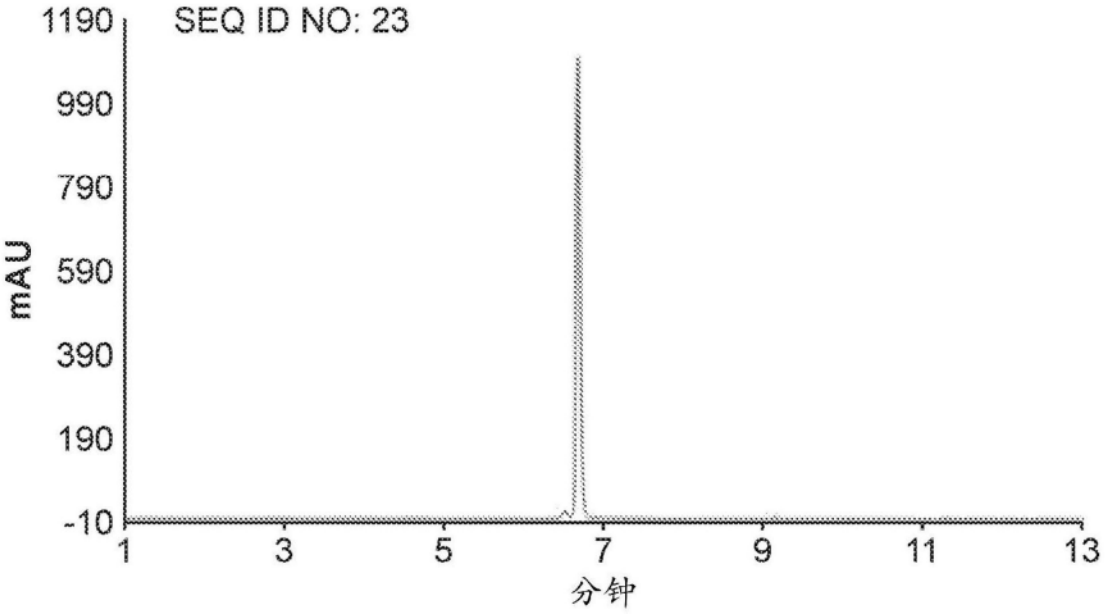

SEQ ID NO: 23
1190
990
790
590
390
190
-10
mAU
1
3
5
7
9
11
13
分钟

图6A

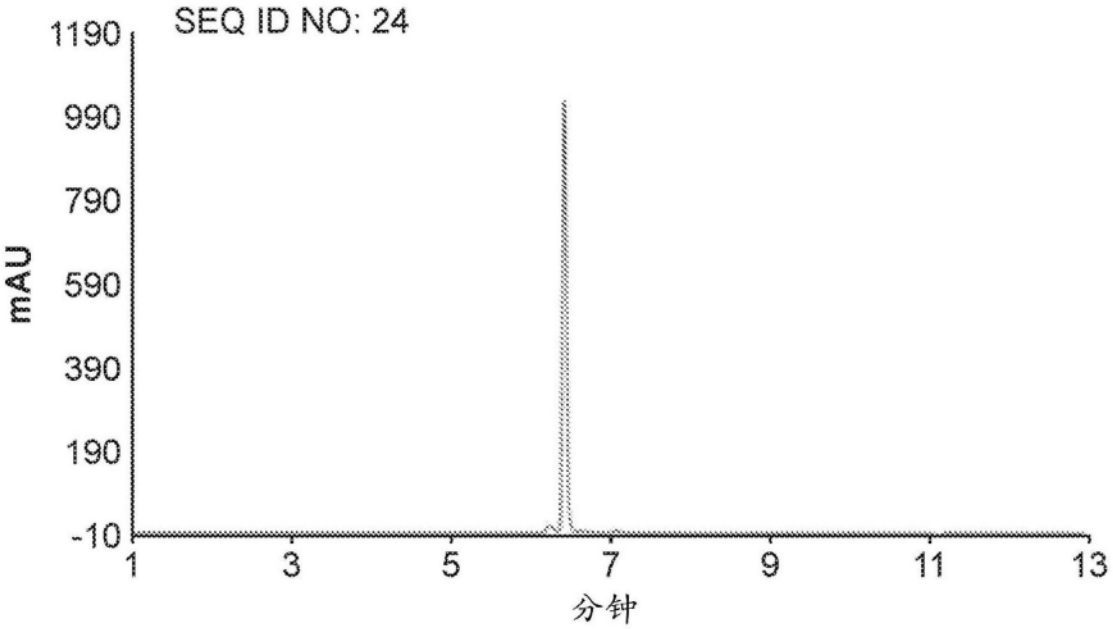

SEQ ID NO: 24
1190
990
790
590
390
190
-10
mAU
1
3
5
7
9
11
13
分钟

图6B

图6

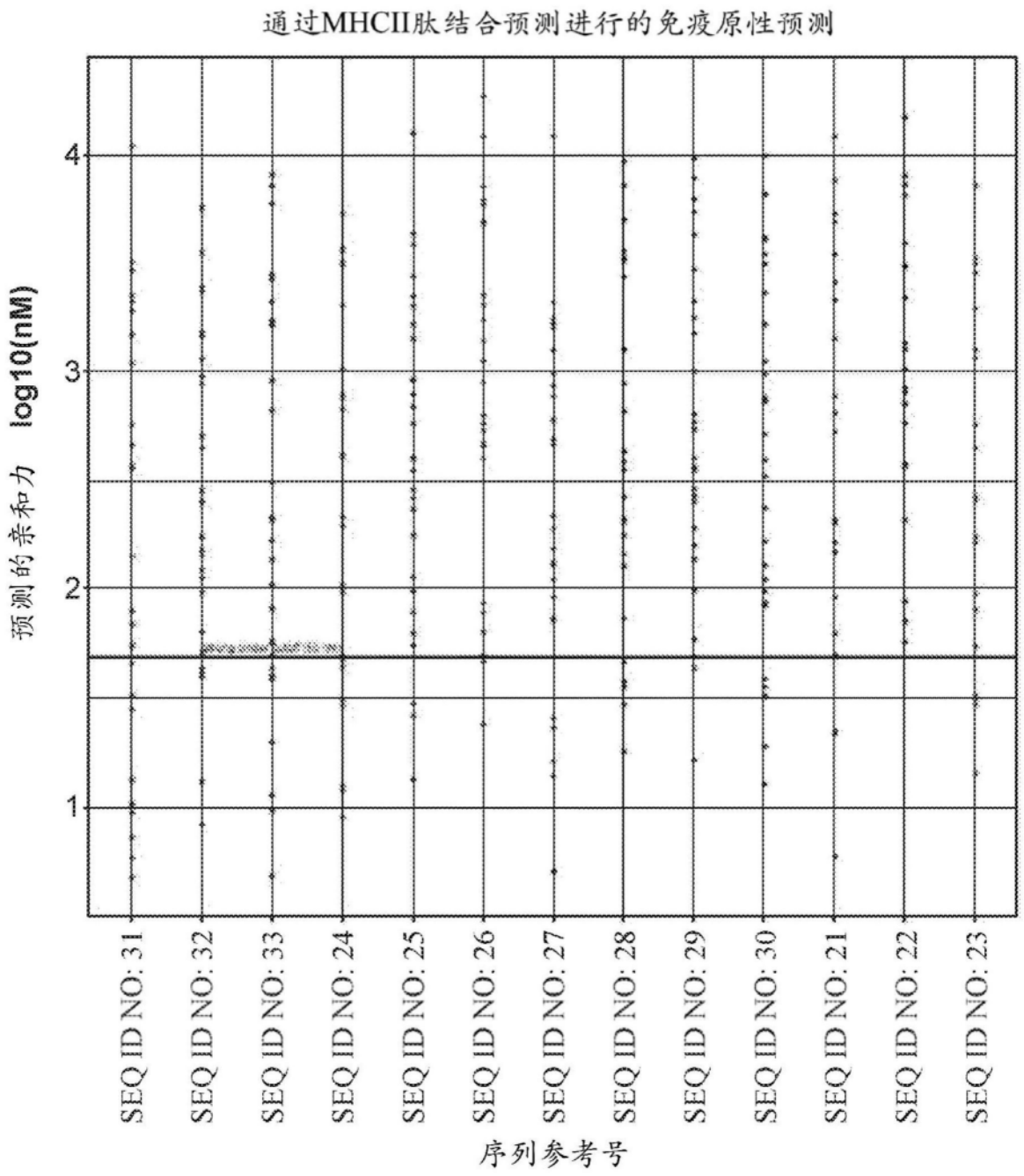

通过MHCII肽结合预测进行的免疫原性预测
预测的亲和力 log10(nM)
4
3
2
1
SEQ ID NO: 31
SEQ ID NO: 32
SEQ ID NO: 33
SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 25
SEQ ID NO: 26
SEQ ID NO: 27
SEQ ID NO: 28
SEQ ID NO: 29
SEQ ID NO: 30
SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 23
序列参考号

图7

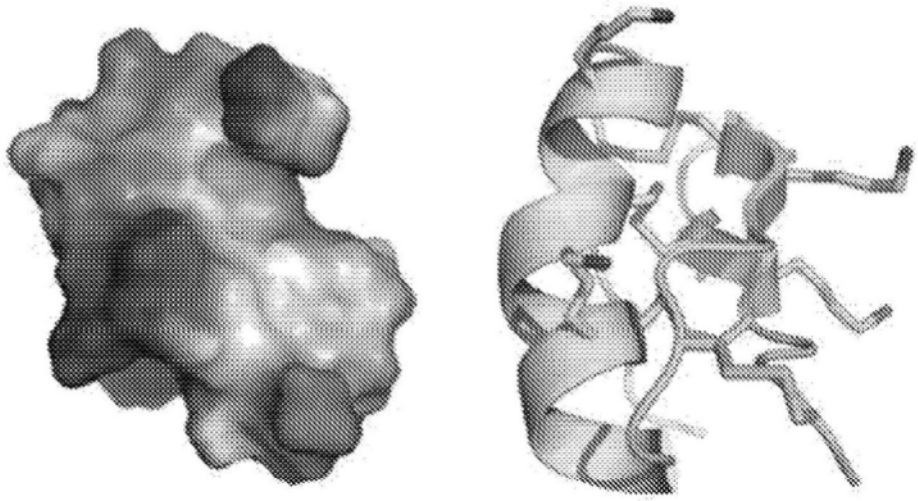


图8

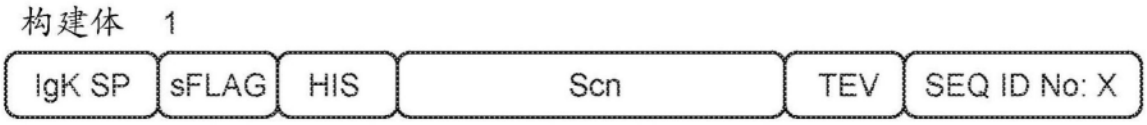


图9

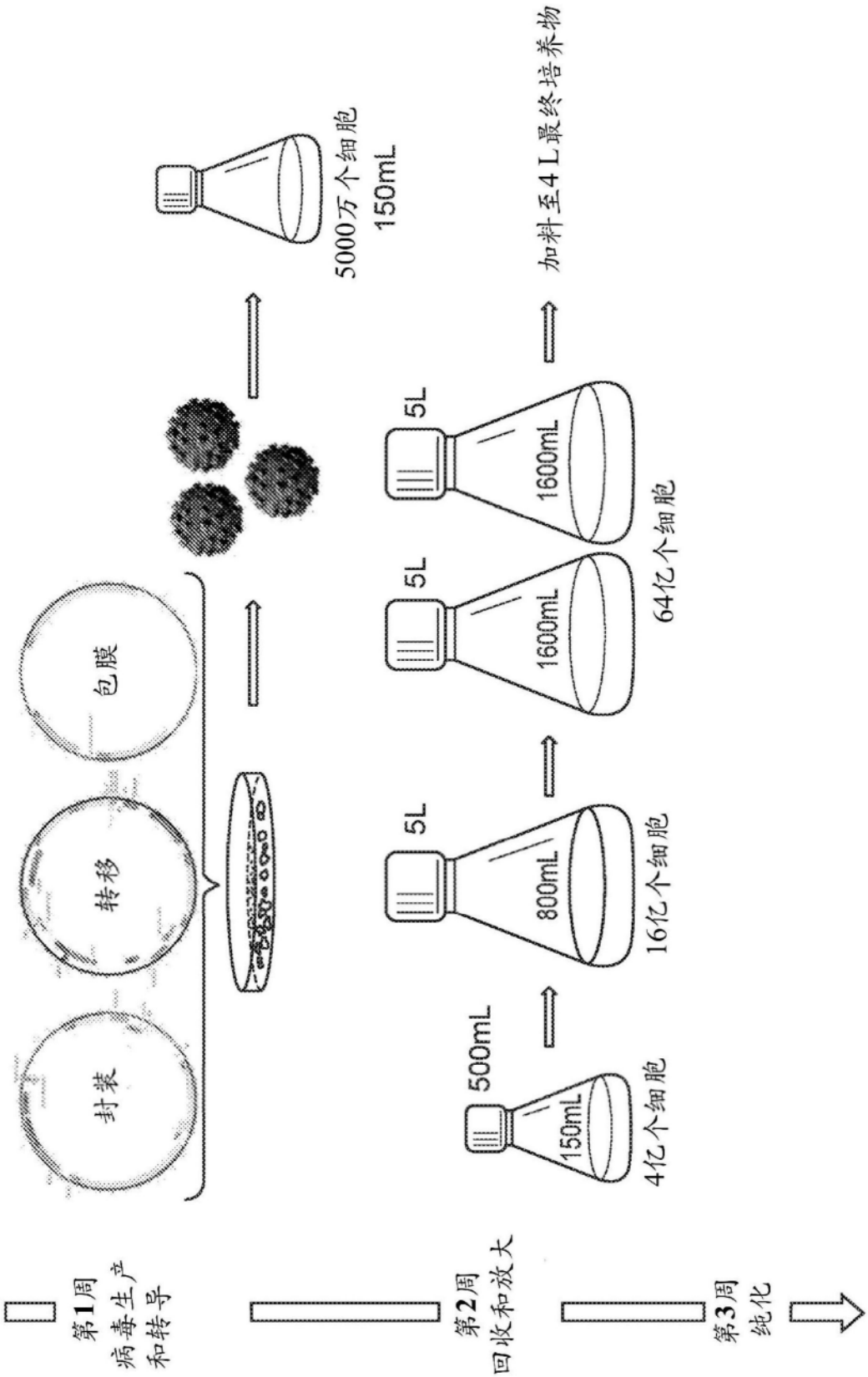

封装
转移
包膜
第1周
病毒生产
和转导
500mL
150mL
4亿个细胞
5L
800mL
16亿个细胞
5L
1600mL
64亿个细胞
5L
1600mL
加料至4L最终培养物
5000万个细胞
150mL
第2周
回收和放大
第3周
纯化

图10

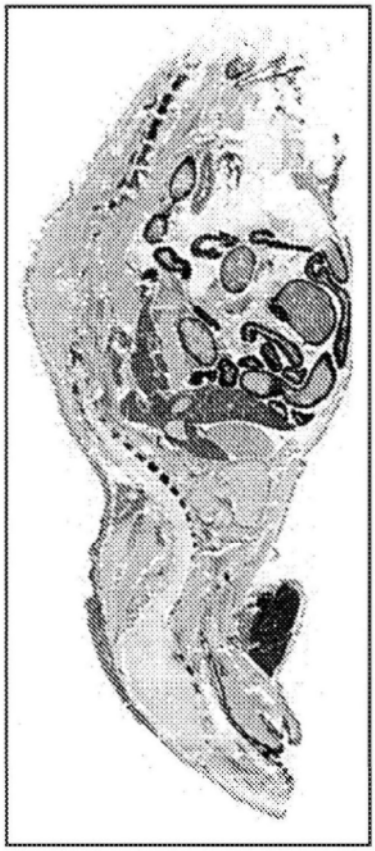


图11B

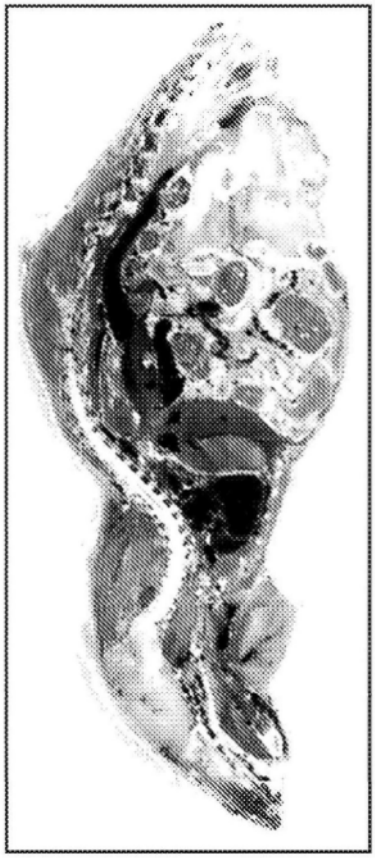


图11A

图11

GSXVXXXVKCXGSKQCXXPCKRXXGXRXGKCINKKXCKCYXXX SEQ ID NO: 9

GSGVPINVKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFGKCINSK-CHCTP-- SEQ ID NO: 24

GS-VRIPVSCKHSGQCLKPCKDA-GMRFGKCMNGK-CDCTPK- SEQ ID NO: 23

GSQVQTNVKCQGGS-CASVCRREIGVAAGKCINGK-CVCYRN- SEQ ID NO: 27

GS-----ISCTGSKQCYDPCKRKTGCPNAKCMNKS-CKCYGCG SEQ ID NO: 26

GSEV----IRCSGSKQCYGPCKQQTGCTNSKCMNKV-CKCYGCG SEQ ID NO: 28

GSAVCVYRT-------CDKDCKRR-GYRSGKCINNA-CKCYPYG SEQ ID NO: 25

GS-----GIVC----KVCKIICGMQ-GKKVNICKAPIKCKCKKG- SEQ ID NO: 21

GSQIYTSKECNGSSECYSHCEGITGKRSGKCINKK-CYCYR-- SEQ ID NO: 30

GSXXXGCVXXXXKCRPGXKXCCXPXKRCSRRFGXXXXKKCKXXXXXX SEQ ID NO: 10

GS----ACKGVFDACTPGKNECC-PNRVCSDK-H-----KWCKWKL---- SEQ ID NO: 29

GS----GCLEFWWKCNPNDDKCCRPKLKCSKLF------KLCNFSFG-- SEQ ID NO: 31

GSSEKDCIKHLQRCR-ENKDCC--SKKCSRR-GTNPEKRCR------- SEQ ID NO: 22

GS----GCFGY--KCDYY-KGCCSGYV-CSPTW------KWCVRPGPGR SEQ ID NO: 33

图12

图13B

图13A

图13

图14B

图14A

图14

图15A

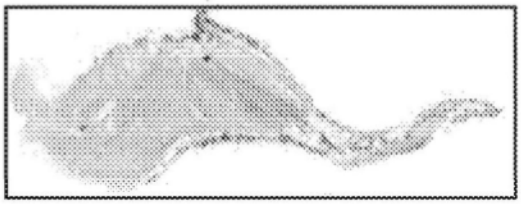


图15B

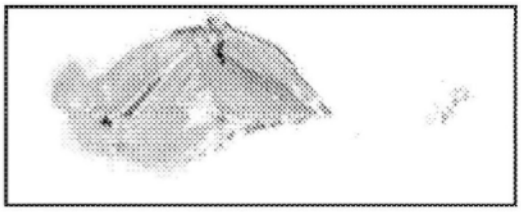


图15C

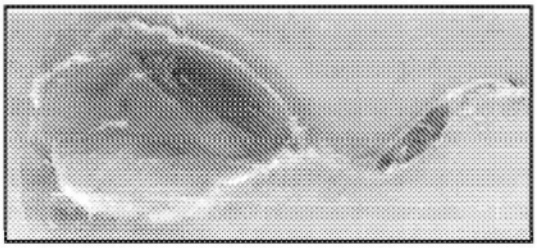


图15D

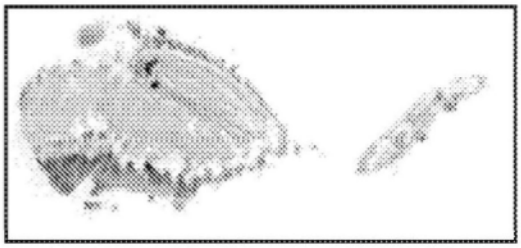


图15E

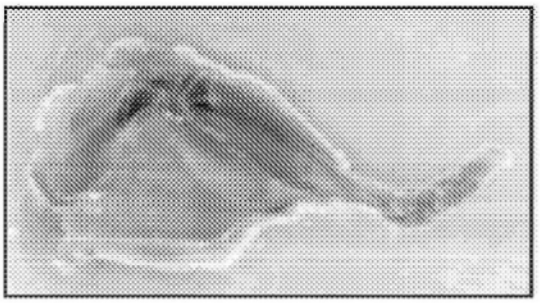


图15F

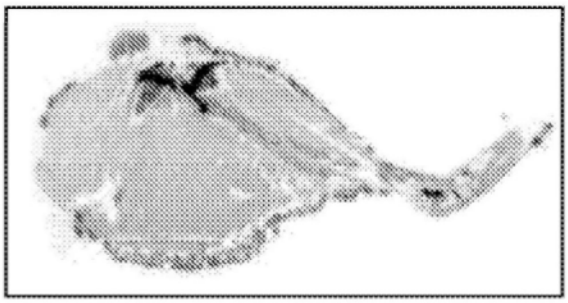


图15G

图15

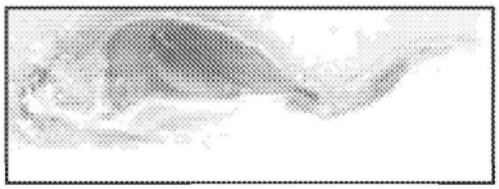


图16A

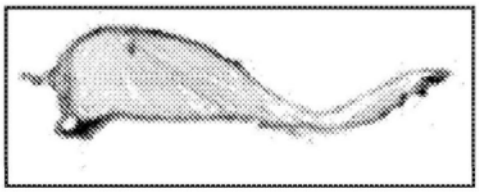


图16B

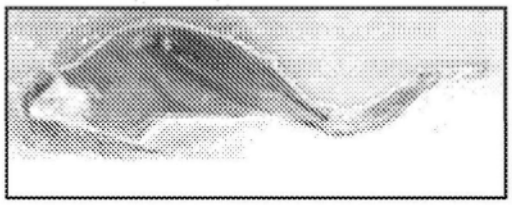


图16C

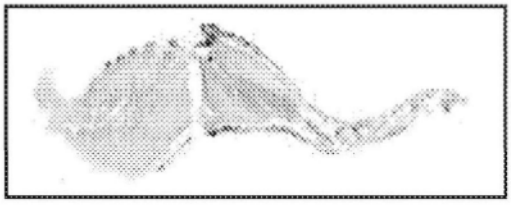


图16D

图16E

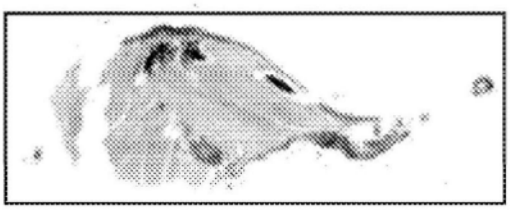


图16F

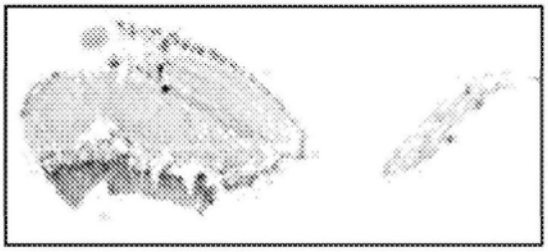


图16G

图16

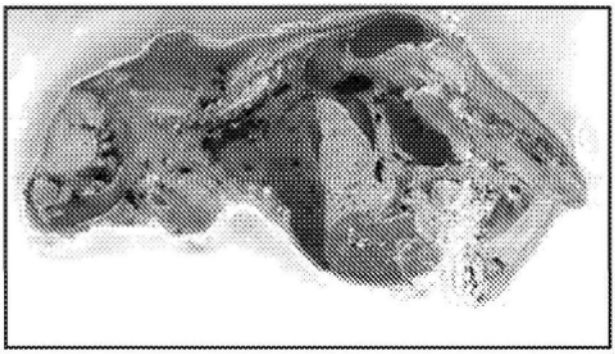


图17A

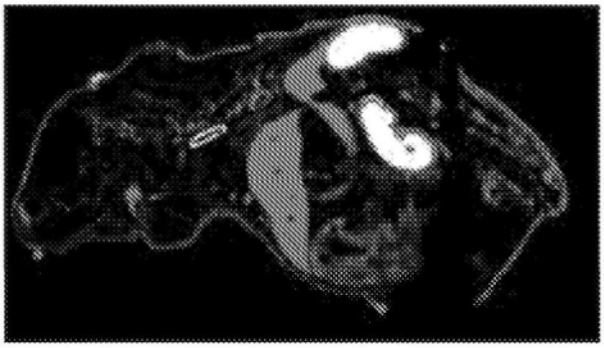


图17B

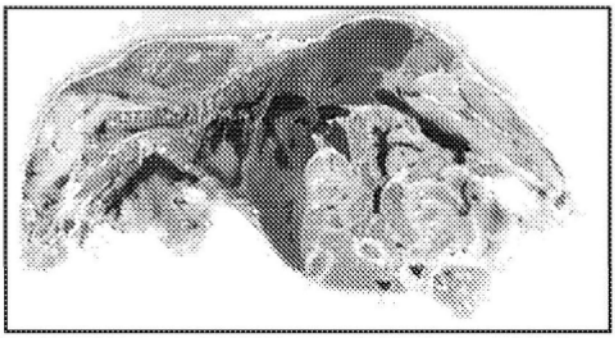


图17C

图17D

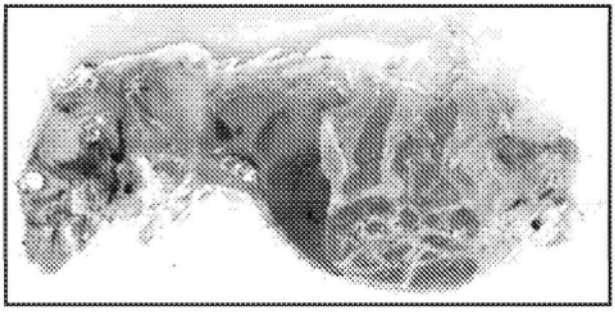


图17E

图17F

图17

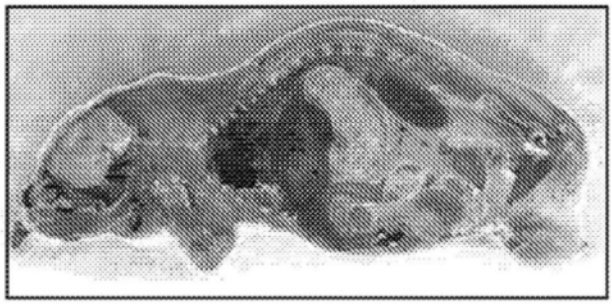


图18A

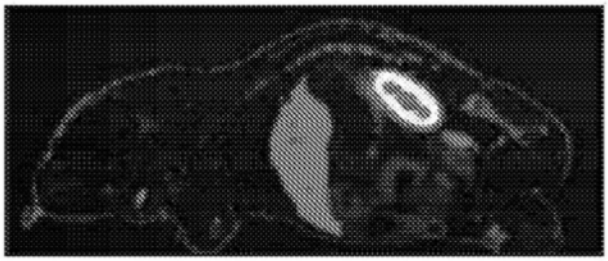


图18B

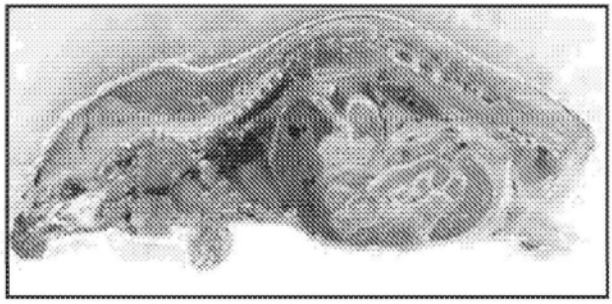


图18C

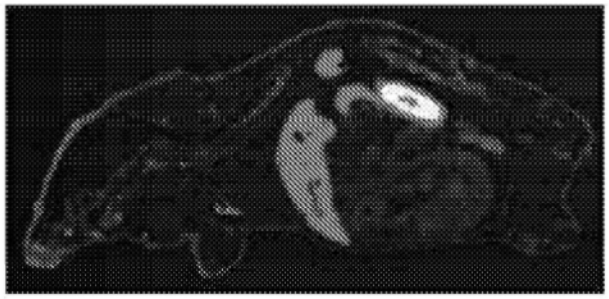


图18D

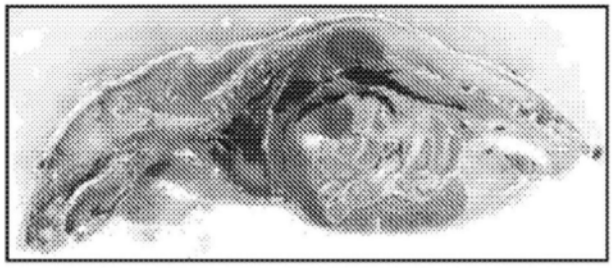


图18E

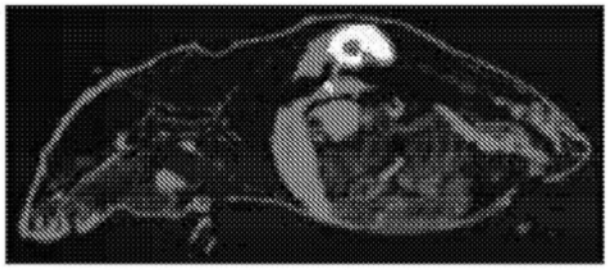


图18F

图18

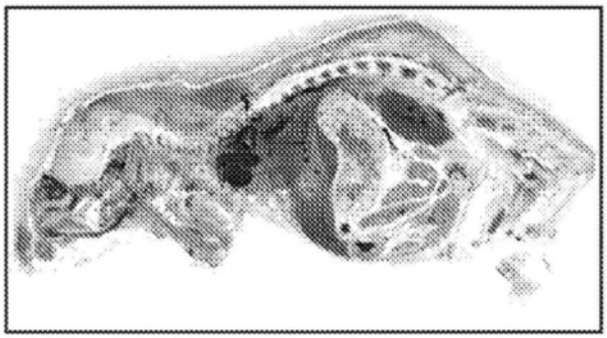


图19A

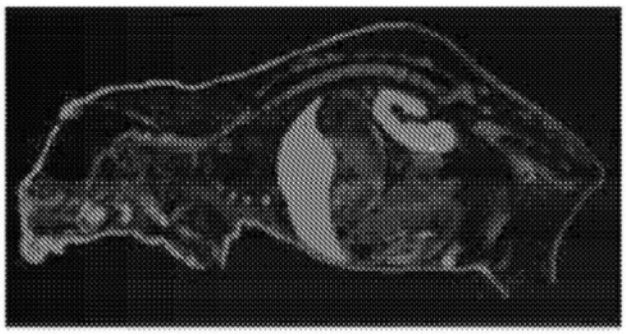


图19B

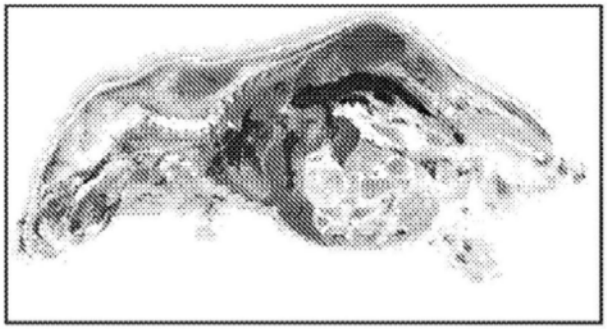


图19C

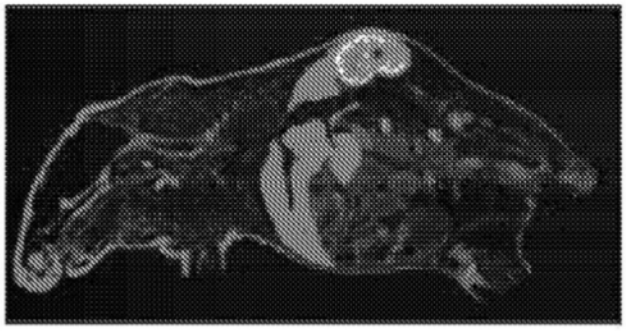


图19D

图19

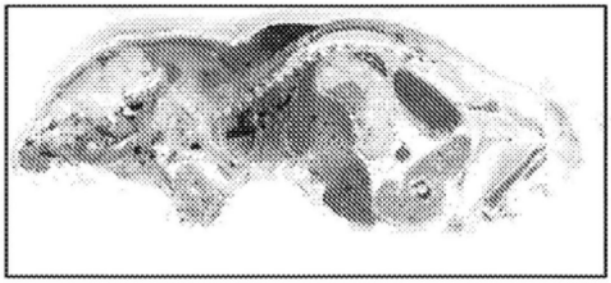


图20A

图20B

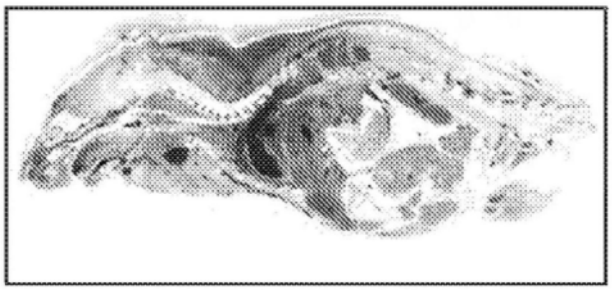


图20C

图20D

图20

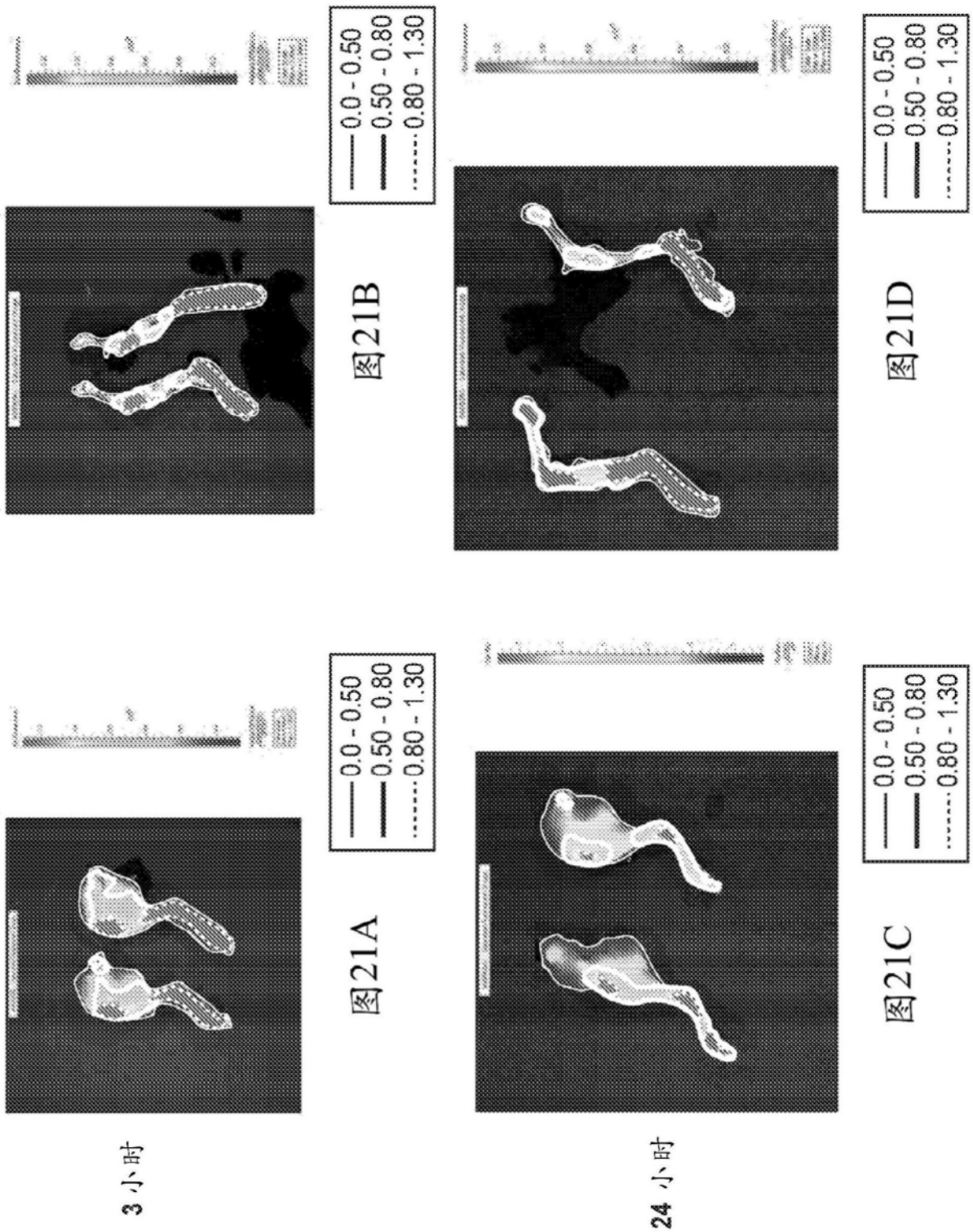


图21

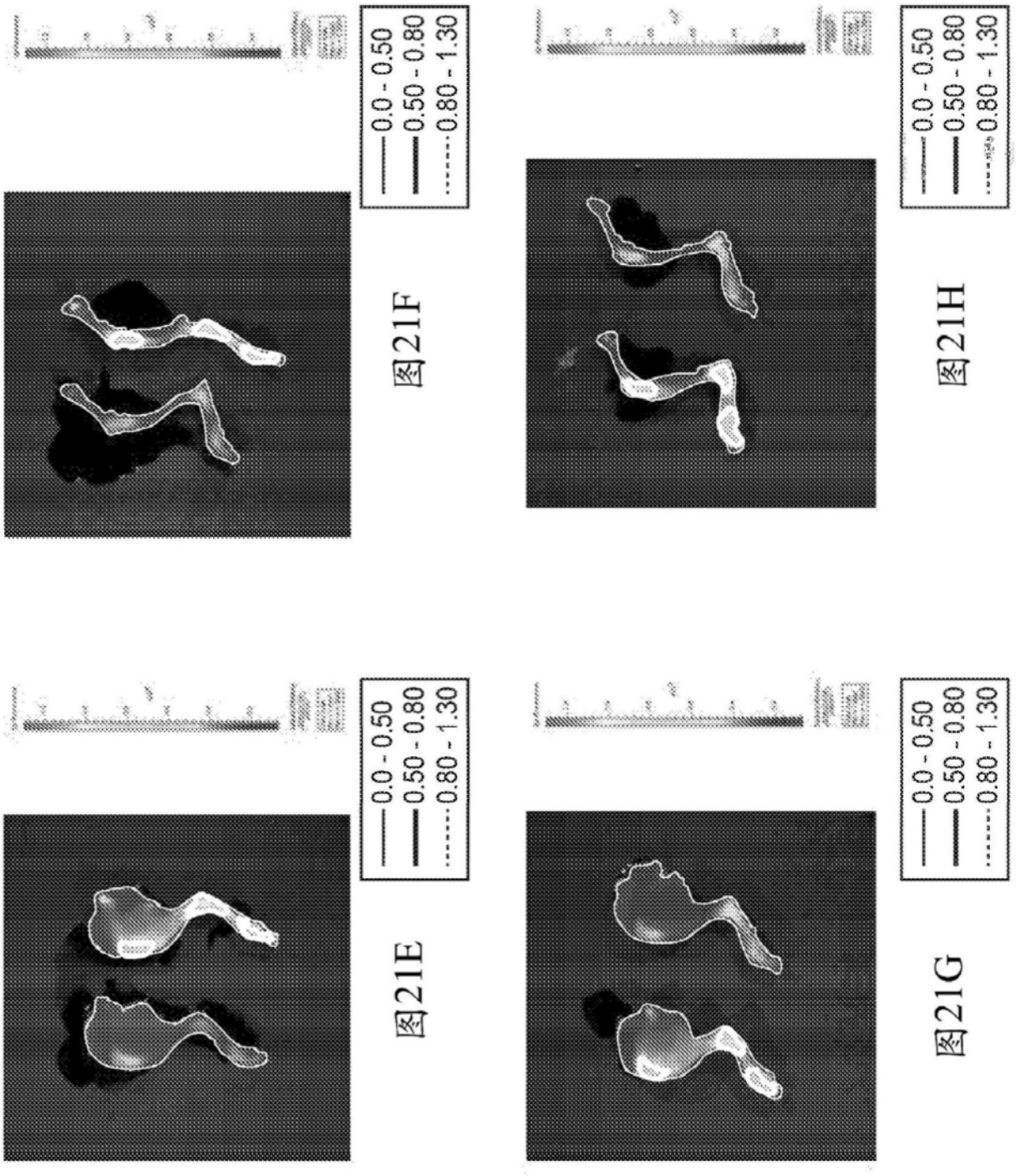


图21E 图21F 图21G 图21H

图21

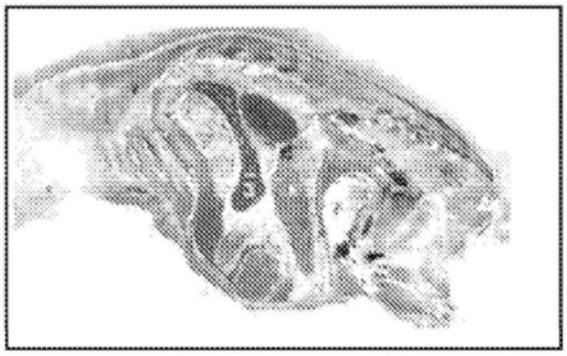


图22A

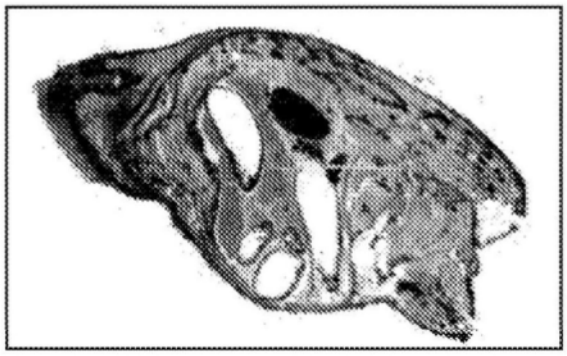


图22B

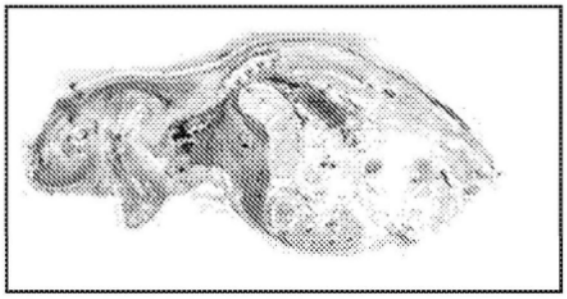


图22C

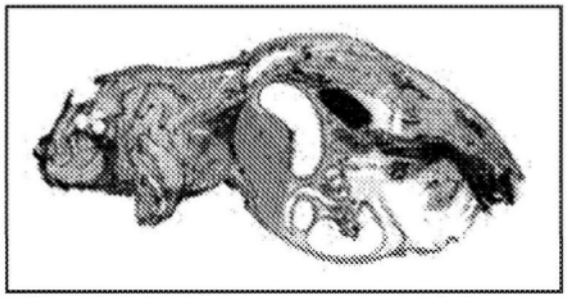


图22D

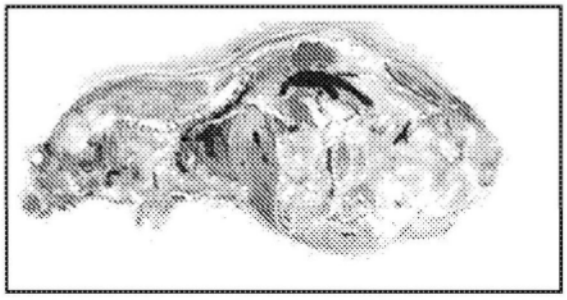


图22E

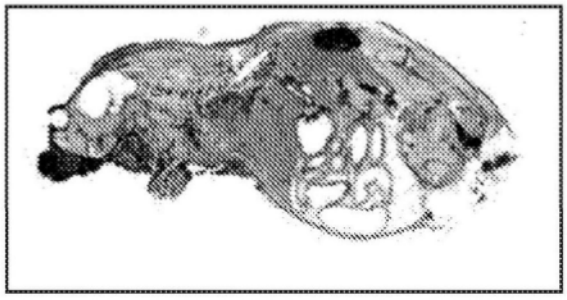


图22F

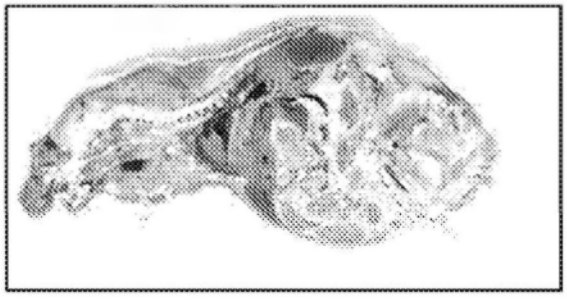


图22G

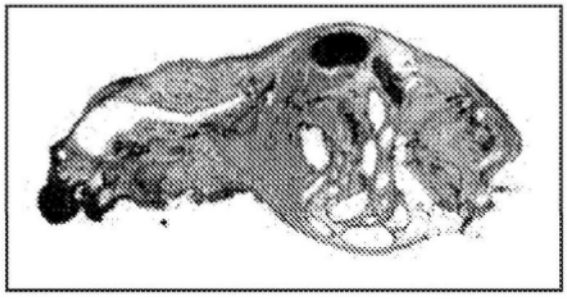


图22H

图22

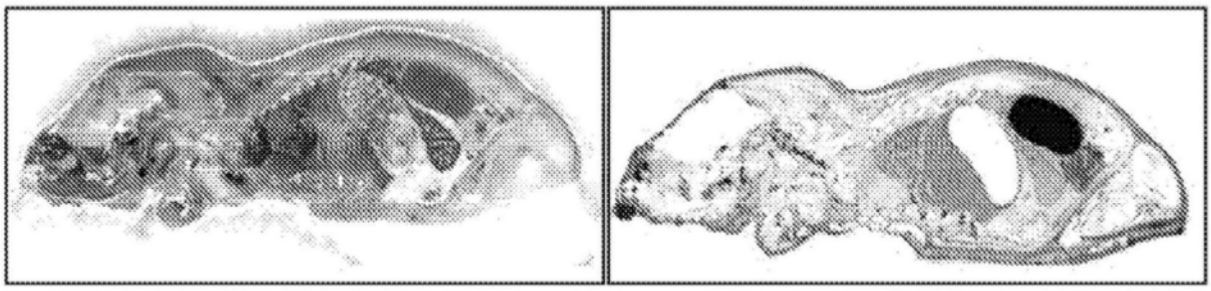


图23A

图23B

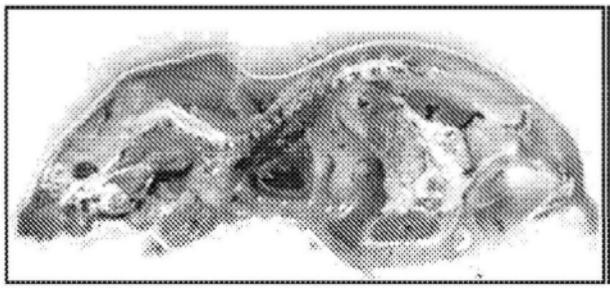


图23C

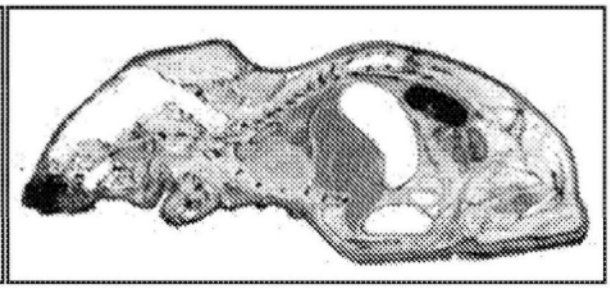


图23D

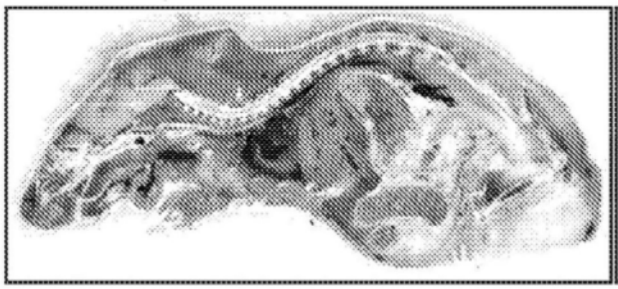


图23E

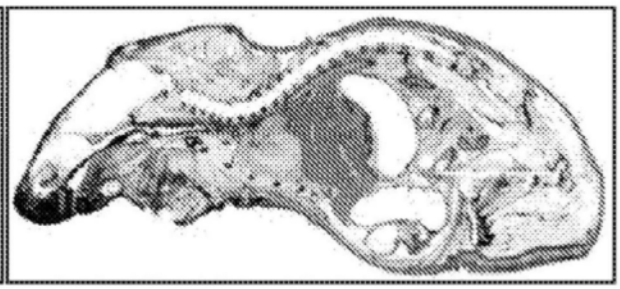


图23F

图23

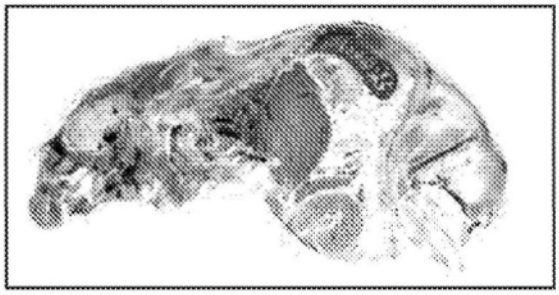


图24A

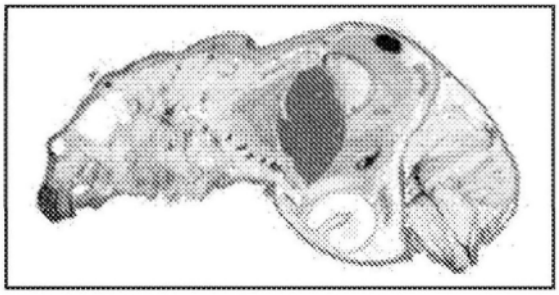


图24B

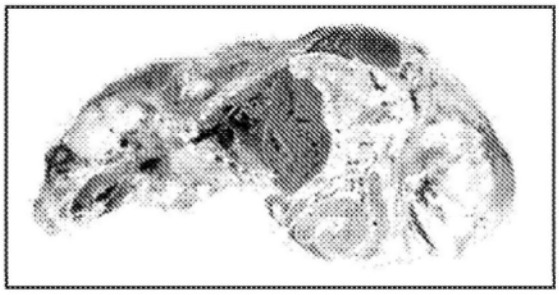


图24C

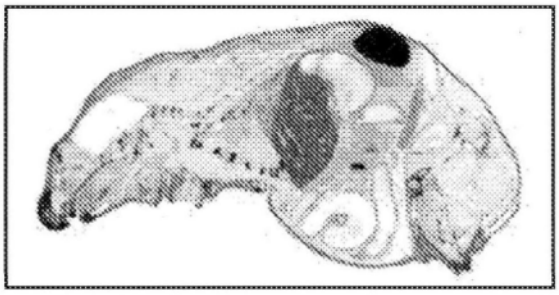


图24D

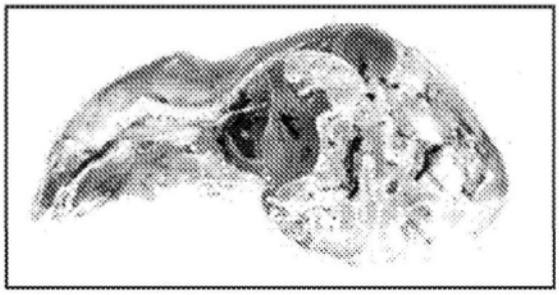


图24E

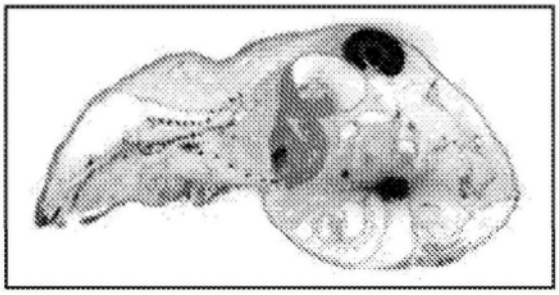


图24F

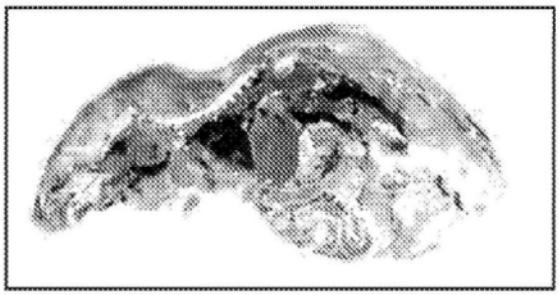


图24G

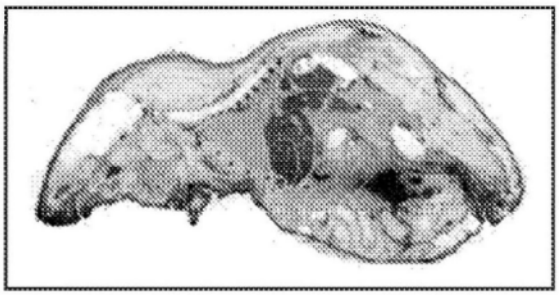


图24H

图24

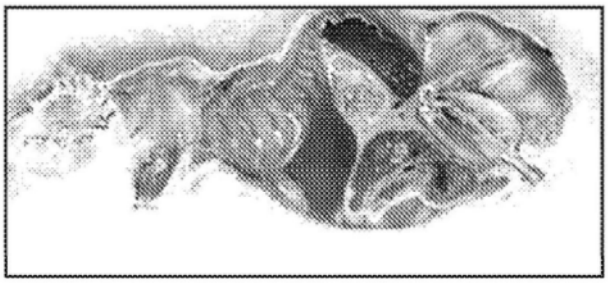


图25A

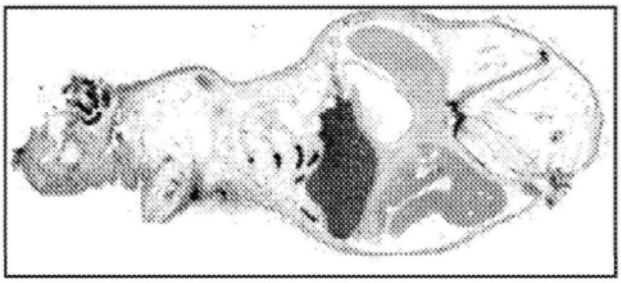


图25B

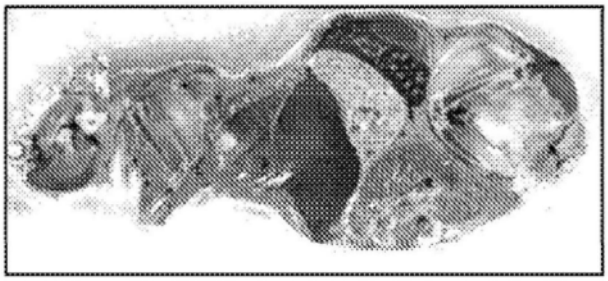


图25C

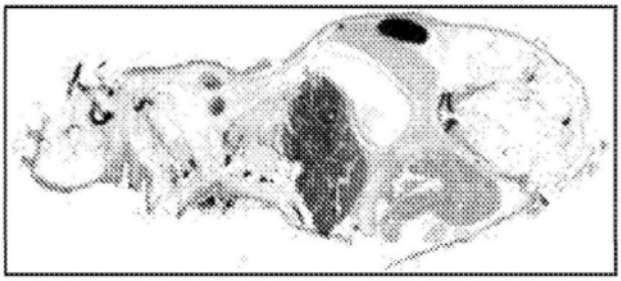


图25D

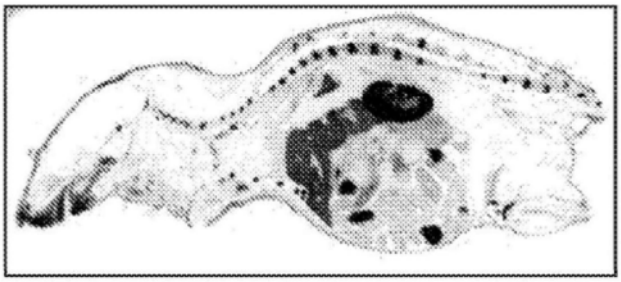


图25E

图25

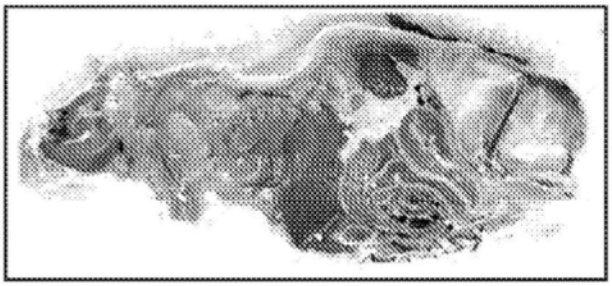


图26A

图26B

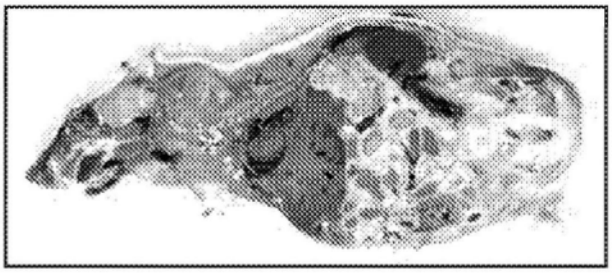


图26C

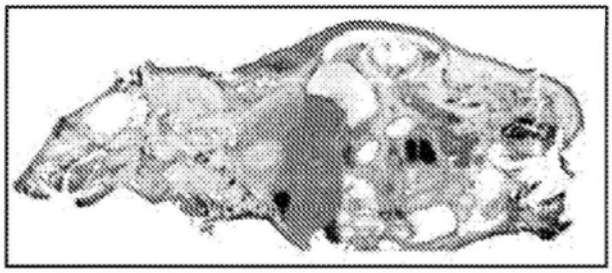


图26D

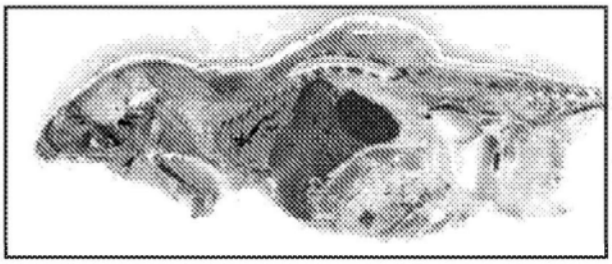


图26E

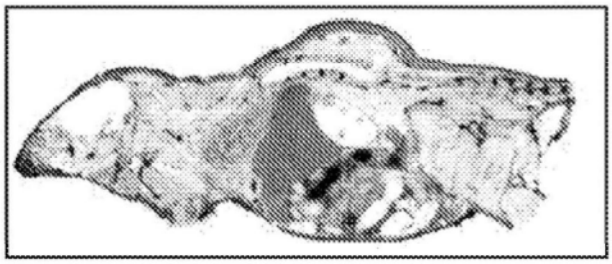


图26F

图26

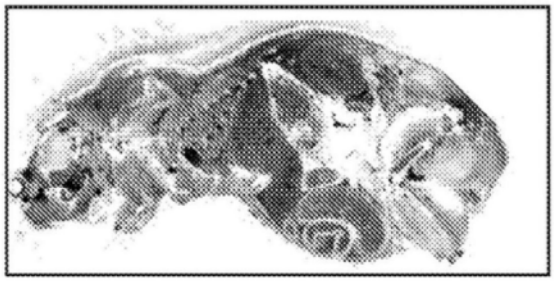


图27A

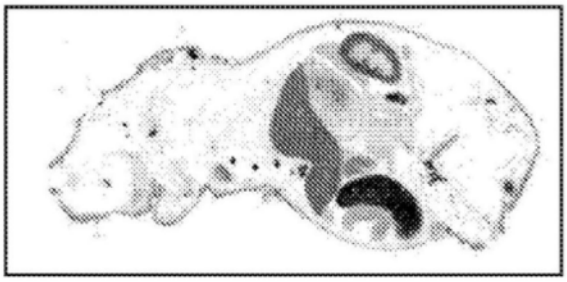


图27B

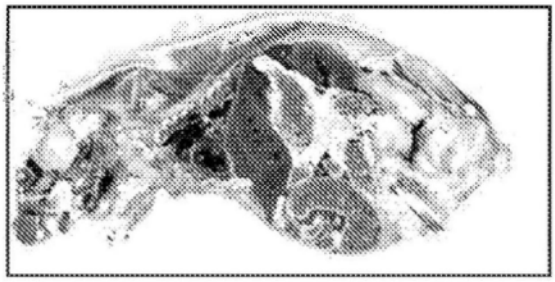


图27C

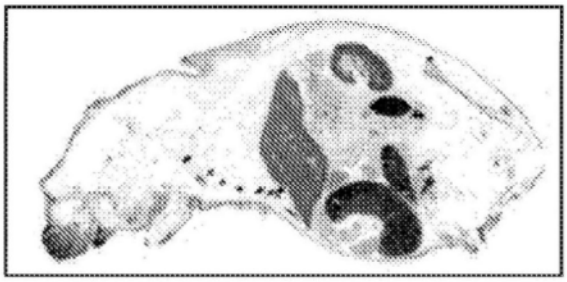


图27D

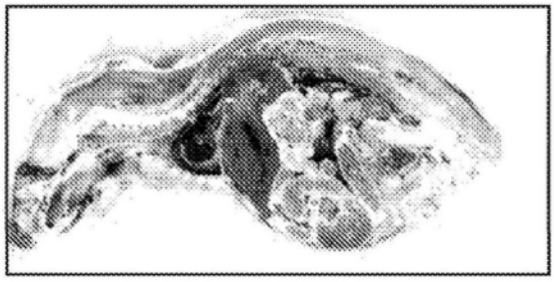


图27E

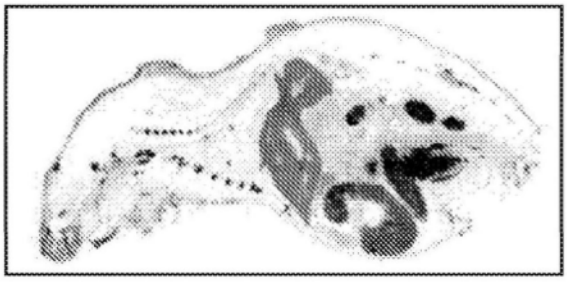


图27F

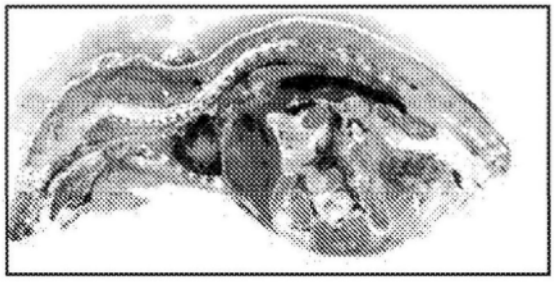


图27G

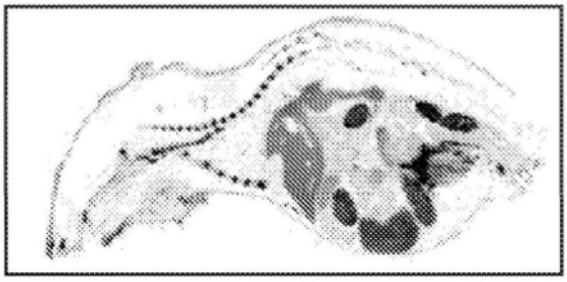


图27H

图27

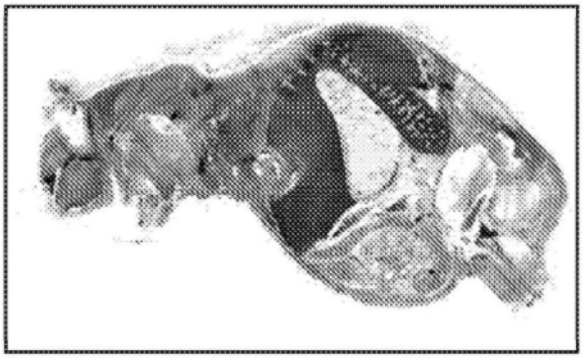


图28A

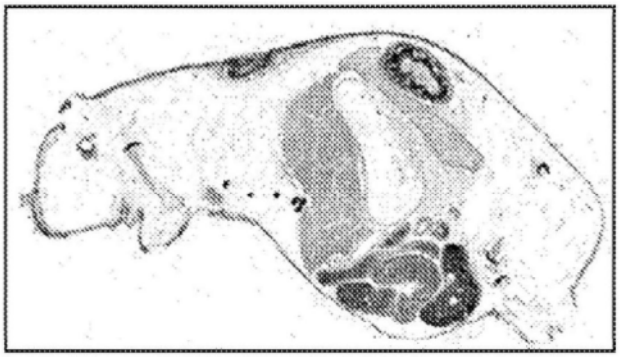


图28B

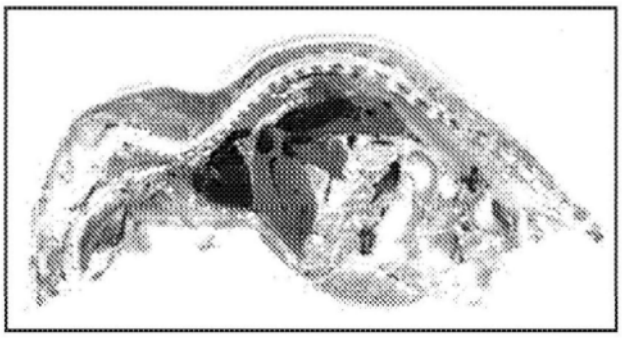


图28C

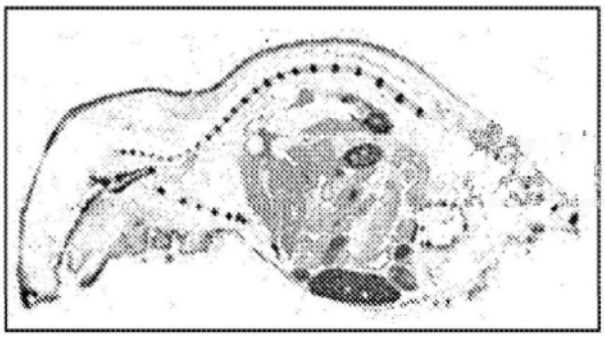


图28D

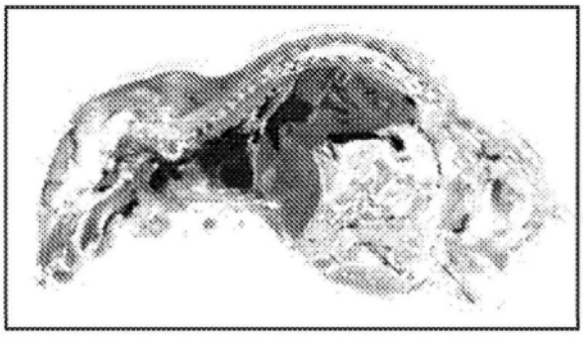


图28E

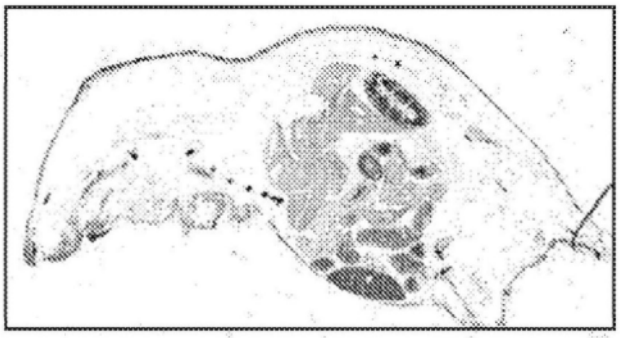


图28F

图28

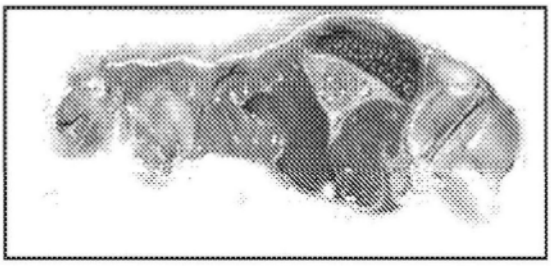


图29A

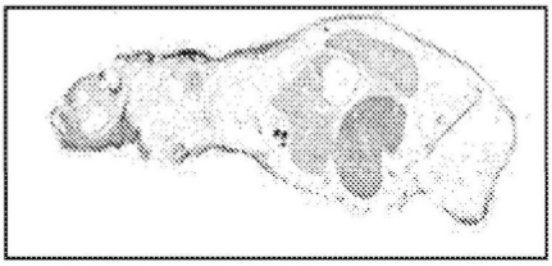


图29B

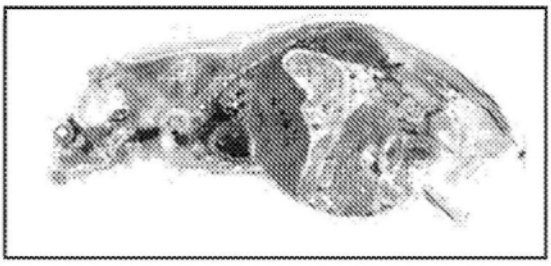


图29C

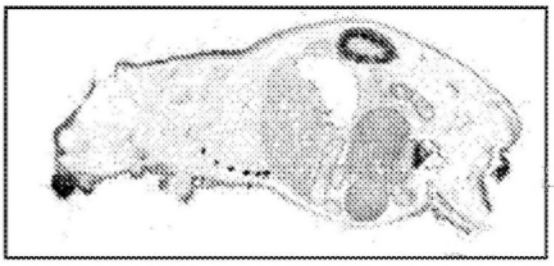


图29D

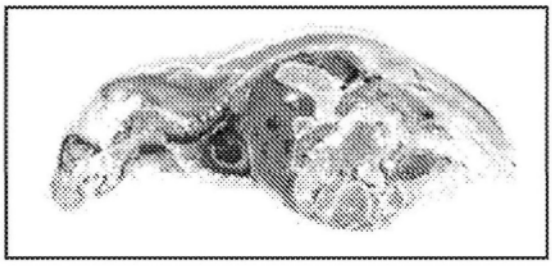


图29E

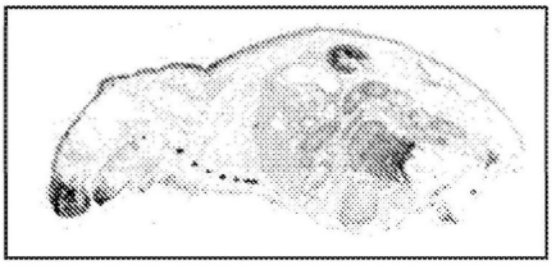


图29F

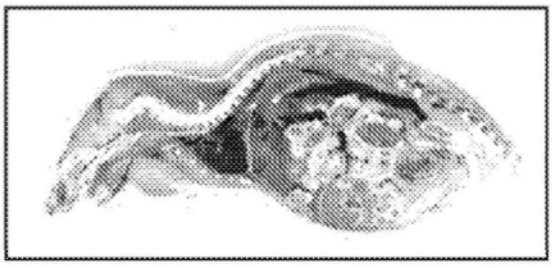


图29G

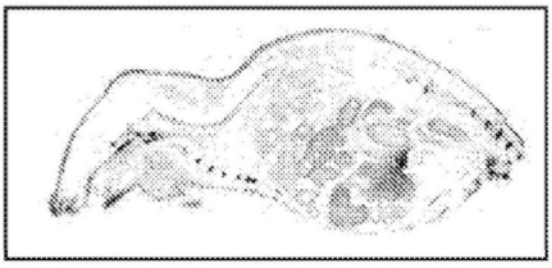


图29H

图29

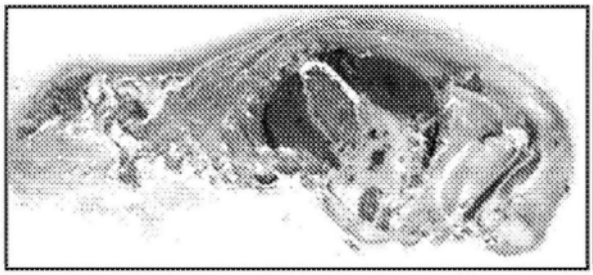


图30A

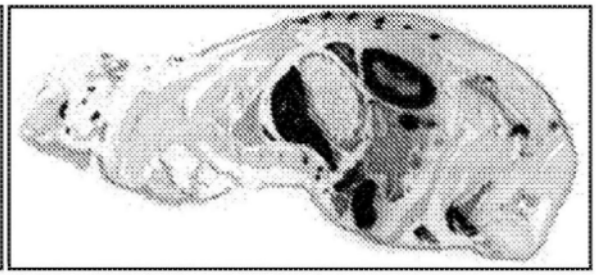


图30B

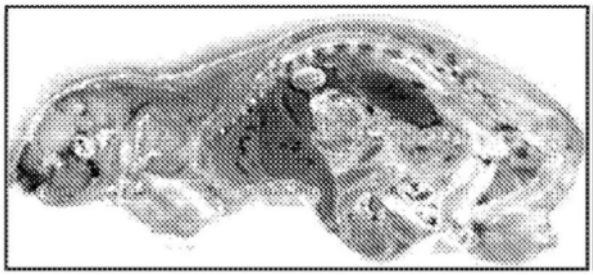


图30C

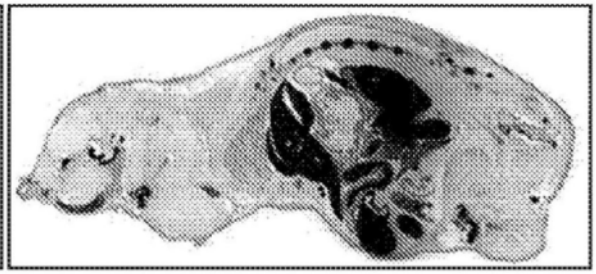


图30D

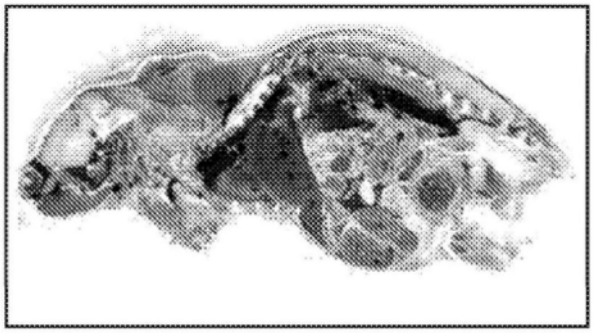


图30E

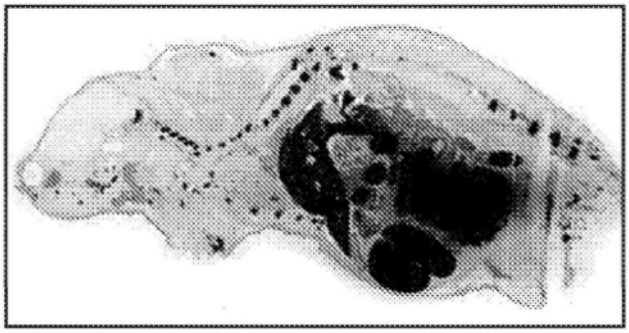


图30F

图30

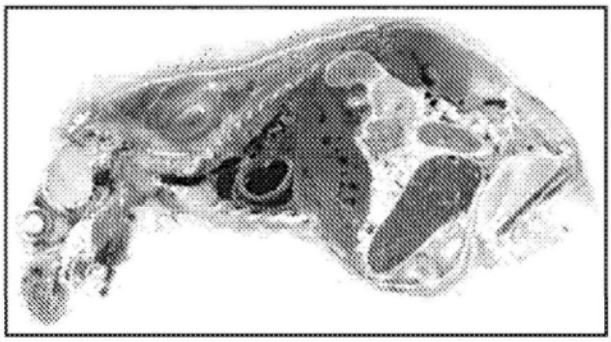


图31A

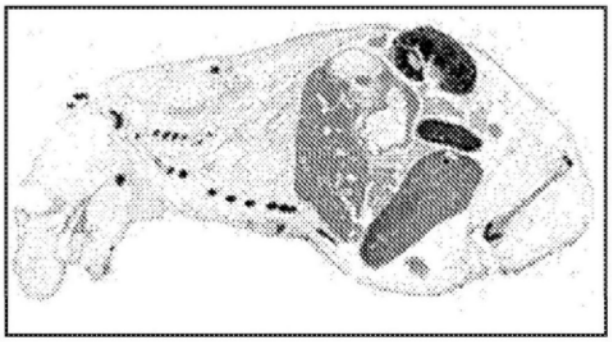


图31B

图31C

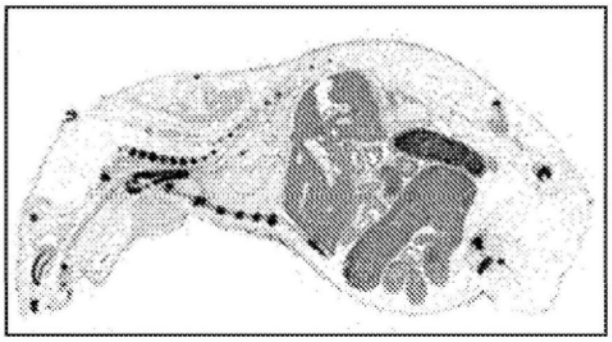


图31D

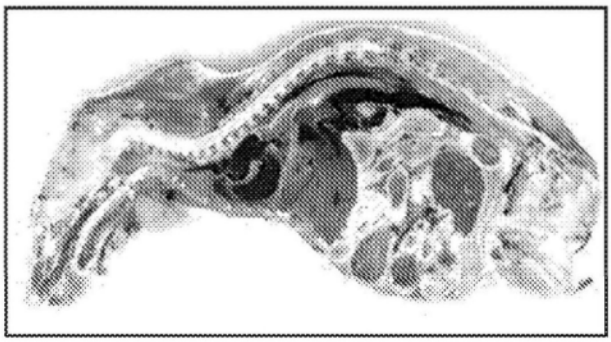


图31E

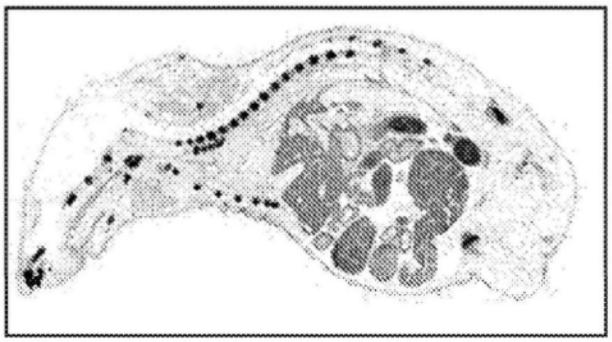


图31F

图31

图32A

图32B

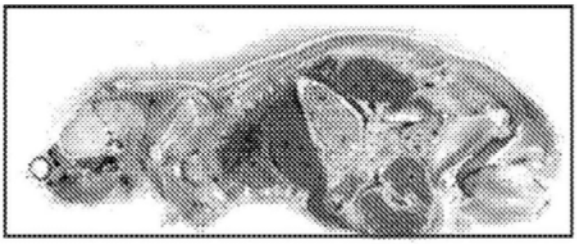


图32C

图32D

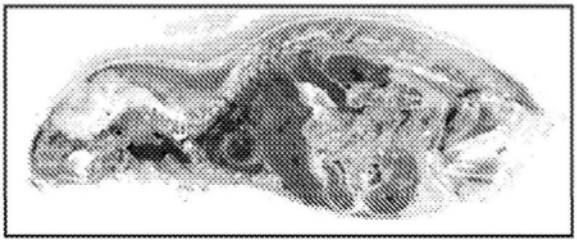


图32E

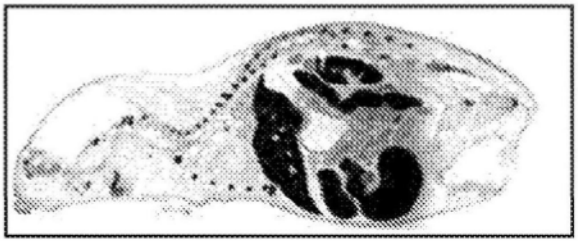


图32F

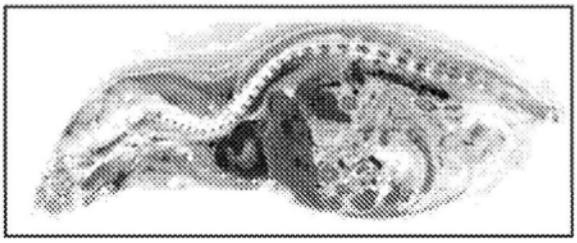


图32G

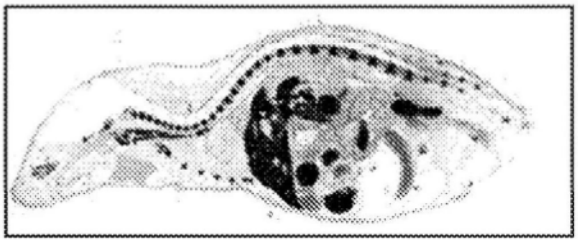


图32H

图32

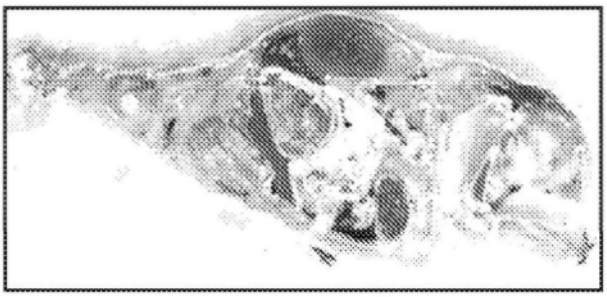


图33A

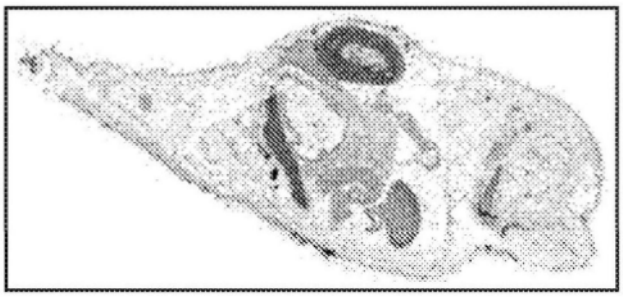


图33B

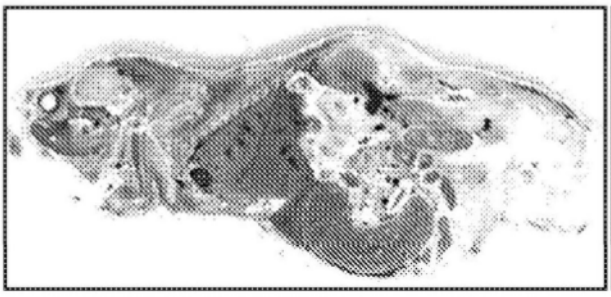


图33C

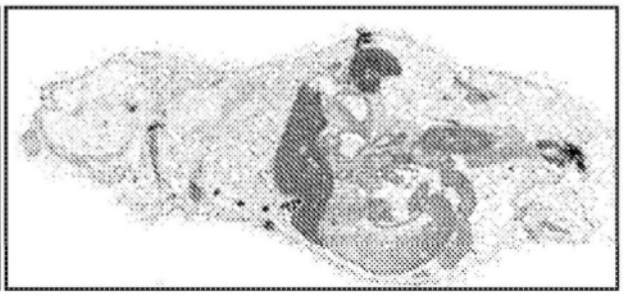


图33D

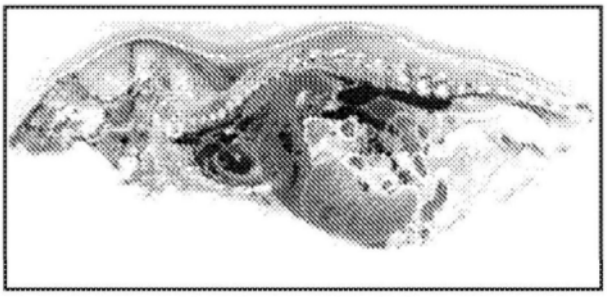


图33E

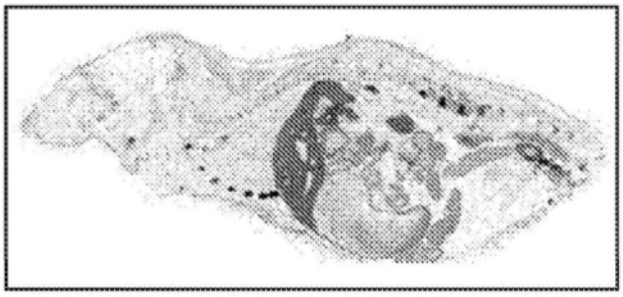


图33F

图33

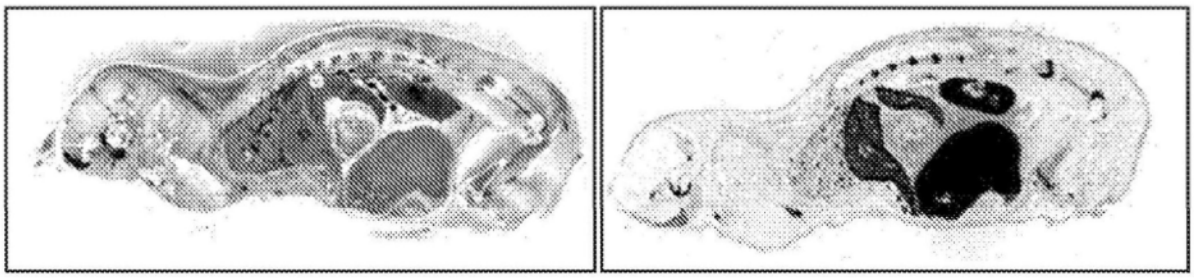


图34A 图34B

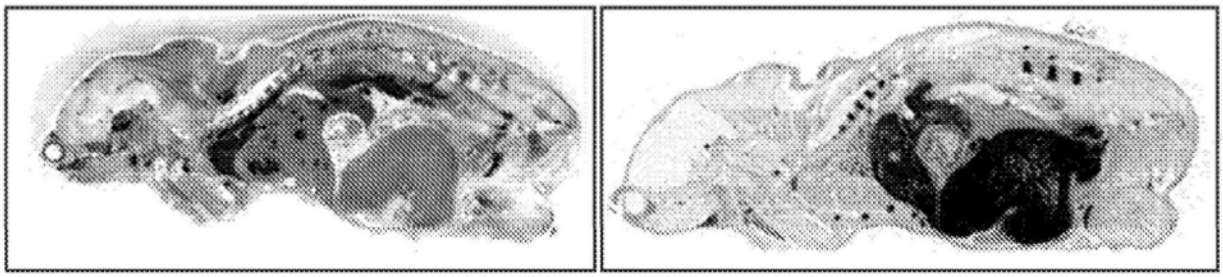


图34C 图34D

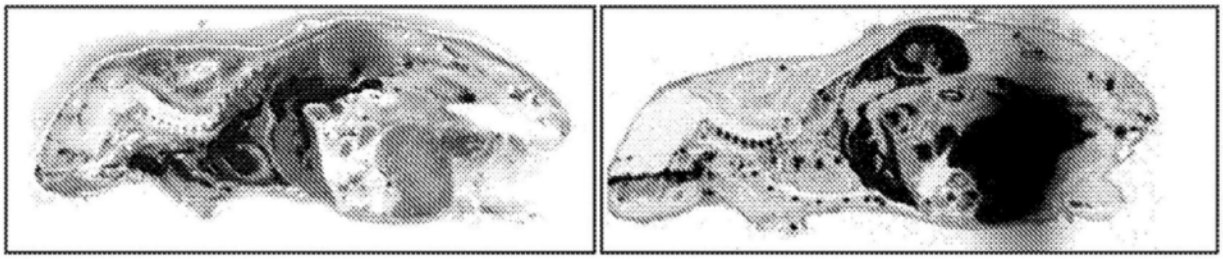


图34E 图34F

图34

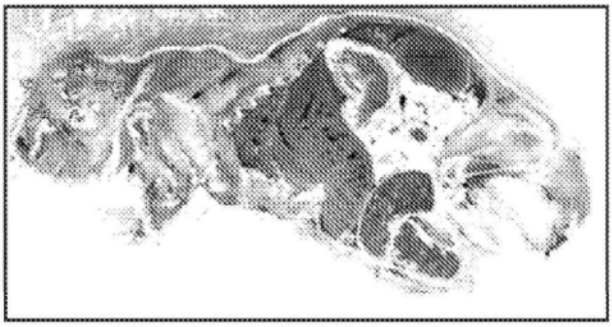


图35A

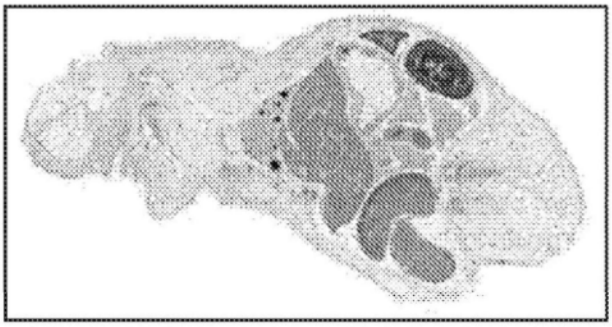


图35B

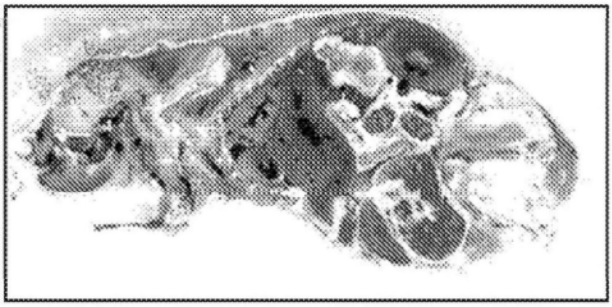


图35C

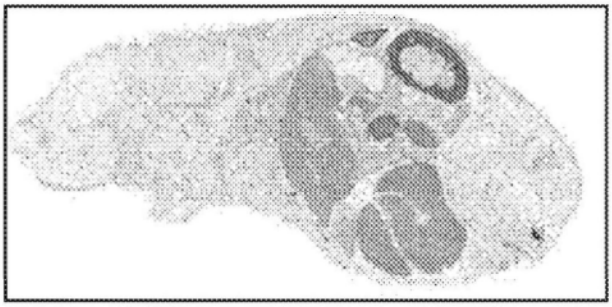


图35D

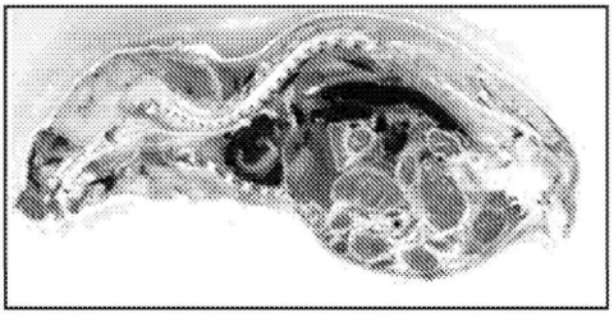


图35E

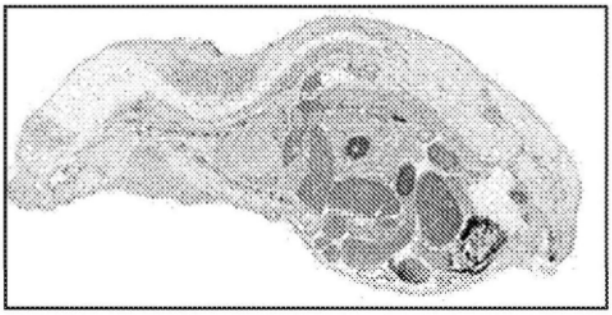


图35F

图35

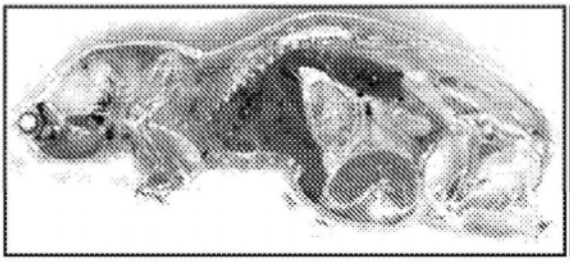


图36A

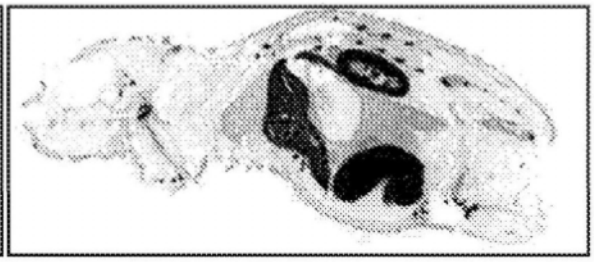


图36B

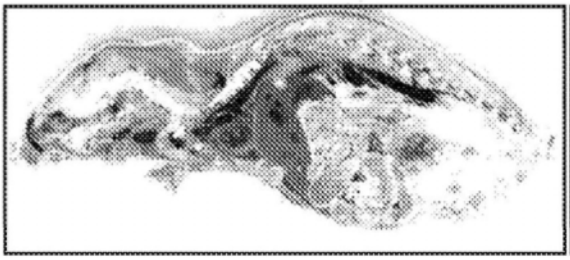


图36C

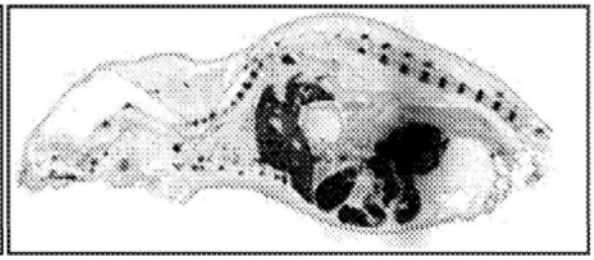


图36D

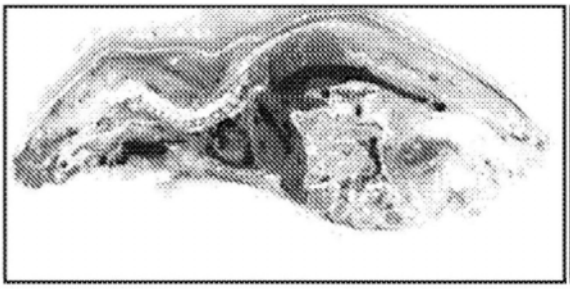


图36E

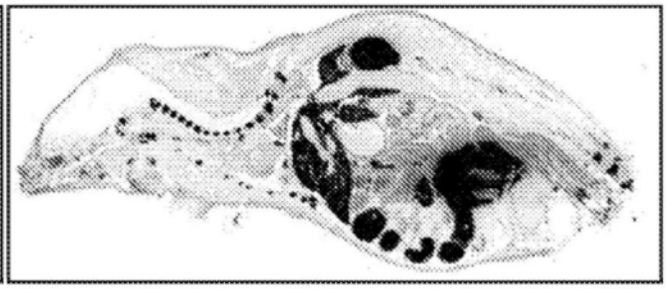


图36F

图36

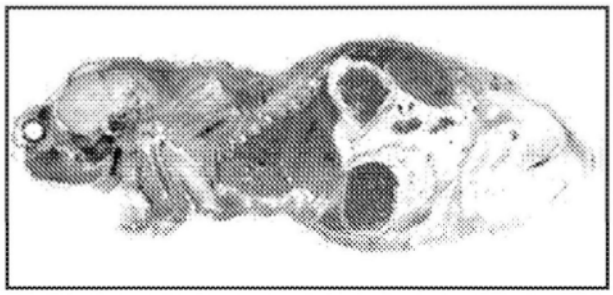


图37A

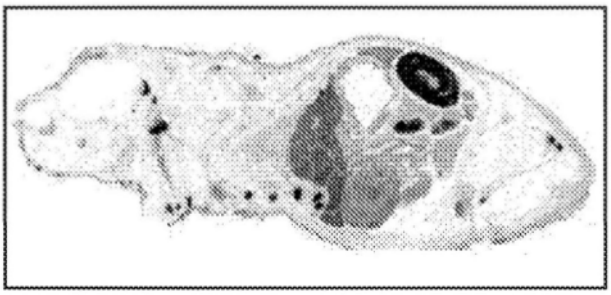


图37B

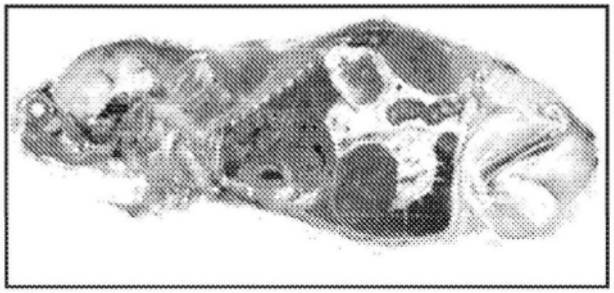


图37C

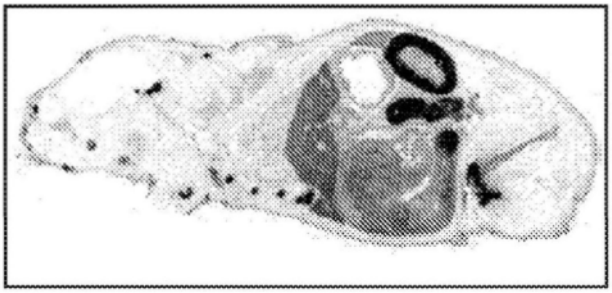


图37D

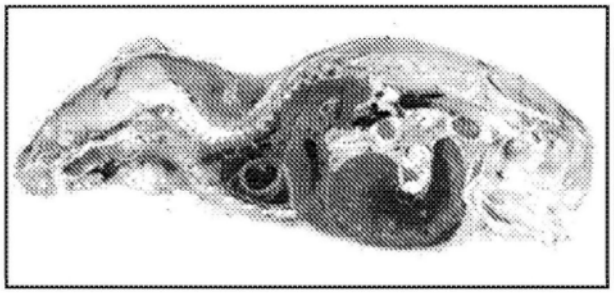


图37E

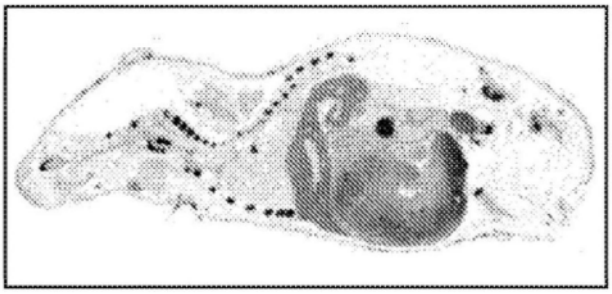


图37F

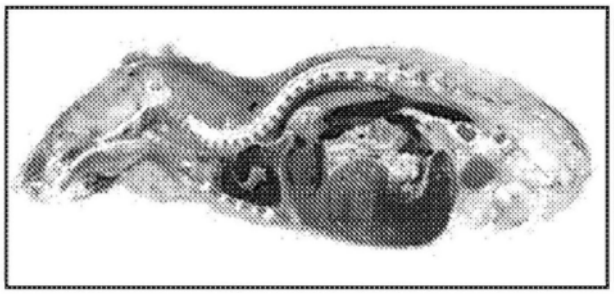


图37G

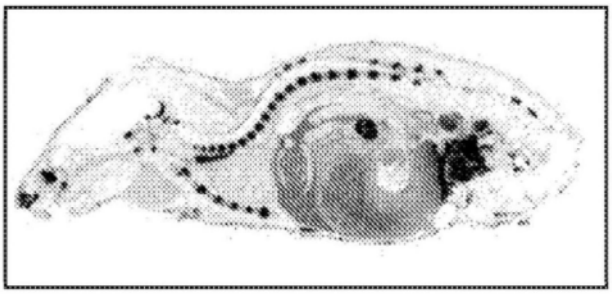


图37H

图37

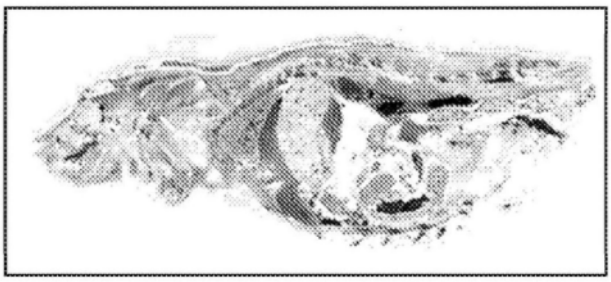


图38A

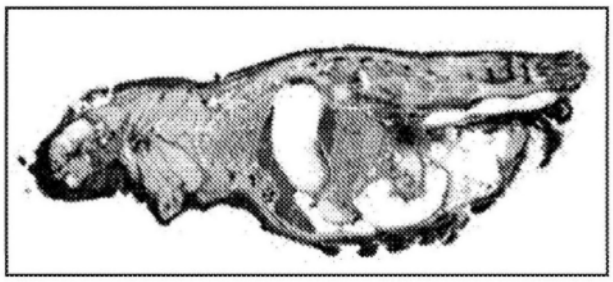


图38B

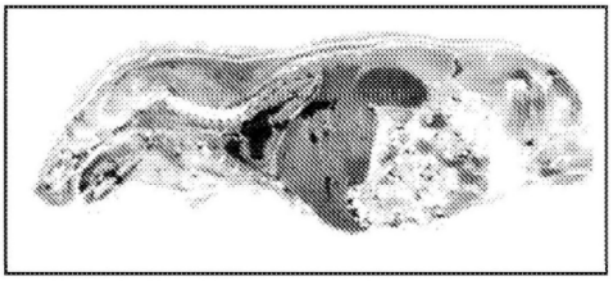


图38C

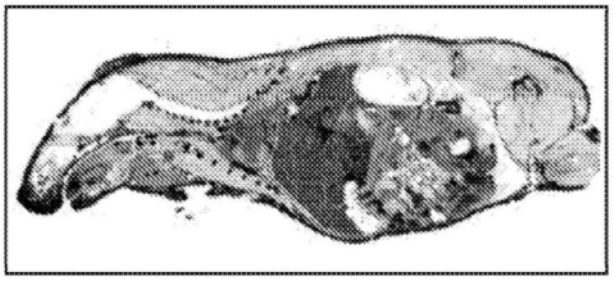


图38D

图38

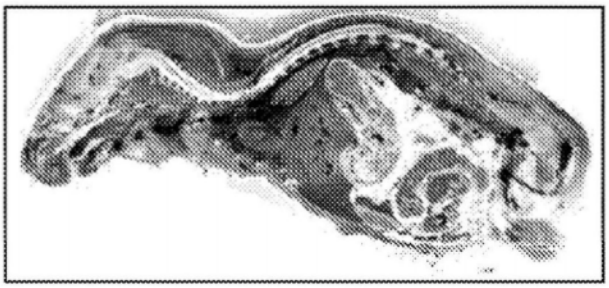


图39A

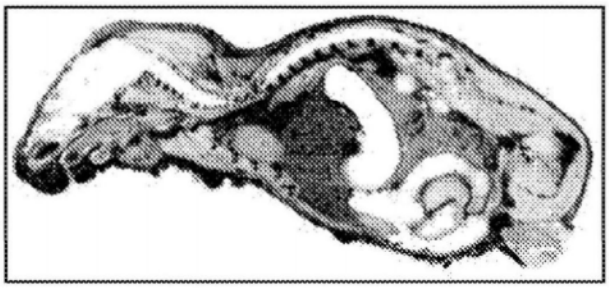


图39B

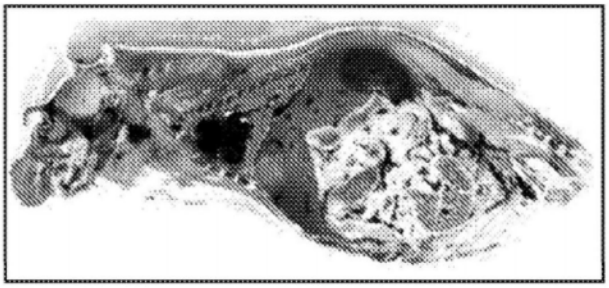


图39C

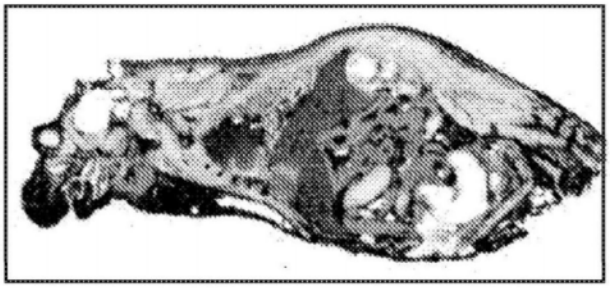


图39D

图39

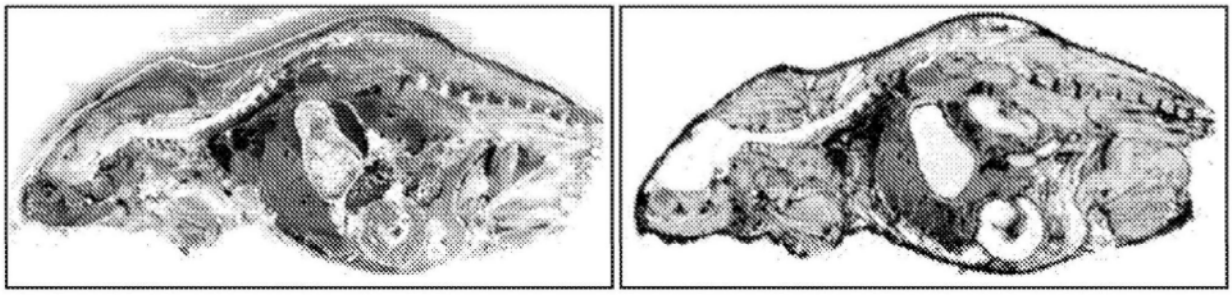


图40A 图40B

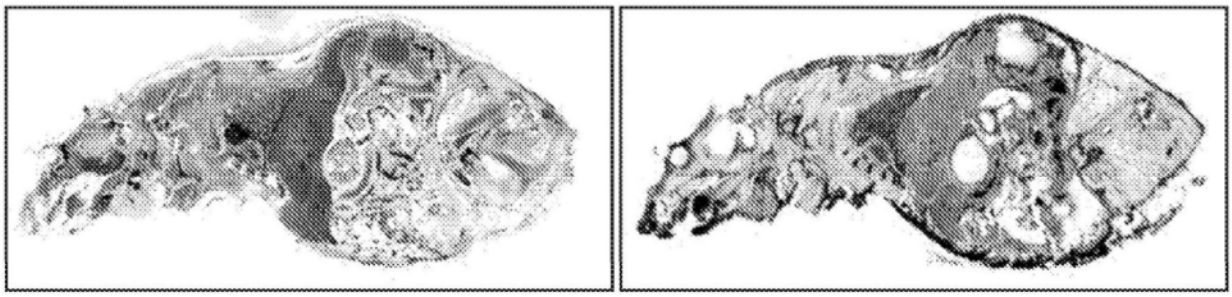


图40C 图40D

图40

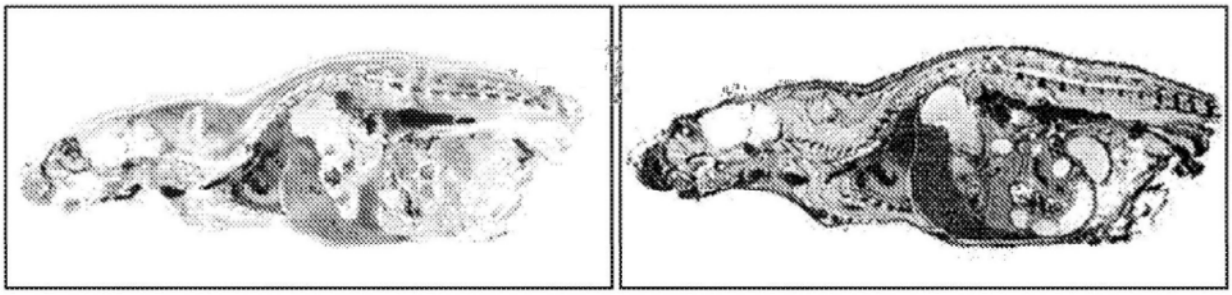


图41A

图41B

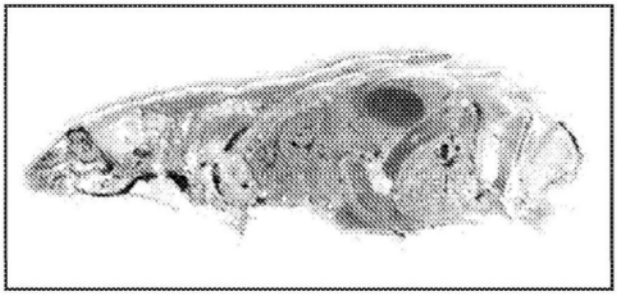


图41C

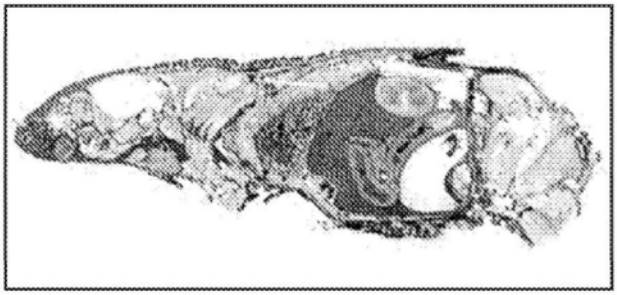


图41D

图41

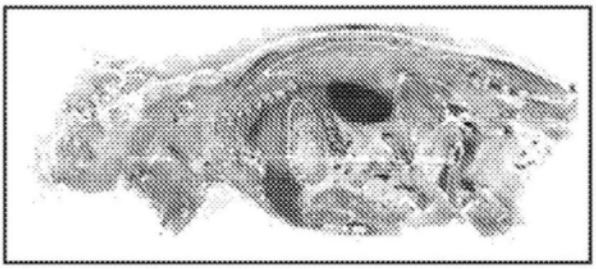


图42A

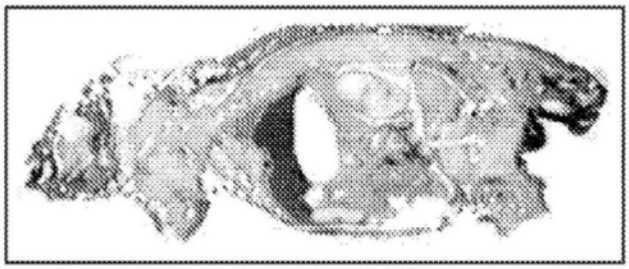


图42B

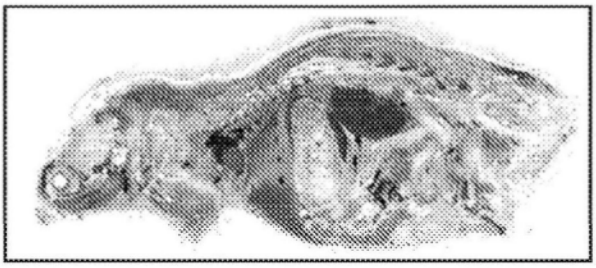


图42C

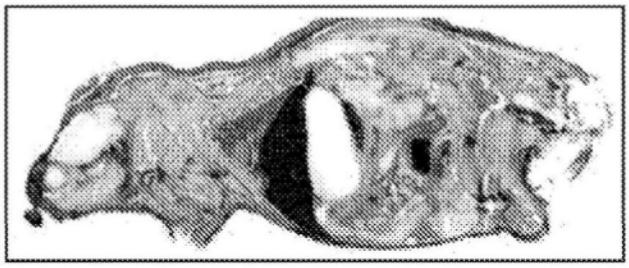


图42D

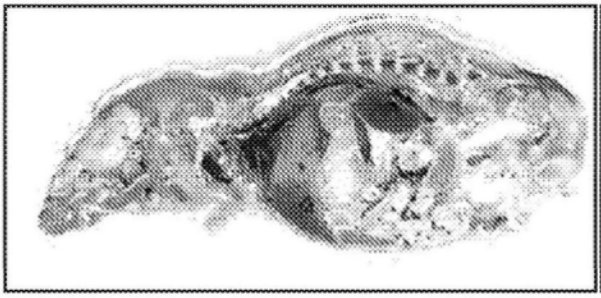


图42E

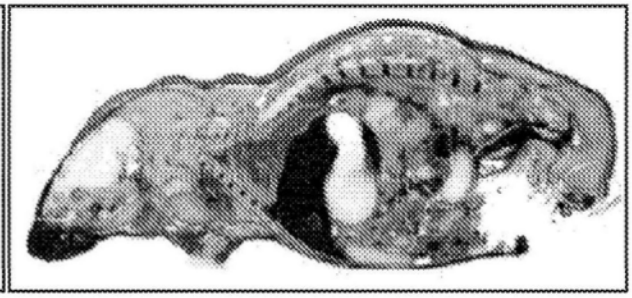


图42F

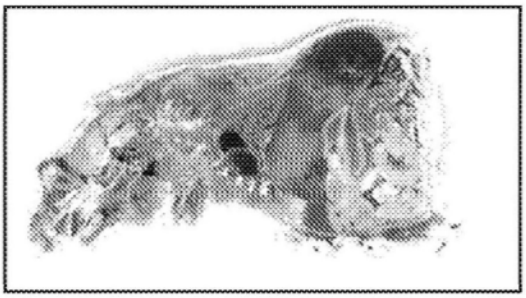


图42G

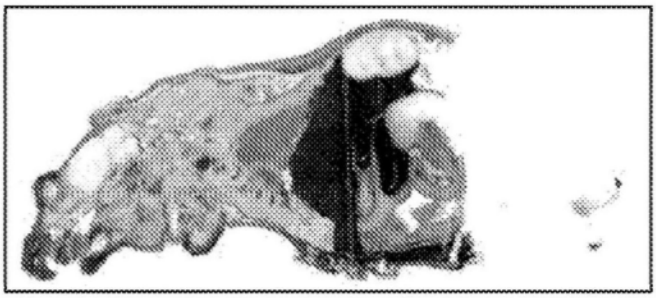


图42H

图42

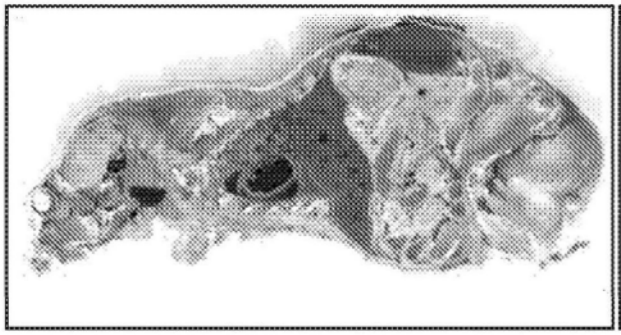


图43A

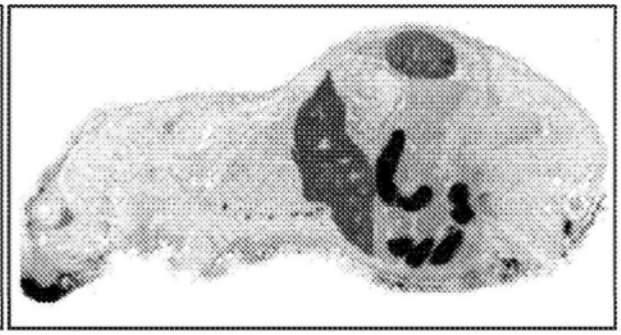


图43B

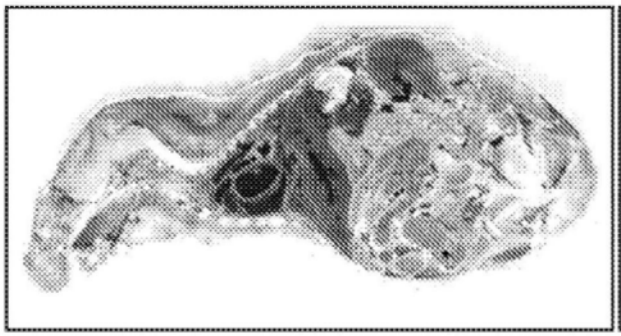


图43C

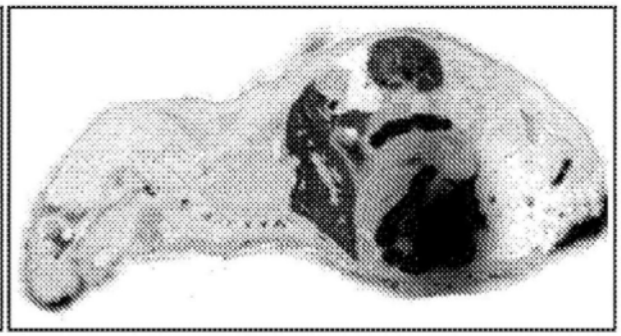


图43D

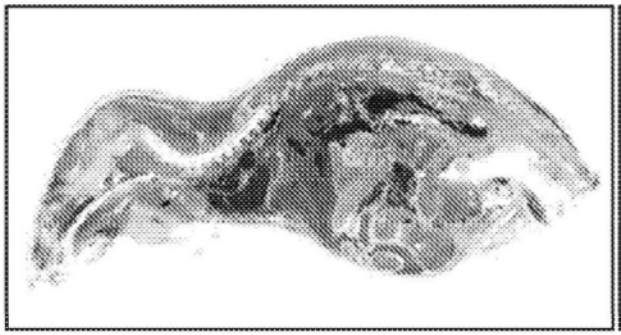


图43E

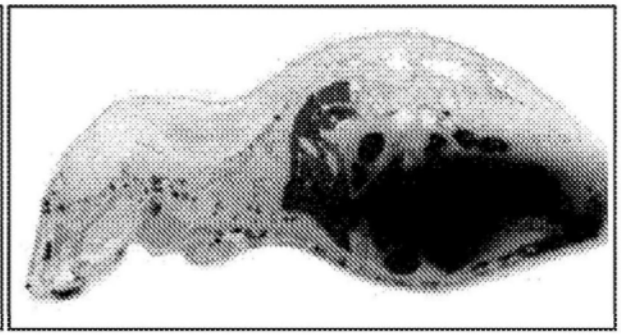


图43F

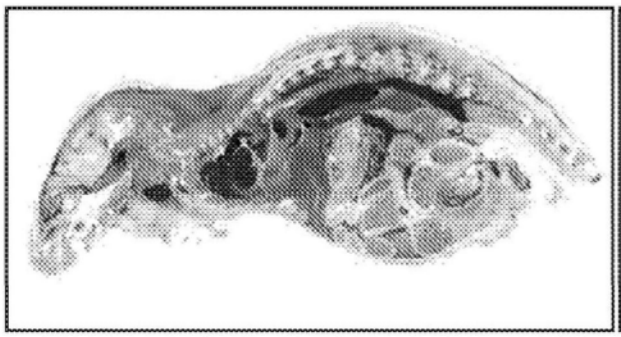


图43G

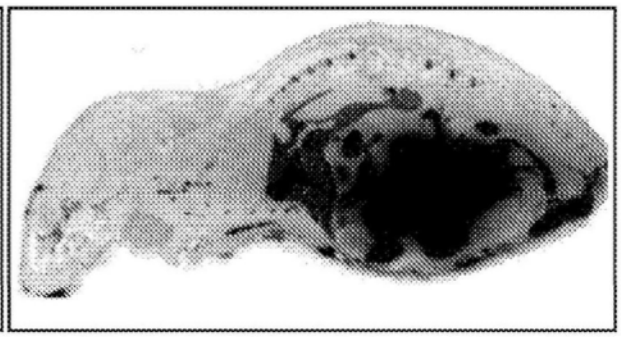


图43H

图43

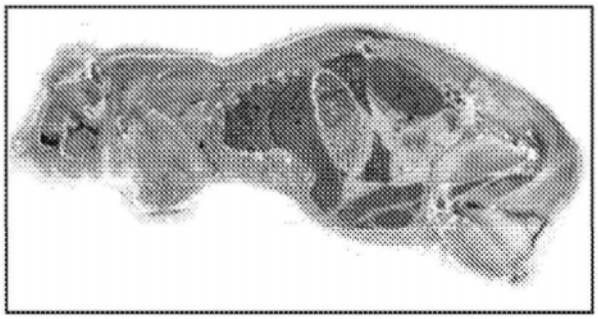


图44A

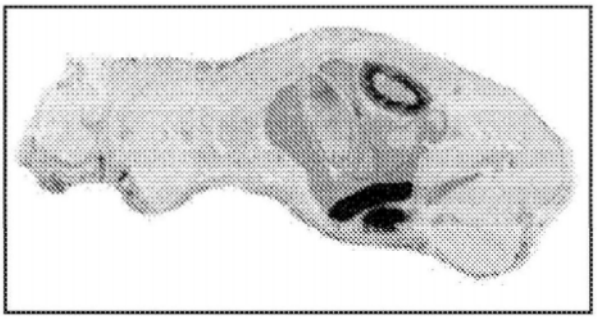


图44B

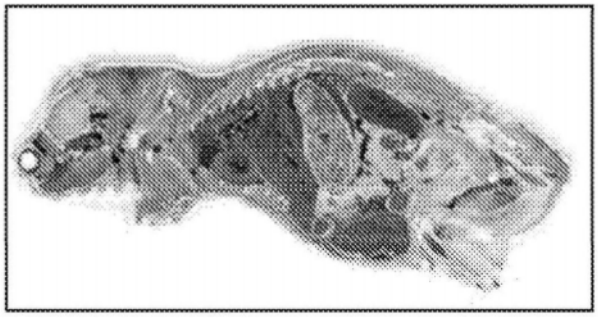


图44C

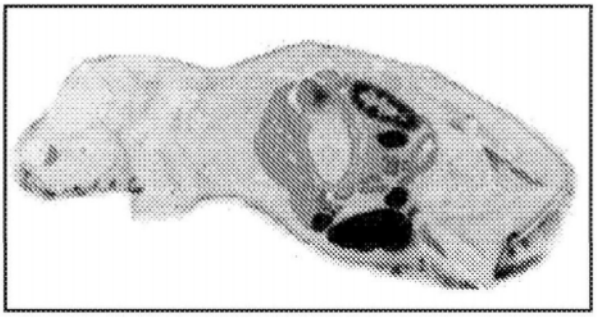


图44D

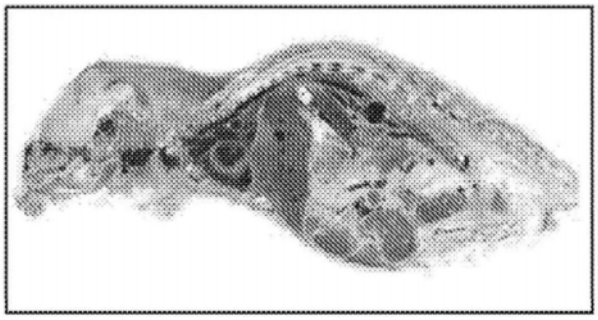


图44E

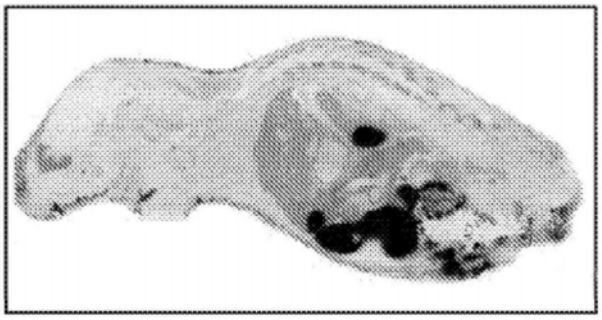


图44F

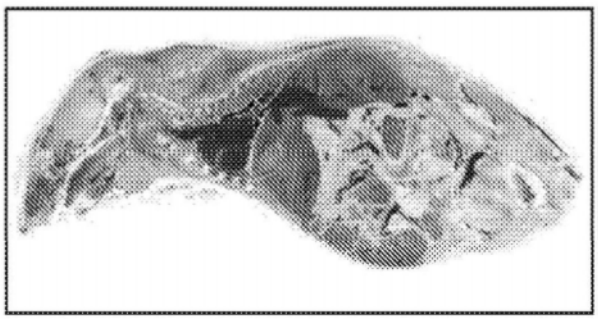


图44G

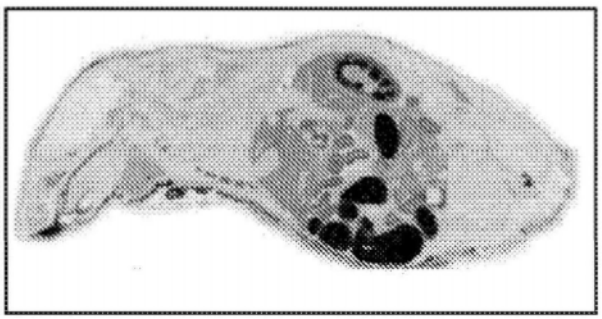


图44H

图44

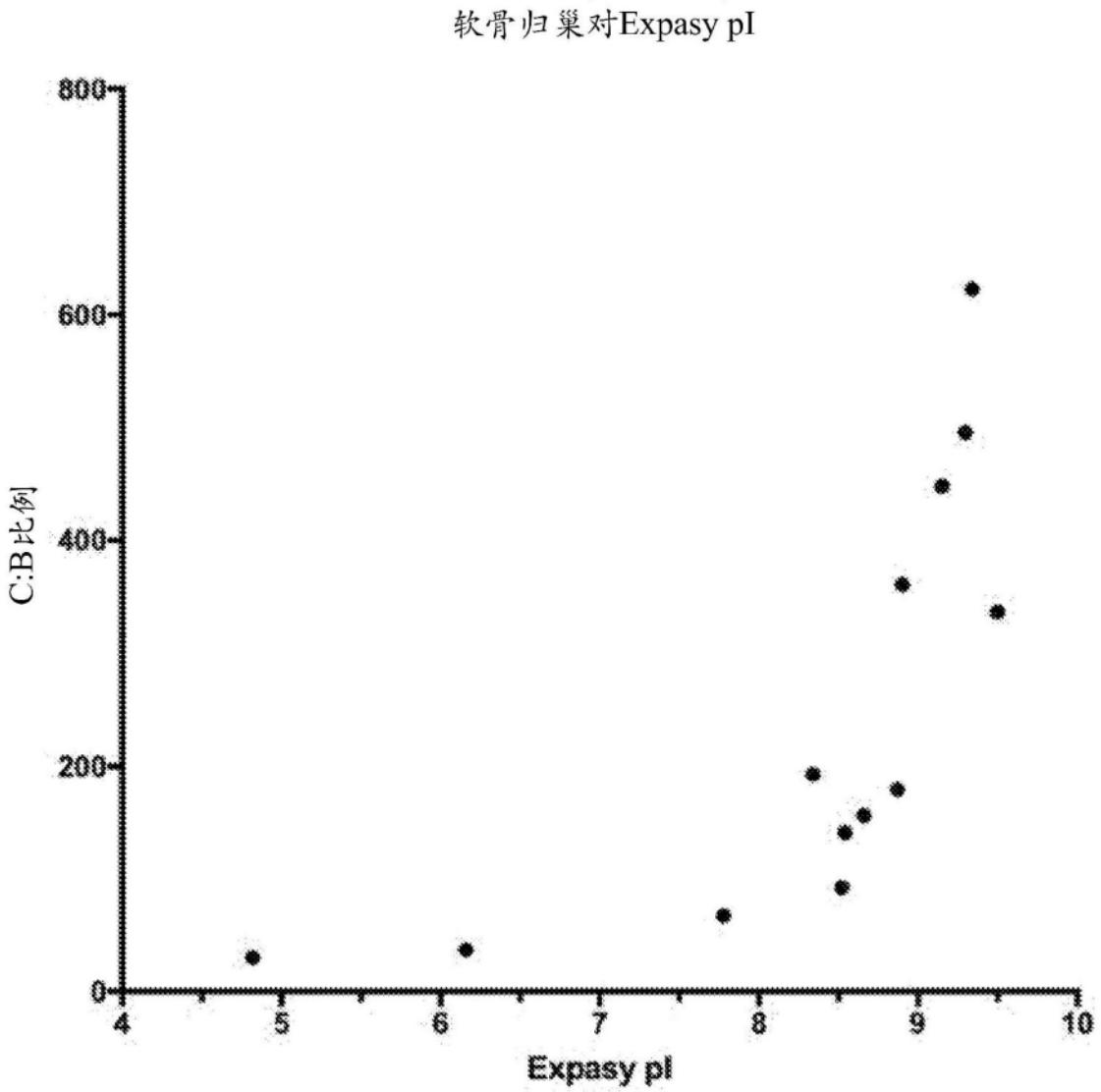


图45

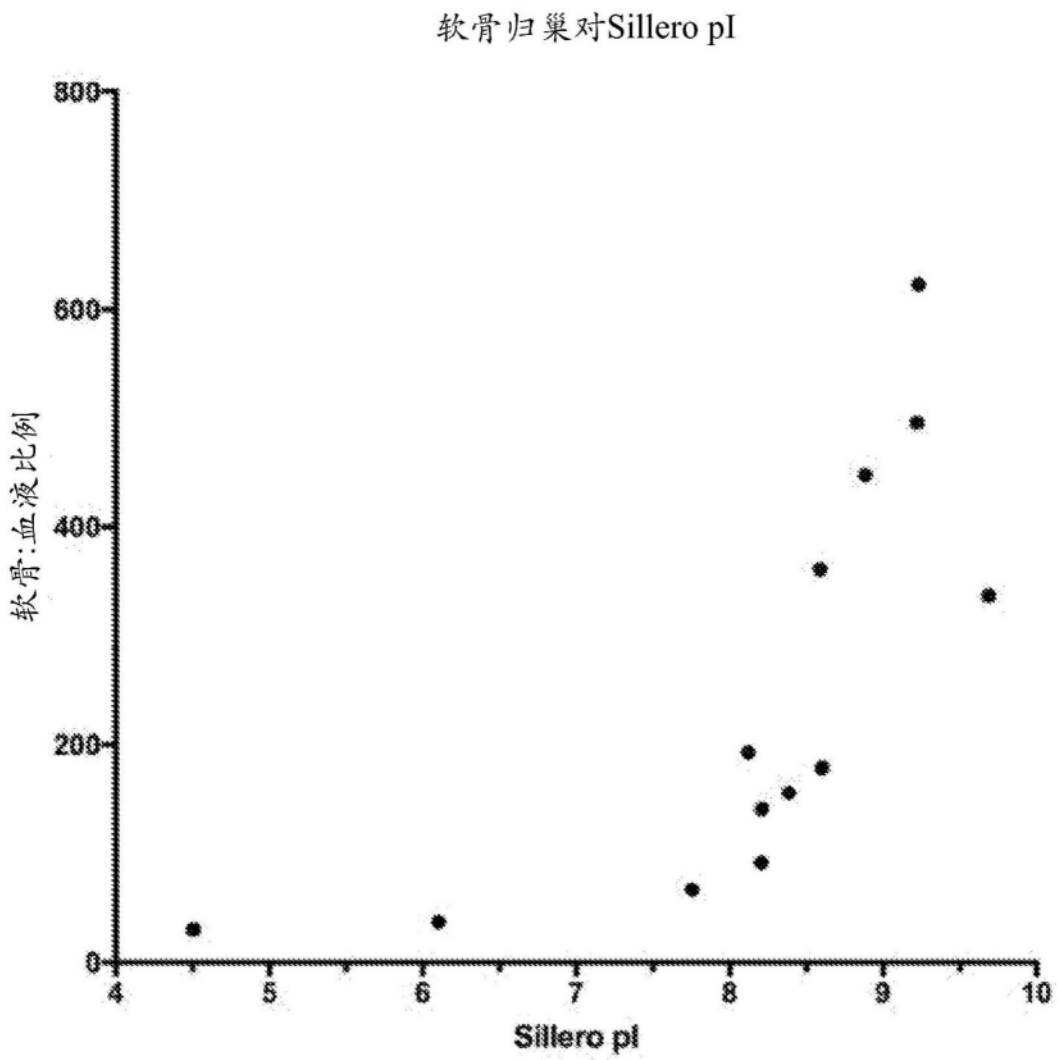

软骨归巢对Sillero pI
800
600
400
200
0
软骨:血液比例
4
5
6
7
8
9
10
Sillero pI

图46

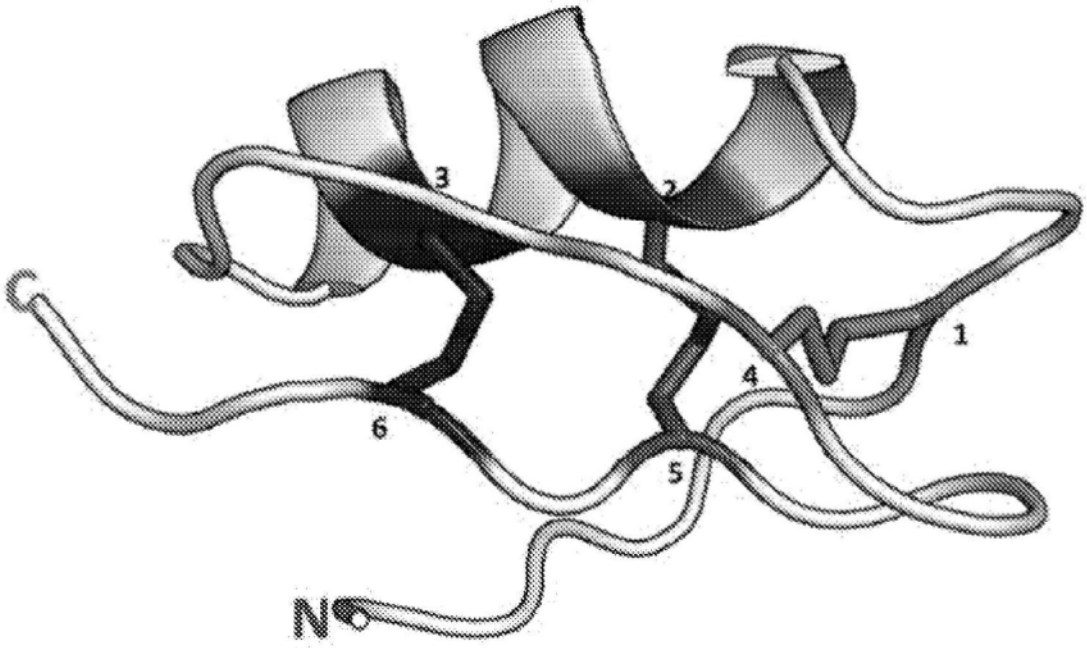


图47

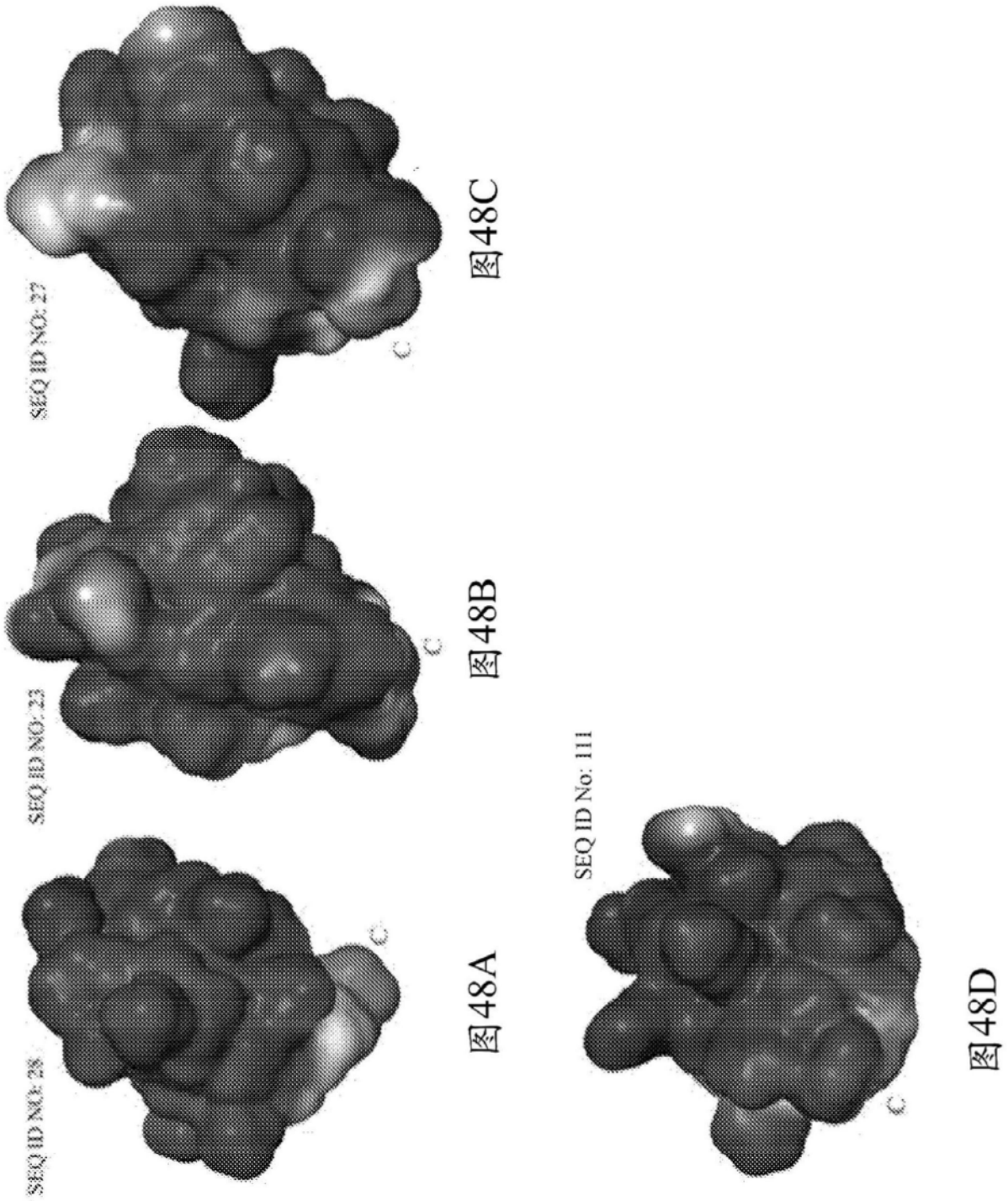

SEQ ID NO: 28
C
图48A
SEQ ID NO: 23
C
图48B
SEQ ID NO: 27
C
图48C
SEQ ID No: 111
C
图48D

图48

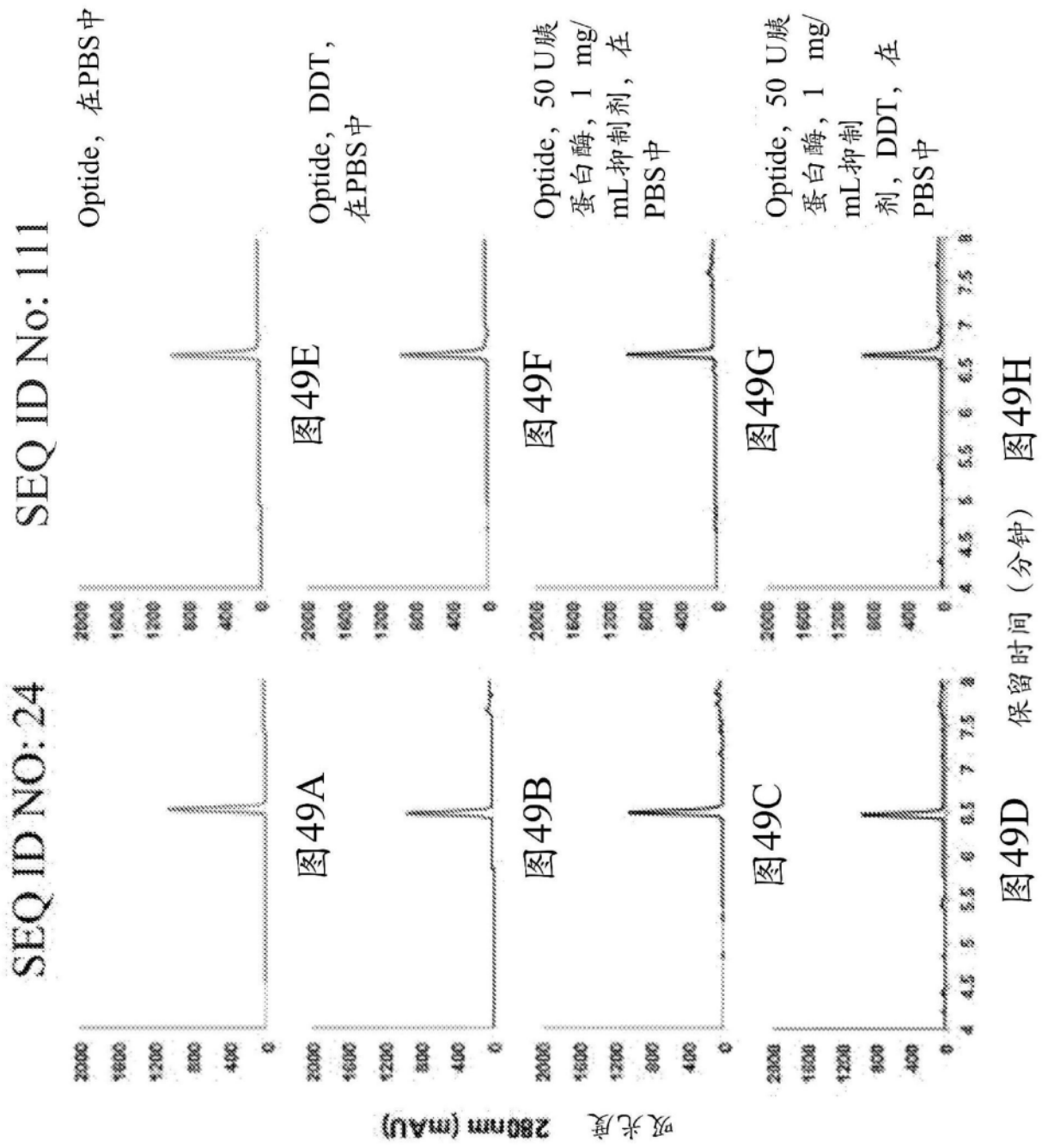

SEQ ID NO: 24
SEQ ID No: 111
Optide，在PBS中
Optide，DDT，在PBS中
Optide，50 U胰蛋白酶，1 mg/mL抑制剂，在PBS中
Optide，50 U胰蛋白酶，1 mg/mL抑制剂，DDT，在PBS中
图49A
图49B
图49C
图49D
图49E
图49F
图49G
图49H
280nm (mAU)
吸光度
保留时间（分钟）

图49

图 50A

图 50B

图 50C

图50

图51

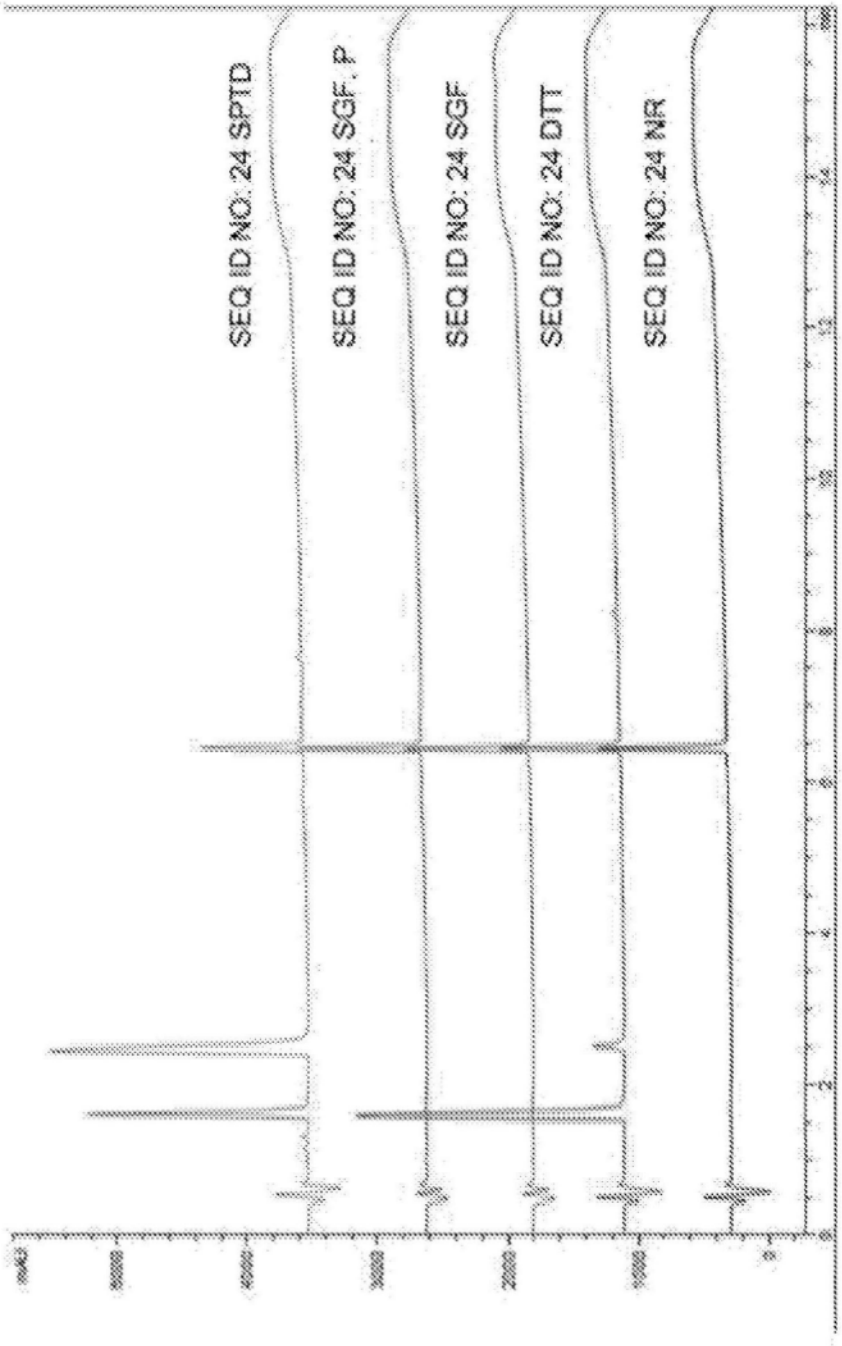

SEQ ID NO: 24 SPTD
SEQ ID NO: 24 SGF, P
SEQ ID NO: 24 SGF
SEQ ID NO: 24 DTT
SEQ ID NO: 24 NR

图52

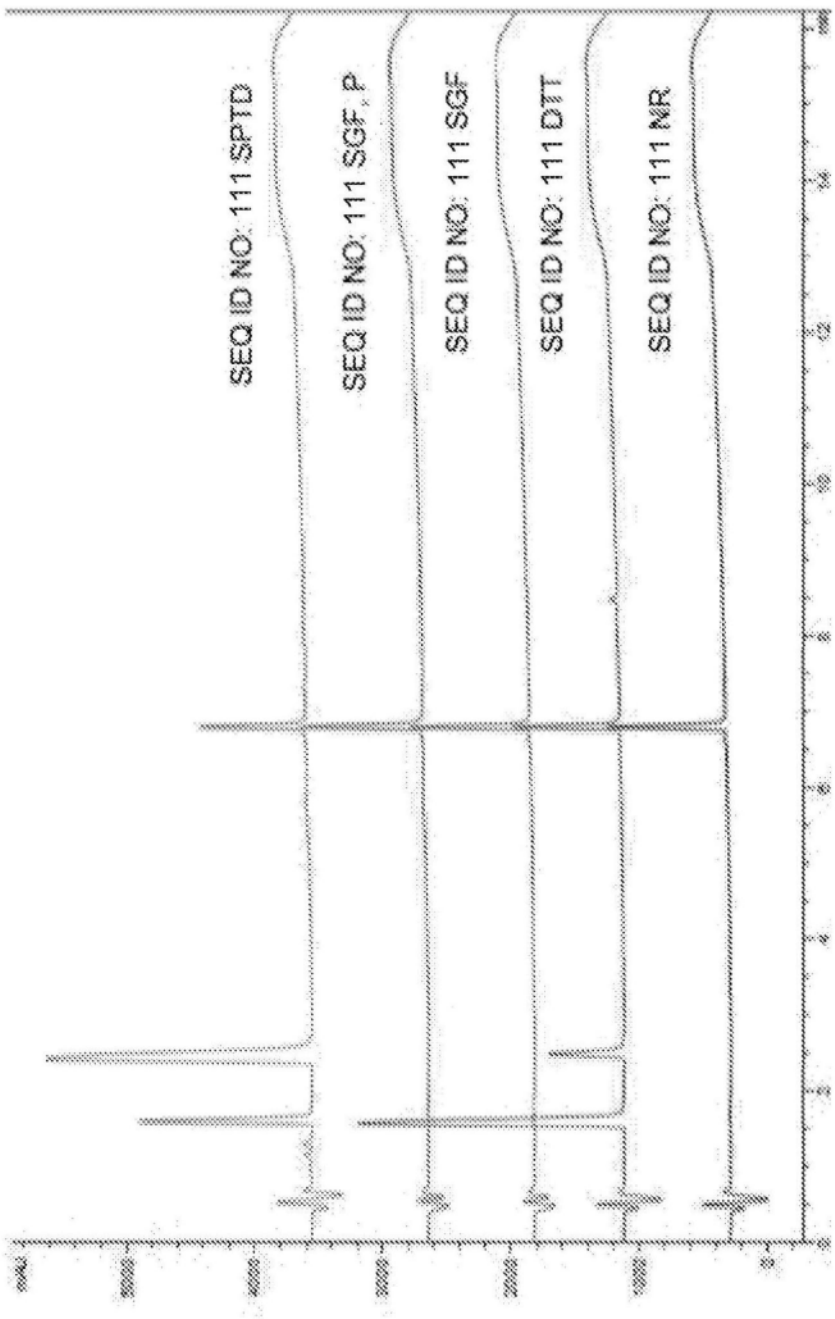

SEQ ID NO: 111 SPTD
SEQ ID NO: 111 SGF, P
SEQ ID NO: 111 SGF
SEQ ID NO: 111 DTT
SEQ ID NO: 111 NR

图53

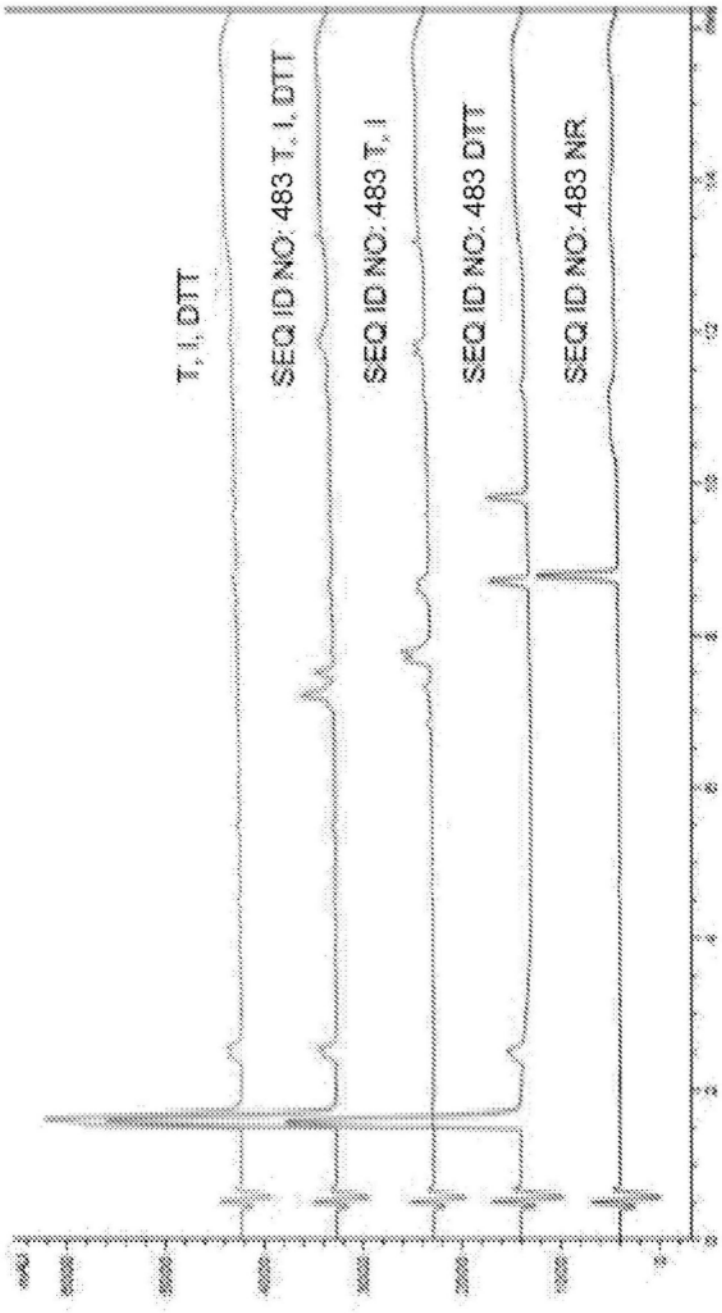

T, I, DTT
SEQ ID NO: 483 T, I, DTT
SEQ ID NO: 483 T, I
SEQ ID NO: 483 DTT
SEQ ID NO: 483 NR

图54

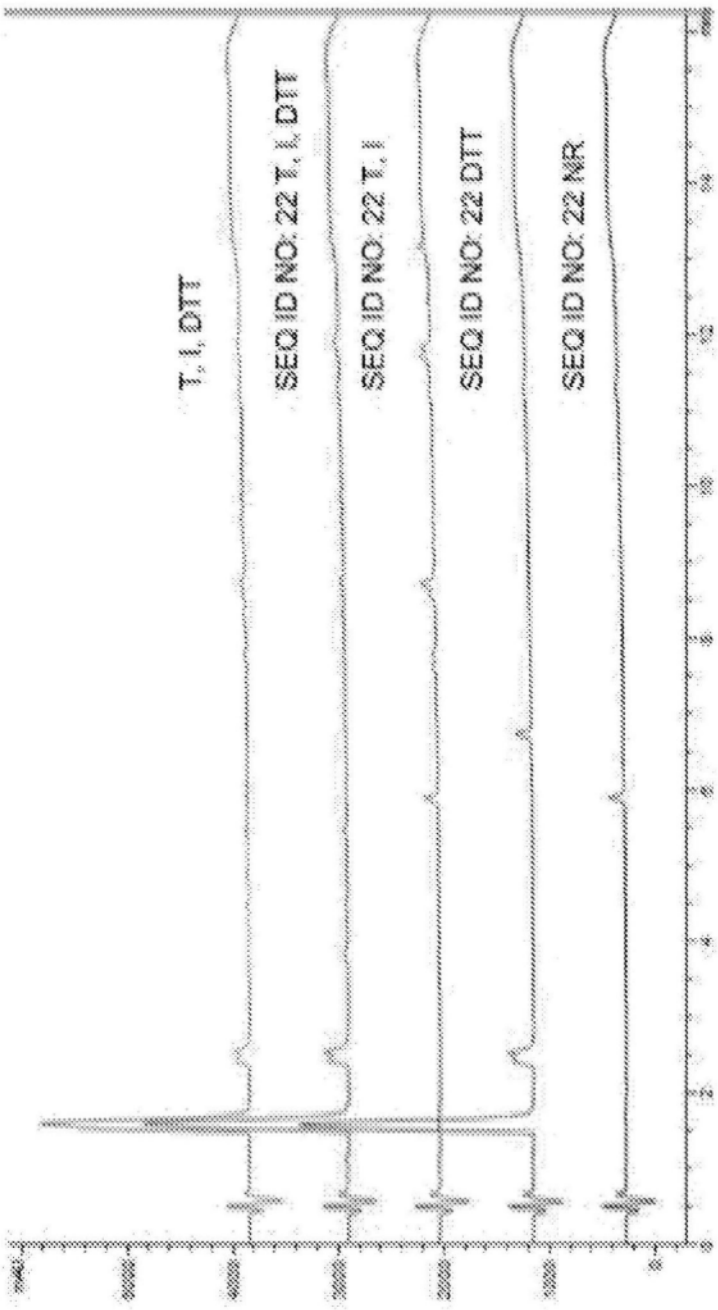

T, I, DTT
SEQ ID NO: 22 T, I, DTT
SEQ ID NO: 22 T, I
SEQ ID NO: 22 DTT
SEQ ID NO: 22 NR

图55

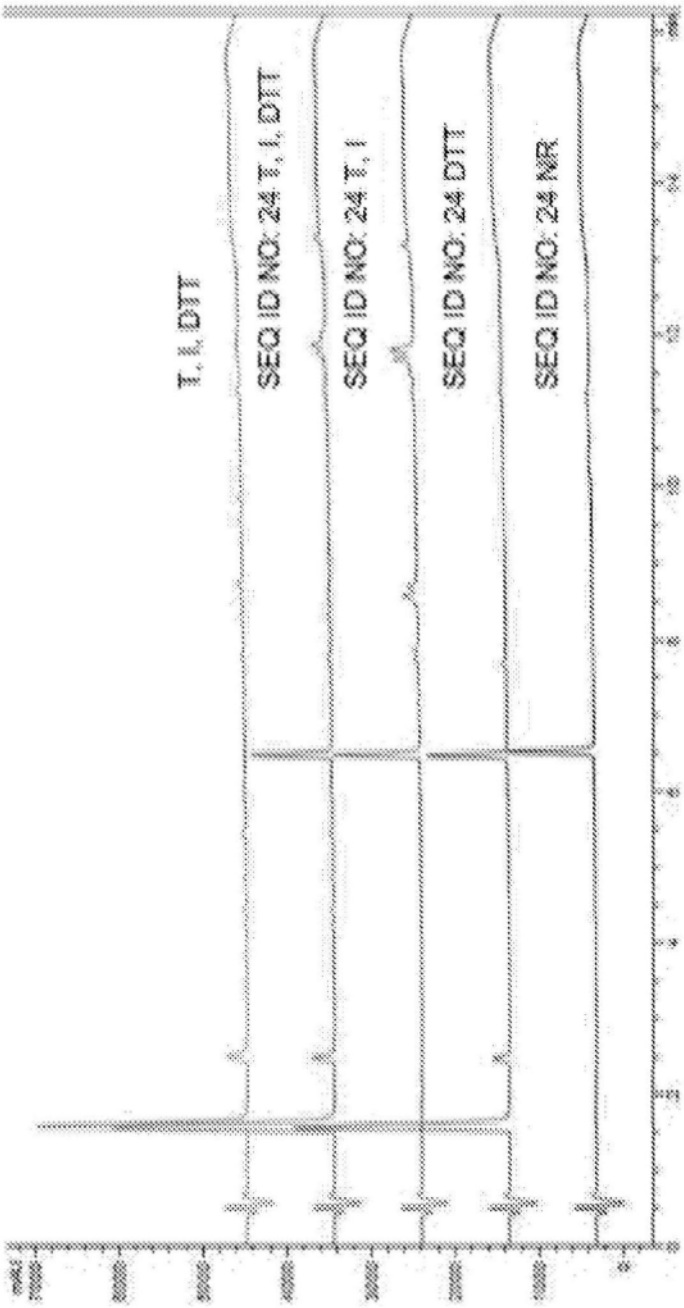

T, I, DTT
SEQ ID NO: 24 T, I, DTT
SEQ ID NO: 24 T, I
SEQ ID NO: 24 DTT
SEQ ID NO: 24 NR

图56

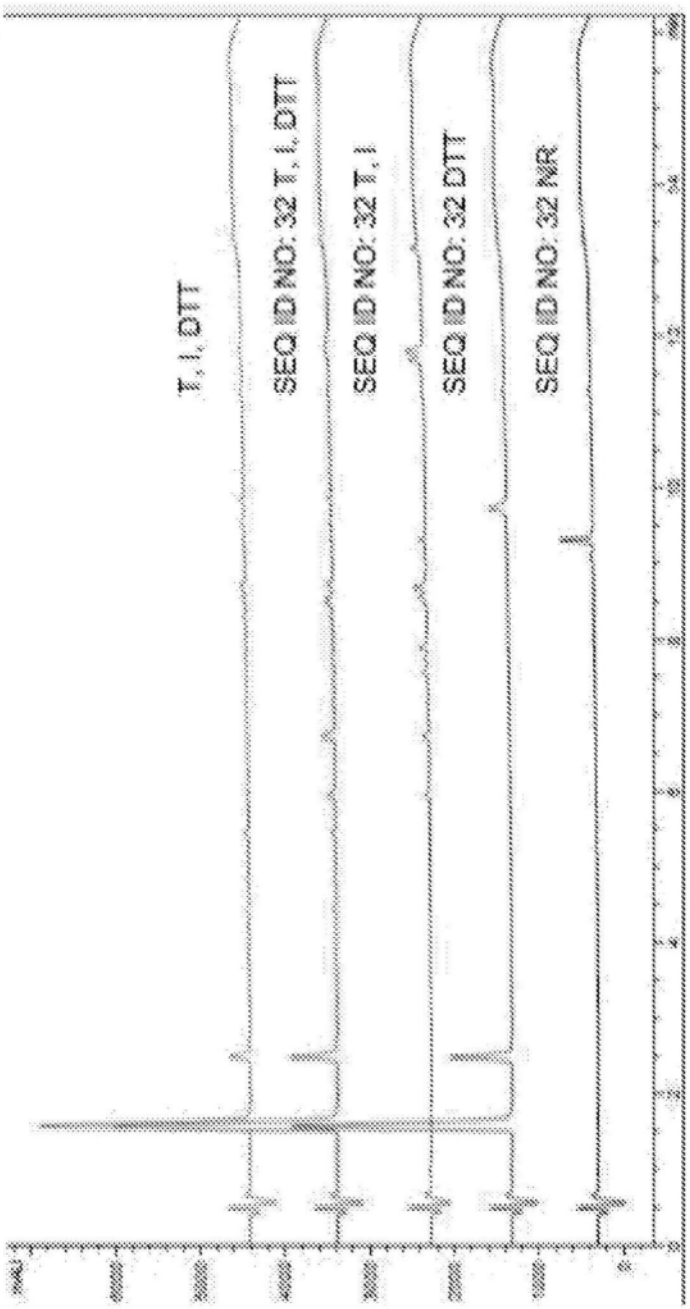

T, I, DTT
SEQ ID NO: 32 T, I, DTT
SEQ ID NO: 32 T, I
SEQ ID NO: 32 DTT
SEQ ID NO: 32 NR

图57

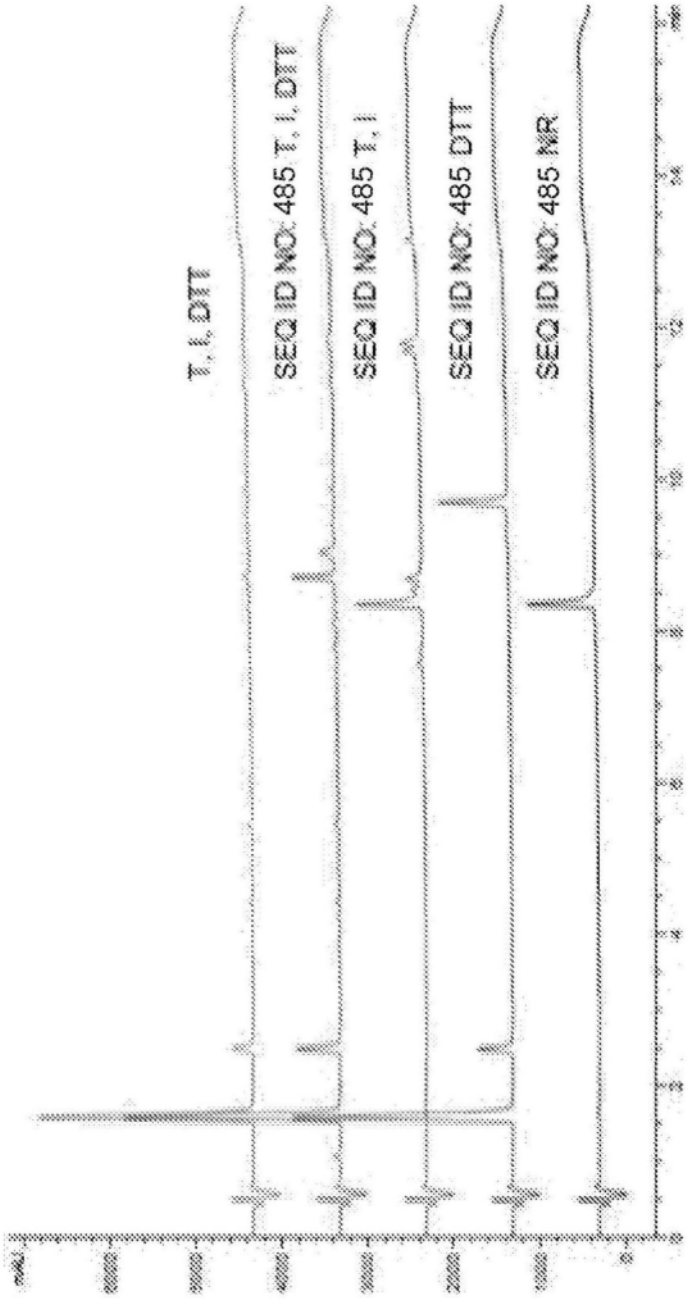

T, I, DTT
SEQ ID NO: 485 T, I, DTT
SEQ ID NO: 485 T, I
SEQ ID NO: 485 DTT
SEQ ID NO: 485 NR

图58

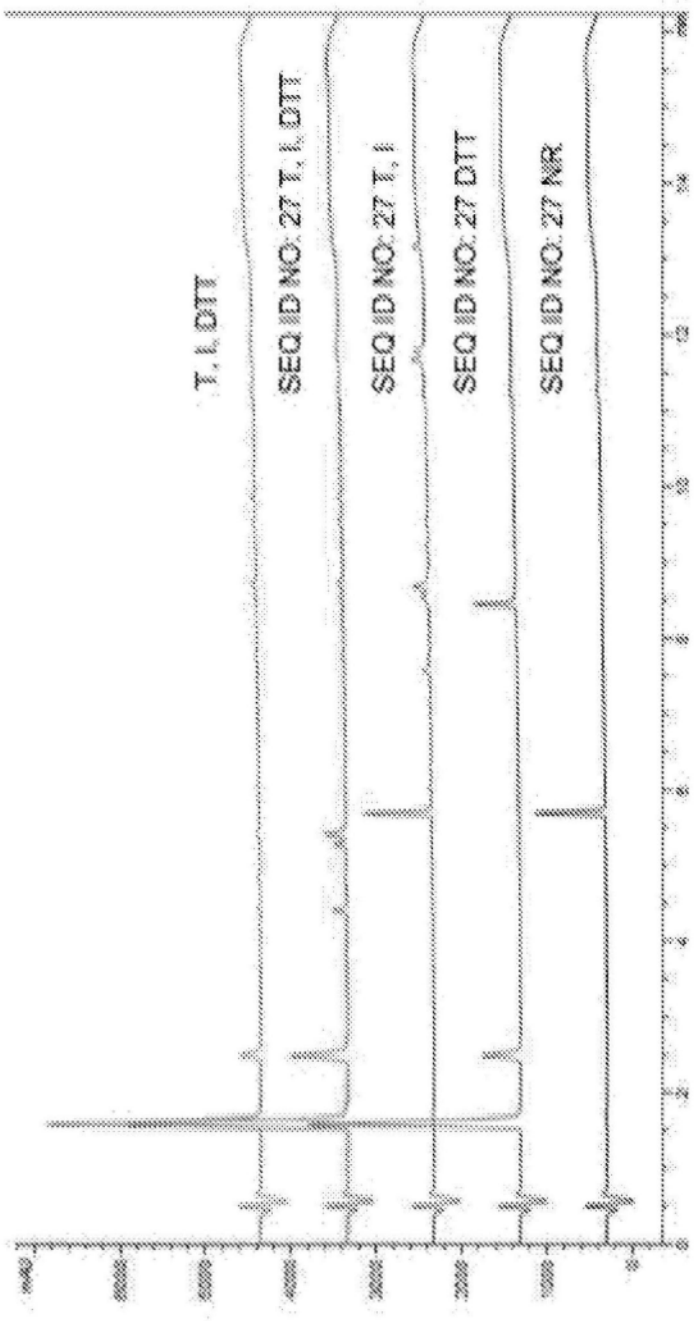

T, I, DTT
SEQ ID NO: 27 T, I, DTT
SEQ ID NO: 27 T, I
SEQ ID NO: 27 DTT
SEQ ID NO: 27 NR

图59

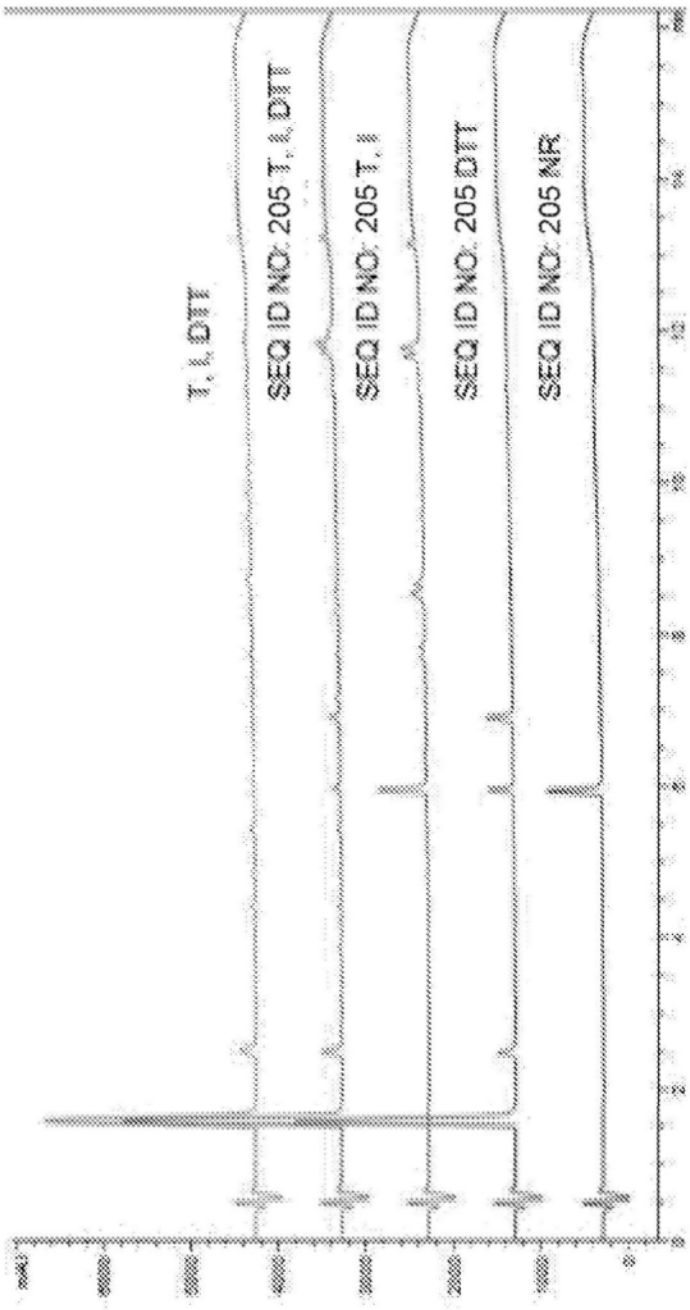

T, I, DTT
SEQ ID NO: 205 T, I, DTT
SEQ ID NO: 205 T, I
SEQ ID NO: 205 DTT
SEQ ID NO: 205 NR

图60

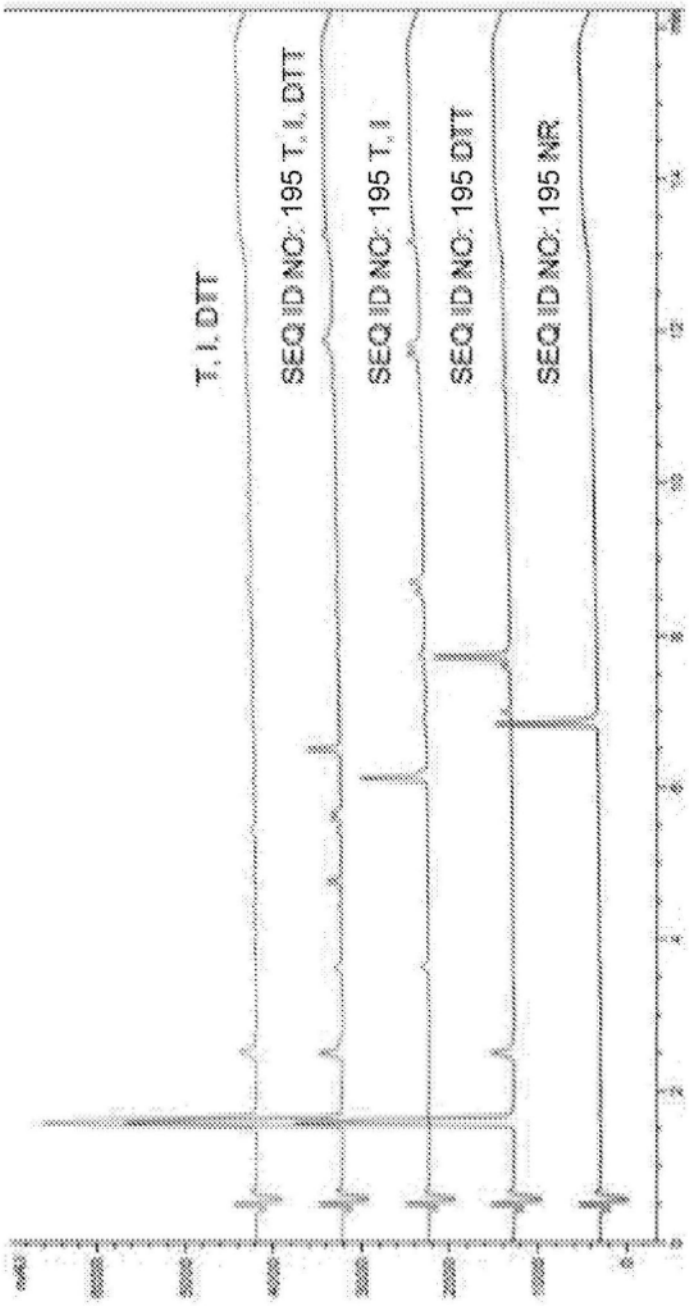

T, I, DTT
SEQ ID NO: 195 T, I, DTT
SEQ ID NO: 195 T, I
SEQ ID NO: 195 DTT
SEQ ID NO: 195 MR

图61

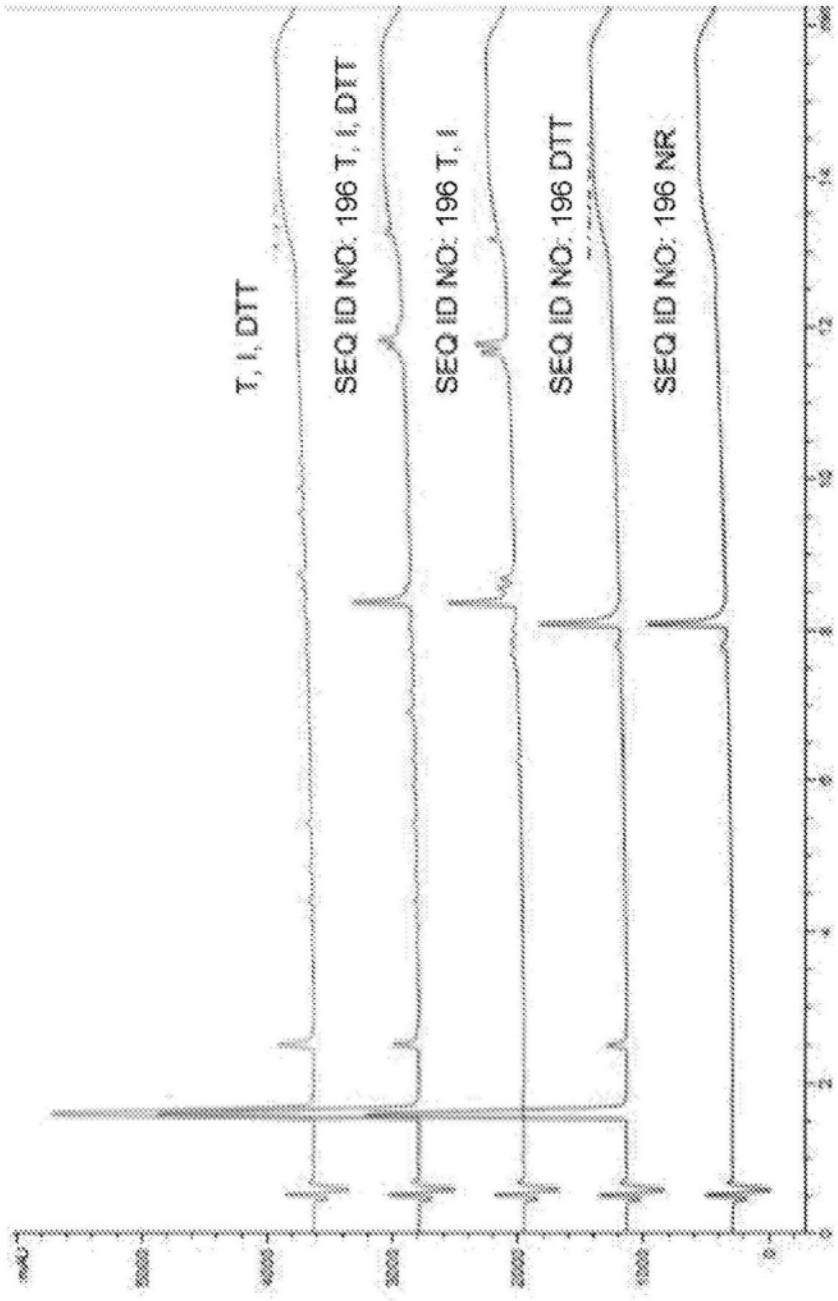

T, I, DTT
SEQ ID NO: 196 T, I, DTT
SEQ ID NO: 196 T, I
SEQ ID NO: 196 DTT
SEQ ID NO: 196 NR

图62

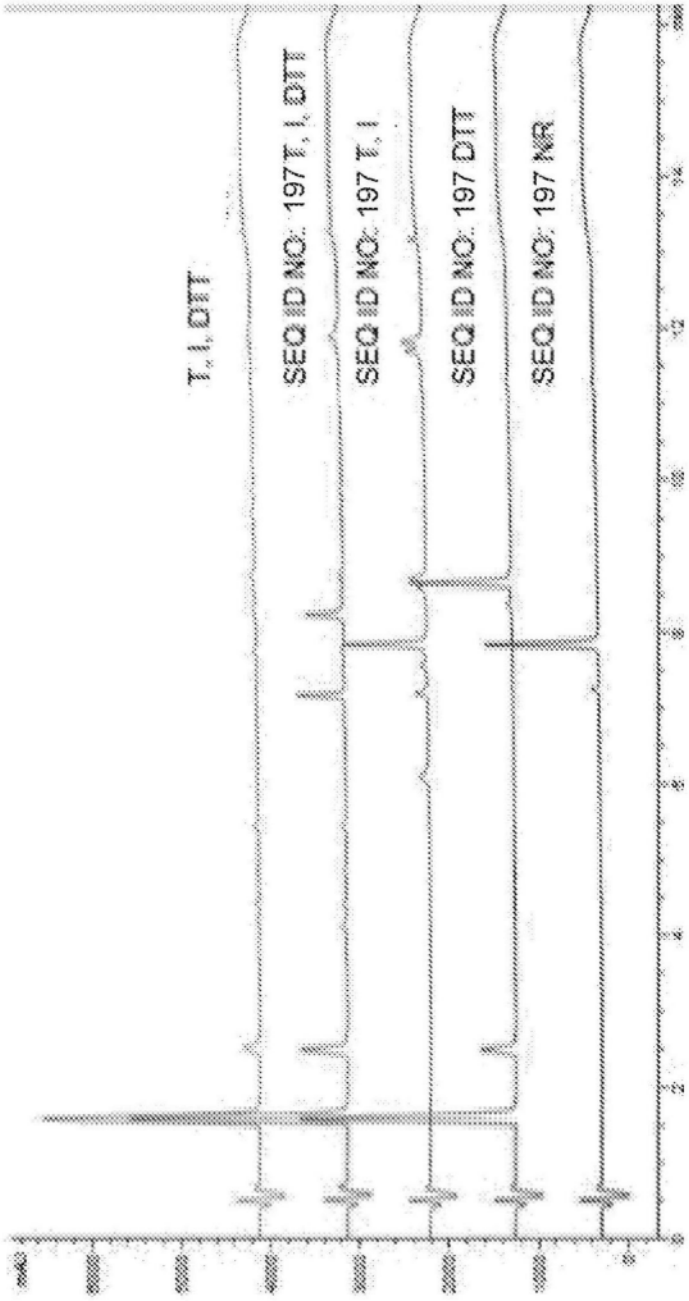

T, I, DTT
SEQ ID NO: 197 T, I, DTT
SEQ ID NO: 197 T, I
SEQ ID NO: 197 DTT
SEQ ID NO: 197 NR

图63

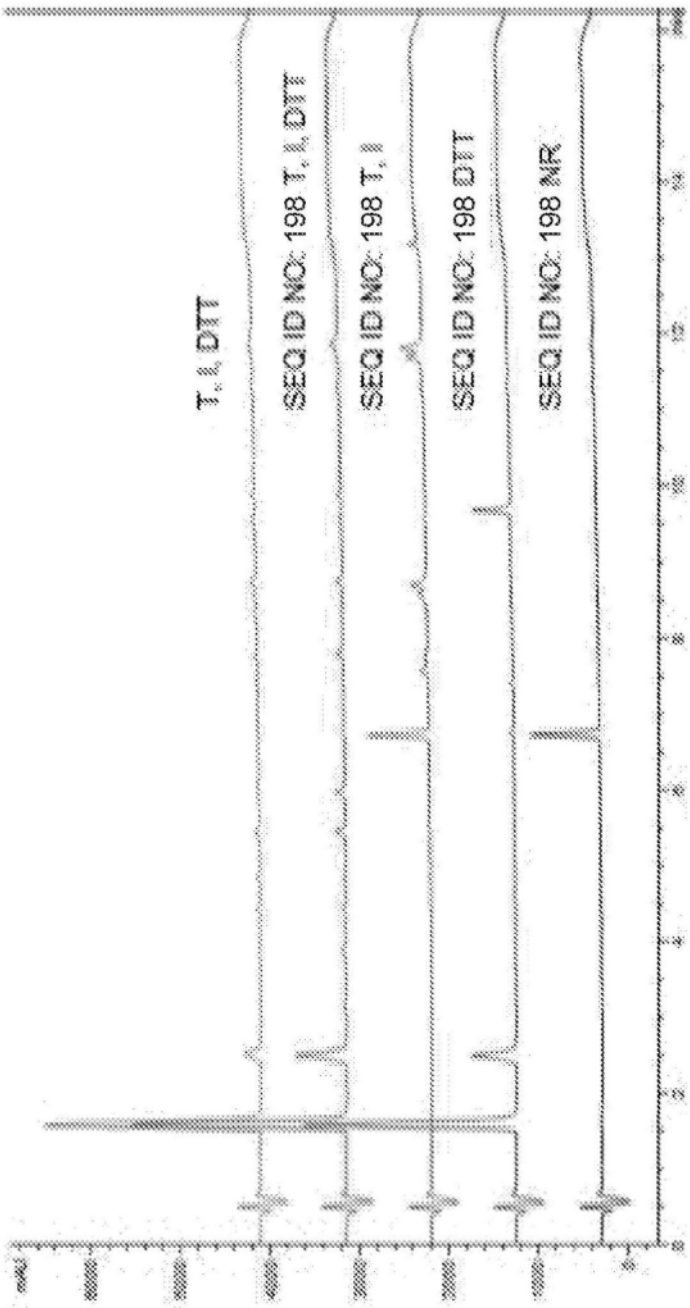

T.1 DTT
SEQ ID NO: 198 T.1 DTT
SEQ ID NO: 198 T.1
SEQ ID NO: 198 DTT
SEQ ID NO: 198 NR

图64

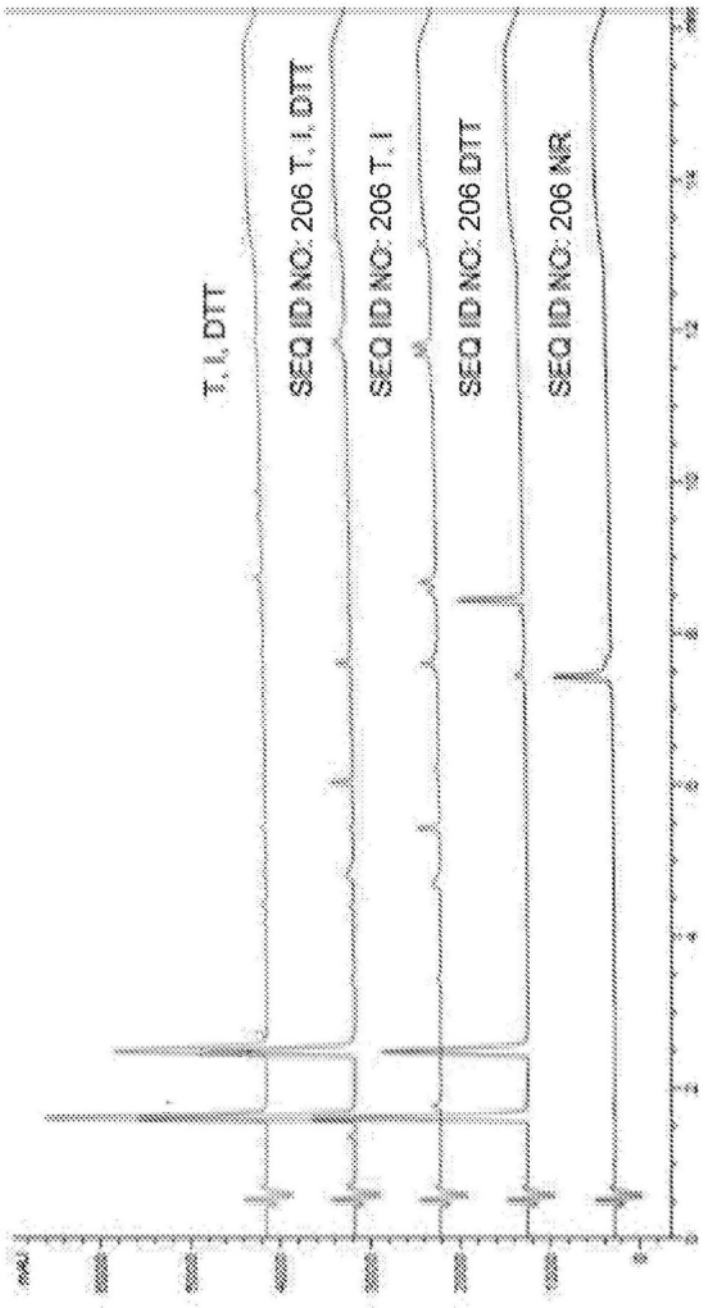

T, I, DTT
SEQ ID NO: 206 T, I, DTT
SEQ ID NO: 206 T, I
SEQ ID NO: 206 DTT
SEQ ID NO: 206 NR

图65

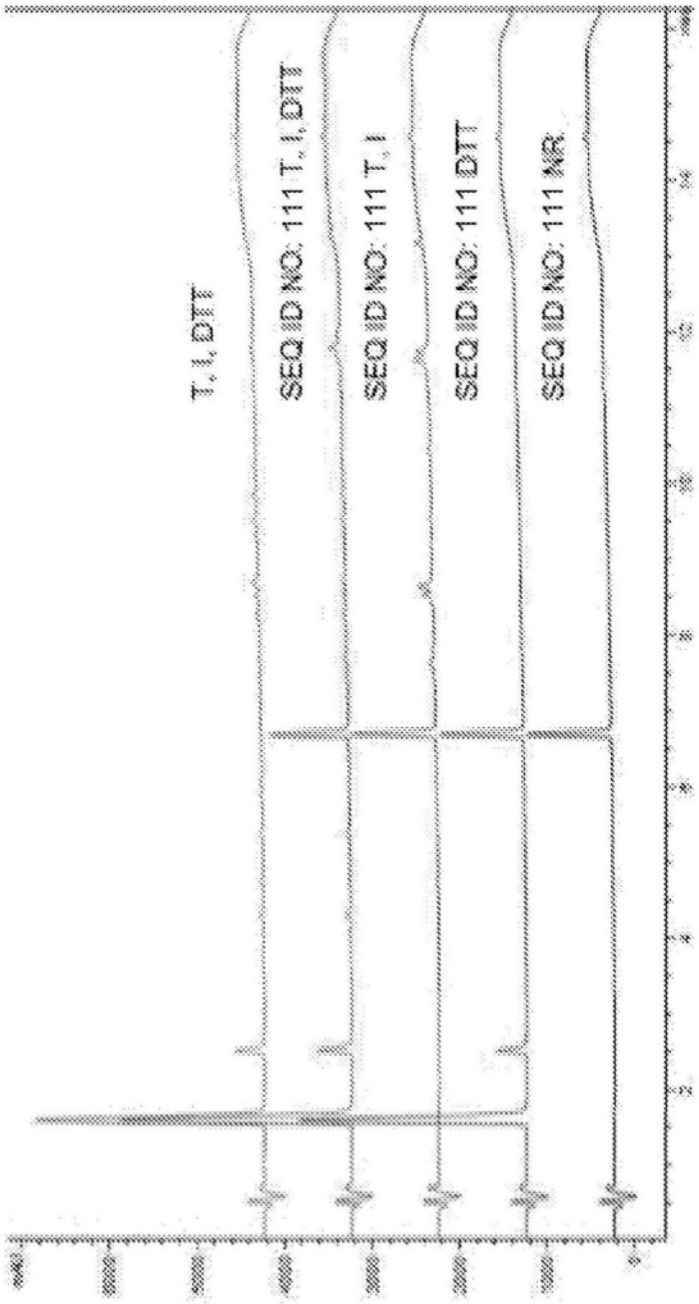

T, I, DTT
SEQ ID NO: 111 T, I, DTT
SEQ ID NO: 111 T, I
SEQ ID NO: 111 DTT
SEQ ID NO: 111 MR

图66

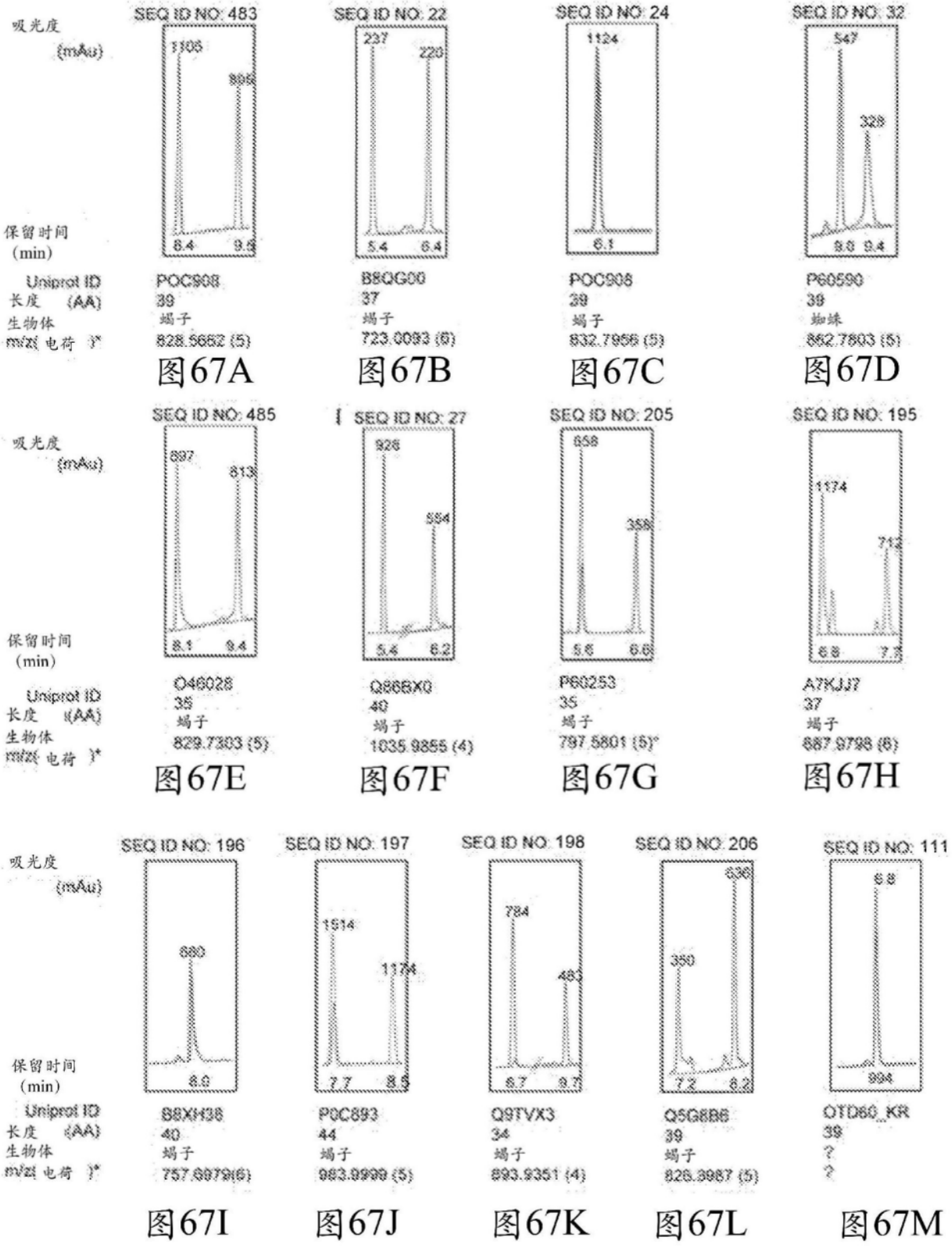

吸光度
(mAu)
保留时间
(min)
SEQ ID NO: 483
1105
896
8.4
9.0
Uniprot ID
长度 (AA)
生物体
m/z(电荷)*
P0C908
39
蝎子
828.5662 (5)
图67A
SEQ ID NO: 22
237
220
5.4
6.4
B8QG00
37
蝎子
723.0093 (6)
图67B
SEQ ID NO: 24
1124
6.1
P0C908
39
蝎子
832.7956 (5)
图67C
SEQ ID NO: 32
547
329
8.8
9.4
P60590
39
蜘蛛
862.7803 (5)
图67D
SEQ ID NO: 485
897
813
8.1
9.4
O46028
35
蝎子
829.7303 (5)
图67E
SEQ ID NO: 27
926
584
5.4
6.2
Q868X0
40
蝎子
1035.9855 (4)
图67F
SEQ ID NO: 205
658
358
5.6
6.6
P60253
35
蝎子
797.5801 (5)*
图67G
SEQ ID NO: 195
1174
712
6.8
7.5
A7KJJ7
37
蝎子
887.9798 (5)
图67H
SEQ ID NO: 196
680
8.0
B8XH38
40
蝎子
757.8979(6)
图67I
SEQ ID NO: 197
1514
1174
7.7
8.5
P0C893
44
蝎子
983.9999 (5)
图67J
SEQ ID NO: 198
784
483
8.7
9.7
Q9TVX3
34
蝎子
893.9351 (4)
图67K
SEQ ID NO: 206
636
350
7.2
8.2
Q5G8B6
39
蝎子
828.3987 (5)
图67L
SEQ ID NO: 111
6.8
994
OTD60_KR
39
?
?
图67M

图67

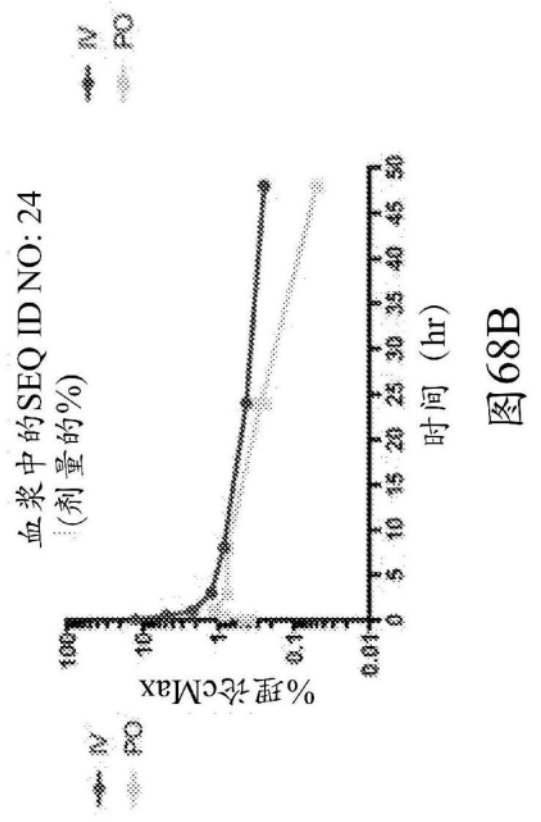


图68A

图68B

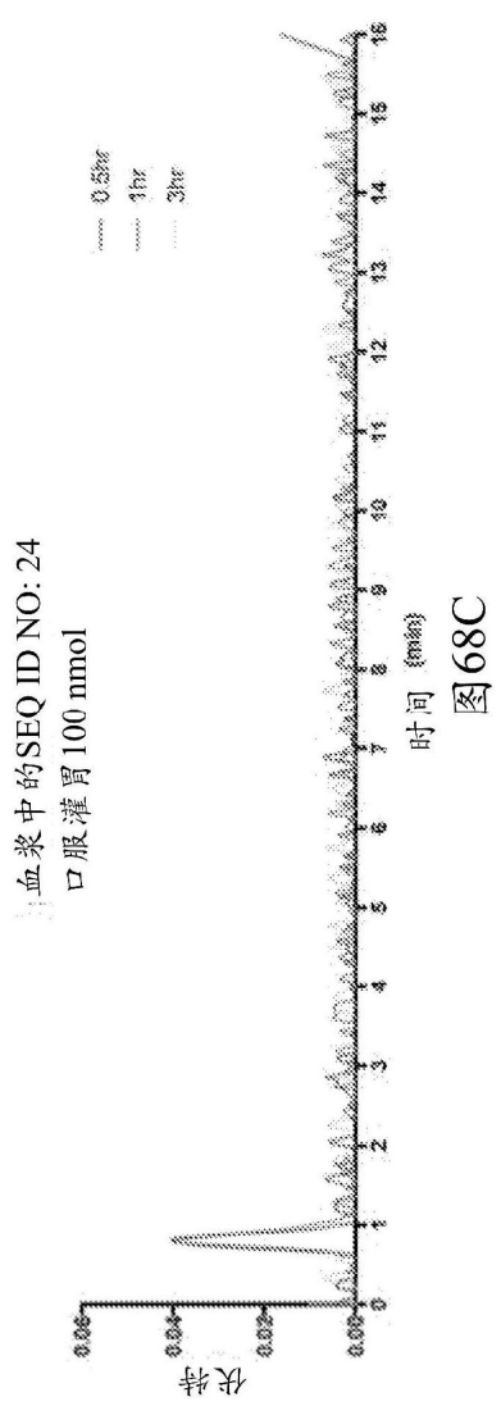


图68C

图68

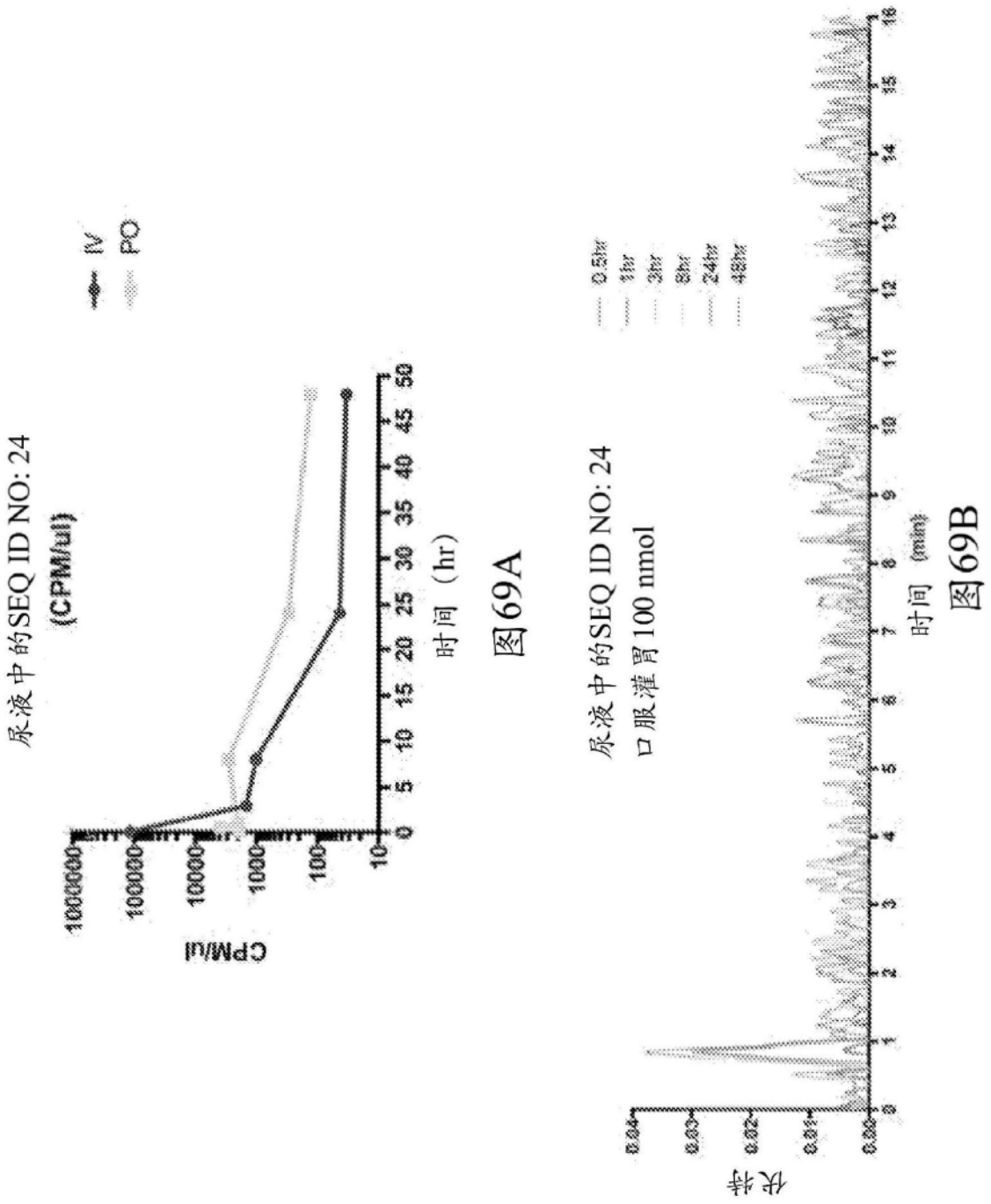

尿液中的SEQ ID NO: 24
(CPM/ul)
IV
PO
CPM/ul
1000000
100000
10000
1000
100
10
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
时间（hr）
图69A
尿液中的SEQ ID NO: 24
口服灌胃100 nmol
0.5hr
1hr
2hr
8hr
24hr
48hr
伏特
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
时间 (min)
图69B

图69

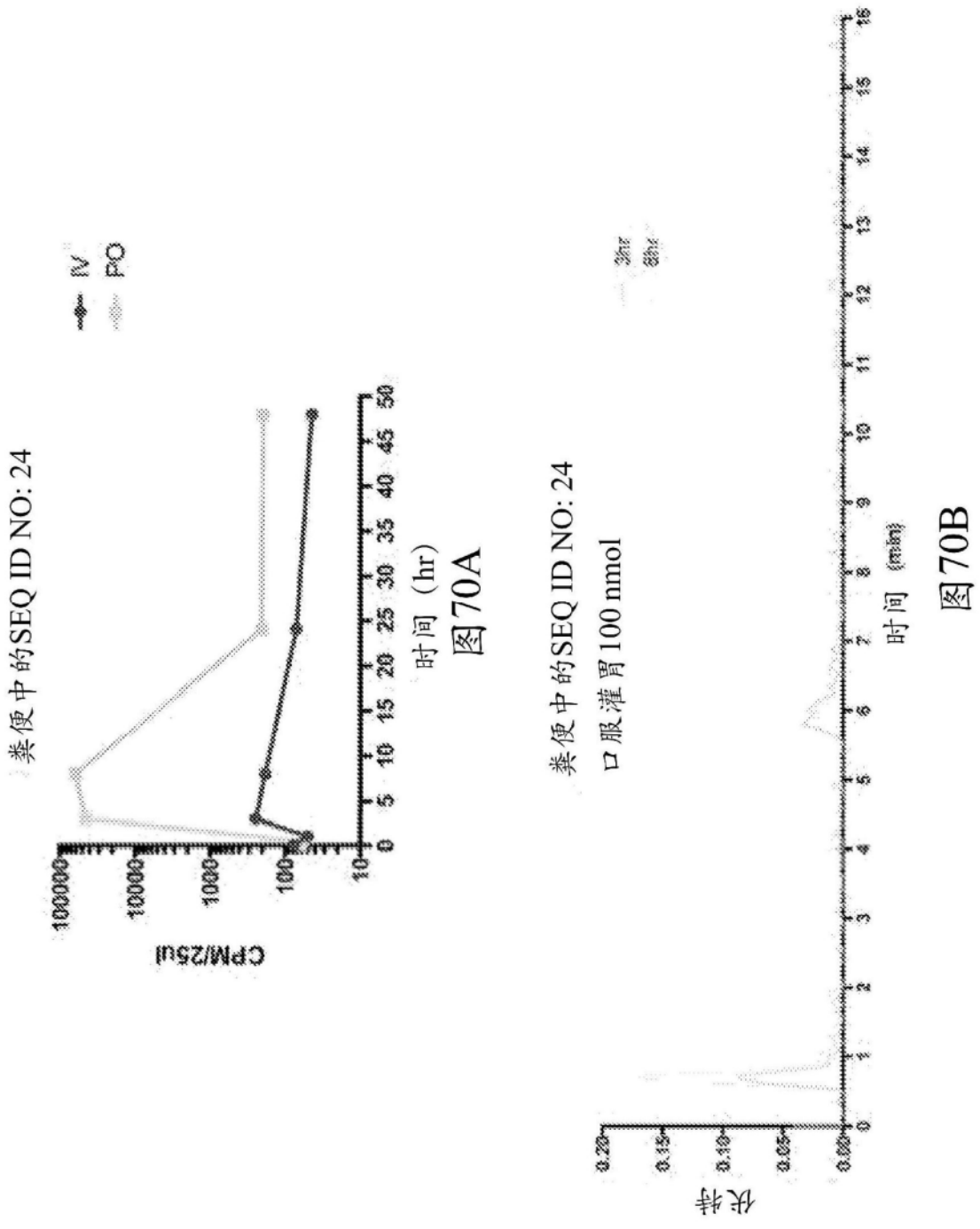


图70A 图70B

图70

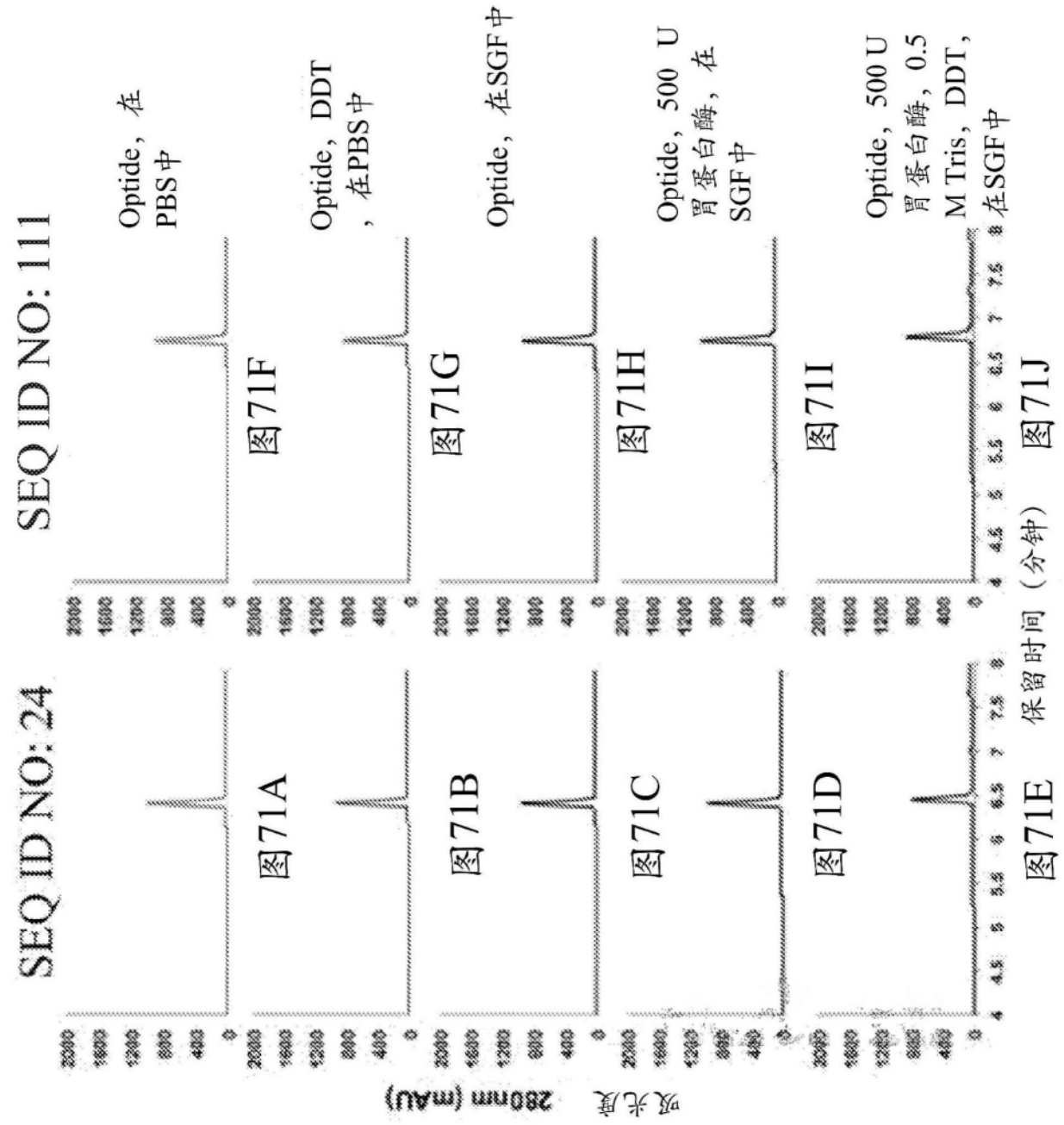

SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 111
Optide，在PBS中
Optide，DDT，在PBS中
Optide，在SGF中
Optide，500 U胃蛋白酶，在SGF中
Optide，500 U胃蛋白酶，0.5 M Tris，DDT，在SGF中
图71A
图71B
图71C
图71D
图71E
图71F
图71G
图71H
图71I
图71J
保留时间（分钟）
280nm (mAU)

图71

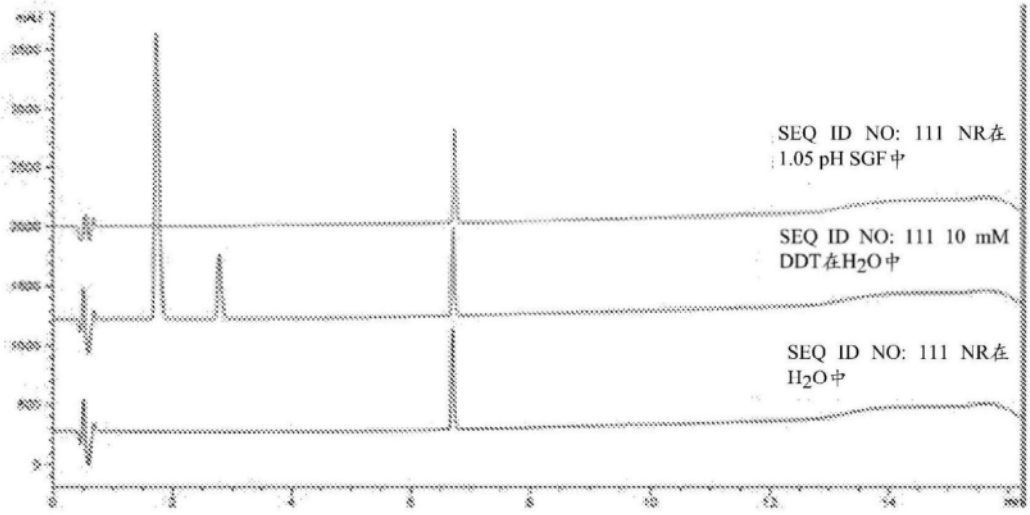


图72A

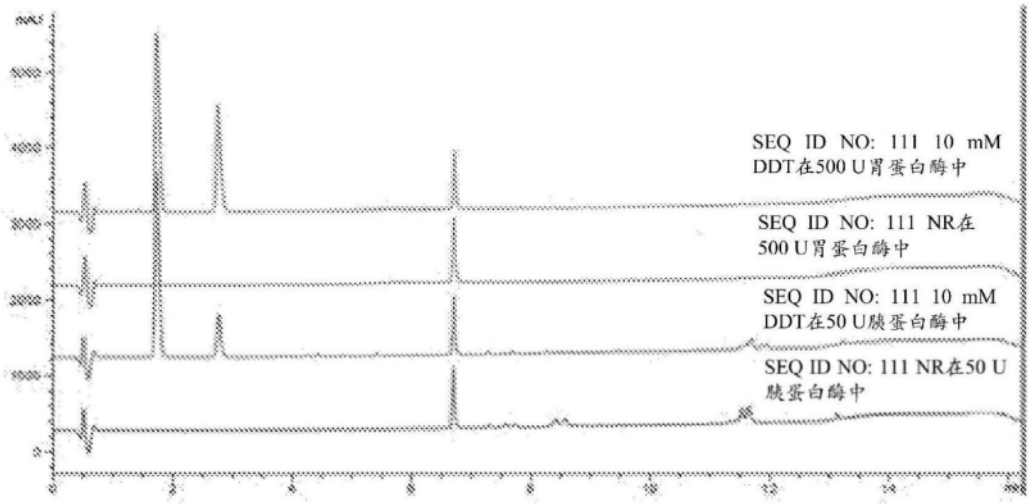


图72B

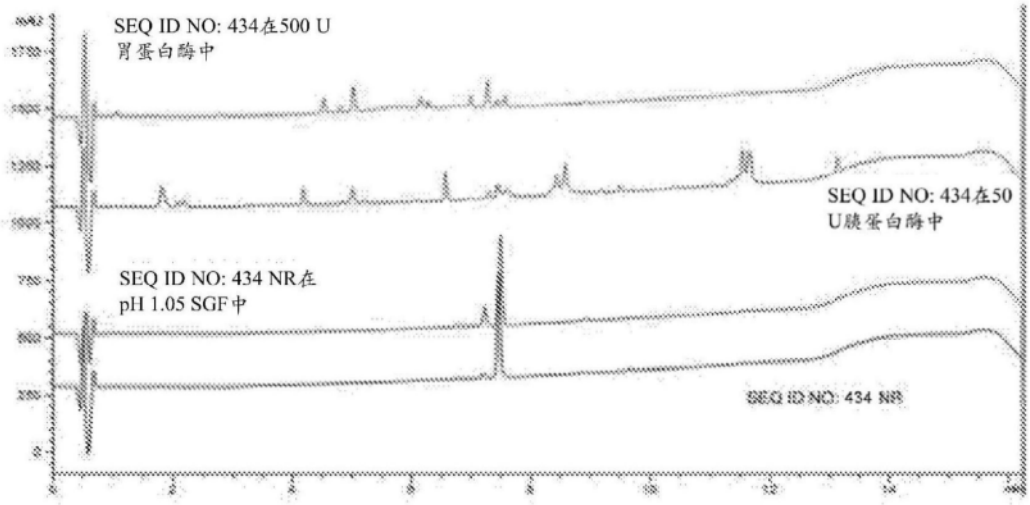


图72C

图72

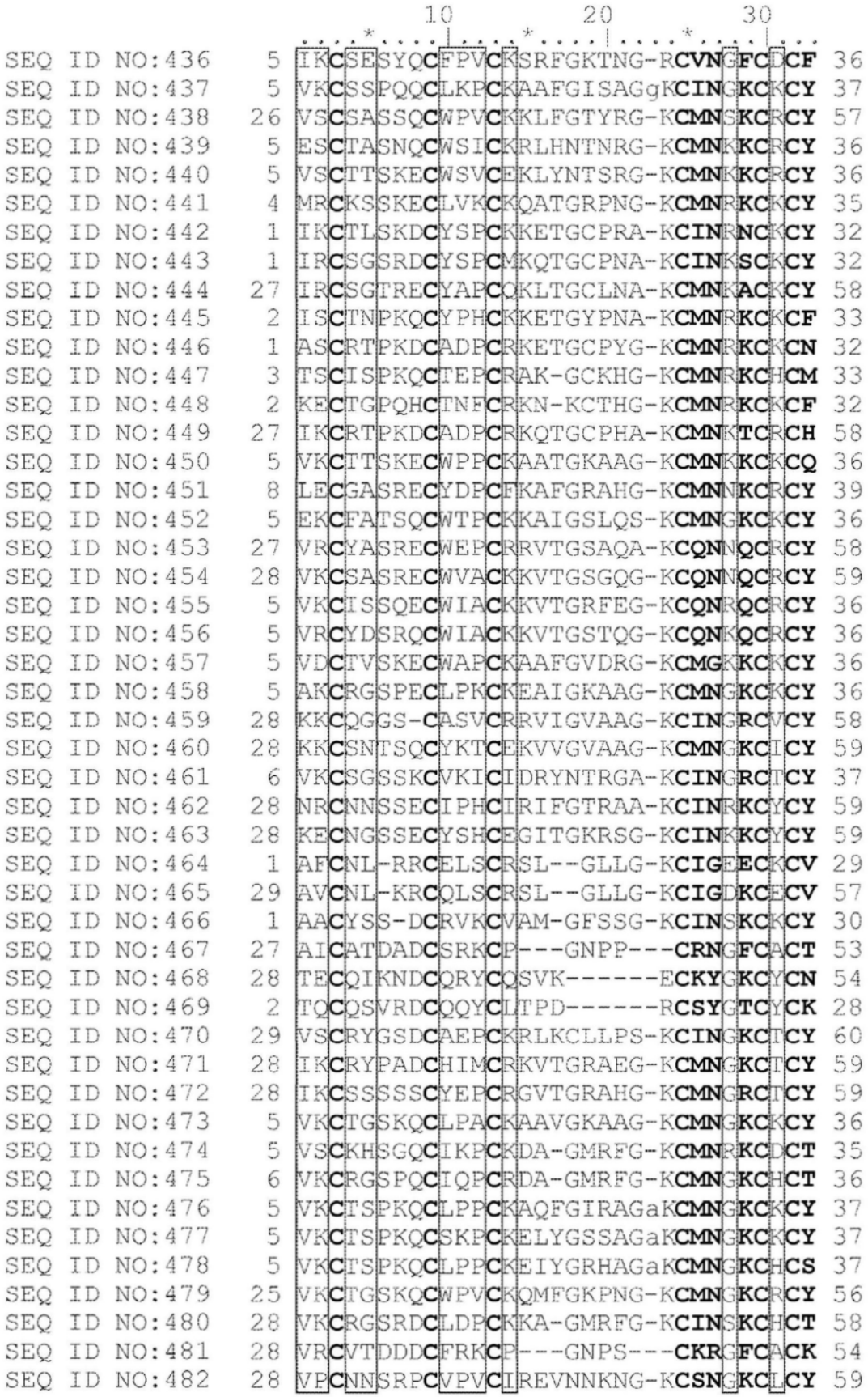

10
20
30
SEQ ID NO:436 5 IKCSESYQCFPVCKSRFGKTNG-RCVNGFCDCF 36
SEQ ID NO:437 5 VKCSSPQQCLKPCKAAFGISAGgKCINGKCKCY 37
SEQ ID NO:438 26 VSCSASSQCWPVCKKLFGTYRG-KCMNSKCRCY 57
SEQ ID NO:439 5 ESCTASNQCWSICKRLHNTNRG-KCMNKKCRCY 36
SEQ ID NO:440 5 VSCTTSKECWSVCEKLYNTSRG-KCMNKKCRCY 36
SEQ ID NO:441 4 MRCKSSKECLVKCKQATGRPNG-KCMNRKCKCY 35
SEQ ID NO:442 1 IKCTLSKDCYSPCKKETGCPRA-KCINRNCKCY 32
SEQ ID NO:443 1 IRCSGSRDCYSPCMKQTGCPNA-KCINKSCKCY 32
SEQ ID NO:444 27 IRCSGTRECYAPCQKLTGCLNA-KCMNKACKCY 58
SEQ ID NO:445 2 ISCTNPKQCYPHCKKETGYPNA-KCMNRKCKCF 33
SEQ ID NO:446 1 ASCRTPKDCADPCRKETGCPYG-KCMNRKCKCN 32
SEQ ID NO:447 3 TSCISPKQCTEPCRAK-GCKHG-KCMNRKCHCM 33
SEQ ID NO:448 2 KECTGPQHCTNFCRKN-KCTHG-KCMNRKCKCF 32
SEQ ID NO:449 27 IKCRTPKDCADPCRKQTGCPHA-KCMNKTCRCH 58
SEQ ID NO:450 5 VKCTTSKECWPPCKAATGKAAG-KCMNKKCKCQ 36
SEQ ID NO:451 8 LECGASRECYDPCFKAFGRAHG-KCMNNKCRCY 39
SEQ ID NO:452 5 EKCFATSQCWTPCKKAIGSLQS-KCMNGKCKCY 36
SEQ ID NO:453 27 VRCYASRECWEPCRRVTGSAQA-KCQNNQCRCY 58
SEQ ID NO:454 28 VKCSASRECWVACKKVTGSGQG-KCQNNQCRCY 59
SEQ ID NO:455 5 VKCISSQECWIACKKVTGRFEG-KCQNRQCRCY 36
SEQ ID NO:456 5 VRCYDSRQCWIACKKVTGSTQG-KCQNKQCRCY 36
SEQ ID NO:457 5 VDCTVSKECWAPCKAAFGVDRG-KCMGKKCKCY 36
SEQ ID NO:458 5 AKCRGSPECLPKCKEAIGKAAG-KCMNGKCKCY 36
SEQ ID NO:459 28 KKCQGGS-CASVCRRVIGVAAG-KCINGRCVCY 58
SEQ ID NO:460 28 KKCSNTSQCYKTCEKVVGVAAG-KCMNGKCICY 59
SEQ ID NO:461 6 VKCSGSSKCVKICIDRYNTRGA-KCINGRCICY 37
SEQ ID NO:462 28 NRCNNSSECIPHCIRIFGTRAA-KCINRKCYCY 59
SEQ ID NO:463 28 KECNGSSECYSHCEGITGKRSG-KCINKKCYCY 59
SEQ ID NO:464 1 AFCNL-RRCELSCRSL--GLLG-KCIGEECKCV 29
SEQ ID NO:465 29 AVCNL-KRCQLSCRSL--GLLG-KCIGDKCECV 57
SEQ ID NO:466 1 AACYSS-DCRVKCVAM-GFSSG-KCINSKCKCY 30
SEQ ID NO:467 27 AICATDADCSRKCP---GNPP---CRNGFCACT 53
SEQ ID NO:468 28 TECQIKNDCQRYCQSVK------ECKYGKCYCN 54
SEQ ID NO:469 2 TQCQSVRDCQQYCLTPD------RCSYGTCYCK 28
SEQ ID NO:470 29 VSCRYGSDCAEPCKRLKCLLPS-KCINGKCICY 60
SEQ ID NO:471 28 IKCRYPADCHIMCRKVTGRAEG-KCMNGKCICY 59
SEQ ID NO:472 28 IKCSSSSSCYEPCRGVTGRAHG-KCMNGRCICY 59
SEQ ID NO:473 5 VKCTGSKQCLPACKAAVGKAAG-KCMNGKCKCY 36
SEQ ID NO:474 5 VSCKHSGQCIKPCKDA-GMRFG-KCMNRKCDCT 35
SEQ ID NO:475 6 VKCRGSPQCIQPCRDA-GMRFG-KCMNGKCHCT 36
SEQ ID NO:476 5 VKCTSPKQCLPPCKAQFGIRAGaKCMNGKCKCY 37
SEQ ID NO:477 5 VKCTSPKQCSKPCKELYGSSAGaKCMNGKCKCY 37
SEQ ID NO:478 5 VKCTSPKQCLPPCKEIYGRHAGaKCMNGKCHCS 37
SEQ ID NO:479 25 VKCTGSKQCWPVCKQMFGKPNG-KCMNGKCRCY 56
SEQ ID NO:480 28 VKCRGSRDCLDPCKKA-GMRFG-KCINSKCHCT 58
SEQ ID NO:481 28 VRCVTDDDCFRKCP---GNPS---CKRGFCACK 54
SEQ ID NO:482 28 VPCNNSRPCVPVCIREVNNKNG-KCSNGKCLCY 59

图73

```
SEQ ID NO: 436 -------IKCSESYQCFPVCKSRFGKTNGRCVNGFCDCF-
SEQ ID NO: 24  GSGVPINVKCRGSRDCLDPCK-KAGMRFGKCINSKCHCTP
                      :**  * :*:  ** : *   *:*:*. *.*
```

图74