[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510083696.X

[51] Int. Cl.
*C07K 19/00 (2006.01)*
*C07K 14/435 (2006.01)*
*C07K 14/505 (2006.01)*
*C07K 16/18 (2006.01)*
*C07K 17/02 (2006.01)*
*C12N 15/12 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384880C

[51] Int. Cl. (续)
*C12N 15/63 (2006.01)*
*C12N 15/70 (2006.01)*
[22] 申请日 1999.10.25
[21] 申请号 200510083696.X
分案原申请号 99814727.3
[30] 优先权
[32] 1998.10.23 [33] US [31] 60/105371
[32] 1999.10.22 [33] US [31] 09/428082
[73] 专利权人 安姆根有限公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 U·菲格 C·-F·刘
J·彻塔姆 T·C·波尼
[56] 参考文献
WO9640772A2 1996.12.19

Identification of a 13 amino acid peptide mimetic oferythropoietin and description of amino acids critical for themimetic activity of EMP1. D. JOHNSON 等. BIOCHEMISTRY, Vol. 37 No. 11. 1998
审查员 韩世炜
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘 玥

权利要求书 3 页 说明书 497 页 附图 37 页

[54] 发明名称

# 作为治疗剂的修饰肽

[57] 摘要

本发明涉及 Fc 区与生物活性肽的融合体和采用生物活性肽制备药物的方法。 在本发明中，通过包括以下步骤的方法制备药理学活性化合物：a)选择至少一种调节目的蛋白活性的肽；和 b)制备一种药理学因子，其包含共价连接于所述选定肽的至少一个氨基酸的至少一个 Fc 区。 与载体的连接增加所述肽的半寿期，所述肽在其它情况下可能在体内快速降解。 优选的载体是 Fc 区。 所述肽最好通过噬菌体展示、大肠杆菌展示、核糖体展示、RNA-肽筛选或化学-肽筛选进行选择。

1. 下式化合物或其多聚体:

$$(X^1)_a\text{-}F^1\text{-}(X^2)_b$$

其中:

$F^1$是Fc区;

$X^1$和$X^2$分别独立地选自$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$、$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2$、$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3$和$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3\text{-}(L^4)_f\text{-}P^4$,

$P^1$、$P^2$、$P^3$和$P^4$分别独立地为随机化的EPO模拟肽的序列;

$L^1$、$L^2$、$L^3$和$L^4$分别独立地为接头; 而

a、b、c、d、e和f分别独立地为0或1, 前提是a和b中至少一个为1, 其中EPO模拟肽是2至40个氨基酸的分子, 并且$X^1$或$X^2$都不是天然蛋白。

2. 权利要求1的下式化合物:

$$X^1\text{-}F^1$$

或

$$F^1\text{-}X^2。$$

3. 权利要求1的下式化合物:

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1。$$

4. 权利要求1的下式化合物:

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2。$$

5. 权利要求1的化合物, 其中$F^1$为IgG Fc区。

6. 权利要求1的化合物, 其中$F^1$为IgG1 Fc区。

7. 权利要求1的化合物, 其中$F^1$包含SEQ ID NO: 2的序列。

8. 编码权利要求1的化合物的DNA。

9. 包含权利要求8的DNA的表达载体。

10. 包含权利要求9的表达载体的宿主细胞。

11. 权利要求10的细胞, 其中所述细胞为大肠杆菌细胞。

12. 制备权利要求 1 的 EPO 模拟化合物的方法，所述方法包括:

a)从筛选噬菌体展示文库、大肠杆菌展示文库、核糖体文库或化学肽文库选择至少一种随机化的 EPO 模拟肽；并且

b)制备具有下式的 EPO 模拟化合物或其多聚体:

$$(X^1)_a\text{-}F^1\text{-}(X^2)_b$$

其中:

$F^1$是Fc区;

$X^1$和$X^2$分别独立地选自 $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$、$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2$、$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3$和$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3\text{-}(L^4)_f\text{-}P^4$,

$P^1$、$P^2$、$P^3$和$P^4$分别独立地为随机化的EPO模拟肽的序列;

$L^1$、$L^2$、$L^3$和$L^4$分别独立地为接头；而

a、b、c、d、e 和 f 分别独立地为 0 或 1，前提是 a 和 b 中至少一个为 1，其中 EPO 模拟肽是 2 至 40 个氨基酸的分子，并且 $X^1$ 或 $X^2$ 都不是天然蛋白。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述 Fc 区是 IgG Fc 区。

14. 权利要求 12 的方法，其中所述载体是 IgG1 Fc 区。

15. 权利要求 12 的方法，其中所述载体包含 SEQ ID NO: 2 的序列。

16. 权利要求 12 的方法，其中所述制备的化合物具有下式:

$$X^1\text{-}F^1$$

或

$$F^1\text{-}X^2。$$

17. 权利要求 12 的方法，其中所述制备的化合物具有下式:

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$$

或

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2。$$

18. 权利要求 12 的方法，其中 $F^1$ 为 IgG Fc 区。

19. 权利要求 12 的方法，其中 $F^1$ 为 IgG1 Fc 区。

20. 权利要求 12 的方法，其中 $F^1$ 包含 SEQ ID NO: 2 的序列。

# 作为治疗剂的修饰肽

本申请是申请日为1999年10月25日，申请号为99814727.3，发明名称为“作为治疗剂的修饰肽”的发明专利申请的分案申请。

## 发明背景

重组蛋白是一类新兴的治疗剂。这种重组治疗剂已经引起蛋白生成和化学修饰的进步。这种修饰可以保护治疗蛋白，主要通过阻断它们暴露于蛋白水解酶。蛋白修饰也可以提高治疗蛋白的稳定性、循环时间和生物活性。描述蛋白修饰和融合蛋白的综述文章是Francis (1992), Focus on Growth Factors 3:4-10 (Mediscript, London)，其通过引用结合到本文中。

一种有用的修饰是与抗体的“Fc”区结合。抗体包括两个功能独立的部分：一个结合抗体的称为“Fab”的可变区和一个称为“Fc”的恒定区，恒定区与诸如补体激活和由吞噬细胞攻击的效应子功能有关。Fc的血清半寿期长，而Fab是短寿的。Capon等(1989), Nature 337:525-31。当Fc区与治疗蛋白一起构建时，Fc区可以提供较长的半寿期，或加入一些功能，诸如Fc受体结合、A蛋白结合、补体固定，也许甚至加入胎盘转运(出处同前)。表1总结了本领域已知的Fc融合体的应用。

表1－Fc与治疗蛋白的融合体

| Fc的形式 | 融合配偶体 | 治疗意义 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| IgG1 | CD30-L的N末端 | Hodgkin病；间变性淋巴瘤(anaplastic lymphoma)；T-细胞白血病 | 美国专利第5,480,981号 |
| 鼠Fcγ2a | IL-10 | 抗炎；移植排斥 | Zheng等, (1995), J. Immunol. 154:5590-600 |
| IgG1 | TNF受体 | 脓毒性休克 | Fisher等 (1996), N. Engl. J. Med. 334:1697-1702; Van Zee, K.等 (1996) J. Immunol. 156:2221-30 |
| IgG, IgA, IgM或IgE(不包括第一个区) | TNF受体 | 炎症，自身免疫病 | 1998年9月15日授予的美国专利第5,808,029号 |
| IgG1 | CD4受体 | AIDS | Capon等(1989), Nature 337:525-31 |
| IgG1, IgG3 | IL-2的N末端 | 抗癌，抗病毒 | Harvill等 (1995), Immunotech. 1:95-105 |
| IgG1 | OPG的C末端 | 骨关节炎；骨密度 | 1997年7月3日公布的WO 97/23614 |
| IgG1 | leptin的N末端 | 抗肥胖 | 1997年12月11日申请的PCT/US 97/23183 |
| 人 Ig Cγ1 | CTLA-4 | 自身免疫病 | Linsley (1991), J. Exp. Med. 174:561-9 |

研制治疗剂的一种相当不同的方法是肽文库筛选。蛋白配体与其受体的相互作用通常发生在相对大的界面上。然而，正如用人生长激素及其受体所证明的，界面上仅少数关键残基提供大部分结合能。Clackson等(1995), Science 267:383-6。大多数蛋白配体仅在适当的拓扑结构下展示结合表位，或用于与结合无关的功能。因此，仅“肽”长度(2－40个氨基酸)的分子可以结合于特定大蛋白配体的受体蛋白。这种肽可以模拟所述大蛋白配体的生物活性(“肽激动剂”)，或通过竞争结合抑制所述大蛋白配体的生物活性(“肽拮抗剂”)。

噬菌体展示肽文库已经作为鉴定这种肽激动剂和肽拮抗剂的有力的方法出现。参见例如Scott等(1990), Science 249:386; Devlin等(1990), Science 249:404; 1993年6月29日授予的美国专利第5,223,409号; 1998年3月31日授予的美国专利第5,733,731号; 1996年3月12日授予的美国

专利第5,498,530号；1995年7月11日授予的美国专利第5,432,018号；1994年8月16日授予的美国专利第5,338,665号；1999年7月13日授予的美国专利5,922,545号；1996年12月19日公开的WO 96/40987；和1998年4月16日公开的WO 98/15833 (每个文献均通过引用结合到本文中)。在这种文库中，通过与丝状噬菌体的外被蛋白融合呈现随机肽序列。通常，对抗体固定的受体胞外域亲和洗脱所述呈现的肽。可以通过连续数轮亲和纯化和再繁殖富集保留的噬菌体。可以对最佳结合肽测序，以鉴定一个或多个结构相关肽家族内的关键残基。参见例如Cwirla等(1997), Science 276:1696-9, 其中鉴定了两个不同的家族。所述肽序列也可以提示哪些残基可以通过丙氨酸扫描或通过在DNA水平上诱变来置换。可以创造诱变文库并对其筛选，以进一步优化最佳结合物的序列。Lowman (1997), Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24。

蛋白-蛋白相互作用的结构分析也可以用来提示模拟大蛋白配体结合活性的肽。在这种分析中，晶体结构可以提示所述大蛋白配体关键残基的身份和相对方向，据此可以设计肽。参见例如Takasaki等(1997), Nature Biotech. 15:1266-70。这些分析方法也可以用来研究受体蛋白和通过噬菌体展示选择的肽之间的相互作用，这可以提示对所述肽的进一步修饰以增加结合亲和性。

其它方法在肽研究方面与噬菌体展示竞争。可以将肽文库与lac阻抑物羧基端融合并在大肠杆菌中表达。另一基于大肠杆菌的方法允许通过与肽聚糖结合的脂蛋白(PAL)融合而呈现在细胞外膜上。在下文中，这些方法和相关方法被统称为“大肠杆菌展示”。在另一方法中，在核糖体释放之前停止随机RNA的翻译，产生仍附着有其结合的RNA的多肽文库。在下文，该方法和相关方法被统称为“核糖体展示”。其它方法利用肽与RNA的化学键；参见例如Robert和Szostak (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:12297-303。在下文，该方法和相关方法统称为“RNA-肽筛选”。已经开发了化学衍生的肽文库，其中肽固定在稳定的非生物材料上，诸如聚乙烯棒或溶剂可渗透的树脂。另一化

学衍生肽文库使用光刻法来筛选固定到玻璃玻片上的肽。在下文，这些方法和相关方法称为“化学肽筛选”。化学肽筛选可能是有利的，因为它允许利用D-氨基酸和其它非天然类似物以及非肽组分。在Wells和Lowman (1992), Curr. Opin. Biotechnol. 3: 355-62中综述了生物方法和化学方法。

在概念上，采用噬菌体展示和上述的其它方法，人们可以发现任何蛋白的肽模拟物。这些方法已经用于表位作图、鉴定蛋白-蛋白相互作用中关键的残基，并且用作发现新治疗剂的指导。例如Cortese等(1996), Curr. Opin. Biotech. 7:616-21。现在肽文库最常用于免疫学研究，例如表位作图。Kreeger (1996), The Scientist 10(13): 19-20。

本文特别关注的是肽文库和其它技术在发现药理学活性肽方面的应用。在表2中总结了本领域鉴定的许多这种肽。在所列出的出版物中描述了所述肽，每个出版物通过引用结合到本文中。描述了所述肽的药理学活性，并且在许多情况下在括号内后接其简写术语。这些肽中的某些肽已经进行了修饰(例如形成C末端交联二聚体)。通常，根据与药理学活性蛋白受体(例如EPO受体)的结合筛选肽文库。在至少一种情况下(CTLA4)，根据与单克隆抗体的结合筛选所述肽文库。

表2－药理学活性肽

| 肽形式 | 结合配偶体/目的蛋白[a] | 药理学活性 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| 肽内二硫键 | EPO受体 | EPO-模拟物 | Wrighton等(1996), Science 273: 458-63; 1998年6月30日授予Wrighton等的美国专利第5,773,569号 |
| C末端交联二聚体 | EPO受体 | EPO-模拟物 | Livnah等(1996), Science 273: 464-71; Wrighton等(1997), Nature Biotechnology 15: 1261-5; 1996年12月19日公布的国际专利申请WO 96/40772 |
| 线性 | EPO受体 | EPO-模拟物 | Naranda等(1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 7569-74 |
| 线性 | c-Mpl | TPO-模拟物 | Cwirla等(1997) Science 276: 1696-9; 1999年2月9日授予的美国专利第5,869,451号; 1999年8月3日授予的美国专利第5,932,946号 |
| C末端交联二聚体 | c-Mpl | TPO-模拟物 | Cwirla等(1997) Science 276: 1696-9 |
| 二硫键连接的二聚体 | | 刺激血细胞生成("G-CSF-模拟物") | Paukovits等(1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11; Laerum等(1988), Exp. Hemat. 16: 274-80 |
| 亚烷基连接的二聚体 | | G-CSF-模拟物 | Bhatnagar等(1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Cuthbertson等(1997), J. Med. Chem. 40: 2876-82; King等(1991), Exp. Hematol. 19: 481; King等(1995), Blood 86 (增刊1): 309a |
| 线性 | IL-1受体 | 炎症和自身免疫病("IL-1拮抗剂"或"IL-1ra-模拟物") | 美国专利第5,608,035号; 美国专利第5,786,331号; 美国专利第5,880,096号; Yanofsky等(1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 7381-6; Akeson等(1996), J. Biol. Chem. 271: 30517-23; Wiekzorek等(1997), Pol. J. Pharmacol. 49: 107-17; Yanofsky (1996), PNAs, 93: 7381-7386. |
| 线性 | facteur thymique serique (FTS) | 刺激淋巴细胞("FTS-模拟物") | Inagaki-Ohara等(1996), Cellular Immunol 171: 30-40; Yoshida (1984), Int. J. Immunopharmacol, 6: 141-6 |
| 肽内二硫键连接的 | CTLA4 MAb | CTLA4-模拟物 | Fukumoto等(1998), Nature Biotech. 16: 267-70 |
| 外环的 | TNF-α受体 | TNF-α拮抗剂 | Takasaki等(1997), Nature Biotech 15: 1266-70; 1998年12月3日公开的WO 98/53842 |
| 线性 | TNF-α受体 | TNF-α拮抗剂 | Chirinos-Rojas ( ), J. Imm., 5621-5626 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 肽内二硫键连接的 | C3b | 抑制补体激活；自身免疫病（"C3b-拮抗剂"） | Sahu等(1996), J. Immunol. 157: 884-91; Morikis等(1998), Protein Sci. 7:619-27 |
| 线性 | 粘着斑蛋白 | 细胞粘着过程－细胞生长、分化、伤口愈合、肿瘤转移（"粘着斑蛋白结合"） | Adey等(1997), Biochem. J. 324: 523-8 |
| 线性 | C4结合蛋白(C4BP) | 抗血栓形成 | Linse等(1997), J. Biol. Chem. 272: 14658-65 |
| 线性 | 尿激酶受体 | 同尿激酶与其受体相互作用相关的过程(例如血管生成、肿瘤细胞侵入和转移)；（"UKR拮抗剂"） | Goodson等(1994), Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 7129-33; 1997年10月2日公开的国际申请WO 97/35969 |
| 线性 | Mdm2, Hdm2 | 抑制由Mdm2或hdm2介导的p53失活；抗肿瘤（"Mdm/hdm拮抗剂"） | Picksley等(1994), Oncogene 9: 2523-9; Bottger等(1997) J. Mol. Biol. 269: 744-56; Bottger等(1996), Oncogene 13: 2141-7 |
| 线性 | $p21^{WAF1}$ | 通过模拟$p21^{WAF1}$的活性抗肿瘤 | Batt等(1997), Curr. Biol. 7: 71-80 |
| 线性 | 法尼基转移酶 | 通过防止激活ras癌基因而抗肿瘤 | Gibbs等(1994), Cell 77: 175-178 |
| 线性 | Ras效应子结构域 | 通过抑制ras癌基因的生物功能而抗肿瘤 | Moodie等(1994), Trends Genet 10: 44-48 Rodriguez等(1994), Nature 370: 527-532 |
| 线性 | SH2/SH3结构域 | 通过用活化酪氨酸激酶抑制肿瘤生长而抗肿瘤 | Pawson等(1993), Curr. Biol. 3: 434-432 Yu等(1994), Cell 76: 933-945 |
| 线性 | $p16^{INK4}$ | 通过模拟p16活性而抗肿瘤；例如抑制细胞周期蛋白D-Cdk复合体（"p16-模拟物"） | Fahraeus等(1996), Curr. Biol. 6: 84-91 |
| 线性 | Src, Lyn | 抑制肥大细胞激活，IgE相关病症，I型过敏反应（"肥大细胞拮抗剂"） | Stauffer等(1997), Biochem. 36: 9388-94 |
| 线性 | 肥大细胞蛋白酶 | 治疗由于释放类胰蛋白酶-6介导的炎症（"肥大细胞蛋白酶抑制剂"） | 1998年8月6日公开的国际申请WO 98/33812 |
| 线性 | SH3结构域 | 治疗SH3介导的疾病状态（"SH3拮抗剂"） | Rickles等(1994), EMBO J. 13: 5598-5604; Sparks等(1994), J. Biol. Chem. 269: 23853-6; Sparks等(1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4 |
| 线性 | HBV核心抗原(HBcAg) | 治疗HBV病毒感染（"抗HBV"） | Dyson和Muray (1995), Proc. Natl. Acad. Sci. 92: 2194-8 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 线性 | 选择蛋白 | 嗜中性粒细胞粘着；炎症（“选择蛋白拮抗剂”） | Martens等(1995), J. Biol. Chem. 270: 21129-36; 1996年6月5日公开的欧洲专利申请EP 0 714 912 |
| 线性，环化的 | 钙调蛋白 | 钙调蛋白拮抗剂 | Pierce等(1995), Molec. Diversity 1: 259-65; Dedman等(1993) J Biol. Chem. 268: 23025-30; Adey和Kay (1996), Gene 169: 133-4 |
| 线性，环化的 | 整联蛋白 | 肿瘤寻靶(homing)；治疗与整联蛋白介导的细胞事件相关的病症，包括血小板聚集、血栓形成、伤口愈合、骨质疏松、组织修复、血管生成(例如治疗癌症和肿瘤侵入（“整联蛋白结合”） | 1995年6月1日公开的国际申请WO 95/14714; 1997年3月6日公开的 WO 97/08203; 1998年3月19日公开的WO 98/10795; 1999年5月20日公开的WO 99/24462; Kraft等(1999), J. Biol. Chem. 274: 1979-1985 |
| 环化的，线性 | 纤连蛋白和T细胞和巨噬细胞的胞外基质组分 | 治疗炎症和自身免疫病 | 1998年3月12日公开的WO 98/09985 |
| 线性 | 促生长素抑制素和cortistatin | 治疗或预防激素产生肿瘤、肢端肥大症，巨大症，痴呆，胃溃疡，肿瘤生长，抑制激素分泌，调节睡眠或神经活动 | 1999年4月28日公开的欧洲专利申请0 911 393 |
| 线性 | 细菌脂多糖 | 抗生素；脓毒性休克；CAP37可调节的疾病 | 1999年3月2日授予的美国专利第5,877,151 |
| 线性或环化的，包含D-氨基酸 | pardaxin, Mellitin | 抗病原体 | 1997年8月28日公开的WO 97/31019 |
| 线性，环化的 | VIP | 阳痿，神经变性性疾病 | 1997年10月30日公开的WO 97/40070 |
| 线性 | CTL | 癌症 | 1997年5月2日公开的EP 0 770 624 |
| 线性 | THF-γ2 | | Burnstein (1988) Biochem., 27: 4066-71 |
| 线性 | 糊精 | | Cooper (1987), Proc. Natl. Acad. Sci., 84: 8628-32 |
| 线性 | Adrenomedullin | | Kitamura (1993), BBRC, 192: 553-60 |
| 环化的，线性 | VEGF | 抗血管生成；癌症、类风湿性关节炎，糖尿病性视网膜病，银屑病（“VEGF拮抗剂”） | Faribrother (1998), Biochem., 37: 17754-17764 |
| 环化 | MMP | 炎症和自身免疫病；肿瘤生长（“MMP抑制剂”） | Koivunen (1999), Nature Biotech., 17:768-774 |
| | HGH片段 | | 美国专利第5,869,452号 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Echistatin | 抑制血小板聚集 | Gan (1988), J. Biol. Chem., 263: 19827-32 |
| 线性 | SLE 自身抗体 | SLE | 1996年10月3日公开的WO 96/30057 |
| | GD1α | 抑制肿瘤转移 | Ishikawa等(1998), FEBS Lett. 441 (1): 20-4 |
| | 抗磷脂β-2-糖蛋白-1 (β2GP1) 抗体 | 内皮细胞激活，抗磷脂综合征(APS)，血栓栓塞现象，血小板减少症和习惯性流产 | Blank等(1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 5164-8 |
| 线性 | T细胞受体β链 | 糖尿病 | 1996年4月18日公开的WO 96/11214 |

[a]在该栏中所列出的蛋白可以被相关的肽(例如EPO受体，IL-1受体)结合或被相关的肽模拟。所列出的参考文献分别用来说明该分子是被所述肽结合还是被所述肽模拟。

[b] FST是由本发明分子模拟的一种胸腺激素，而不是由本发明分子结合受体。

通过肽文库筛选鉴定的肽已经被认为是研制治疗剂的指导，而不是被认为是治疗剂本身。同其它蛋白和肽一样，它们将在体内通过肾过滤、网状内皮系统中的细胞清除机制或蛋白水解降解而被快速去除。Francis (1992), Focus on Growth Factors 3: 4-11。结果，本领域目前应用所鉴定的肽来确证药物靶或作为设计尚不能通过化学文库筛选容易或快速鉴定的有机化合物的脚手架。Lowman (1997), Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24; Kay等(1998), Drug Disc. Today 3: 370-8。本领域将从一种方法中获益，通过该方法这种肽可以更容易产生治疗剂。

## 发明概述

本发明涉及一种方法，采用该方法，通过与载体融合增加一种或多种生物活性肽的体内半寿期。在本发明中，药理学活性化合物的制备方法包括:

a) 选择调节目的蛋白活性的至少一种肽; 和

b) 制备一种药物，其包含至少一种共价连接于至少一种选定肽的氨基酸序列的载体。

优选的载体是Fc区。步骤(a)中筛选的肽最好在噬菌体展示文库中表达。所述载体和所述肽可以通过所述肽或所述载体的N末端或C末端连接，如下文进一步描述的。本发明也包括上述化合物的衍生物(在下文描述)。

本发明的化合物可以通过标准合成法、重组DNA技术或制备肽和融合蛋白的任何其它方法来制备。除合适时采用标准肽化学反应外，包含非肽部分的本发明化合物还可以通过标准有机化学反应合成。

设想的主要用途是作为治疗剂或预防剂。载体连接肽具有的活性可能与该肽模拟的天然配体相当，或甚至活性更高。另外，某些基于天然配体的治疗剂可能诱导针对患者自身内源配体的抗体；所述载体连接肽通过几乎不具有或通常不具有所述天然配体鉴定的序列，而避免了这种缺陷。

虽然主要设想本发明化合物作为治疗剂，但本发明的化合物也可以用于筛选这种治疗剂。例如，在使用抗Fc包被板的测定中人们可以应用Fc-肽(例如Fc-SH2结构域肽)。所述载体，尤其是Fc可以使不溶性肽成为可溶性，并因此可用于许多测定中。

通过将本发明的化合物与合适的药用载体物质一起配制，并将其以有效量给予有需要的患者例如人(或其它哺乳动物)，可以将本发明化合物用于治疗或预防目的。其它相关方法也包括在本发明中。

考虑到附图和发明详述，本发明的许多其它方面和优点将是显而易见的。

## 附图简述

图1显示本发明示例性方法的图解说明。在该优选方法中，载体为Fc区，Fc区通过从编码所述Fc区和所述肽的DNA构成物表达而共价连接于所述肽。如图1所示，在该方法中Fc区自发地形成二聚体。

图2显示了可以衍生自IgG1抗体的示例性Fc二聚体。该图中的“Fc”代表本文“Fc结构域”含义内的任何Fc变体。“$X^1$”和“$X^2$”

代表肽或下文限定的接头-肽组合。具体的二聚体如下:

A、D: 单二硫键连接的二聚体。IgG1抗体通常在恒定区和可变区之间的铰链区具有两个二硫键。图2A和图2D中的Fc区可以通过在两个二硫键位点之间截断而形成,或通过用一个非反应性残基(例如丙氨酰)取代一个半胱氨酰残基而形成。在图2A中,Fc区连接于肽的氨基末端;在2D中,连接于羧基末端。

B、E: 双二硫键连接的二聚体。该Fc区可以通过将母体抗体截短以保留Fc区链中的两个半胱氨酰残基而形成,或通过从包含编码这样的Fc区的序列的构成物表达而形成。在图2B中,Fc区连接于肽的氨基末端;在2E中,连接于羧基末端。

C、F: 非共价二聚体。可以经或者截短或者取代消除所述半胱氨酰残基,形成该Fc区。人们可能希望消除所示半胱氨酰残基,以避免通过所述半胱氨酰残基与宿主细胞中存在的其它蛋白的半胱氨酰残基反应形成的杂质。Fc区的非共价结合足以将所述二聚体保持在一起。通过采用衍生自不同类型抗体(例如IgG2、IgM)的Fc区,可以形成其它二聚体。

图3显示本发明优选化合物的结构,其特征是所述药理学活性肽的串联重复。图3A显示一种单链分子,也可以代表该分子的DNA构成物。图3B显示一种二聚体,其中二聚体的仅一条链上存在接头-肽部分。图3C显示在两条链上均具有所述肽部分的二聚体。在编码图3A所示单链的DNA构成物表达时,在某些宿主细胞中自发形成图3C的二聚体。在其它宿主细胞中,所述细胞可以被置于适于形成二聚体的条件中,或可以在体外形成所述二聚体。

图4显示了可以用于本发明的人IgG1 Fc的示例性核酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 1和2)。

图5显示了制备PEG化(PEGylated)肽19 (SEQ ID NO: 3)的合成方案。

图6显示了制备PEG化肽20 (SEQ ID NO: 4)的合成方案。

图7显示了在下文实施例2中被鉴定为“Fc-TMP”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 5和6)。

图8显示了在下文实施例2中被鉴定为“Fc-TMP-TMP”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 7和8)。

图9显示了在下文实施例2中被鉴定为“TMP-TMP-Fc”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 9和10)。

图10显示了在下文实施例2中被鉴定为“TMP-Fc”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 11和12)。

图11显示在用一次100 μg/kg大剂量注射各种化合物处理的正常雌性BDF1小鼠中体内产生的血小板数，所述术语如下定义:

PEG-MGDF: 通过还原胺化连接于天然人TPO氨基酸1-163的N末端氨基的20 kD平均分子量的PEG，它在大肠杆菌中表达(因此它未被糖基化);

TMP: 具有氨基酸序列IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 13)的TPO-模拟肽;

TMP-TMP: 具有氨基酸序列IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 14)的TPO-模拟肽;

PEG-TMP-TMP: SEQ ID NO: 14的肽，其中所述PEG基团是如图6所示连接的5 kD平均分子量的PEG;

Fc-TMP-TMP: 与相同的第二单体二聚的SEQ ID NO: 8的化合物(图8)(即残基7和残基10的Cys连接于第二单体中相应的Cys残基，形成二聚体，如图2所示); 和

TMP-TMP-Fc: SEQ ID NO: 10的化合物(图9)，其二聚方式与TMP-TMP-Fc相同，只是Fc区于TMP-TMP肽的C末端连接，而不是于N末端连接。

图12显示在用通过植入等渗泵传递的各种化合物处理的正常BDF1小鼠中在7天内体内产生的血小板数。所述化合物如图7定义。

图13显示在下文实施例3中被鉴定为“Fc-EMP”的分子的核苷酸

序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 15和16)。

图14显示在下文实施例3中被鉴定为“EMP-Fc”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 17和18)。

图15显示在下文实施例3中被鉴定为“EMP-EMP-Fc”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 19和20)。

图16显示在下文实施例3中被鉴定为“Fc-EMP-EMP”的分子的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 21和22)。

图17A和17B显示插入pCFM1656的单一AtaII (在pCFM1656中的位置#4364)和SacII (在pCFM1656中的位置#4585)限制位点之间以形成表达质粒pAMG21 (ATCC保藏号98113)的DNA序列(SEQ ID NO: 23)。

图18A显示在用一次100 μg/kg大剂量注射各种化合物处理的正常雌性BDF1小鼠体内产生的血红蛋白、红细胞和血细胞比容。图18B显示在如下处理的小鼠中获得的相同的结果：经7天微量等渗泵以100 μg/kg/天传递相同剂量，用以100 μg/kg传递的EMP、30 U/小鼠的rhEPO进行处理。(在两个实验中，嗜中性粒细胞、淋巴细胞和血小板未受影响。) 在这些图中，术语如下定义：

Fc-EMP: 与相同的第二单体二聚的SEQ ID NO: 16的化合物(图13)(即残基7和残基10的Cys连接于第二单体中相应的Cys残基，形成二聚体，如图2所示);

EMP-Fc: 以与Fc-EMP相同的方式二聚的SEQ ID NO: 18的化合物(图14)，但其中Fc区连接于所述EMP肽的C末端而不是N末端。

“EMP-EMP-Fc”是指通过所述肽的羧基末端连接于同一Fc区的相同肽的串联重复(SEQ ID NO: 20)。“Fc-EMP-EMP”是指所述肽的同一串联重复，但同一Fc区于所述串联重复的氨基末端连接。所有分子均在大肠杆菌中表达，因此未被糖基化。

图19A和19B显示了下文实施例4中所述Fc-TNF-α抑制剂融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1055和1056)。

图20A和20B显示了下文实施例4中所述TNF-α抑制剂-Fc融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1057和1058)。

图21A和21B显示了下文实施例5中所述Fc-IL-1拮抗剂融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1059和1060)。

图22A和22B显示了下文实施例5中所述IL-1拮抗剂-Fc融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1061和1062)。

图23A、23B和23C显示了下文实施例6中所述Fc-VEGF拮抗剂融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1063和1064)。

图24A和24B显示了下文实施例6中所述VEGF拮抗剂-Fc融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1065和1066)。

图25A和25B显示了下文实施例7中所述Fc-MMP抑制剂融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1067和1068)。

图26A和26B显示了下文实施例7中所述MMP抑制剂-Fc融合分子的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1069和1070)。

## 发明详述

### 术语的定义

在整个本说明书中使用的术语定义如下，除非在具体情况下另外限定。

术语“包含”是指化合物可以在给定序列的N末端或C末端上包括另外的氨基酸。当然，这些另外的氨基酸应该不显著干扰该化合物的活性。

术语“载体”是指防止治疗蛋白降解和/或增加其半寿期、降低其毒性、降低其免疫原性或提高其生物活性的分子。典型的载体包括Fc区(最好使用Fc区)以及线性聚合物(例如聚乙二醇(PEG)、聚赖氨酸、葡聚糖等)；支链聚合物(参见例如1981年9月15日授予Denkenwalter等的美国专利第4,289,872号；1993年7月20日授予Tam的5,229,490；1993年

10月28日公开的Frechet等的WO 93/21259)；脂质；胆固醇基团(例如类固醇)；糖或寡糖；或与补救受体结合的任何天然或合成蛋白、多肽或肽。在下文进一步描述载体。

术语“天然Fc”是指包含通过消化完整抗体产生的、无论是单体形式或是多聚体形式的非抗原结合片段序列的分子或序列。天然Fc的原始免疫球蛋白源最好来源于人类，可以是所述免疫球蛋白中的任一种，尽管优选IgG1和IgG2。天然Fc由可以通过共价连接(例如二硫键)和非共价连接而连接为二聚体或多聚体形式的单体多肽构成。天然Fc分子单体亚基之间的分子间二硫键数目在1-4内变动，取决于类别(例如IgG、IgA、IgE)或亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、IgGA2)。天然Fc的一个实例是通过用木瓜蛋白酶消化IgG产生的二硫键连接的二聚体(参见Ellison等(1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9)。本文所用的术语“天然Fc”一般是指单体、二聚体和多聚体形式。

术语“Fc变体”是指由天然Fc修饰、但仍包含补救受体FcRn结合位点的分子或序列。国际申请WO 97/34631 (于1997年9月25日公开)和WO 97/32478描述了典型的Fc变体以及与所述补救受体的相互作用，所述国际申请通过引用结合到本文中。因此，术语“Fc变体”包括从非人类天然Fc人源化的分子或序列。此外，天然Fc包含可以去除的位点，因为所述位点提供本发明融合分子不需要的结构特征或生物活性。因此，术语“Fc变体”包括缺乏影响或参与下列作用的一种或多种天然Fc位点或残基的分子或序列：(1)二硫键的形成，(2)与选定宿主细胞不亲和性，(3)在选定宿主细胞中表达时N末端异质性，(4)糖基化，(5)与补体相互作用，(6)与非补救受体的Fc受体结合，或(7)依赖抗体的细胞的细胞毒性(ADCC)。在下文进一步描述Fc变体。

术语“Fc区”包括以上定义的天然Fc和Fc变体分子和序列。关于Fc变体和天然Fc，术语“Fc区”包括单体或多聚体形式的分子，无论其通过消化完整抗体产生还是用其它方法产生。

应用于Fc区或包含Fc区的分子的术语“多聚体”是指具有两条或

两条以上共价、非共价或通过共价和非共价相互作用结合的多肽链的分子。IgG分子通常形成二聚体；IgM形成五聚体；IgD形成二聚体；而IgA形成单体、二聚体、三聚体、或四聚体。通过利用Fc天然Ig源的所述序列和所产生的活性、或通过衍生(如下定义)这种天然Fc，可以形成多聚体。

应用于Fc区或包含Fc区的分子的术语“二聚体”是指具有两条共价或非共价连接的多肽链的分子。因此，本发明范围内的典型的二聚体示于图2中。

术语“衍生”和“衍生物”或“衍生的”分别包括这样的过程和所产生的化合物，其中(1)该化合物具有环状部分；例如在该化合物内的半胱氨酰残基之间交联；(2)该化合物是交联的或具有交联位点；例如，该化合物具有半胱氨酰残基并因此在培养中或在体内形成交联的二聚体；(3)一个或多个肽键被非肽键取代；(4)N末端被-NRR$^1$、NRC(O)R$^1$、-NRC(O)OR$^1$、-NRS(O)$_2$R$^1$、-NHC(O)NHR、琥珀酰亚胺基团、或取代或未取代的苄氧羰基-NH-取代，其中R和R$^1$和所述环取代基如下文定义；(5) C末端被-C(O)R$^2$或NR$^3$R$^4$取代，其中R$^2$、R$^3$和R$^4$如下文定义；和(6)其中个别氨基酸部分通过用能够与选定侧链或末端残基反应的试剂处理来修饰的化合物。

术语“肽”是指具有2-40个氨基酸的分子，优选具有3-20个氨基酸的分子，最优选具有6-15个氨基酸的分子。通过任一上述方法、在肽文库(例如噬菌体展示文库)中进行或通过消化蛋白衍生，可以随机产生典型的肽。

用来指肽序列的术语“随机化”是指完全随机的序列(例如通过噬菌体展示法选择的)和其中天然存在的分子的一个或多个残基被不出现在天然存在的分子中该位置的氨基酸残基取代的序列。鉴定肽序列的典型方法包括噬菌体展示、大肠杆菌展示、核糖体展示、RNA-肽筛选、化学筛选等。

术语“药理学活性”是指如此描述的物质被确定具有影响医学参

数(例如血压、血细胞计数、胆固醇水平)或疾病状态(例如癌症、自身免疫病)的活性。因此，药理学活性肽包括如下定义的激动肽或模拟肽和拮抗肽。

术语“-模拟肽”和“-激动肽”指生物活性同与目的蛋白互作的蛋白(例如EPO、TPO、G-CSF)相当的肽。这些术语还包括间接模拟目的蛋白活性的肽，例如通过增强目的蛋白的天然配体效应；参见例如表2和表7中所列出的G-CSF-模拟肽。因此，术语“EPO-模拟肽”包括可以如Wrighton等(1996), Science 273:458-63, Naranda等(1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7569-74或表2中鉴定为具有EPO-模拟主题的任何其它参考文献中描述的方法鉴定或衍生的肽。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“TPO-模拟肽”包括可以按以下参考文献中描述的方法鉴定或衍生的肽：Cwirla等(1997) Science 276: 1696-9;美国专利第5,869,451号和第5,932,946号和表2中鉴定为具有TPO-模拟主题的任何其它参考文献以及与此同一日期申请的美国专利申请“血小板生成化合物”，它们通过引用结合到本文中。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“G-CSF-模拟肽”包括可以按以下参考文献中描述的方法鉴定或衍生的肽：Paukovits等(1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11或表2中鉴定为具有G-CSF-模拟主题的任何其它参考文献。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“CTLA4-模拟肽”包括可以按Fukumoto等(1998), Nature Biotech. 16:267-70中描述的方法鉴定或衍生的肽。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“-拮抗肽”或“抑制肽”是指阻断或以某些方式干扰所结合的目的蛋白生物活性的肽、或生物活性与所结合的目的蛋白的已知拮抗剂或抑制剂的活性相当的肽。因此，术语“TNF-拮抗肽”包括可以按以下参考文献中描述的方法鉴定或衍生的肽：Takasaki等(1997), Nature Biotech. 15: 1266-70或表2中鉴定为具有TNF-拮抗主题的任何其它参考文献。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“IL-1-拮抗肽”和“IL-1ra-模拟肽”包括抑制或向下调节由IL-1对IL-1受体活化的肽。由于在IL-1、IL-1受体和IL-1受体辅助蛋白之间形成复合体，导致IL-1受体活化。IL-1拮抗剂或IL-1ra-模拟肽与IL-1、IL-1受体或IL-1受体辅助蛋白结合，并妨碍所述复合体的任何两个或三个组分之间形成复合体。典型的IL-1拮抗剂或IL-1ra-模拟肽可以按以下参考文献中描述的方法鉴定或衍生：美国专利5,608,035、5,786,331、5,880,096或表2中鉴定为具有IL-1ra-模拟或IL-1拮抗主题的任何其它参考文献。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“VEGF-拮抗肽”包括可以按以下参考文献中描述的方法鉴定或衍生的肽: Fairbrother (1998), Biochem. 37:17754-64和表2中鉴定为具有VEGF-拮抗主题的任何其它参考文献。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

术语“MMP-抑制肽”包括可以按以下参考文献中描述的方法鉴定或衍生的肽：Koivunen (1999), Nature Biotech. 17: 768-74和表2中鉴定为具有MMP-抑制主题的任何其它参考文献。本领域技术人员会认识到，这些参考文献中的每一个均使得人们能够采用所公开的方法，利用不同的肽文库，选择不同于文献中实际公开的肽。

另外，本发明也包括本发明化合物的生理学上可接受的盐。所谓“生理学上可接受的盐”是指已知或以后发现为药学上可接受的任何盐。某些具体实例是：乙酸盐、三氟乙酸盐、氢卤酸盐，例如盐酸盐和氢溴酸盐；硫酸盐；柠檬酸盐；酒石酸盐、羟乙酸盐和草酸盐。

**化合物的结构**

通用结构　在按照发明制备的物质组合物中，所述肽可以通过肽的N末端或C末端连接于所述载体。因此，本发明的载体-肽分子可以用以下式I描述：

I

$$(X^1)_a\text{-}F^1\text{-}(X^2)_b$$

其中：

$F^1$是载体(最好是Fc区)；

$X^1$和$X^2$分别独立地选自$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$、$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2$、$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3$和$\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3\text{-}(L^4)_f\text{-}P^4$，

$P^1$、$P^2$、$P^3$和$P^4$分别独立地为药理学活性肽的序列；

$L^1$、$L^2$、$L^3$和$L^4$分别独立地为接头；而

a、b、c、d、e和f分别独立地为0或1，前提是a和b中至少一个为1。

因此，化合物I包括优选的式II化合物及其多聚体

II

$$X^1\text{-}F^1$$

其中$F^1$为Fc区，并于$X^1$的C末端连接；

式III化合物及其多聚体

III

$$F^1\text{-}X^2$$

其中$F^1$为Fc区，并于$X^2$的N末端连接；

式IV化合物及其多聚体

IV

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$$

其中$F^1$为Fc区，并于-$(L^1)_c$-$P^1$的N末端连接；

式V化合物及其多聚体

V

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2$$

其中$F^1$为Fc区，并于-$L^1$-$P^1$-$L^2$-$P^2$的N末端连接。

肽. 结合本发明可以使用任何数目的肽。特别有价值的是模拟以下物质活性的肽：EPO、TPO、生长激素、G-CSF、GM-CSF、IL-1ra、leptin、CTLA4、TRAIL、TGF-α和TGF-β。肽拮抗剂也有价值，特别是拮抗以下物质的肽拮抗剂：TNF、leptin、任一种白介素(IL-1、2、3...)和参与补体激活的蛋白(例如C3b)。引导肽也有价值，包括肿瘤寻靶肽、膜转运肽等。采用本说明书中引用的参考文献和其它参考文献中描述的方法，可以发现所有这些类别的肽。

噬菌体展示尤其可用于产生用于本发明的肽。已经陈述了从随机肽文库中进行亲和筛选可以用来鉴定任何基因产物的任何位点的肽配体。Dedman等(1993), J. Biol. Chem. 268: 23025-30。噬菌体展示尤其适合于鉴定与诸如细胞表面受体的目的蛋白或具有线性表位的任何蛋白结合的肽。Wilson等(1998), Can. J. Microbiol. 44: 313-29; Kay等(1998), Drug Disc. Today 3: 370-8。在Herz等(1997), J. Receptor & Signal Transduction Res. 17(5): 671-776中对这种蛋白进行了广泛的综述，该文献通过引用结合到本文中。这种目的蛋白优选用于本发明中。

特别优选的一组肽是与细胞因子受体结合的肽。最近已经根据受体代码，对细胞因子进行了分类。参见Inglot (1997), Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 45: 353-7，其通过引用结合到本文中。在这些受体中，最优选CKR (表3中的家族I)。受体分类示于表3中。

表3－根据受体代码分类的细胞因子受体

| 细胞因子(配体) | | | 受体类型 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 家族 | | 亚家族 | 家族 | | 亚家族 |
| I. 造血细胞因子 | 1. | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 | I. 细胞因子R (CKR) | 1. | 共有的γCr |
| | 2. | IL-3, IL-5, GM-CSF | | 2. | 共有的GP140 βR |
| | 3. | IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM, CNTF, leptin (OB) | | 3. | 3.共有的RP 130 |
| | 4. | G-CSF, EPO, TPO, PRL, GH | | 4. | "单链"R |
| | 5. | IL-17, HVS-IL-17 | | 5. | 其它R[e] |
| II. IL-10配体 | IL-10, BCRF-1, HSV-IL-10 | | II. IL-10R | | |
| III. 干扰素 | 1. | IFN-α1, α2, α4, m, t, INF-β[d] | III. 干扰素R | 1. | IFNAR |
| | 2. | IFN-γ | | 2. | IFNGR |
| IV. IL-1配体 | 1. | IL-1α, IL-1β, IL-1Rα | IV. IL-1R | | |
| V. TNF配体 | 1. | TNF-α, TNF-β (LT), FAS1, CD40 L, CD30L, CD27L | V. NGF/TNF R[e] | | |
| VI. 趋化因子 | 1. | α趋化因子: IL-8, GRO α, β, γ, IF-10, PF-4, SDF-1 | VI. 趋化因子R | 1. | CXCR |
| | 2. | β趋化因子: MIP1α, MIP1β, MCP-1, 2, 3, 4, RANTES, eotaxin | | 2. | CCR |
| | 3. | γ趋化因子: lymphotactin | | 3. | CR |
| | | | | 4. | DARC[f] |

[c] IL-17R属于CKR家族，但未分配到4个指定亚家族中的任何一个家族。

[d] 其它I型IFN亚型仍未确定。造血细胞因子、IL-10配体和干扰素不具有功能性内在蛋白激酶。所述细胞因子的信号分子是JAK、STAT和相关的非受体分子。IL-14、IL-16和IL-18已被克隆，但根据受体代码它们仍未确定。

[e] TNF受体使用多个不同的胞内分子来进行信号转导，包括FAS R的"死亡域"和参与其细胞毒性效应的55kDa TNF-αR。NGF/TNF R可以既结合NGF和相关因子，又结合TNF配体。趋化因子受体是G蛋白偶联的、7个跨膜(7TM, 蛇状的)结构域的受体。

[f] Duffy 血型抗原(DARC)是可以结合几种不同趋化因子的红细胞受体。它属于免疫球蛋白超家族，但其信号转导事件的特征仍不清楚。

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| VII. | 生长因子 | | VII. RKF | 1. | TK亚家族 |
| | 1.1 | SCF, M-CSF, PDGF-AA, AB, BB, FLT-3L, VEGF, SSV-PDGF | | 1.1 | IgTK III R |
| | 1.2 | FGFα, FGFβ | | 1.2 | IgTK IV R |
| | 1.3 | EGF, TGF-α, VV-F19 (EGF样) | | 1.3 | 富半胱氨酸TK-I |
| | 1.4 | IGF-I, IGF-II, 胰岛素 | | 1.4 | 富半胱氨酸TK-II |
| | 1.5 | NGF, BDNF, NT-3, NT-4[g] | | 1.5 | 半胱氨酸结TK V |
| | 2 | TGF-β1, β2, β3 | | 2 | STK亚家族[h] |

[g] 神经营养细胞因子也可结合NGF/TNF受体.

[h] STKS可以包括许多其它仍未分配的TGF-β相关因子. 该蛋白激酶是受体激酶家族(RKF)胞内域的固有部分. 所述酶参与通过所述受体的信号传递.

本发明的典型的肽出现在以下表4-20中。这些肽可以通过本领域公开的方法制备。使用单字母氨基酸缩写。这些序列(和整个本说明书中，除非在具体情况下另有说明)中的X意味着可能存在20种天然存在的氨基酸中的任何一种。这些肽中的任一种可以用或不用接头串联连接，在所述表中提供几种串联连接的实施例。接头以“Λ”列出，并且可以是本文所述接头中的任一种。为了清楚起见串联重复和接头用破折号隔开显示。任何含有一个半胱氨酰残基的肽均可以与另一含Cys的肽交联，这两种肽中的任一种或两者可以连接于载体。在所述表中提供几个交联实施例。任何含有一个以上Cys残基的肽也可以形成肽内二硫键；参见例如表5中的EPO-模拟肽。在该表中具体说明了几个肽内二硫键连接的肽的实施例。这些肽中的任一种均可以按本文所述方法衍生，在该表中提供的几个衍生实施例。所述表中的衍生肽是示例性的，而不是限制性的，因为所结合的未衍生肽也可以用于本发明中。对于羧基末端用氨基封端的衍生物，封端氨基以-$NH_2$显示。对于氨基酸残基被非氨基酸残基的部分取代的衍生物，所述取代以σ表示，它代表以下文献中所述部分中的任一种：Bhatnagar等(1996), J. Med. Chem. 39: 2814-9和Cuthbertson等(1997), J. Med. Chem. 40: 2876-82，所述文献通过引用结合到本文中。J取代基和Z取代基($Z_5$、$Z_6$、…$Z_{40}$)如美国专

利第5,608,035号、第5,786,331号和5,880,096号中定义，所述专利通过引用结合到本文中。对于EPO-模拟物序列(表5)，取代基$X_2$-$X_{11}$和整数“n”如WO 96/40772中定义，所述文献通过引用结合到本文中。取代基“Ψ”、“Θ”和“+”如Sparks等(1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4中定义，所述文献通过引用结合到本文中。$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$如美国专利第5,773,569号中定义，所述文献通过引用结合到本文中，例外是：对于整联蛋白结合肽，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$、$X_7$和$X_8$如1995年6月1日公开的国际申请WO 95/14714和1997年3月6日公开的WO 97/08203中定义，所述文献通过引用结合到本文中；对于VIP模拟肽，$X_1$、$X_1$'、$X_1$"、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和Z以及整数m和n如1997年10月3日公开的WO 97/40070中定义，所述文献也通过引用结合到本文中。以下Xaa和Yaa如1998年3月12日公开的WO 98/09985中定义，所述文献通过引用结合到本文中。$AA_1$、$AA_2$、$AB_1$、$AB_2$和AC如1998年12月30日公开的国际申请WO 98/53842中定义，所述文献通过引用结合到本文中。仅表17中的$X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$如1999年4月28日公开的欧洲申请EP 0 911 393所定义。以粗体字出现的残基是D-氨基酸。所有肽均通过肽键连接，除非另有说明。在本说明书结尾处列出了缩写。在“SEQ ID NO.”一栏中，“NR”意味着对于所述特定序列不需要序列表。

## 表4－IL-1拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| Z,Z,Z,QZ,YZ,Z,Z, | 212 |
| XXQZ,YZ,XX | 907 |
| Z,XQZ,YZ,XX | 908 |
| Z,Z,QZ,YZ,Z,Z, | 909 |
| Z,Z,Z,QZ,YZ,Z,Z, | 910 |
| Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,QZ,YZ,Z,Z,L | 917 |
| Z,NZ,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z,Z, | 979 |
| TANVSSFEWTPYYWQPYALPL | 213 |
| SWTDYGYWQPYALPSGL | 214 |
| ETPFTWEESNAYYWQPYALPL | 215 |
| ENTYSPNWADSMYWQPYALPL | 216 |
| SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL | 217 |
| DGYDRWRQSGERYWQPYALPL | 218 |
| FEWTPGYWQPY | 219 |
| FEWTPGYWQHY | 220 |
| FEWTPGWYQJY | 221 |
| AcFEWTPGWYQJY | 222 |
| FEWTPGWpYQJY | 223 |
| FAWTPGYWQJY | 224 |
| FEWAPGYWQJY | 225 |
| FEWVPGYWQJY | 226 |
| FEWTPGYWQJY | 227 |
| AcFEWTPGYWQJY | 228 |
| FEWTPaWYQJY | 229 |
| FEWTPSarWYQJY | 230 |
| FEWTPGYYQPY | 231 |
| FEWTPGWWQPY | 232 |
| FEWTPNYWQPY | 233 |
| FEWTPvYWQJY | 234 |
| FEWTPscGYWQJY | 235 |
| FEWTPAlbYWQJY | 236 |
| FEWTSarGYWQJY | 237 |
| FEWTPGYWQPY | 238 |
| FEWTPGYWQHY | 239 |
| FEWTPGWYQJY | 240 |

| | |
|---|---|
| AcFEWTPGWYQJY | 241 |
| FEWTPGW-pY-QJY | 242 |
| FAWTPGYWQJY | 243 |
| FEWAPGYWQJY | 244 |
| FEWVPGYWQJY | 245 |
| FEWTPGYWQJY | 246 |
| AcFEWTPGYWQJY | 247 |
| FEWTPAWYQJY | 248 |
| FEWTPSarWYQJY | 249 |
| FEWTPGYYQPY | 250 |
| FEWTPGWWQPY | 251 |
| FEWTPNYWQPY | 252 |
| FEWTPVYWQJY | 253 |
| FEWTPecGYWQJY | 254 |
| FEWTPAlbYWQJY | 255 |
| FEWTSarGYWQJY | 256 |
| FEWTPGYWQPYALPL | 257 |
| 1NapEWTPGYYQJY | 258 |
| YEWTPGYYQJY | 259 |
| FEWVPGYYQJY | 260 |
| FEWTPSYYQJY | 261 |
| FEWTPNYYQJY | 262 |
| TKPR | 263 |
| RKSSK | 264 |
| RKQDK | 265 |
| NRKQDK | 266 |
| RKQDKR | 267 |
| ENRKQDKRF | 268 |
| VTKFYF | 269 |
| VTKFY | 270 |
| VTDFY | 271 |
| SHLYWQPYSVQ | 671 |
| TLVYWQPYSLQT | 672 |
| RGDYWQPYSVQS | 673 |
| VHVYWQPYSVQT | 674 |
| RLVYWQPYSVQT | 675 |
| SRVWFQPYSLQS | 676 |
| NMVYWQPYSIQT | 677 |
| SVVFWQPYSVQT | 678 |
| TFVYWQPYALPL | 679 |
| TLVYWQPYSIQR | 680 |
| RLVYWQPYSVQR | 681 |
| SPVFWQPYSIQI | 682 |
| WIEWWQPYSVQS | 683 |
| SLIYWQPYSLQM | 684 |
| TRLYWQPYSVQR | 685 |
| RCDYWQPYSVQT | 686 |
| MRVFWQPYSVQN | 687 |
| KIVYWQPYSVQT | 688 |
| RHLYWQPYSVQR | 689 |

| | |
|---|---|
| ALVWWQPYSEQI | 690 |
| SRVWFQPYSLQS | 691 |
| WEQPYALPLE | 692 |
| QLVWWQPYSVQR | 693 |
| DLRYWQPYSVQV | 694 |
| ELVWWQPYSLQL | 695 |
| DLVWWQPYSVQW | 696 |
| NGNYWQPYSFQV | 697 |
| ELVYWQPYSIQR | 698 |
| ELMYWQPYSVQE | 699 |
| NLLYWQPYSMQD | 700 |
| GYEWYQPYSVQR | 701 |
| SRVWYQPYSVQR | 702 |
| LSEQYQPYSVQR | 703 |
| GGGWWQPYSVQR | 704 |
| VGRWYQPYSVQR | 705 |
| VHVYWQPYSVQR | 706 |
| QARWYQPYSVQR | 707 |
| VHVYWQPYSVQT | 708 |
| RSVYWQPYSVQR | 709 |
| TRVWFQPYSVQR | 710 |
| GRIWFQPYSVQR | 711 |
| GRVWFQPYSVQR | 712 |
| ARTWYQPYSVQR | 713 |
| ARVWWQPYSVQM | 714 |
| RLMFYQPYSVQR | 715 |
| ESMWYQPYSVQR | 716 |
| HFGWWQPYSVHM | 717 |
| ARFWWQPYSVQR | 718 |
| RLVYWQ PYAPIY | 719 |
| RLVYWQ PYSYQT | 720 |
| RLVYWQ PYSLPI | 721 |
| RLVYWQ PYSVQA | 722 |
| SRVWYQ PYAKGL | 723 |
| SRVWYQ PYAQGL | 724 |
| SRVWYQ PYAMPL | 725 |
| SRVWYQ PYSVQA | 726 |
| SRVWYQ PYSLGL | 727 |
| SRVWYQ PYAREL | 728 |
| SRVWYQ PYSRQP | 729 |
| SRVWYQ PYFVQP | 730 |
| EYEWYQ PYALPL | 731 |
| IPEYWQ PYALPL | 732 |
| SRIWWQ PYALPL | 733 |
| DPLFWQ PYALPL | 734 |
| SRQWVQ PYALPL | 735 |
| IRSWWQ PYALPL | 736 |
| RGYWQ PYALPL | 737 |
| RLLWVQ PYALPL | 738 |
| EYRWFQ PYALPL | 739 |

| | |
|---|---|
| DAYWVQ PYALPL | 740 |
| WSGYFQ PYALPL | 741 |
| NIEFWQ PYALPL | 742 |
| TRDWVQ PYALPL | 743 |
| DSSWYQ PYALPL | 744 |
| IGNWYQ PYALPL | 745 |
| NLRWDQ PYALPL | 746 |
| LPEFWQ PYALPL | 747 |
| DSYWWQ PYALPL | 748 |
| RSQYYQ PYALPL | 749 |
| ARFWLQ PYALPL | 750 |
| NSYFWQ PYALPL | 751 |
| RFMYWQPYSVQR | 752 |
| AHLFWQPYSVQR | 753 |
| WWQPYALPL | 754 |
| YYQPYALPL | 755 |
| YFQPYALGL | 756 |
| YWYQPYALPL | 757 |
| RWWQPYATPL | 758 |
| GWYQPYALGF | 759 |
| YWYQPYALGL | 760 |
| IWYQPYAMPL | 761 |
| SNMQPYQRLS | 762 |
| TFVYWQPY AVGLPAAETACN | 763 |
| TFVYWQPY SVQMTITGKVTM | 764 |
| TFVYWQPY SSHDXVPXGFPL | 765 |
| TFVYWQPY YGNPQWAIHVRH | 766 |
| TFVYWQPY VLLELPEGAVRA | 767 |
| TFVYWQPY VDYVWPIPIAQV | 768 |
| GWYQPYVDGWR | 769 |
| RWEQPYVKDGWS | 770 |
| EWYQPYALGWAR | 771 |
| GWWQPYARGL | 772 |
| LFEQPYAKALGL | 773 |
| GWEQPYARGLAG | 774 |
| AWVQPYATPLDE | 775 |
| MWYQPYSSQPAE | 776 |
| GWTQPYSQQGEV | 777 |
| DWFQPYSIQSDE | 778 |
| PWIQPYARGFG | 779 |
| RPLYWQPYSVQV | 780 |
| TLIYWQPYSVQI | 781 |
| RFDYWQPYSDQT | 782 |
| WHQFVQPYALPL | 783 |
| EWDS VYWQPYSVQ TLLR | 784 |
| WEQN VYWQPYSVQ SFAD | 785 |
| SDV VYWQPYSVQ SLEM | 786 |
| YYDG VYWQPYSVQ VMPA | 787 |
| SDIWYQ PYALPL | 788 |
| QRIWWQ PYALPL | 789 |

| | |
|---|---|
| SRIWWQ PYALPL | 790 |
| RSLYWQ PYALPL | 791 |
| TIIWEQ PYALPL | 792 |
| WETWYQ PYALPL | 793 |
| SYDWEQ PYALPL | 794 |
| SRIWCQ PYALPL | 795 |
| EIMFWQ PYALPL | 796 |
| DYVWQQ PYALPL | 797 |
| MDLLVQ WYQPYALPL | 798 |
| GSKVIL WYQPYALPL | 799 |
| RQGANI WYQPYALPL | 800 |
| GGGDEP WYQPYALPL | 801 |
| SQLERT WYQPYALPL | 802 |
| ETWVRE WYQPYALPL | 803 |
| KKGSTQ WYQPYALPL | 804 |
| LQARMN WYQPYALPL | 805 |
| EPRSQK WYQPYALPL | 806 |
| VKQKWR WYQPYALPL | 807 |
| LRRHDV WYQPYALPL | 808 |
| RSTASI WYQPYALPL | 809 |
| ESKEDQ WYQPYALPL | 810 |
| EGLTMK WYQPYALPL | 811 |
| EGSREG WYQPYALPL | 812 |
| VIEWWQ PYALPL | 813 |
| VWYWEQ PYALPL | 814 |
| ASEWWQ PYALPL | 815 |
| FYEWWQ PYALPL | 816 |
| EGWWVQ PYALPL | 817 |
| WGEWLQ PYALPL | 818 |
| DYVWEQ PYALPL | 819 |
| AHTWWQ PYALPL | 820 |
| FIEWFQ PYALPL | 821 |
| WLAWEQ PYALPL | 822 |
| VMEWWQ PYALPL | 823 |
| ERMWQ PYALPL | 824 |
| NXXWXX PYALPL | 825 |
| WGNWYQ PYALPL | 826 |
| TLYWEQ PYALPL | 827 |
| VWRWEQ PYALPL | 828 |
| LLWTQ PYALPL | 829 |
| SRIWXX PYALPL | 830 |
| SDIWYQ PYALPL | 831 |
| WGYYXX PYALPL | 832 |
| TSGWYQ PYALPL | 833 |
| VHPYXX PYALPL | 834 |
| EHSYFQ PYALPL | 835 |
| XXIWYQ PYALPL | 836 |
| AQLHSQ PYALPL | 837 |
| WANWFQ PYALPL | 838 |
| SRLYSQ PYALPL | 839 |

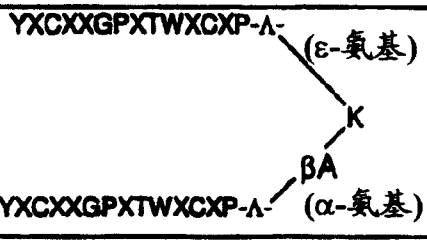
| | |
|---|---|
| GVTFSQ PYALPL | 840 |
| SIVWSQ PYALPL | 841 |
| SRDLVQ PYALPL | 842 |
| HWGH VYWQPYSVQ DDLG | 843 |
| SWHS VYWQPYSVQ SVPE | 844 |
| WRDS VYWQPYSVQ PESA | 845 |
| TWDA VYWQPYSVQ KWLD | 846 |
| TPPW VYWQPYSVQ SLDP | 847 |
| YWSS VYWQPYSVQ SVHS | 848 |
| YWY QPY ALGL | 849 |
| YWY QPY ALPL | 850 |
| EWI QPY ATGL | 851 |
| NWE QPY AKPL | 852 |
| AFY QPY ALPL | 853 |
| FLY QPY ALPL | 854 |
| VCK QPY LEWC | 855 |
| ETPFTWEESNAYYWQPYALPL | 856 |
| QGWLTWQDSVDMYWQPYALPL | 857 |
| FSEAGYTWPENTYWQPYALPL | 858 |
| TESPGGLDWAKIYWQPYALPL | 859 |
| DGYDRWRQSGERYWQPYALPL | 860 |
| TANVSSFEWTPGYWQPYALPL | 861 |
| SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL | 862 |
| MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL | 863 |
| SWSEAFEQPRNL YWQPYALPL | 864 |
| QYAEPSALNDWG YWQPYALPL | 865 |
| NGDWATADWSNY YWQPYALPL | 866 |
| THDEHI YWQPYALPL | 867 |
| MLEKTYTTWTPG YWQPYALPL | 868 |
| WSDPLTRDADL YWQPYALPL | 869 |
| SDAFTTQDSQAM YWQPYALPL | 870 |
| GDDAAWRTDSLT YWQPYALPL | 871 |
| AIIRQLYRWSEM YWQPYALPL | 872 |
| ENTYSPNWADSM YWQPYALPL | 873 |
| MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL | 874 |
| SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL | 875 |
| QTPFTWEESNAY YWQPYALPL | 876 |
| ENPFTWQESNAY YWQPYALPL | 877 |
| VTPFTWEDSNVF YWQPYALPL | 878 |
| QIPFTWEQSNAY YWQPYALPL | 879 |
| QAPLTWQESAAY YWQPYALPL | 880 |
| EPTFTWEESKAT YWQPYALPL | 881 |
| TTTLTWEESNAY YWQPYALPL | 882 |
| ESPLTWEESSAL YWQPYALPL | 883 |
| ETPLTWEESNAY YWQPYALPL | 884 |
| EATFTWAESNAY YWQPYALPL | 885 |
| EALFTWKESTAY YWQPYALPL | 886 |
| STP-TWEESNAY YWQPYALPL | 887 |
| ETPFTWEESNAY YWQPYALPL | 888 |
| KAPFTWEESQAY YWQPYALPL | 889 |

| | |
|---|---|
| STSFTWEESNAY YWQPYALPL | 890 |
| DSTFTWEESNAY YWQPYALPL | 891 |
| YIPFTWEESNAY YWQPYALPL | 892 |
| QTAFTWEESNAY YWQPYALPL | 893 |
| ETLFTWEESNAT YWQPYALPL | 894 |
| VSSFTWEESNAY YWQPYALPL | 895 |
| QPYALPL | 896 |
| Py-1-NapPYQJYALPL | 897 |
| TANVSSFEWTPG YWQPYALPL | 898 |
| FEWTPGYWQPYALPL | 899 |
| FEWTPGYWQJYALPL | 900 |
| FEWTPGYYQJYALPL | 901 |
| ETPFTWEESNAYYWQPYALPL | 902 |
| FTWEESNAYYWQJYALPL | 903 |
| ADVL YWQPYA PVTLWV | 904 |
| GDVAE YWQPYA LPLTSL | 905 |
| SWTDYG YWQPYA LPISGL | 906 |
| FEWTPGYWQPYALPL | 911 |
| FEWTPGYWQJYALPL | 912 |
| FEWTPGWYQPYALPL | 913 |
| FEWTPGWYQJYALPL | 914 |
| FEWTPGYYQPYALPL | 915 |
| FEWTPGYYQJYALPL | 916 |
| TANVSSFEWTPGYWQPYALPL | 918 |
| SWTDYGYWQPYALPISGL | 919 |
| ETPFTWEESNAYYWQPYALPL | 920 |
| ENTYSPNWADSMYWQPYALPL | 921 |
| SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL | 922 |
| DGYDRWRQSGERYWQPYALPL | 923 |
| FEWTPGYWQPYALPL | 924 |
| FEWTPGYWQPY | 925 |
| FEWTPGYWQJY | 926 |
| EWTPGYWQPY | 927 |
| FEWTPGWYQJY | 928 |
| AEWTPGYWQJY | 929 |
| FAWTPGYWQJY | 930 |
| FEATPGYWQJY | 931 |
| FEWAPGYWQJY | 932 |
| FEWTAGYWQJY | 933 |
| FEWTPAYWQJY | 934 |
| FEWTPGAWQJY | 935 |
| FEWTPGYAQJY | 936 |
| FEWTPGYWQJA | 937 |
| FEWTGGYWQJY | 938 |
| FEWTPGYWQJY | 939 |
| FEWTJGYWQJY | 940 |
| FEWTPecGYWQJY | 941 |
| FEWTPAlbYWQJY | 942 |
| FEWTPSarWYQJY | 943 |
| FEWTSarGYWQJY | 944 |

| | |
|---|---|
| FEWTPNYWQJY | 945 |
| FEWTPVYWQJY | 946 |
| FEWTVPYWQJY | 947 |
| AcFEWTPGWYQJY | 948 |
| AcFEWTPGYWQJY | 949 |
| INap-EWTPGYYQJY | 950 |
| YEWTPGYYQJY | 951 |
| FEWVPGYYQJY | 952 |
| FEWTPGYYQJY | 953 |
| FEWTPaYYQJY | 954 |
| FEWTPnYYQJY | 955 |
| SHLY-Nap-QPYSVQM | 956 |
| TLVY-Nap-QPYSLQT | 957 |
| RGDY-Nap-QPYSVQS | 958 |
| NMVY-Nap-QPYSIQT | 959 |
| VYWQPYSVQ | 960 |
| VY-Nap-QPYSVQ | 961 |
| TFVYWQJYALPL | 962 |
| FEWTPGYYQJ-Bpa | 963 |
| XaaFEWTPGYYQJ-Bpa | 964 |
| FEWTPGY-Bpa-QJY | 965 |
| AcFEWTPGY-Bpa-QJY | 966 |
| FEWTPG-Bpa-YQJY | 967 |
| AcFEWTPG-Bpa-YQJY | 968 |
| AcFE-Bpa-TPGYYQJY | 969 |
| AcFE-Bpa-TPGYYQJY | 970 |
| Bpa-EWTPGYYQJY | 971 |
| AcBpa-EWTPGYYQJY | 972 |
| VYWQPYSVQ | 973 |
| RLVYWQPYSVQR | 974 |
| RLVY-Nap-QPYSVQR | 975 |
| RLDYWQPYSVQR | 976 |
| RLVWFQPYSVQR | 977 |
| RLVYWQPYSIQR | 978 |
| DNSSWYDSFLL | 980 |
| DNTAWYESFLA | 981 |
| DNTAWYENFLL | 982 |
| PARE DNTAWYDSFLI WC | 983 |
| TSEY DNTTWYEKFLA SQ | 984 |
| SQIP DNTAWYQSFLL HG | 985 |
| SPFI DNTAWYENFLL TY | 986 |
| EQIY DNTAWYDHFLL SY | 987 |
| TPFI DNTAWYENFLL TY | 988 |
| TYTY DNTAWYERFLM SY | 989 |
| TMTQ DNTAWYENFLL SY | 990 |
| TI DNTAWYANLVQ TYPQ | 991 |
| TI DNTAWYERFLA QYPD | 992 |
| HI DNTAWYENFLL TYTP | 993 |
| SQ DNTAWYENFLL SYKA | 994 |
| QI DNTAWYERFLL QYNA | 995 |

| | |
|---|---|
| NQ DNTAWYESFLL QYNT | 996 |
| TI DNTAWYENFLL NHNL | 997 |
| HY DNTAWYERFLQ QGWH | 998 |
| ETPFTWEESNAYYWQPYALPL | 999 |
| YIPFTWEESNAYYWQPYALPL | 1000 |
| DGYDRWRQSGERYWQPYALPL | 1001 |
| pY-Nap-pY-QJYALPL | 1002 |
| TANVSSFEWTPGYWQPYALPL | 1003 |
| FEWTPGYWQJYALPL | 1004 |
| FEWTPGYWQPYALPLSD | 1005 |
| FEWTPGYYQJYALPL | 1006 |
| FEWTPGYWQJY | 1007 |
| AcFEWTPGYWQJY | 1008 |
| AcFEWTPGWYQJY | 1009 |
| AcFEWTPGYYQJY | 1010 |
| AcFEWTPaYWQJY | 1011 |
| AcFEWTPaWYQJY | 1012 |
| AcFEWTPaYYQJY | 1013 |
| FEWTPGYYQJYALPL | 1014 |
| FEWTPGYWQJYALPL | 1015 |
| FEWTPGWYQJYALPL | 1016 |
| TANVSSFEWTPGYWQPYALPL | 1017 |
| AcFEWTPGYWQJY | 1018 |
| AcFEWTPGWYQJY | 1019 |
| AcFEWTPGYYQJY | 1020 |
| AcFEWTPAYWQJY | 1021 |
| AcFEWTPAWYQJY | 1022 |
| AcFEWTPAYYQJY | 1023 |

## 表5－EPO-模拟肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| YXCXXGPXTWXCXP | 83 |
| YXCXXGPXTWXCXP-YXCXXGPXTWXCXP | 84 |
| YXCXXGPXTWXCXP-Λ-YXCXXGPXTWXCXP | 85 |
|  | 86<br>86 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG | 87 |
| GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG | 88 |
| GGVYACRMGPITWVCSPLGG | 89 |
| VGNYMCHFGPITWVCRPGGG | 90 |
| GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG | 91 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-<br>GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG | 92 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG -Λ-<br>GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG | 93 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK | 94 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK-<br>GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK | 95 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK-Λ-<br>GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK | 96 |
|  | 97<br>97 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK(-Λ-biotin) | 98 |
| CX,X,GPX,TWX,C | 421 |
| GGTYSCHGPLTWVCKPQGG | 422 |
| VGNYMAHMGPITWVCRPGG | 423 |
| GGPHHVYACRMGPLTWIC | 424 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQ | 425 |
| GGLYACHMGPMTWVCQPLRG | 426 |
| TIAQYICYMGPETWECRPSPKA | 427 |
| YSCHFGPLTWVCK | 428 |
| YCHFGPLTWVC | 429 |
| X,X,X,GPX,TWX,X, | 124 |
| YX,X,X,X,GPX,TWX,X, | 461 |

| | |
|---|---|
| $X_1YX_2X_3X_4X_5GPX_6TWX_7X_8X_9X_{10}X_{11}$ | 419 |
| $X_1YX_2CX_3X_4GPX_5TWX_6CX_7X_8X_9X_{10}$ | 420 |
| GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG | 1024 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG | 1025 |
| GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG | 1026 |
| VGNYMCHFGPITWVCRPGGG | 1029 |
| GGVYACRMGPITWVCSPLGG | 1030 |
| VGNYMAHMGPITWVCRPGG | 1035 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQ | 1036 |
| GGLYACHMGPMTWVCQPLRG | 1037 |
| TIAQYICYMGPETWECRPSPKA | 1038 |
| YSCHFGPLTWVCK | 1039 |
| YCHFGPLTWVC | 1040 |
| SCHFGPLTWVCK | 1041 |
| $(AX_1)_nX_2X_3X_4GPX_5TWX_6X_7$ | 1042 |

## 表6－TPO-模拟肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| IEGPTLRQWLAARA | 13 |
| IEGPTLRQWLAAKA | 24 |
| IEGPTLREWLAARA | 25 |
| IEGPTLRQWLAARA-Λ-IEGPTLRQWLAARA | 26 |
| IEGPTLRQWLAAKA-Λ-IEGPTLRQWLAAKA | 27 |
| IEGPTLRQCLAARA-Λ-IEGPTLRQCLAARA | 28 |
| IEGPTLRQWLAARA-Λ-K(BrAc)-Λ-IEGPTLRQWLAARA | 29 |
| IEGPTLRQWLAARA-Λ-K(PEG)-Λ-IEGPTLRQWLAARA | 30 |
| IEGPTLRQCLAARA-Λ-IEGPTLRQWLAARA<br>IEGPTLRQCLAARA-Λ-IEGPTLRQWLAARA | 31<br>31 |
| IEGPTLRQWLAARA-Λ-IEGPTLRQCLAARA<br>IEGPTLRQWLAARA-Λ-IEGPTLRQCLAARA | 32<br>32 |
| VRDQIXXXL | 33 |
| TLREWL | 34 |
| GRVRDQVAGW | 35 |
| GRVKDQIAQL | 36 |
| GVRDQVSWAL | 37 |
| ESVREQVMKY | 38 |
| SVRSQISASL | 39 |
| GVRETVYRHM | 40 |
| GVREVIVMHML | 41 |
| GRVRDQIWAAL | 42 |
| AGVRDQILIWL | 43 |
| GRVRDQIMLSL | 44 |
| GRVRDQI(X)$_n$L | 45 |
| CTLRQWLQGC | 46 |
| CTLQEFLEGC | 47 |
| CTRTEWLHGC | 48 |
| CTLREWLHGGFC | 49 |
| CTLREWVFAGLC | 50 |
| CTLRQWLILLGMC | 51 |
| CTLAEFLASGVEQC | 52 |
| CSLQEFLSHGGYVC | 53 |
| CTLREFLDPTTAVC | 54 |
| CTLKEWLVSHEVWC | 55 |
| CTLREWL(X)$_n$C | 56-60 |
| REGPTLRQWM | 61 |
| EGPTLRQWLA | 62 |
| ERGPFWAKAC | 63 |
| REGPRCVMWM | 64 |
| CGTEGPTLSTWLDC | 65 |

| | |
|---|---|
| CEQDGPTLLEWLKC | 66 |
| CELVGPSLMSWLTC | 67 |
| CLTGPFVTQWLYEC | 68 |
| CRAGPTLLEWLTLC | 69 |
| CADGPTLREWISFC | 70 |
| C(X)$_{1,2}$EGPTLREWL(X)$_{1,2}$C | 71-74 |
| GGCTLREWLHGGFCGG | 75 |
| GGCADGPTLREWISFCGG | 76 |
| GNADGPTLRQWLEGRRPKN | 77 |
| LAIEGPTLRQWLHGNGRDT | 78 |
| HGRVGPTLREWKTQVATKK | 79 |
| TIKGPTLRQWLKSREHTS | 80 |
| ISDGPTLKEWLSVTRGAS | 81 |
| SIEGPTLREWLTSRTPHS | 82 |

**表7－G-CSF-模拟肽序列**

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| EEDCK | 99 |
| EEDCK<br>\|<br>EEDCK | 99<br><br>99 |
| EEDαK | 100 |
| EEDαK<br>\|<br>EEDαK | 100<br><br>100 |
| pGluEDαK | 101 |
| pGluEDαK<br>\|<br>pGluEDαK | 101<br><br>101 |
| PicSDαK | 102 |
| PicSDαK<br>\|<br>PicSDαK | 102<br><br>102 |
| EEDCK-Λ-EEDCK | 103 |
| EEDXK-Λ-EEDXK | 104 |

表8 - TNF-拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| YCFTASENHCY | 106 |
| YCFTNSENHCY | 107 |
| YCFTRSENHCY | 108 |
| FCASENHCY | 109 |
| YCASENHCY | 110 |
| FCNSENHCY | 111 |
| FCNSENRCY | 112 |
| FCNSVENRCY | 113 |
| YCSQSVSNDCF | 114 |
| FCVSNDRCY | 115 |
| YCRKELGQVCY | 116 |
| YCKEPGQCY | 117 |
| YCRKEMGCY | 118 |
| FCRKEMGCY | 119 |
| YCWSQNLCY | 120 |
| YCELSQYLCY | 121 |
| YCWSQNYCY | 122 |
| YCWSQYLCY | 123 |
| DFLPHYKNTSLGHRP | 1085 |
| $AA_1$-$AB_1$<br>\<br>AC<br>/<br>$AA_2$-$AB_2$ | NR |

## 表9－整联蛋白结合肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| RX,ETX,WX, | 441 |
| RX,ETX,WX, | 442 |
| RGDGX | 443 |
| CRGDGXC | 444 |
| CX,X,RLDX,X,C | 445 |
| CARRLDAPC | 446 |
| CPSRLDSPC | 447 |
| X,X,X,RGDX,X,X, | 448 |
| CX,CRGDCX,C | 449 |
| CDCRGDCFC | 450 |
| CDCRGDCLC | 451 |
| CLCRGDCIC | 452 |
| X,X,DDX,X,X,X, | 453 |
| X,X,X,DDX,X,X,X,X, | 454 |
| CWDDGWLC | 455 |
| CWDDLWWLC | 456 |
| CWDDGLMC | 457 |
| CWDDGWMC | 458 |
| CSWDDGWLC | 459 |
| CPDDLWWLC | 460 |
| NGR | NR |
| GSL | NR |
| RGD | NR |
| CGRECPRLCQSSC | 1071 |
| CNGRCVSGCAGRC | 1072 |
| CLSGSLSC | 1073 |
| RGD | NR |
| NGR | NR |
| GSL | NR |
| NGRAHA | 1074 |
| CNGRC | 1075 |
| CDCRGDCFC | 1076 |
| CGSLVRC | 1077 |
| DLXXL | 1043 |
| RTDLDSLRTYTL | 1044 |
| RTDLDSLRTY | 1053 |
| RTDLDSLRT | 1054 |
| RTDLDSLR | 1078 |
| GDLDLLKLRLTL | 1079 |
| GDLHSLRQLLSR | 1080 |
| RDDLHMLRLQLW | 1081 |
| SSDLHALKKRYG | 1082 |
| RGDLKQLSELTW | 1083 |
| RGDLAALSAPPV | 1084 |

## 表10－选择蛋白拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| DITWDQLWDLMK | 147 |
| DITWDELWKIMN | 148 |
| DYTWFELWDMMQ | 149 |
| QITWAQLWNMMK | 150 |
| DMTWHDLWTLMS | 151 |
| DYSWHDLWEMMS | 152 |
| EITWDQLWEVMN | 153 |
| HVSWEQLWDIMN | 154 |
| HITWDQLWRIMT | 155 |
| RNMSWLELWEHMK | 156 |
| AEWTWDQLWHVMNPAESQ | 157 |
| HRAEWLALWEQMSP | 158 |
| KKEDWLALWRIMSV | 159 |
| ITWDQLWDLMK | 160 |
| DITWDQLWDLMK | 161 |
| DITWDQLWDLMK | 162 |
| DITWDQLWDLMK | 163 |
| CQNRYTDLVAIQNKNE | 462 |
| AENWADNEPNNKRNNED | 463 |
| RKNNKTWTWVGTKKALTNE | 464 |
| KKALTNEAENWAD | 465 |
| CQXRYTDLVAIQNKXE | 466 |
| RKXNXXWTWVGTXKXLTEE | 467 |
| AENWADGEPNNKXNXED | 468 |
| CXXXYTXLVAIQNKXE | 469 |
| RKXXXXWXWVGTXKXLTXE | 470 |
| AXNWXXXEPNNDXXED | 471 |
| XKXKTXEAXNWXX | 472 |

## 表11－抗病原物质肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGGQQ | 503 |
| GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGGQE | 504 |
| GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV | 505 |
| GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV | 506 |
| KGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV | 507 |
| KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV | 508 |
| KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV | 509 |
| GFFALIPKIIS | 510 |
| GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ | 511 |
| GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ | 512 |
| GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ | 513 |
| GIGAVLKVLTTGLPALISWIKR | 514 |
| AVLKVLTTGLPALISWIKR | 515 |
| KLLLLLKLLLLK | 516 |
| KLLLKLLLKLLK | 517 |
| KLLLKLKLKLLK | 518 |
| KKLLKLKLKLKK | 519 |
| KLLLKLLLKLLK | 520 |
| KLLLKLKLKLLK | 521 |
| KLLLLK | 522 |
| KLLLKLLK | 523 |
| KLLLKLKLKLLK | 524 |
| KLLLKLKLKLLK | 525 |
| KLLLKLKLKLLK | 526 |
| KAAAKAAAKAAK | 527 |
| KVVVKVVVKVVK | 528 |
| KVVVKVKVKVVK | 529 |
| KVVVKVKVKVK | 530 |
| KVVVKVKVKVVK | 531 |
| KLILKL | 532 |
| KVLHLL | 533 |
| LKLRLL | 534 |
| KPLHLL | 535 |
| KLILKLVR | 536 |
| KVFHLLHL | 537 |
| HKFRILKL | 538 |
| KPFHILHL | 539 |
| KIIIKIKIKIIK | 540 |
| KIIIKIKIKIIK | 541 |
| KIIIKIKIKIIK | 542 |
| KIPIKIKIKIPK | 543 |
| KIPIKIKIKIVK | 544 |
| RIIIRIRIRIIR | 545 |
| RIIIRIRIRIIR | 546 |
| RHIRIRIRIIR | 547 |
| RIVIRIRIRLIR | 548 |

| | |
|---|---|
| RIIVRIRLRIIR | 549 |
| RIGIRLRVRIIR | 550 |
| KIVIRIRIRLIR | 551 |
| RIAVKWRLRFIK | 552 |
| KIGWKLRVRIIR | 553 |
| KKIGWLIIRVRR | 554 |
| RIVIRIRIRLIRIR | 555 |
| RIIVRIRLRIIRVR | 556 |
| RIGIRLRVRIIRRV | 557 |
| KIVIRIRARLIRIRIR | 558 |
| RIIVKIRLRIIKKIRL | 559 |
| KIGIKARVRIIRVKII | 560 |
| RIIVHIRLRIIHHIRL | 561 |
| HIGIKAHVRIIRVHII | 562 |
| RIYVKIHLRYIKKIRL | 563 |
| KIGHKARVHIIRYKII | 564 |
| RIYVKPHPRYIKKIRL | 565 |
| KPGHKARPHIIRYKII | 566 |
| KIVIRIRIRLIRIRIRKIV | 567 |
| RIIVKIRLRIIKKIRLIKK | 568 |
| KIGWKLRVRIIRVKIGRLR | 569 |
| KIVIRIRIRLIRIRIRKIVKVKRIR | 570 |
| RFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIK | 571 |
| KAGWKLRVRIIRVKIGRLRKIGWKKRVRIK | 572 |
| RIYVKPHPRYIKKIRL | 573 |
| KPGHKARPHIIRYKII | 574 |
| KIVIRIRIRLIRIRIRKIV | 575 |
| RIIVKIRLRIIKKIRLIKK | 576 |
| RIYVSKISIYIKKIRL | 577 |
| KIVIFTRIRLTSIRIRSIV | 578 |
| KPIHKARPTIIRYKMI | 579 |
| cyclicCKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC | 580 |
| CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC | 581 |
| CKKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC | 582 |
| CyclicCRIVIRIRIRLIRIRC | 583 |
| CyclicCKPGHKARPHIIRYKIIC | 584 |
| CyclicCRFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIKC | 585 |
| KLLLKLLL KLLKC | 586 |
| KLLLKLLLKLLK | 587 |
| KLLLKLKLKLLKC | 588 |
| KLLLKLLLKLLK | 589 |

## 表12－VIP-模拟肽序列

| 序列/结 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN | 590 |
| Nle HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN | 591 |
| $X_1X_2'X_3''X_4$ | 592 |
| $X_1$ S $X_2$ LN | 593 |
| NH CH CO KKYX5 NH CH CO X6<br>\| \|<br>(CH2)m Z (CH2)n | 594 |
| KKYL | 595 |
| NSILN | 596 |
| KKYL | 597 |
| KKYA | 598 |
| AVKKYL | 599 |
| NSILN | 600 |
| KKYV | 601 |
| SILauN | 602 |
| KKYLNle | 603 |
| NSYLN | 604 |
| NSIYN | 605 |
| KKYLPPNSILN | 606 |
| LauKKYL | 607 |
| CapKKYL | 608 |
| KYL | NR |
| KKYNle | 609 |
| VKKYL | 610 |
| LNSILN | 611 |
| YLNSILN | 612 |
| KKYLN | 613 |
| KKYLNS | 614 |
| KKYLNSI | 615 |
| KKYLNSIL | 616 |
| KKYL | 617 |
| KKYDA | 618 |
| AVKKYL | 619 |
| NSILN | 620 |
| KKYV | 621 |
| SILauN | 622 |
| NSYLN | 623 |
| NSIYN | 624 |
| KKYLNle | 625 |
| KKYLPPNSILN | 626 |
| KKYL | 627 |
| KKYDA | 628 |
| AVKKYL | 629 |
| NSILN | 630 |
| KKYV | 631 |
| SILauN | 632 |

| | |
|---|---|
| LauKKYL | 633 |
| CapKKYL | 634 |
| KYL | NR |
| KYL | NR |
| KKYNle | 635 |
| VKKYL | 636 |
| LNSILN | 637 |
| YLNSILN | 638 |
| KKYLNle | 639 |
| KKYLN | 640 |
| KKYLNS | 641 |
| KKYLNSI | 642 |
| KKYLNSIL | 643 |
| KKKYLD | 644 |
| cyclicCKKYLC | 645 |
| CKKYLK<br>\| \|<br>S-CH$_2$-CO | 646 |
| KKYA | 647 |
| WWTDTGLW | 648 |
| WWTDDGLW | 649 |
| WWDTRGLWVWTI | 650 |
| FWGNDGIWLESG | 651 |
| DWDQFGLWRGAA | 652 |
| RWDDNGLWVVVL | 653 |
| SGMWSHYGIWMG | 654 |
| GGRWDQAGLWVA | 655 |
| KLWSEQGIWMGE | 656 |
| CWSMHGLWLC | 657 |
| GCWDNTGIWVPC | 658 |
| DWDTRGLWVY | 659 |
| SLWDENGAWI | 660 |
| KWDDRGLWMH | 661 |
| QAWNERGLWT | 662 |
| QWDTRGLWVA | 663 |
| WNVHGIWQE | 664 |
| SWDTRGLWVE | 665 |
| DWDTRGLWVA | 666 |
| SWGRDGLWIE | 667 |
| EWTDNGLWAL | 668 |
| SWDEKGLWSA | 669 |
| SWDSSGLWMD | 670 |

表13－Mdm/hdm拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| TFSDLW | 130 |
| QETFSDLWKLLP | 131 |
| QPTFSDLWKLLP | 132 |
| QETFSDYWKLLP | 133 |
| QPTFSDYWKLLP | 134 |
| MPRFMDYWEGLN | 135 |
| VQNFIDYWTQQF | 136 |
| TGPAFTHYWATF | 137 |
| IDRAPTFRDHWFALV | 138 |
| PRPALVFADYWETLY | 139 |
| PAFSRFWSDLSAGAH | 140 |
| PAFSRFWSKLSAGAH | 141 |
| PXFXDYWXXL | 142 |
| QETFSDLWKLLP | 143 |
| QPTFSDLWKLLP | 144 |
| QETFSDYWKLLP | 145 |
| QPTFSDYWKLLP | 146 |

表14－钙调蛋白拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| SCVKWGKKEFCGS | 164 |
| SCWKYWGKECGS | 165 |
| SCYEWGKLRWCGS | 166 |
| SCLRWGKWSNCGS | 167 |
| SCWRWGKYQICGS | 168 |
| SCVSWGALKLCGS | 169 |
| SCIRWGQNTFCGS | 170 |
| SCWQWGNLKICGS | 171 |
| SCVRWGQLSICGS | 172 |
| LKKFNARRKLKGAILTTMLAK | 173 |
| RRWKKNFIAVSAANRFKK | 174 |
| RKWQKTGHAVRAIGRLSS | 175 |
| INLKALAALAKKIL | 176 |
| KIWSILAPLGTTLVKLVA | 177 |
| LKKLLKLLKKLLKL | 178 |
| LKWKKLLKLLKKLLKKLL | 179 |
| AEWPSLTEIKTLSHFSV | 180 |
| AEWPSPTRVISTTYFGS | 181 |
| AELAHWPPVKTVLRSFT | 182 |
| AEGSWLQLLNLMKQMNN | 183 |
| AEWPSLTEIK | 184 |

表15－肥大细胞拮抗肽/肥大细胞蛋白酶抑制肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| SGSGVLKRPLPILPVTR | 272 |
| RWLSSRPLPPLPLPPRT | 273 |
| GSGSYDTLALPSLPLHPMSS | 274 |
| GSGSYDTRALPSLPLHPMSS | 275 |
| GSGSSGVTMYPKLPPHWSMA | 276 |
| GSGSSGVRMYPKLPPHWSMA | 277 |
| GSGSSSMRMVPTIPGSAKHG | 278 |
| RNR | NR |
| QT | NR |
| RQK | NR |
| NRQ | NR |
| RQK | NR |
| RNRQKT | 436 |
| RNRQ | 437 |
| RNRQK | 438 |
| NRQKT | 439 |
| RQKT | 440 |

## 表16－SH3拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| RPLPPLP | 282 |
| RELPPLP | 283 |
| SPLPPLP | 284 |
| GPLPPLP | 285 |
| RPLPIPP | 286 |
| RPLPIPP | 287 |
| RRLPPTP | 288 |
| RQLPPTP | 289 |
| RPLPSRP | 290 |
| RPLPTRP | 291 |
| SRLPPLP | 292 |
| RALPSPP | 293 |
| RRLPRTP | 294 |
| RPVPPIT | 295 |
| ILAPPVP | 296 |
| RPLPMLP | 297 |
| RPLPILP | 298 |
| RPLPSLP | 299 |
| RPLPSLP | 300 |
| RPLPMIP | 301 |
| RPLPLIP | 302 |
| RPLPPTP | 303 |
| RSLPPLP | 304 |
| RPQPPPP | 305 |
| RQLPIPP | 306 |
| XXXRPLPPLPXP | 307 |
| XXXRPLPPIPXX | 308 |
| XXXRPLPPLPXX | 309 |
| RXXRPLPPLPXP | 310 |
| RXXRPLPPLPPP | 311 |
| PPPVPPPPPIPXX | 312 |
| PPPVPPPPPVPXX | 313 |
| LXXRPLPXΨP | 314 |
| ΨXXRPLPXLP | 315 |
| PPXΘXPPPΨP | 316 |
| +PPΨPXXPXWL | 317 |
| RPXΨPΨR+SXP | 318 |
| PPVPPRPXXTL | 319 |
| ΨPΨLPΨK | 320 |
| +ΘDXPLPXLP | 321 |

## 表17－促生长素抑制素或crotistatin模拟肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| X¹-X²-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-X³-Ser-X⁴ | 473 |
| Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys | 474 |
| Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys | 475 |
| Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys | 476 |
| Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 477 |
| Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 478 |
| Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 479 |
| Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 480 |
| Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys | 481 |
| Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys | 482 |
| Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 483 |
| Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 484 |
| Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys | 485 |
| Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys | 486 |
| Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys | 487 |
| Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys | 488 |
| Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys | 489 |
| Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys | 490 |
| Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys | 491 |
| Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys | 492 |
| Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys | 493 |
| Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys | 494 |
| Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys | 495 |
| Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys | 496 |
| Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys | 497 |

## 表18－UKR拮抗肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| AEPMPHSLNFSQYLWYT | 196 |
| AEHTYSSLWDTYSPLAF | 197 |
| AELDLWMRHYPLSFSNR | 198 |
| AESSLWTRYAWPSMPSY | 199 |
| AEWHPGLSFGSYLWSKT | 200 |
| AEPALLNWSFFFNPGLH | 201 |
| AEWSFYNLHLPEPQTIF | 202 |
| AEPLDLWSLYSLPPLAM | 203 |
| AEPTLWQLYQFPLRLSG | 204 |
| AEISFSELMWLRSTPAF | 205 |
| AELSEADLWTTWFGMGS | 206 |
| AESSLWRIFSPSALMMS | 207 |
| AESLPTLTSILWGKESV | 208 |
| AETLFMDLWHDKHILLT | 209 |
| AEILNFPLWHEPLWSTE | 210 |
| AESQTGTLNTLFWNTLR | 211 |
| AEPVYQYELDSYLRSYY | 430 |
| AELDLSTFYDIQYLLRT | 431 |
| AEFFKLGPNGYVYLHSA | 432 |
| FKLXXXGYVYL | 433 |
| AESTYHHLSLGYMYTLN | 434 |
| YHXLXXGYMYT | 435 |

表19－巨噬细胞和/或T细胞抑制肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: |
|---|---|
| Xaa-Yaa-Arg | NR |
| Arg-Yaa-Xaa | NR |
| Xaa-Arg-Yaa | NR |
| Yaa-Arg-Xaa | NR |
| Ala-Arg | NR |
| Arg-Arg | NR |
| Asn-Arg | NR |
| Asp-Arg | NR |
| Cys-Arg | NR |
| Gln-Arg | NR |
| Glu-Arg | NR |
| Gly-Arg | NR |
| His-arg | NR |
| Ile-Arg | NR |
| Leu-Arg | NR |
| Lys-Arg | NR |
| Met-Arg | NR |
| Phe-Arg | NR |
| Ser-Arg | NR |
| Thr-Arg | NR |
| Trp-Arg | NR |
| Tyr-Arg | NR |
| Val-Arg | NR |
| Ala-Glu-Arg | NR |
| Arg-Glu-Arg | NR |
| Asn-Glu-Arg | NR |
| Asp-Glu-Arg | NR |
| Cys-Glu-Arg | NR |
| Gln-Glu-Arg | NR |
| Glu-Glu-Arg | NR |
| Gly-Glu-Arg | NR |
| His-Glu-Arg | NR |
| Ile-Glu-Arg | NR |
| Leu-Glu-Arg | NR |
| Lys-Glu-Arg | NR |
| Met-Glu-Arg | NR |
| Phe-Glu-Arg | NR |
| Pro-Glu-Arg | NR |
| Ser-Glu-Arg | NR |
| Thr-Glu-Arg | NR |
| Trp-Glu-Arg | NR |
| Tyr-Glu-Arg | NR |
| Val-Glu-Arg | NR |

| | |
|---|---|
| Arg-Ala | NR |
| Arg-Asp | NR |
| Arg-Cys | NR |
| Arg-Gln | NR |
| Arg-Glu | NR |
| Arg-Gly | NR |
| Arg-His | NR |
| Arg-Ile | NR |
| Arg-Leu | NR |
| Arg-Lys | NR |
| Arg-Met | NR |
| Arg-Phe | NR |
| Arg-Pro | NR |
| Arg-Ser | NR |
| Arg-Thr | NR |
| Arg-Trp | NR |
| Arg-Tyr | NR |
| Arg-Val | NR |
| Arg-Glu-Ala | NR |
| Arg-Glu-Asn | NR |
| Arg-Glu-Asp | NR |
| Arg-Glu-Cys | NR |
| Arg-Glu-Gln | NR |
| Arg-Glu-Glu | NR |
| Arg-Glu-Gly | NR |
| Arg-Glu-His | NR |
| Arg-Glu-Ile | NR |
| Arg-Glu-Leu | NR |
| Arg-Glu-Lys | NR |
| Arg-Glu-Met | NR |
| Arg-Glu-Phe | NR |
| Arg-Glu-Pro | NR |
| Arg-Glu-Ser | NR |
| Arg-Glu-Thr | NR |
| Arg-Glu-Trp | NR |
| Arg-Glu-Tyr | NR |
| Arg-Glu-Val | NR |
| Ala-Arg-Glu | NR |
| Arg-Arg-Glu | NR |
| Asn-Arg-Glu | NR |
| Asp-Arg-Glu | NR |
| Cys-Arg-Glu | NR |
| Gln-Arg-Glu | NR |
| Glu-Arg-Glu | NR |
| Gly-Arg-Glu | NR |
| His-Arg-Glu | NR |
| Ile-Arg-Glu | NR |
| Leu-Arg-Glu | NR |
| Lys-Arg-Glu | NR |
| Met-Arg-Glu | NR |

| | |
|---|---|
| Phe-Arg-Glu | NR |
| Pro-Arg-Glu | NR |
| Ser-Arg-Glu | NR |
| Thr-Arg-Glu | NR |
| Trp-Arg-Glu | NR |
| Tyr-Arg-Glu | NR |
| Val-Arg-Glu | NR |
| Glu-Arg-Ala, | NR |
| Glu-Arg-Arg | NR |
| Glu-Arg-Asn | NR |
| Glu-Arg-Asp | NR |
| Glu-Arg-Cys | NR |
| Glu-Arg-Gln | NR |
| Glu-Arg-Gly | NR |
| Glu-Arg-His | NR |
| Glu-Arg-Ile | NR |
| Glu-Arg-Leu | NR |
| Glu-Arg-Lys | NR |
| Glu-Arg-Met | NR |
| Glu-Arg-Phe | NR |
| Glu-Arg-Pro | NR |
| Glu-Arg-Ser | NR |
| Glu-Arg-Thr | NR |
| Glu-Arg-Trp | NR |
| Glu-Arg-Tyr | NR |
| Glu-Arg-Val | NR |

## 表20-另外的典型药理学活性肽序列

| 序列/结构 | SEQ ID NO: | 活性 |
|---|---|---|
| VEPNCDIHVMWEWECFERL | 1027 | VEGF-拮抗剂 |
| GERWCFDGPLTWVCGEES | 398 | VEGF-拮抗剂 |
| RGWVEICVADDNGMCVTEAQ | 1085 | VEGF-拮抗剂 |
| GWDECDVARMWEWECFAGV | 1086 | VEGF-拮抗剂 |
| GERWCFDGPRAWVCGWEI | 501 | VEGF-拮抗剂 |
| EELWCFDGPRAWVCGYVK | 502 | VEGF-拮抗剂 |
| RGWVEICAADDYGRCLTEAQ | 1031 | VEGF-拮抗剂 |
| RGWVEICESDVWGRCL | 1087 | VEGF-拮抗剂 |
| RGWVEICESDVWGRCL | 1088 | VEGF-拮抗剂 |
| GGNECDIARMWEWECFERL | 1089 | VEGF-拮抗剂 |
| RGWVEICAADDYGRCL | 1090 | VEGF-拮抗剂 |
| CTTHWGFTLC | 1028 | MMP抑制剂 |
| CLRSGXGC | 1091 | MMP抑制剂 |
| CXXHWGFXXC | 1092 | MMP抑制剂 |
| CXPXC | 1093 | MMP抑制剂 |
| CRRHWGFEFC | 1094 | MMP抑制剂 |
| STTHWGFTLS | 1095 | MMP抑制剂 |
| CSLHWGFWWC | 1096 | CTLA4-模拟物 |
| GFVCSGIFAVGVGRC | 125 | CTLA4-模拟物 |
| APGVRLGCAVLGRYC | 126 | CTLA4-模拟物 |
| LLGRMK | 105 | 抗病毒(HBV) |
| ICVVQDWGHHRCTAGHMANLTSHASAI | 127 | C3b拮抗剂 |
| ICVVQDWGHHRCT | 128 | C3b拮抗剂 |
| CVVQDWGHHAC | 129 | C3b拮抗剂 |
| STTGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR | 185 | 粘着斑蛋白-结合 |
| STTGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR | 186 | 粘着斑蛋白-结合 |
| SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVFPSRRSR | 187 | 粘着斑蛋白-结合 |
| SSQNWDMEAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR | 188 | 粘着斑蛋白-结合 |
| SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR | 189 | 粘着斑蛋白-结合 |
| SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPPSLQNSR | 190 | 粘着斑蛋白-结合 |
| DVYTKKELIECARRVSEK | 191 | 粘着斑蛋白-结合 |
| EKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVS | 192 | C4BP-结合 |
| SGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN | 193 | C4BP-结合 |
| LVTVEKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN | 194 | C4BP-结合 |
| SGIAQFHIDYNNVS | 195 | C4BP-结合 |

| | | |
|---|---|---|
| LLGRMK | 279 | 抗HBV |
| ALLGRMKG | 280 | 抗HBV |
| LDPAFR | 281 | 抗HBV |
| CXXRGDC | 322 | 抑制血小板聚集 |
| RPLPPLP | 323 | Src拮抗剂 |
| PPVPPR | 324 | Src拮抗剂 |
| XFXDXWXXLXX | 325 | 抗癌<br>(特别是用于肉瘤) |
| KACRRLFGPVDSEQLSRDCD | 326 | p16-模拟物 |
| RERWNFDFVTETPLEGDFAW | 327 | p16-模拟物 |
| KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS | 328 | p16-模拟物 |
| TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP | 329 | p16-模拟物 |
| RRLIF | 330 | p16-模拟物 |
| KRRQTSATDFYHSKRRLIFSRQIKIWFQNRRMKWKK | 331 | p16-模拟物 |
| KRRLIFSKRQIKIWFQNRRMKWKK | 332 | p16-模拟物 |
| Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln | 498 | CAP37模拟物/LPS结合 |
| Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys | 499 | CAP37模拟物/LPS结合 |
| Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly Arg Ser Leu Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val | 500 | CAP37模拟物/LPS结合 |
| WHWRHRIPLQLAAGR | 1097 | 糖(GD1α)模拟物 |
| LKTPRV | 1098 | β2GP1 Ab结合 |
| NTLKTPRV | 1099 | β2GP1 Ab结合 |
| NTLKTPRVGGC | 1100 | β2GP1 Ab结合 |
| KDKATF | 1101 | β2GP1 Ab结合 |
| KDKATFGCHD | 1102 | β2GP1 Ab结合 |
| KDKATFGCHDGC | 1103 | β2GP1 Ab结合 |
| TLRVYK | 1104 | β2GP1 Ab结合 |
| ATLRVYKGG | 1105 | β2GP1 Ab结合 |
| CATLRVYKGG | 1106 | β2GP1 Ab结合 |
| INLKALAALAKKIL | 1107 | 膜转运 |
| GWT | NR | 膜转运 |
| GWTLNSAGYLLG | 1108 | 膜转运 |
| GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL | 1109 | 膜转运 |

本发明也尤其可用具有活性的肽治疗:

- 癌症，其中所述肽为VEGF模拟物或VEGF受体拮抗剂、HER2激

动剂或拮抗剂、CD20拮抗剂等;

- 哮喘，其中所述目的蛋白为CKR3拮抗剂、IL-5受体拮抗剂等;
- 血栓形成，其中所述目的蛋白是GPIIb拮抗剂、GPIIIa拮抗剂等;
- 自身免疫病和其它涉及免疫调节的病症，其中所述目的蛋白是IL-2受体拮抗剂、CD40激动剂或拮抗剂、CD40L激动剂或拮抗剂、胸腺生成素模拟物等。

载体.本发明需要存在连接于N末端或C末端或所述氨基酸残基之一的侧链的至少一种载体($F^1$、$F^2$)。也可以使用多种载体；例如Fc位于每个末端，或Fc位于一种末端，而一个PEG基团位于另一末端或一个侧链。

Fc区是优选的载体。Fc区可以与所述肽的N末端或C末端融合，或在N末端和C末端均融合。对于TPO-模拟肽，具有融合于所述分子肽部分N末端的Fc区的分子的生物活性高于其它这样的融合体，因此优选融合于N末端。

如上所述，Fc变体是本发明范围内合适的载体。可以对天然Fc进行广泛的修饰，以形成按照本发明的Fc变体，前提是保持与补救受体的结合；参见例如WO 97/34631和WO 96/32478。在这种Fc变体中，人们可以去除天然Fc的提供本发明融合分子不需要的结构特征或功能活性的一个或多个位点。通过例如置换或缺失残基、将残基插入该位点，或截去含所述位点的部分，人们可以去除这些位点。所插入或置换的残基也可以是改变的氨基酸，例如肽模拟物或D-氨基酸。可以由于多种原因希望有Fc变体，以下描述其中几个原因。典型的Fc变体包括这样的分子和序列，其中:

1. 去除参与二硫键形成的位点。这种去除可以避免与用来产生本发明分子的宿主细胞中存在的其它含半胱氨酸蛋白的反应。为此，可以截去N末端含半胱氨酸的区段，或可以缺失半胱氨酸残基，或用其它氨基酸(例如丙氨酰、丝氨酰)置换半胱氨酸残基。特别是，人们可以截去SEQ ID NO: 2的N末端20个氨基酸的区段，或缺失或置换SEQ

ID NO: 2的位置7和10的半胱氨酸残基。甚至当去除半胱氨酸残基时，单链Fc区仍可能形成非共价保持在一起的二聚Fc区。

2. 对天然Fc进行修饰，以使其与选定的宿主细胞更加相容。例如，人们可以去除典型天然Fc N末端附近的PA序列，该序列可能由大肠杆菌中的消化酶例如脯氨酸亚氨基肽酶识别。人们也可以加入一个N末端甲硫氨酸残基，尤其是当该分子在细菌细胞例如大肠杆菌中重组表达时。SEQ ID NO: 2 (图4)的Fc区是一个这种Fc变体。

3. 去除天然Fc N末端的一部分，以在选定的宿主细胞中表达时防止N末端异质性。为此，人们可以缺失N末端的前20个氨基酸残基中的任何一个，特别是位置1、2、3、4和5的氨基酸残基。

4. 去除一个或多个糖基化位点。通常被糖基化的残基(例如天冬酰胺)可以赋予溶细胞反应。可以缺失这种残基，或用非糖基化残基(例如丙氨酸)置换这种残基。

5. 去除参与与补体互作的位点，例如C1q结合位点。例如，人们可以缺失或置换人IgG1的EKK序列。对于本发明的分子而言，补体募集可能是不利的，因此可以用这样的Fc变体避免补体募集。

6. 去除影响与非补救受体的Fc受体结合的位点。天然Fc可能具有本发明融合分子不需要的与某些白细胞互作的位点，因此可以去除这些位点。

7. 去除ADCC位点。ADCC位点是本领域已知的；参见例如Molec. Immunol. 29(5); 633-9 (1992)有关IgG1中ADCC位点的内容。这些位点也是本发明融合分子不需要的，因此可以除去。

8. 当天然Fc衍生自非人类抗体时，可以将所述天然Fc人源化。通常，为了将天然Fc人源化，人们可以用在人类天然Fc中通常发现的残基取代非人类天然Fc中的选定残基。用于抗体人源化的技术是本领域众所周知的。

优选的Fc变体包括以下变体。在SEQ ID NO: 2 (图4)中，位置15的亮氨酸用谷氨酸取代；位置99的谷氨酸用丙氨酸取代；而位置101

和103的赖氨酸用丙氨酸取代。另外，可以由苯丙氨酸残基取代一个或多个酪氨酸残基。

可选择的载体可以是蛋白、多肽、肽、抗体、抗体片段、或能够结合于补救受体的小分子(例如肽模拟化合物)。例如，人们可以将1998年4月14日授予Presta等的美国专利第5,739,277号中所述的多肽作为载体。也可以根据与FcRn补救受体的结合，通过噬菌体展示选择肽。这种补救受体-结合化合物也包括在“载体”含义中，并且属于本发明的范围。应该根据半寿期增加(例如通过避免被蛋白酶识别的序列)和免疫原性降低(例如通过给予非免疫原性序列，如在抗体人源化中发现的)选择这种载体。

如上所述，聚合物载体也可以用于$F^1$和$F^2$。目前可利用连接可用作载体的化学部分的各种方法，参见例如题为“N末端化学修饰蛋白组合物和方法”的专利合作条约(“PCT”)国际说明书WO 96/11953，该文献通过引用完整地结合到本文中。该PCT说明书其中公开了将水溶性聚合物选择性地连接于蛋白N末端。

优选的聚合物载体是聚乙二醇(PEG)。所述PEG基团可以是任何方便的分子量的PEG基团，并且可以是直链或支链的。所述PEG的平均分子量的范围优选为约2千道尔顿(“kD”)至约100 kDa，更优选为约5 kDa至约50 kDa，最优选为约5 kDa至约10 kDa。一般通过将PEG部分上的一个反应基(例如醛、氨基、巯基或酯基)酰化或还原胺化至本发明化合物上的一反应基(例如醛、氨基或酯基)，将PEG基团与本发明化合物连接。

将合成肽PEG化(PEGylation)的一个有用的策略包括通过在溶液中形成共轭键，将肽和PEG部分结合，所述肽和PEG部分各带有一个相互之间可反应的官能团。用常规的固相合成(参见例如图5和6和其中伴有的内容)，可以容易地制备所述肽。用合适的官能团于特定位点“预活化”所述肽。在与PEG部分反应之前，纯化所述前体并对其进行全面鉴定。所述肽与PEG的连接通常在水相中进行，并且可以通过反相

分析型HPLC容易地监测。PEG化肽可以容易地经制备型HPLC纯化，并通过分析型HPLC、氨基酸分析和激光解吸质谱来鉴定。

多糖聚合物是另一种类型的可用于修饰蛋白的水溶性聚合物。葡聚糖是由主要通过α1-6键连接的葡萄糖的单个亚单位构成的多糖聚合物。葡聚糖本身可以在许多分子量范围内获得，并且容易以约1 kD至约70 kD的分子量获得。葡聚糖是一种在本发明中以其本身或与另一载体(例如Fc)结合作为载体的合适的水溶性聚合物。参见例如WO 96/11953和WO 96/05309。已经报道了与治疗性或诊断性免疫球蛋白缀合的葡聚糖的应用；参见例如欧洲专利公开第0 315 456号，其通过引用结合到本文中。当葡聚糖用作按照本发明的载体时，优选约1 kD至约20 kD的葡聚糖。

接头.任何“接头”基团都是可选择的。当存在时，其化学结构不是关键，因为它主要用作间隔区。所述接头最好由通过肽键连接在一起的氨基酸构成。因此，在优选实施方案中，所述接头由通过肽键连接的1-20个氨基酸构成，其中所述氨基酸选自20种天然存在的氨基酸。这些氨基酸中的某些氨基酸可以被糖基化，正如本领域技术人员充分理解的。在一个更优选的实施方案中，所述1-20个氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和赖氨酸。甚至更优选的是，接头由许多非位阻氨基酸例如甘氨酸和丙氨酸构成。因此，优选的接头是聚甘氨酸(特别是$(Gly)_4$、$(Gly)_5$)、聚(Gly-Ala)和聚丙氨酸。接头的其它具体实例是:

$(Gly)_3Lys(Gly)_4$ (SEQ ID NO: 333);

$(Gly)_3AsnGlySer(Gly)_2$ (SEQ ID NO: 334);

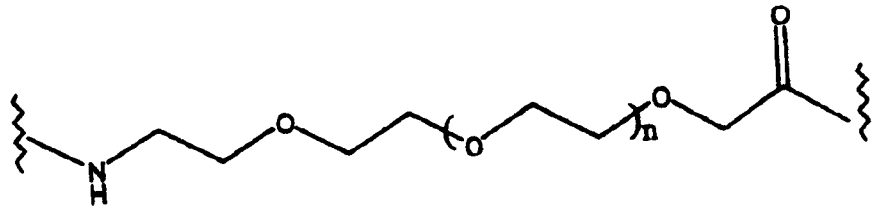
$(Gly)_3Cys(Gly)_4$ (SEQ ID NO: 335); 和

GlyProAsnGlyGly (SEQ ID NO: 336)。

为了解释上述命名法，例如$(Gly)_3Lys(Gly)_4$是指Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly。也优选Gly和Ala的组合。本文所示的接头是示例性的；本发明范围内的接头可以长得多，并且可以包括其它残基。

也可以是非肽接头。例如，可以使用烷基接头例如-NH-$(CH_2)_s$-C(O)-，其中s＝2-20。这些烷基接头可以进一步用例如以下的任何非位阻基团取代：低级烷基(例如$C_1$-$C_6$)低级酰基、卤素(例如Cl、Br)、CN、$NH_2$、苯基等。一个示例性的非肽接头是PEG接头，

VI



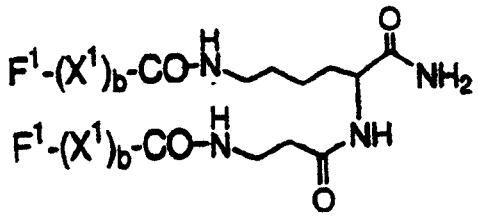
其中n使得接头分子量为100-5000 kD，优选为100-500 kD。可以改变所述肽接头，以与上述相同的方式形成衍生物。

衍生物. 本发明也包括使所述化合物的肽和/或载体部分衍生。这种衍生物可以改进所述化合物的溶解性、吸收、生物半寿期等。所述部分可以或者消除或者减弱所述化合物的不希望有的副作用等。示例性的衍生物包括这样的化合物，其中：

1.所述化合物或其某一部分是环状的。例如，可以修饰所述肽部分，以使其含有两个或两个以上的Cys残基(例如在接头中)，所述肽可以通过形成二硫键环化。关于对制备环化衍生物的参考文献的引用，请参见表2。

2.将所述化合物在分子之间交联，或使其能够在分子之间交联。例如，可以修饰所述肽部分，以使其含有一个Cys残基，并因此能够与类似的分子形成分子间二硫键。也可以通过所述化合物的C末端使所述化合物交联，如在以下所示的分子中。

VII



3.

4. 用非肽键取代一个或多个肽[-C(O)NR-]键。示例性的非肽键是-$CH_2$-氨基甲酸酯[-$CH_2$-OC(O)NR-]、膦酸酯、-$CH_2$-氨磺酰[-$CH_2$-$S(O)_2NHR$-]、脲[-NHC(O)NH-]、-$CH_2$-仲胺和烷基化肽[-$C(O)NR^6$-，其中$R^6$为低级烷基]。

5. 将N末端衍生。通常，可以将N末端酰化或修饰为取代的胺。示例性N末端衍生基团包括-$NRR^1$（非-$NH_2$-）、-$NRC(O)R^1$、-$NRC(O)OR^1$、-$NRS(O)_2R^1$、-$NHC(O)NHR^1$、琥珀酰亚胺或苄氧羰基-NH-(CBZ-NH-)，其中R和$R^1$分别独立地为氢或低级烷基，并且其中所述苯环可以用1-3个选自$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、氯基和溴基的取代基取代。

6. 将游离C末端衍生物。通常，将C末端酯化或酰胺化。例如，人们可以使用本领域描述的方法，将$(NH-CH_2-CH_2-NH_2)_2$于C末端加入具有SEQ ID NO: 504-508中任一序列的本发明化合物中。同样，人们可以利用本领域描述的方法，以将-NH2于C末端加入具有SEQ ID NO: 924-955、963-972、1005-1013或1018-1023中任一序列的本发明化合物中。示例性的C末端衍生基团包括例如-$C(O)R^2$ (其中$R^2$是低级烷氧基)或-$NR^3R^4$，其中$R^3$和$R^4$独立地为氢或$C_1$-$C_8$烷基(最好为$C_1$-$C_4$烷基)。

7. 用另一交联部分、优选更稳定的交联部分(例如亚烷基)取代二硫键。参见例如Bhatnagar等(1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Alberts等(1993) Thirteenth Am. Pep. Symp., 357-9。

8. 修饰一个或多个个别氨基酸残基。已知各种衍生剂与选定的侧链或末端残基特异性反应，如以下详述的。

赖氨酰残基和氨基末端残基可以与琥珀酸酐或其它羧酸酐反应，这将赖氨酰残基的电荷逆转。用于衍生含α-氨基的残基的其它合适的试剂包括亚氨酸酯，例如吡啶甲亚氨酸甲酯(methyl picolinimidate)；磷酸吡哆醛；吡哆醛；氯硼氢化物(chloroborohydride)；三硝基苯磺酸；O-甲基异脲；2,4戊二酮；和转氨酶催化的与乙醛酸的反应。

精氨酰残基可以通过几种常规试剂中的任一种或组合来修饰，所述常规试剂包括苯甲酰甲醛、2,3-丁二酮、1,2-环己二酮和茚三酮。精氨酰残基的衍生需要在碱性条件下进行该反应，因为胍官能团的pKa高。此外，这些试剂可以与赖氨酸的基团以及精氨酸ε-氨基反应。

已经广泛研究了酪氨酰残基的特异性修饰，特别感兴趣的是通过与芳族重氮化合物或四硝基甲烷反应将广谱标记引入酪氨酰残基中。最常见的是分别使用 N-乙酰咪唑和四硝基甲烷来生成O-乙酰酪氨酰物质和3-硝基衍生物。

通过与碳二亚胺(R'-N=C=N-R')反应，可以选择性地修饰羧基侧链(天冬氨酰或谷氨酰)，所述碳二亚胺例如1-环己基-3-(2-吗啉基-(4-乙基)碳二亚胺或1-乙基-3-(4-azonia-4,4-二甲基戊基)碳二亚胺。此外，通过与铵离子反应可以将天冬氨酰和谷氨酰残基转化为天冬酰胺酰和谷酰胺酰残基。

可以将谷酰胺酰和天冬酰胺酰残基脱酰胺为相应的谷氨酰和天冬氨酰残基。或者，可以将这些残基在温和的酸性条件下脱酰胺。这些残基中的任一种形式均属于本发明范围。

半胱氨酰残基可以用氨基酸残基或其它部分取代，以获得消除二硫键，或者相反使交联稳定化。参见例如Bhatnagar等(1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9。

用双官能试剂衍生可用于使所述肽或其功能衍生物与水不溶性支持基质或其它大分子载体交联。常用的交联剂包括例如1,1-双(重氮乙酰)-2-苯基乙烷、戊二醛、N-羟基琥珀酰亚胺酯例如与4-重氮水杨酸的酯；同双官能亚氨酸酯，包括双琥珀酰亚胺基酯，例如3,3'-二硫代双(丙酸琥珀酰亚胺基酯)和双官能马来酰亚胺，例如双-N-马来酰亚胺基-1,8-辛烷。衍生剂例如甲基-3-[(对-重氮苯基)二硫代]丙亚胺酸酯产生能够在光存在下形成交联的光可活性中间体。或者，对于蛋白固定化，可使用美国专利第3,969,287、3,691,016、4,195,128、4,247,642、4,229,537和4,330,440号中描述的反应性水不溶性基质，例如溴化氰活

化的糖类和反应底物。

糖(寡糖)基团可以方便地连接于已知在蛋白中为糖基化位点的位点。一般而言，当丝氨酸、苏氨酸和天冬酰胺是序列Asn-X-Ser/Thr的部分(其中X可以是除脯氨酸外的任何氨基酸)时，O-联寡糖连接于丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr)残基上，而N-联寡糖连接于天冬酰胺(Asn)残基上。X最好是除脯氨酸外19种天然存在的氨基酸中的任何一种。在每种类型中发现的N-联寡糖和O-联寡糖和所述糖残基的结构是不同的。在N-联寡糖和O-联寡糖中通常发现的一种类型的糖是N-乙酰神经氨酸(称为唾液酸)。唾液酸通常是N-联寡糖和O-联寡糖两者的末端残基，并且由于其带有负电荷，可以赋予糖基化化合物酸性特性。这种位点可以加入本发明化合物的接头中，并且最好在重组产生所述多肽化合物期间由细胞(例如在哺乳动物细胞，例如CHO、BHK、COS)糖基化。然而，这种位点可以通过本领域已知的合成法或半合成法进一步糖基化。

其它可能的修饰包括脯氨酸和赖氨酸的羟基化、丝氨酰或苏氨酰残基的羟基的磷酸化、Cys中硫原子的氧化、赖氨酸、精氨酸的α-氨基和组氨酸侧链的甲基化。Creighton, Proteins: Structure and Molecule Properties (W. H. Freeman & Co., San Francisco), 第79-86页(1983)。

本发明的化合物也可以在DNA水平上改变。可以将所述化合物任何部分的DNA序列改变为与选定宿主细胞更相容的密码子。对于为优选宿主细胞的大肠杆菌而言，优化密码子是本领域已知的。可以将密码子置换以消除限制位点或包括沉默限制位点，这可能有助于该DNA在选定宿主细胞中的加工。可以修饰所述载体、接头和肽DNA序列，以包括任何上述序列变化。

**制备方法**

主要采用重组DNA技术，在转化宿主细胞中制备本发明化合物。为此，制备编码该肽的重组DNA分子。制备这种DNA分子的方法是本

领域已知的。例如，可以采用合适的限制酶从DNA切下编码该肽的序列。或者，可以采用化学合成技术，例如氨基磷酸酯法，合成所述DNA分子。也可以采用这些技术的组合。

本发明也包括能够在合适宿主中表达所述肽的载体。该载体包含有效连接于合适表达控制序列的、编码该肽的DNA分子。在将该DNA分子插入载体之前或之后实现这种有效连接的方法是本领域众所周知的。表达控制序列包括启动子、激活子、增强子、操纵基因、核糖体结合位点、起始信号、终止信号、加帽信号、聚腺苷酸化信号和涉及转录或翻译控制的其它信号。

所产生的具有所述DNA分子的载体用来转化合适的宿主。这种转化可以采用本领域众所周知的方法进行。

许多可利用和熟知的宿主细胞中的任一种均可以用于实施本发明。具体宿主的选择取决于本领域公认的许多因素。这些包括例如与选定表达载体的相容性、该DNA分子所编码的肽的毒性、转化率、所述肽回收的容易程度、表达特性、生物安全性和费用。对于表达具体DNA序列而言，不是所有的宿主均是同等有效的，根据这一理解必须保持这些因素的平衡。在这些一般指导中，有用的微生物宿主包括细菌(例如大肠杆菌菌种)、酵母(例如酵母属菌种)和其它真菌、昆虫、植物、哺乳动物(包括人类)的培养细胞或本领域已知的其它宿主。

接下来，培养转化宿主并将其纯化。宿主细胞可以在常规发酵条件下培养，使得表达所需的化合物。这种发酵条件是本领域众所周知的。最后，采用本领域熟知的方法，从培养物中纯化所述肽。

所述化合物也可以通过合成法制备。例如，可以使用固相合成技术。合适的技术是本领域熟知的，包括描述于以下文献的方法：Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, 第 335-61 (Katsoyannis 和 Panayotis编辑); Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149; Davis等 (1985), Biochem. Intl. 10: 394-414; Stewart和Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis; 美国专利第3,941,763号; Finn等(1976), The Proteins

(第三版), 2: 105-253; 和Erickson等(1976), The Proteins (第三版) 2: 257-527。固相合成是制备个别肽的优选技术，因为它是制备小肽的成本最有效的方法。

含有衍生肽或含有非肽基团的化合物可以众所周知的有机化学技术合成。

**化合物的应用**

概述. 由于本发明化合物结合目的蛋白的能力，因此本发明化合物具有作为这种目的蛋白天然配体的激动剂、模拟物或拮抗剂的药理学活性。具体化合物的用途示于表2。这些化合物的活性可以通过本领域已知的分析来测量。对于TPO-模拟化合物和EPO-模拟化合物，在本文实施例一节进一步描述体内测定。

除治疗用途外，本发明化合物可用于诊断特征为其相关的目的蛋白功能异常的疾病。在一个实施方案中，在生物样品中监测能够被活化的目的蛋白(如受体)的方法包括以下步骤: (a)使所述样品与本发明化合物接触; 和(b)检测该化合物对所述蛋白的活化。生物样品包括组织标本、完整细胞或它们的提取物。本发明的化合物可以用作诊断试剂盒的部分，以检测在生物样品中其相关目的蛋白的存在。这种试剂盒使用具有便于检测的标记的本发明化合物。所述化合物可用来鉴定正常或异常的目的蛋白。例如对于EPO-模拟化合物，生物样品中异常目的蛋白的存在指示诸如先天性再生障碍性贫血的疾病，据信在该病中EPO受体的功能异常。

EPO-模拟化合物的治疗用途. 本发明的EPO-模拟化合物可用来治疗特征为红细胞水平低的疾病。本发明包括调节哺乳动物中EPO受体内源活性的方法，最好是提高EPO受体活性的方法。一般而言，可用红细胞生成素治疗的任何病症例如贫血也可以用本发明的EPO-模拟化合物治疗。通过适合于该治疗病症性质和严重程度、并且可以由本领域技术人员确定的传递量和传递途径给予这些化合物。最好通过

注射给予，即或者皮下注射、肌内注射或静脉内注射给予。

TPO-模拟化合物的治疗用途. 对于所述TPO-模拟化合物，人们可以利用诸如描述于题为“刺激巨核细胞生长和分化的组合物和方法”的WO95/26746中描述的标准测定。体内测定也示于下文的实施例中。

治疗的病症一般是涉及存在的巨核细胞/血小板缺乏或预期巨核细胞/血小板缺乏的病症(例如由于计划的手术或血小板捐献)。这种病症通常是体内缺乏活性Mpl配体的结果。血小板缺乏的术语是血小板减少，因此，本发明的方法和组合物一般可用来治疗需要治疗的患者的血小板减少。

血小板减少(血小板缺乏)可以因各种原因出现，包括化疗和其它使用多种药物的治疗、放疗、手术、意外失血和其它特定的病症。涉及血小板减少并且可以按照本发明治疗的典型的特定病症是：再生障碍性贫血、特发性血小板减少、导致血小板减少的转移性肿瘤、全身性红斑狼疮、脾大、Franconi综合征、维生素B12缺乏、叶酸缺乏、May-Hegglin异常、Wiskott-Aldrich综合征和阵发性夜间血红蛋白尿。此外，对AIDS的某些疗法导致血小板减少(例如AZT)。某些伤口愈合性疾病也可能得益于血小板数目的增加。

关于预期的血小板缺乏，例如由于未来的手术，可以在需要血小板之前数天至数小时给予本发明的化合物。关于急性情况，例如意外失血和大量失血，可以将本发明化合物与血液或纯化的血小板一起给予。

本发明的TPO-模拟化合物也可以用来刺激非巨核细胞的某些细胞类型，只要发现这种细胞表达Mpl受体。与表达Mpl受体的这种细胞相关、对Mpl配体刺激反应的病症也在本发明范围内。

本发明的TPO-模拟化合物可以用于需要产生血小板或血小板前体细胞或需要刺激c-Mpl受体的任何情况。因此，例如本发明的化合物可以用来在哺乳动物中治疗需要血小板、巨核细胞等的任何病症。这种病症详细描述于以下示例性来源：WO95/26746、WO95/21919、

WO95/18858、WO95/21920，它们通过引用结合到本文中。

本发明的TPO-模拟化合物也可以用来维持血小板和/或巨核细胞和相关细胞的活力和保存期限。因此，它可以用来在含这种细胞的组合物中包含有效量的一个或多个这种化合物。

本发明的治疗方法、组合物和化合物也可以单独地或与其它细胞因子、可溶性Mpl受体、造血因子、白介素、生长因子或抗体联合用来治疗特征为其它症状以及血小板缺乏的疾病状态。预期在与血细胞生成的一般刺激物结合治疗某些形式的血小板减少方面，将证明本发明的化合物是有用的，所述一般刺激物例如IL-3或GM-CSF。其他巨核细胞刺激因子，即meg-CSF、干细胞生长因子(SCF)、白血病抑制因子(LIF)、oncostatin M (OSM)，或具有巨核细胞刺激活性的其它分子也可以与Mpl受体一起使用。另外的用于这种共给予的其它示例性细胞因子或造血因子包括IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-11、集落刺激因子-1 (CSF-1)、SCF、GM-CSF、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、EPO、干扰素-α (INF-α)、共有干扰素、IFN-β或IFN-γ。或者同时或者顺序给予有效量的可溶性哺乳动物Mpl受体也可以是有用的，这看来具有当巨核细胞达到成熟形式后立即使得巨核细胞分裂为血小板的效应。因此，预期给予本发明化合物(以增加成熟巨核细胞数)，然后给予可溶性Mpl受体(以使所述配体失活并使成熟巨核细胞可以产生血小板)是一种特别有效的刺激血小板产生的方法。可以调节上述剂量，以补偿所述治疗组合物中的这种额外组分。所治疗的患者的进程可以通过常规方法监测。

在将本发明化合物加入血小板和/或巨核细胞和相关细胞的组合物中的情况下，其包含的量一般采用本领域已知的技术和测定来确定。典型的量的范围为0.1 μg-1 mg本发明化合物/$10^6$细胞。

**药用组合物**

概述.本发明也提供本发明化合物的药用组合物的用法。这种药用

组合物可以用于注射给予或用于经口、肺、鼻、经皮或其它形式给予。一般而言，本发明包括这样的药用组合物，所述药用组合物包含有效量的本发明化合物以及药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、辅药和/或载体。这种组合物包括各种缓冲剂内容物(例如Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)、pH和离子强度的稀释物；添加剂，例如去垢剂和增溶剂(例如Tween 80、多乙氧基醚80)、抗氧化剂(例如抗坏血酸、焦亚硫酸钠)、防腐剂(例如硫柳汞、苯甲醇)和填充物质(例如乳酸、甘露醇)；将所述物质加入聚合化合物(例如聚乳酸、聚乙醇酸等)的颗粒制剂中或加入脂质体中。可以使用透明质酸，这可能具有促进循环时间持久的效应。这种组合物可以影响本发明蛋白和衍生物的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042)第1435-1712页，将其通过引用结合到本文中。可以制备液体形式的所述组合物，或可以制备干粉形式例如冻干形式的所述组合物。设想了可植入可持久释放组合物，也设想了经皮制剂。

口服剂型. 对于其中的应用，设想了口服固体剂型，其一般描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (1990),第18版的第89章, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042, 将其通过引用结合到本文中。固体剂型包括片剂、胶囊、丸剂、锭剂或糖锭剂、小药囊或弹丸剂。此外，可以用脂质体或类蛋白包胶囊来配制本发明组合物(如例如美国专利第4,925,673号中报道的类蛋白微球)。也可以使用脂质体包胶囊，并且所述脂质体也可用各种聚合物衍生(如美国专利第5,013,556号)。在Marshall, K., Modern Pharmaceutics (1979) (G. S. Banker和C. T. Rhodes编辑)的第10章(其通过引用结合到本文中)中给出了用于所述治疗药的可能的固体剂型的描述。一般而言，该制剂包括本发明化合物以及提供保护抵抗胃环境且在肠中释放所述生物活性材料的惰性组分。

也特别设想了上述本发明化合物的口服剂型。如有必要，可以化学修饰所述化合物以使口服给予有效。一般来说，设想的化学改性是

将至少一个部分连接于该化合物分子自身，其中所述部分允许(a)抑制蛋白水解；和(b)从胃或肠吸收到血液中。也需要该化合物总稳定性的增加和在机体循环时间的增加。在本发明中用作共价连接载体的部分也可用于该目的。这种部分的实例包括：PEG、乙二醇和丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚脯氨酸。参见例如Abuchowski和Davis, Soluble Polymer-Enzyme Adducts, Enzymes as Drugs (1981), Hocenberg和Roberts编辑, Wiley-Interscience, New York, NY., 第367-83页; Newmark等(1982), J. Appl. Biochem. 4: 185-9。可以使用的其它聚合物是聚-1,3-二氧戊环。如上所述，对于药物用途优选PEG部分。

对于口服传递剂型，也可能使用修饰的脂族氨基酸的盐例如N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸钠(SNAC)作为增强本发明治疗化合物的吸收的载体。在Emisphere Technologies进行的II期实验中已经证明了采用SNAC的肝素制剂的临床效力。参见美国专利第5,792,451号“口服药物传递组合物和方法”。

本发明化合物可以作为粒径约1 mm的颗粒或弹丸形式的细小的多粒子包括在所述制剂中。用于胶囊给药的该材料的制剂也可以作为粉剂、轻轻压制的塞型物(plug)或甚至作为片剂。可以通过压片制备所述治疗药。

可以包括着色剂和调味剂。例如，可以配制(例如通过脂质体或微球包胶囊)所述蛋白(或衍生物)，然后进一步包含在可食用制品中，例如含有着色剂和调味剂的冷藏饮料。

人们可以用惰性材料稀释本发明化合物，或增加其体积。这些稀释剂可以包括糖类，尤其是甘露醇、α-乳糖、无水乳糖、纤维素、蔗糖、改性葡聚糖和淀粉。某些无机盐也可以用作填充剂，包括三磷酸钙、碳酸镁和氯化钠。某些市售稀释剂是Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompress和Avicell。

崩解剂可以包括在配制为固体剂型的该治疗药制剂中。用作崩解

剂的材料包括但不限于淀粉，包括市售的基于淀粉的崩解剂Explotab。淀粉乙醇酸钠、Amberlite、羧甲基纤维素钠、超支链淀粉(ultramylopectin)、藻酸钠、明胶、陈皮、酸性羧甲基纤维素、天然海绵和膨润土都可以使用。另一种形式的崩解剂是不溶性的阳离子交换树脂。粉状胶可以用作崩解剂和粘合剂，它们可以包括粉状胶，例如琼脂、Karaya或西黄蓍胶。藻酸及其钠盐也可以用作崩解剂。

粘合剂可以用来将所述治疗剂保持在一起，形成硬的片剂，包括得自天然产物的材料，例如阿拉伯胶、西黄蓍胶、淀粉和明胶。其它包括甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)和羧甲基纤维素(CMC)。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)均可以用于醇溶液以将所述治疗剂制粒。

可以在该治疗剂制剂中包括减摩剂，以防止配制过程中的粘着。润滑剂可以用作该治疗剂和模壁之间的一层，这些可以包括但不限于硬脂酸包括其镁盐和钙盐、聚四氟乙烯(PTFE)、液体石蜡、植物油和蜡。也可以使用可溶性润滑剂，例如十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、各种分子量的聚乙二醇、Carbowax 4000和6000。

可以加入改进配制期间药物流动特性并有助于压片期间重排的助流剂。助流剂可以包括淀粉、滑石粉、热解法二氧化硅和水合硅铝酸盐。

为了帮助本发明化合物溶解于水性环境中，可以加入表面活性剂作为润湿剂。表面活性剂可以包括阴离子去垢剂，例如十二烷基硫酸钠、琥珀酸二辛酯磺酸钠和二辛基磺酸钠。可以使用阳离子去垢剂，阳离子去垢剂可以包括苯扎氯铵或苄索氯铵。可以作为表面活性剂包括在该制剂中的潜在的非离子去垢剂一览表是lauromacrogol 400、硬脂酸-40-聚烃氧基酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50和60、甘油单硬脂酸酯、多乙氧基醚40、60、65和80、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素和羧甲基纤维素。这些表面活性剂可以单独或作为不同比率的混合物存在于该蛋白或衍生物的制剂中。

添加剂也可以包括在该制剂中，以增强该化合物的摄入。潜在具有该特性的添加剂是例如脂肪酸油酸、亚油酸和亚麻酸。

可以希望有控释制剂。本发明化合物可以加入惰性基质中，所述惰性基质例如为胶，允许通过或者扩散或者浸滤机制释放。缓慢变性的基质也可以加入该制剂中，例如藻酸盐、多糖。本发明化合物的另一种形式的控释是通过基于Oros治疗系统(Alza Corp.)的方法，所述治疗系统即包裹于半透膜中的药物，所述半透膜允许水进入并且由于渗透效应将药物通过单个小孔推出。某些肠溶包衣也具有延迟释放的效应。

其它包衣可以用于该制剂。这些包括各种各样的可以应用于包衣锅的糖。所述治疗剂也可以以膜衣片剂的形式给予，用于这种情况的材料分为2组。第一组是非肠溶材料，包括甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、吡咯烷酮和聚乙二醇。第二组包括肠溶材料，它们一般为邻苯二甲酸酯。

可以使用材料的混合物来提供最佳的薄膜包衣。薄膜包衣可以在衣锅包衣机(pan coater)或在流化床中进行，或通过压片包衣进行。

肺部传递形式. 本文也设想了本发明蛋白(或其衍生物)的肺部传递。当吸入时所述蛋白(或衍生物)传递至哺乳动物的肺部，并且越过肺上皮衬层传递至血流。(这种形式的其它报道包括Adjei等, Pharma. Res. (1990) 7: 565-9; Adjei等(1990), Internatl. J. Pharmaceutics 63: 135-44 (leuprolide acetate); Braquet等(1989), J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (增刊5): s.143-146 (内皮缩血管肽-1); Hubbard等(1989), Annals Int. Med. 3: 206-12 (α1-抗胰蛋白酶); Smith等(1989) J. Clin. Invest. 84: 1145-6 (α1-蛋白酶); Oswein等(1990年3月), "蛋白的气雾剂化", Proc. Symp. Resp. Drug Delivery II, Keystone, Colorado (重组人生长激素); Debs等(1988) J. Immunol. 140: 3482-8 (干扰素-γ和肿瘤坏死因子α)和Platz等的美国专利第5,284,656 (粒细胞集落刺激因子)。

设想用于实施本发明的是设计用于肺部传递治疗制品的各式各样的机械装置，包括但不限于喷雾器、计量剂量吸入器和粉剂吸入器，所有这些都是本领域技术人员熟悉的。适用于实施本发明的市售装置的某些具体实例是Mallinckrodt, Inc. (St. Louis, Missouri)制造的Ultravent喷雾器；Marquest Medical Products (Englewood, Colorado)制造的Acorn II喷雾器；Glaxo Inc. (Research Triangle Park, North Carolina)制造的Ventolin计量剂量吸入器；和Fisons Corp. (Bedford, Massachusetts)制造的Spinhaler粉剂吸入器。

所有这些装置均需要应用适用于分配本发明化合物的制剂。通常，每种制剂对于所用装置类型是专用的，除用于治疗的稀释剂、辅助剂和/或载体外，可能还涉及应用合适的喷射剂材料。

本发明化合物应该最有利地以颗粒形式制备，对于最有效的至远端肺部传递，平均粒径小于10 μm (或微米)，最优选为0.5-5 μm。

药学上可接受的载体包括糖类，例如海藻糖、甘露醇、木糖醇、蔗糖、乳糖和山梨醇。用于制剂的其它组分可以包括DPPC、DOPE、DSPC和DOPC。可以使用天然或合成的表面活性剂。可以使用PEG (甚至在不考虑衍生该蛋白或类似物过程中其用途的情况下)。可以使用葡聚糖，例如环葡聚糖。可以使用胆汁盐和其它相关的增强剂。可以使用纤维素和纤维素衍生物。可以使用氨基酸，例如用于缓冲剂制剂中。

此外，设想了应用脂质体、微胶囊或微球、包含复合物或其它类型的载体。

适于与或者喷射或者超声喷雾器一起使用的制剂通常包含溶于水中的本发明化合物，其浓度约为0.1-25 mg生物活性蛋白/ml溶液。该制剂也可以包括缓冲剂和单糖(例如用于稳定蛋白和调节渗透压)。喷雾器制剂也可以含有表面活性剂，以减小或防止在形成气雾剂过程中溶液雾化引起的表面诱导的所述蛋白的聚集。

与计量剂量吸入器装置一起使用的制剂一般将包含细碎的粉剂，该粉剂包含在表面活性剂帮助下悬浮于喷射剂的本发明化合物。

所述喷射剂可以是用于该目的的任何常规材料，例如含氯氟烃、氢氯氟烃、氢氟烃或烃，包括三氯一氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙醇和1,1,1,2-四氟乙烷或它们的组合。合适的表面活性剂包括脱水山梨醇三油酸酯和大豆卵磷脂。油酸也可以用作表面活性剂。

用于从粉剂吸入装置分配的制剂将包含细碎的含本发明化合物的干粉，也可以包括促进所述粉剂从该装置分配的量的填充剂，例如乳糖、山梨醇、蔗糖、甘露醇、海藻糖或木糖醇，所述量例如为所述制剂的50-90%(重量)。

鼻传递形式.也设想了本发明化合物的鼻传递。鼻传递使得在将所述治疗制品给予鼻后，所述制品不必在肺中沉积，所述蛋白就可以传递直接传递至血流。用于鼻传递的制剂包括具有葡聚糖或环葡聚糖的那些制剂。也设想了通过跨越粘膜转运的传递。

剂量.治疗上述病症的方法中所涉及给药方案将由主治医师确定，考虑改变药物作用的各种因素，例如患者的年龄、病症、体重、性别和饮食、任何感染的严重程度、给药时间和其它临床因素。一般而言，每日方案的范围应该为0.1-1000微克本发明化合物/kg体重，最好为0.1-150微克/kg。

**具体的优选实施方案**

本发明人已经确定了具有许多不同种类活性的分子的优选肽序列。本发明人已经进一步确定了与优选接头和载体结合的这些优选肽的优选结构。这些优选肽的优选结构列于以下表21中。

**表21－优选实施方案**

| 序列/结构 | SEQ ID NO: | 活性 |
|---|---|---|
| $F^1$-$(G)_5$-IEGPTLRQWLAARA-$(G)_8$-IEGPTLRQWLAARA | 337 | TPO-模拟物 |
| IEGPTLRQWLAARA-$(G)_8$-IEGPTLRQWLAARA-$(G)_5$-$F^1$ | 338 | TPO-模拟物 |
| $F^1$-$(G)_5$-IEGPTLRQWLAARA | 1032 | TPO-模拟物 |
| IEGPTLRQWLAARA-$(G)_5$-$F^1$ | 1033 | TPO-模拟物 |
| $F^1$-$(G)_5$-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_4$-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG | 339 | EPO-模拟物 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_4$-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_5$-$F^1$ | 340 | EPO-模拟物 |
| GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_5$-$F^1$ | 1034 | EPO-模拟物 |
| $F^1$-$(G)_5$-DFLPHYKNTSLGHRP | 1045 | TNF-α抑制剂 |
| DFLPHYKNTSLGHRP-$(G)_5$-$F^1$ | 1046 | TNF-α抑制剂 |
| $F^1$-$(G)_5$-FEWTPGYWQPYALPL | 1047 | IL-1 R拮抗剂 |
| FEWTPGYWQPYALPL-$(G)_5$-$F^1$ | 1048 | IL-1 R拮抗剂 |
| $F^1$-$(G)_5$-VEPNCDIHVMWEWECFERL | 1049 | VEGF-拮抗剂 |
| VEPNCDIHVMWEWECFERL-$(G)_5$-$F^1$ | 1050 | VEGF-拮抗剂 |
| $F^1$-$(G)_5$-CTTHWGFTLC | 1051 | MMP抑制剂 |
| CTTHWGFTLC-$(G)_5$-$F^1$ | 1052 | MMP抑制剂 |

"F"是本文先前定义的Fc区

**工作实施例**

如下所述制备上述化合物。这些实施例包括本发明的优选实施方案，是说明性的，而不是限制性的。

## 实施例1

## TPO-模拟物

以下实施例使用由下文表A中出现的编号鉴别的肽。

肽19的制备. 将肽17b (12 mg)和MeO-PEG-SH 5000 (30 mg, 2 eq.)溶于1 ml水性缓冲液(pH 8)中。将混合物于室温下保温约30分钟，通过

分析型HPLC检查反应，表明反应的完成> 80%。通过制备型HPLC分离PEG化物质。

肽20的制备. 将肽18 (14 mg)和MeO-PEG-马来酰亚胺(25 mg)溶于约1.5 ml水性缓冲液(pH 8)中。将混合物于室温下保温约30分钟，此时将一等份样品上样于HPLC柱，通过分析型HPLC监测约70%的转化完成。通过制备型HPLC纯化PEG化物质。

生物活性测定. TPO体外生物测定是利用已经用人mpl受体转化的鼠32D细胞的依赖于IL-3的克隆的促细胞分裂测定。该测定更详细地描述于WO 95/26746。将细胞保持在含有10% Fetal Clone II和1 ng/ml mIL-3的MEM培养基中。在加入样品之前，通过用缺乏mIL-3的生长培养基冲洗2次准备细胞。制作延长的12点TPO标准曲线，范围从33至39 pg/ml。每个样品制备估计落入该标准曲线线性范围内(100-125 pg/ml)的四种稀释液，并以三份平行测定进行。将体积为100 μl的样品的每种稀释液或标准加入含有10,000细胞/孔的96孔微量滴定板的合适孔中。于37℃和10% $CO_2$下44小时后，向每孔中加入MTS (一种被细胞生物还原为甲臜的四唑鎓化合物)。约6小时后，在读板仪(plate reader)上于490 nm下读出光密度。产生剂量反应曲线(log TPO浓度对O.D.-背景)，并对落入标准曲线线性范围的点进行回归分析。采用所产生的线性公式和稀释因数的校正确定未知试验样品的浓度。

具有多甘氨酸接头的TMP串联重复. 我们的顺序连接的TMP重复序列的设计基于这样的假设：TMP与c-Mpl (TPO受体)的有效相互作用需要二聚体形式的TMP，并且根据它们在受体背景下如何相互相对缠绕，两个TMP分子可以在C末端至N末端构型中连接在一起，其方式应该不干扰总体二聚体构象。显然，串联重复设计的成功取决于连接两个顺序布置的TMP单体的C末端和N末端的接头的长度和组成的正确选择。由于不能得到结合于c-Mpl的TMP的结构信息，因此合成了一系列具有由0-10个和14个甘氨酸残基构成的接头的重复肽(表A)。选择甘氨酸是因为其简单和柔性，并根据这样一个基本原理：柔性多甘氨

酸肽链可能便于两个连接的TMP重复序列自由折叠为所需构象，而其它氨基酸序列可以采取不希望有的二级结构，其刚性可能破坏重复肽在受体背景中的填充(packing)。

所得的肽容易为常规固相肽合成法(Merrifield (1963), J. Amer. Chem. Soc. 85: 2149)与或者Fmoc或t-Boc化学所获得。C末端连接的平行二聚体的合成需要应用正交保护的赖氨酸残基作为初始分支点，以假对称方式建立两条肽链(Cwirla等(1997), Science 276: 1696-9)，与此不同，这些串联重复序列的合成是笔直的、从C末端至N末端逐步装配的连续肽链。由于TMP的二聚对增殖活性的效应比如用C末端二聚体显示的结合亲和力的效应更显著(Cwirla等(1997))，在依赖于TPO的细胞增殖测定中，采用用全长c-Mpl转染的鼠32D细胞的依赖于IL-3克隆(Palacios等, Cell 41: 727 (1985))直接测试合成肽的生物活性。如试验结果表明，与单体相比，所有多甘氨酸连接的串联重复序列证明效力增加> 1000倍，在该细胞增殖测定中甚至比C末端二聚体更有效。在我们的测定中C末端二聚体的绝对活性低于天然TPO蛋白的活性，这不同于先前报道的发现C末端二聚体与天然配体一样有效的发现(Cwirla等(1997))。这可能是由于在两个测定中所用的条件的差异。然而，在同一测定中，串联连接二聚体(第一个单体的C末端连接于第二个单体的N末端)和C末端二聚体(第一个单体的C末端连接于第二个单体的C末端；也称为平行二聚体)之间活性的差异清楚地证明串联重复策略优于平行肽二聚的优越性。有趣的是注意到接头容许广范围的长度。具有选定的TMP单体的串联肽之间的最适接头明显是由8个甘氨酸组成。

其它串联重复序列. 在这第一个系列的TMP串联重复序列后，设计了或者具有不同接头或者单体本身中含有修饰的几种其它分子。这些分子中的第一种分子－肽13具有由GPNG组成的接头，这是已知具有很大倾向形成β-转角型二级结构的一种序列。虽然其效力仍比所述单体高100倍，但发现该肽的活性比等同的GGGG-连接的类似物低10倍。因此，在接头区引入相对刚性的β-转角似乎在这种短接头形式中

已经引起最佳激动剂构象的轻微扭转。

在TMP序列中Trp9在由串联肽文库中分离的活性肽中是高度保守的残基。在EPO模拟肽的共有序列中也有一个高度保守的Trp，并且发现该Trp残基参与两个EMP之间疏水核心的形成并有助于与EPO受体的疏水相互作用。Livnah等(1996), Science 273: 464-71)。用类推的方法，TMP中的Trp9残基可能在肽配体二聚中具有相似的功能，作为调节和估计两个吲哚环施加的非共价疏水力的效应的研究，制备了由该Trp突变产生的几种类似物。因此在肽14中，在两个TMP单体的每个单体中的该Trp残基用Cys取代，通过氧化在两个半胱氨酸之间形成分子内二硫键，设想这模拟肽二聚中在两个Trp残基之间的疏水相互作用。肽15是还原形式的肽14。在肽16中，所述两个Trp残基被Ala取代。如测定数据表明，所有三种类似物均是无活性的。这些数据进一步证明，Trp不仅对于二聚体形成是重要的，对于TPO模拟肽的活性也是关键性的。

下两个肽(肽17a和18)分别在其8-氨基酸接头中含有一个Lys或Cys残基。这两种化合物是其中所述Lys或Cys的侧链被PEG部分修饰的两种PEG化肽的前体(肽19和20)。PEG部分在相对长的接头中间引入，因此所述大PEG组分(5 kDa)距离所述肽分子中的关键结合位点足够远。PEG是已知的生物相容聚合物，它越来越多地用作共价修饰剂，以改进基于肽和蛋白的治疗剂的药代动力学分布图(profile)。

设想了一种模块化基于溶液的方法用于合成肽或重组肽的方便的PEG化。该方法基于现在已充分确立的化学选择性连接策略，它利用一对交互反应性官能团之间的特异性反应。因此，对于PEG化肽19，用溴乙酰基预活化所述赖氨酸侧链，以产生肽17b以适应与巯基衍生的PEG反应。为此，用正交保护基Dde来保护赖氨酸的ε-氨基。当整个肽链装配后，N末端氨基用t-Boc再保护。然后去除Dde以便于溴乙酰化。该策略给出容易用常规反相HPLC纯化的高质量的粗制肽。在pH 8的水性缓冲液中发生该肽与巯基修饰的PEG的连接，该反应在30分钟内完

成。对纯化的PEG化物质的MALDI-MS分析显示一种特征性的钟形光谱，在所述相邻峰之间增加44 Da。对于PEG-肽20，将一个半胱氨酸残基置于接头区中，其侧链巯基将用作含马来酰亚胺PEG的连接点。使用相似的条件进行该肽的PEG化。如测定数据表明，与其未PEG化对应物相比，这两种PEG化肽的体外生物活性甚至更高。

肽21在其8-氨基酸接头中具有一个潜在的糖基化基序NGS。由于我们典型的串联重复序列由肽键连接的天然氨基酸构成，因此这样的分子在合适的真核细胞系统中的表达应该产生在Asn侧链甲酰胺上加入糖部分的糖肽。糖基化是通常的翻译后修饰过程，它可能通过增加特定蛋白的水性稳定性和体内稳定性而对所述特定蛋白具有许多积极影响。如测定数据表明，将这种糖基化基序引物加入接头中保持高生物活性。所述潜在糖肽的合成前体具有的活性实际上与-$(G)_8$-连接的类似物的活性相当。一旦糖基化后，则预期该肽的活性与PEG化肽的活性为同一数量级，因为PEG和糖部分表现出的化学物理特性相似。

最后一种肽是串联重复序列的二聚体。通过将肽18氧化，在位于接头的两个半胱氨酸残基之间形成分子间二硫键，而制备这种肽。设计该肽以应付作为四聚体的TMP有活性的可能性。测定数据表明，在调节摩尔浓度的基础上，该肽的活性并不高于平均串联重复序列，这间接地支持这样一个观点：活性形式的TMP实际上是二聚体，串联重复序列的其它二聚将进一步影响生物活性。

为了证实动物中的体外数据，将一种PEG化TMP串联重复序列(表A中的化合物20)通过渗透泵皮下传递至普通小鼠。观察到治疗期间血小板数依赖于时间和剂量的增加。在第8天观察到高于4倍基线的血小板峰值水平。10 μg/kg/天剂量的PEG化TMP串联重复序列产生与经同一途径传递的100 μg/kg/天的rHuMGDF (非PEG化)相似的反应。

# 表A－TPO模拟肽

| 肽编号对 | 化合物 | SEQ ID NO: | 相 |
|---|---|---|---|
| | TPO | | ++++ |
| | TMP单体 | 13 | + |
| | TMP C-C 二聚 | | +++- |
| TMP-$(G)_n$-TMP: | | | |
| 1 | n = 0 | 341 | ++++- |
| 2 | n = 1 | 342 | ++++ |
| 3 | n = 2 | 343 | ++++ |
| 4 | n = 3 | 344 | ++++ |
| 5 | n = 4 | 345 | ++++ |
| 6 | n = 5 | 346 | ++++ |
| 7 | n = 6 | 347 | ++++ |
| 8 | n = 7 | 348 | ++++ |
| 9 | n = 8 | 349 | ++++- |
| 10 | n = 9 | 350 | ++++ |
| 11 | n = 10 | 351 | ++++ |
| 12 | n = 14 | 352 | ++++ |
| 13 | TMP-GPNG-TMP | 353 | +++ |
| 14 | IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (环状) | 354 | - |
| 15 | IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA(线性) | 355 | - |
| 16 | IEGPTLRQALAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQALAARA | 356 | - |
| 17a | TMP-GGGKGGGG-TMP | 357 | ++++ |
| 17b | TMP-GGGK(BrAc)GGGG-TMP | 358 | ND |
| 18 | TMP-GGGCGGGG-TMP | 359 | ++++ |
| 19 | TMP-GGGK(PEG)GGGG-TMP | 360 | +++++ |
| 20 | TMP-GGGC(PEG)GGGG-TMP | 361 | +++++ |
| 21 | TMP-GGGN*GSGG-TMP | 362 | ++++ |
| 22… | TMP-GGGCGGGG-TMP \| TMP-GGGCGGGG-TMP | 363- 363 | - ++++ |

讨论.人们普遍认为，MGDF作用的方式与hGH相似，即一分子的蛋白配体结合两分子的受体以将其激活。Wells等(1996), Ann. Rev. Biochem. 65: 609-34。现在，通过小得多的肽TMP的作用模拟这种相互作用。然而，本研究表明，这种模拟需要两个TMP分子的协调作用，因为TMP或者以C-C平行方式或者以C-N顺序方式共价二聚，将原始单体的体外生物效力提高了$10^3$倍以上。单体的生物效力相对低可能是因为非共价二聚体形成的效率低。预先形成的共价重复序列有能力消除形成非共价二聚体的熵势垒，非共价二聚体的形成仅由两分子小的14-残基肽之间弱的非共价相互作用驱动。

有趣的是，这种串联重复方法对增强生物活性具有相似效应，因为报道的C-C二聚是令人感兴趣的。这两种侧链产生两个非常不同的分子构型。C-C二聚体是准对称分子，而串联重复序列在其线性结构中没有这样的对称。尽管在其一级结构中有这种差异，但这两种类型的分子看来能够有效折叠为相似的生物活性构象，并引起c-Mpl的二聚和活化。这些实验观察提供了大量的关于两个TMP分子可能在结合c-Mpl中相互之间如何相互作用的了解。首先，两个结合的TMP分子的两个C末端必须相互相对紧密接近，如C末端二聚体的数据所表明的。其次，在受体复合物中这两个TMP分子相应的N末端和C末端也必须非常紧密地相互对准，使得它们可以以单个肽键直接连接在一起，以实现由串联重复策略产生的接近最大的增强活性效应。在接点插入一个或多个(至多14个)甘氨酸残基，不再显著提高(或降低)活性。这可能是因为这样一个事实：柔性多甘氨酸肽链能够容易地从接点环出(loop out)，而不引起总体构象的任何显著变化。这种柔性似乎提供TMP肽链的定向自由度，以折叠为在与受体相互作用中所需的构象，并确证其作为一个修饰位点。支持这一点的间接证据来自对肽13的研究，其中作为接头的刚性强得多的b-转角形式序列明显迫使接头周围主链排列的偏离，它可能已经导致最佳构型的轻微扭转，因此导致活性与具有4-Gly接头的类似化合物相比中度(10倍)降低。第三，TMP中的Trp9所

起的作用与EMP中的Trp13相似，它不仅参与形成二聚体的肽:肽相互作用，而且对于在肽:受体相互作用中形成疏水力也是重要的。用W突变为C的突变类似物－肽14获得的结果表明，共价二硫键不足以接近由Trp对提供的疏水相互作用，并且共价二硫键是一种短键合，它们可能使两个TMP单体太接近，因此干扰最佳二聚结构的总体构象。

对TMP肽可能的二级结构的分析可以提供关于TMP和c-Mpl之间相互作用的进一步的了解。通过参考报道的EPO模拟肽结构可能有助于这种了解。Livnah等(1996), Science 273: 464-75。受体结合的EMP具有一个b-发夹结构，该发夹结构具有由其序列中心高度共有序列Gly-Pro-Leu-Thr形成的一个b-转角。TMP不具有GPLT，而是具有高度选择的GPTL序列，这可能形成相似的转角。然而，这种转角样基序位于TMP N末端部分附近。采用Chau-Fasman法的二级结构预测表明，该肽的C末端一半具有采取螺旋构象的倾向。与位置9的高度保守的Trp一起，这种C末端螺旋可能有助于二聚体结构的稳定化。有趣的是注意到，我们串联重复序列中的大多数比C末端平行二聚体更为有效。串联重复似乎比C-C平行二聚给予所述分子一种更为适合的构象。串联重复序列的这种表面看来非对称的特征可能使其更接近天然配体，所述天然配体作为非对称分子，利用两个不同的位点结合两个相同受体分子。

设想了引入PEG部分，以通过提供抗蛋白水解降解的保护并且通过减慢通过肾过滤的清除而增强所述修饰肽的体内活性。意料不到的是，在基于细胞的增殖测定中，PEG化可以进一步提高串联重复TMP肽的体外生物活性。

## 实施例2

## Fc-TMP融合体

作为与人IgG1的Fc区的或者N末端或者C末端融合体，以或者单体形式或者二聚体形式表达TMP (和如实施例3中描述的EMP)。在所有情

况下，表达构成物均利用质粒表达载体pAMG21中的luxPR启动子。

Fc-TMP. 采用标准PCR技术，构建编码与TPO-模拟肽单体符合读框融合的人IgG1 Fc区的DNA序列。PCR反应的模板是pFc-A3载体和一种合成TMP基因。由3种以下所示的重叠寡核苷酸(分别为SEQ ID NO: 364、365和366)构建所述合成基因:

```
1842-97      AAA AAA GGA TCC TCG AGA TTA AGC ACG AGC AGC CAG CCA
             CTG ACG CAG AGT CGG ACC

1842-98      AAA GGT GGA GGT GGT GGT ATC GAA GGT CCG ACT CTG CGT

1842-99      CAG TGG CTG GCT GCT CGT GCT TAA TCT CGA GGA TCC TTT
             TTT
```

将这些寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 367和368)的双链体:

```
          AAAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCT
        1 ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
                                  CCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGA
a         K  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A  -

          TAATCTCGAGGATCCTTTTTT
       61 ---------+---------+- 81
          ATTAGAGCTCCTAGGAAAAAA
a         *
```

采用1842-98和1842-97作为有义引物和反义引物，在PCR反应中扩增这种双链体。

采用以下所示的引物(SEQ ID NO: 369和370)，用pFc-A3在PCR反应中产生该分子的Fc部分:

```
1216-52      AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

1830-51      TTCGATACCA CCACCTCCAC CTTTACCCGG AGACAGGGAG AGGCTCTTCTGC
```

寡核苷酸1830-51和1842-98含有一个24个核苷酸的重叠，使得通过将上述PCR产物混合到采用外部引物1216-52和1842-97的第三个反应中，将这两个基因在正确的读框中融合在一起。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3728。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 5和6)示于

图7。

Fc-TMP-TMP. 采用标准PCR技术，构建编码与TPO-模拟肽二聚体符合读框地融合的人IgG1的Fc区的DNA序列。PCR反应的模板是pFc-A3载体和合成TMP-TMP基因。由4种以下所示的重叠寡核苷酸(分别为SEQ ID NO: 371-374)构建所述合成基因:

```
1830-52     AAA GGT GGA GGT GGT GGT ATC GAA GGT CCG
            ACT CTG CGT CAG TGG CTG GCT GCT CGT GCT

1830-53     ACC TCC ACC ACC AGC ACG AGC AGC CAG
            CCA CTG ACG CAG AGT CGG ACC

1830-54     GGT GGT GGA GGT GGC GGC GGA GGT ATT GAG GGC CCA ACC
            CTT CGC CAA TGG CTT GCA GCA CGC GCA

1830-55     AAA AAA AGG ATC CTC GAG ATT ATG CGC GTG CTG CAA GCC
            ATT GGC GAA GGG TTG GGC CCT CAA TAC CTC CGC CGC C
```

将这4种寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 375和376)的双链体:

```
            AAAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCT
        1   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
                                 CCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGA
a           K  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A   -

            GGTGGTGGAGGTGGCGGCGGAGGTATTGAGGGCCCAACCCTTCGCCAATGGCTTGCAGCA
       61   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 120
            CCACCACCTCCACCGCCGCCTCCATAACTCCCGGGTTGGGAAGCGGTTACCGAACGTCGT

a           G  G  G  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A   -
            CGCGCA
      121   ------------------------148
            GCGCGTATTAGAGCTCCTAGGAAAAAAA

a           R  A  *-
```

采用1830-52和1830-55作为有义引物和反义引物，在PCR反应中扩增这种双链体。

采用上述用于Fc-TMP的引物1216-52和1830-51，用pFc-A3在PCR反应中产生该分子的Fc部分。采用外部引物1216-52和1830-55，从第三个PCR反应获得所述全长融合基因。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和BamHI消化，然后如实施例1所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3727。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 7和8)示于

图8。

TMP-TMP-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1的Fc区符合读框地融合的TPO-模拟肽串联重复序列的DNA序列。PCR反应的模板是得自菌株#3688 (参见实施例3)的EMP-Fc质粒和编码TMP二聚体的合成基因。由7种以下所示的重叠寡核苷酸(分别为SEQ ID NO: 377-383)构建所述串联重复序列的合成基因:

```
1885-52     TTT TTT CAT ATG ATC GAA GGT CCG ACT CTG CGT CAG TGG

1885-53     AGC ACG AGC AGC CAG CCA CTG ACG CAG AGT CGG ACC TTC
            GAT CAT ATG

1885-54     CTG GCT GCT CGT GCT GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT
            CAC ACA

1885-55     CTG GCT GCT CGT GCT GGC GGT GGT GGC GGA GGG GGT GGC
            ATT GAG GGC CCA

1885-56     AAG CCA TTG GCG AAG GGT TGG GCC CTC AAT GCC ACC CCC
            TCC GCC ACC ACC GCC

1885-57     ACC CTT CGC CAA TGG CTT GCA GCA CGC GCA GGG GGA GGC
            GGT GGG GAC AAA ACT

1885-58     CCC ACC GCC TCC CCC TGC GCG TGC TGC
```

将这些寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 384和385)的双链体:

```
          TTTTTTCATATGATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTGGCGGT
      1   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
              GTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGACCGCCA
a                 M  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A  G  G   -

          GGTGGCGGAGGGGGTGGCATTGAGGGCCCAACCCTTCGCCAATGGCTGGCTGCTCGTGCT
     61   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 120
          CCACCGCCTCCCCCACCGTAACTCCCGGGTTGGGAAGCGGTTACCGAACGTCGTGCGCGT
a         G  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A   -

          GGTGGAGGCGGTGGGGACAAAACTCTGGCTGCTCGTGCTGGTGGAGGCGGTGGGGACAAA
    121   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 180
          CCCCCTCCGCCACCC
a         G  G  G  G  G  D  K  T  L  A  A  R  A  G  G  G  G  D  K   -

          ACTCACACA
    181   --------- 189

a         T  H  T   -
```

采用1885-52和1885-58作为有义引物和反义引物，在PCR反应中扩增这种双链体。

采用引物1885-54和1200-54，用得自EMP-Fc融合菌株#3688 (参见实施例3)的DNA，在PCR反应中产生该分子的Fc部分。采用外部引物1885-52和1200-54，从第三个PCR反应获得所述全长融合基因。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和

BamHI消化，然后如本文关于Fc-EMP所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3798。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 9和10)示于图9。

TMP-Fc. 在TMP-TMP-Fc的连接中，偶然获得编码与人IgG1的Fc区符合读框地融合的TPO-模拟肽单体的DNA序列，推测这是由于引物1885-54退火至1885-53以及退火至1885-58的能力引起的。选择具有TMP-Fc构成物正确核苷酸序列的单个克隆，并命名为Amgen菌株#3788。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 11和12)示于图10。

在大肠杆菌中的表达. 每种pAMG21-Fc-融合构成物在大肠杆菌GM221中的培养物在含50 mg/ml卡那霉素的Luria液体培养基中于37℃培养。在将合成自诱导物N-(3-氧代己酰)-DL-高丝氨酸内酯加入培养物中至终浓度20 ng/ml后，达到从luxPR启动子的基因产物表达的诱导。培养物于37℃再培育3小时。3小时后，通过显微镜检查细菌培养物内含体的存在，然后通过离心收集。在诱导的培养物中观察到折射内含体，表明所述Fc-融合体最有可能在大肠杆菌中的不溶性部分中产生。通过将细胞沉淀再悬浮于含10% b-巯基乙醇的Laemmli样品缓冲液中，直接裂解细胞沉淀，并通过SDS-PAGE进行分析。在所有情况下，在SDS-PAGE凝胶上均观察到合适分子量的强考马斯染色条带。

pAMG21. 可以从Amgen表达载体pCFM1656 (ATCC #69576)衍生表达质粒pAMG21，而pCFM1656又是从描述于美国专利第4,710,473号的Amgen表达载体系统衍生的。pCFM1656质粒可以通过以下步骤衍生自描述的pCFM836质粒(专利号4,710,473):

(a) 通过用T4聚合酶补平末端，然后进行平端连接，破坏两个内

源NdeI限制位点;

(b) 单一AatII和ClaI限制位点之间含合成$P_L$启动子的DNA序列用得自pCFM636 (专利号4,710,473)的含所述PL启动子的相似片段(参见以下SEQ ID NO: 386)取代; 且

(c) 用具有SEQ ID NO: 388序列的寡核苷酸置换单一ClaI和KpnI限制位点之间的小DNA序列。

SEQ ID NO: 386:

```
AatII
5' CTAATTCCGCTCTCACCTACCAAACAATGCCCCCCTGCAAAAAATAAATTCATAT-
3' TGCAGATTAAGGCGAGAGTGGATGGTTTGTTACGGGGGGACGTTTTTTATTTAAGTATA-

   -AAAAAACATACAGATAACCATCTGCGGTGATAAATTATCTCTGGCGGTGTTGACATAAA-
   -TTTTTTGTATGTCTATTGGTAGACGCCACTATTTAATAGAGACCGCCACAACTGTATTT-

   -TACCACTGGCGGTGATACTGAGCACAT    3'
   -ATGGTGACCGCCACTATGACTCGTGTAGC  5'
                                ClaI
```

SEQ ID NO: 387:

```
5' CGATTTGATTCTAGAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGGTAC  3'
3'   TAAACTAAGATCTTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGC       5'
   ClaI                                                  KpnI
```

然后通过采用PCR重叠寡核苷酸诱变制备一系列定点碱基改变以及DNA序列置换，可以从pCFM1656衍生表达质粒pAMG21。由紧接该质粒复制启动子$P_{copB}$ 5'的BglII位点(质粒bp #180)开始，并向质粒复制基因继续，其碱基对改变示于以下表B中。

表B－产生pAMG21的碱基对改变

| pAMG21 bp # | pCFM1656 中的 bp | 在 pAMG21 中 bp 改变为 |
|---|---|---|
| # 204 | T/A | C/G |
| # 428 | A/T | G/C |
| # 509 | G/C | A/T |
| # 617 | -- | 插入两 G/C bp |
| # 679 | G/C | T/A |
| # 980 | T/A | C/G |
| # 994 | G/C | A/T |
| # 1004 | A/T | C/G |
| # 1007 | C/G | T/A |
| # 1028 | A/T | T/A |
| # 1047 | C/G | T/A |
| # 1178 | G/C | T/A |
| # 1466 | G/C | T/A |
| # 2028 | G/C | bp缺失 |
| # 2187 | C/G | T/A |
| # 2480 | A/T | T/A |
| # 2499-2502 | AGTG<br>TCAC | GTCA<br>CAGT |
| # 2642 | TCCGAGC<br>AGGCTCG | 7 bp 缺失 |
| # 3435 | G/C | A/T |
| # 3446 | G/C | A/T |
| # 3643 | A/T | T/A |

单一AatII (pCFM1656中的位置#4364)和SacII (pCFM1656中的位置#4585)限制位点之间的DNA序列用图17A和18B中所示的DNA序列(SEQ ID NO: 23)置换。在连接该置换DNA序列的粘性末端的过程中，外部AatII和SacII位点被破坏。在置换的DNA中有单一AatII和SacII位点。

GM221 (Amgen #2596). Amgen宿主菌株#2596是衍生自Amgen菌株#393的大肠杆菌K-12菌株。已经对其进行修饰，以使其在早期ebg区中含有温度敏感型λ阻抑物cI857s7以及在晚期ebg区(68分钟)中含有lacI$^{Q}$阻抑物。这两种阻抑物基因的存在使得可以对该宿主应用各种各样的表达系统，然而这两种阻抑物均与从luxP$_{R}$的表达无关。未转化宿主没有抗生素抗性。

已经对cI857s7基因的核糖体结合位点进行修饰，以包括一个增强的RBS。已经将其插入如Genbank登录号M64441Gb_Ba中编号的位置1170和1411之间、缺失间插ebg序列的ebg操纵子中。以下显示所述插入片段的序列，而小写字母代表邻接以下所示所述插入片段的ebg序列(SEQ ID NO: 388):

ttatttcgtGCGGCCGCACCATTATCACCGCCAGAGGTAAACTAGTCAACACGCACGGTGTTAGATATTTAT
CCCTTGCGGTGATAGATTGAGCACATCGATTTGATTCTAGAAGCAGGCATAATATATGAGCACAAAAAAGAAA
CCATTAACACAAGAGCAGCTTGAGGACGCACGTCGCCTTAAAGCAATTTATGAAAAAAGAAAAATGAACTTG
GCTTATCCCAGGAATCTGTCGCAGACAAGATGGGGATGGGGCAGTCAGCGTTGGTGCTTTATTTAATGGCAT
CAATGCATTAAATGCTTATAACGCCGCATTGCTTACAAAAATTCTCAAAGTTAGCGTTGAAGAATTTAGCCCT
TCAATCGCCAGAGAATCTACGAGATGTATGAAGCGGTTAGTATGCAGCCGTCACTTAGAAGTGAGTATGAGTA
CCCTGTTTTTTCTCATGTTCAGGCAGGGATGTTCTCACCTAAGCTTAGAACCTTTACCAAAGGTGATGCGGAG
AGATGGGTAAGCACAACCAAAAAAGCCAGTGATTCTGCATTCTGGCTTGAGGTTGAAGGTAATTCCATGACCG
CACCAACAGGCTCCAAGCCAAGCTTTCCTGACGGAATGTTAATTCTCGTTGACCCTGAGCAGGCTGTTGAGCC
AGGTGATTTCTGCATAGCCAGACTTGGGGGTGATGAGTTTACCTTCAAGAAACTGATCAGGGATAGCGGTCAG
GTGTTTTTACAACCACTAAACCCACAGTACCCAATGATCCCATGCAATGAGAGTTGTTCCGTTGTGGGGAAAG
TTATCGCTAGTCAGTGGCCTGAAGAGACGTTTGGCTGATAGACTAGTGGATCCACTAGTgttttctgccc

使用名为MMebg-cI857s7增强RBS #4的重组噬菌体将所述构成物传递至染色体进入F'tet/393。。重组和分离后，仅上述染色体插入片段保留在细胞中。将其重新命名为F'tet/GM101。然后通过将lacI$^{Q}$构成物传递至如Genbank登录号M64441Gb_Ba中编号的核苷酸位置2493和2937之间、缺失间插ebg序列的ebg操纵子中，修饰F'tet/GM101。以下显示所述插入片段的序列，而小写字母代表邻接以下所示的所述插入片段(SEQ ID NO: 389)的ebg序列:

ggcggaaaccGACGTCCATCGAATGGTGCAAAACCTTTCGCGGTATGGCATGATAGCGCCCGGAAGAGAGTCA
ATTCAGGGTGGTGAATGTGAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGTGTCTCTTATCAGACC
GTTTCCCGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTCTGCGAAAACGCGGGAAAAAGTCGAAGCGGCGATGGCGG
AGCTGAATTACATTCCCAACCGCGTGGCACAACAACTGGCGGGCAAACAGTCGCTCCTGATTGGCGTTGCCAC
CTCCAGTCTGGCCCTGCACGCGCCGTCGCAAATTGTCGCGGCGATTAAATCTCGCGCCGATCAACTGGGTGCC
AGCGTGGTGGTGTCGATGGTAGAACGAAGCGGCGTCGAAGCCTGTAAAGCGGCGGTGCACAATCTTCTCGCGC
AACGCGTCAGTGGGCTGATCATTAACTATCCGCTGGATGACCAGGATGCCATTGCTGTGGAAGCTGCCTGCAC
TAATGTTCCGGCGTTATTTCTTGATGTCTCTGACCAGACACCCATCAACAGTATTATTTTCTCCCATGAAGAC
GGTACGCGACTGGGCGTGGAGCATCTGGTCGCATTGGGTCACCAGCAAATCGCGCTGTTAGCGGGCCCATTAA
GTTCTGTCTCGGCGCGTCTGCGTCTGGCTGGCTGGCATAAATATCTCACTCGCAATCAAATTCAGCCGATAGC
GGAACGGGAAGCGGACTGGAGTGCCATGTCCGGTTTTCAACAAACCATGCAAATGCTGAATGAGGGCATCGTT
CCCACTGCGATGCTGGTTGCCAACGATCAGATGGCGCTGGGCGCAATGCGCGCCATTACCGAGTCCGGGCTGC
GCGTTGGTGCGGATATCTCGGTAGTGGGATACGACGATACCGAAGACAGCTCATGTTATATCCCGCCGTTAAC
CACCATCAAACAGGATTTTCGCCTGCTGGGGCAAACCAGCGTGGACCGCTTGCTGCAACTCTCTCAGGGCCAG
GCGGTGAAGGGCAATCAGCTGTTGCCCGTCTCACTGGTGAAAAGAAAAACCACCCTGGCGCCCAATACGCAAA
CCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGACA
GTAAGGTACCATAGGATCCaggcacagga

采用称为AGebg-LacIQ#5的重组噬菌体，将该构成物传递至染色体中，进入F'tet/GM101。重组和分离后，仅上述染色体插入片段保留在细胞中。将其重新命名为F'tet/GM221。采用在LB中浓度为25 μg/ml的吖啶橙从该菌株中消除所述F'tet附加体。根据四环素敏感鉴定消除的菌株，将其以GM221贮存。

表达. 将含pAMG21-Fc-TMP-TMP的大肠杆菌GM221在含50 μg/ml卡那霉素的Luria液体培养物中的培养物于37℃培育，然后进行诱导。在将合成的自诱导物N-(3-氧代己酰)-DL-高丝氨酸内酯加入培养物中至终浓度20 ng/ml后，达到从luxPR启动子的Fc-TMP-TMP基因产物表达的诱导，将培养物于37℃再培育3小时。3小时后，通过显微镜检查细菌培养物内含体的存在，然后通过离心收集。在诱导的培养物中观察到折射内含体，表明Fc-TMP-TMP最有可能在大肠杆菌中的不溶性部分中产生。通过将细胞沉淀再悬浮于含10% b-巯基乙醇的Laemmli样品缓冲液中，直接裂解细胞沉淀，并通过SDS-PAGE进行分析。在SDS-PAGE凝胶上观察到约30kDa的强考马斯染色条带。预期的基因产物长度将为269个氨基酸，预期分子量约29.5 kDa。也在标准分批条件下，以10 L规模进行了发酵，产生与小试规模获得的相似的Fc-TMP-TMP的表达水平。

Fc-TMP-TMP的纯化. 通过高压匀浆(以14,000 PSI的2程)在水(1/10)中破碎细胞，并通过离心(J-6B中的4200 PRM，1小时)收获内含体。将内含体在6M胍、50mM Tris、8mM DTT pH 8.7中以1/10的比率

溶解1小时。将溶解的混合物在2M尿素、50mM tris、160mM精氨酸、3mM半胱氨酸pH 8.5中稀释20倍。将化合物在冷条件下搅拌过夜，然后通过超滤浓缩约10倍。然后用10mM Tris、1.5M尿素pH 9稀释3倍。然后用乙酸将该混合物的pH调至pH 5。通过离心去除沉淀，将上清液上样至在20mM NaAc、100 mM NaCl pH 5平衡的SP-Sepharose Fast Flow柱(10 mg/ml蛋白负载量，室温)。用20倍柱体积的相同缓冲液中从100 mM NaCl至500mM NaCl的梯度，洗脱出该蛋白。将来自该柱的合并物稀释3倍，上样至20 mM NaAc、150 mM NaCl pH 5中的SP-Sepharose HP柱(10 mg/ml蛋白负载量，室温)。用20倍柱体积的相同缓冲液中从150 mM NaCl至400mM NaCl的梯度，洗脱出该蛋白。合并峰部分并过滤。

Fc-TMP活性的特征鉴定. 以下是在小鼠中采用本发明各种化合物的体内数据的总结。

小鼠：正常雌性BDF1，约10-12周龄。

放血时间表：在第0天处理每组10只小鼠，以4天的间隔开始2组，每组总共20只小鼠。在每个时间点将5只小鼠放血，小鼠一周最少放血3次。用异氟烷麻醉小鼠，通过眶后窦(orbital sinus)穿刺获得总共140-160 μl体积的血液。在运行针对鼠血的软件的Technicon H1E血液分析仪上对血液进行计数。测量的参数是白细胞、红细胞、血细胞比容、血红蛋白、血小板和嗜中性粒细胞。

处理：小鼠或者皮下注射进行大剂量处理，或者植入7日微型渗透泵进行连续传递。皮下注射传递的体积为0.2 ml。将渗透泵插入在麻醉小鼠肩胛之间的皮肤中制造的皮下切口中。将化合物在含0.1% BSA的PBS中稀释。所有实验均包括一个对照组，标为“载体”，它仅用该稀释剂处理。调节泵中试验物的浓度，以使来自泵的校准流速给出图中所指定的治疗水平。

化合物：逐渐增加剂量的所述化合物在7日微型渗透泵中传递至小鼠。用7日渗透泵中单剂量为100 μg/kg的各种化合物处理小鼠。然后

将所述相同化合物中的某些化合物作为一次大剂量注射给予小鼠。

活性试验结果：活性实验的结果示于图11和12中。在采用7日微型渗透泵的剂量反应测定中，用100 μg/kg/天的SEQ ID NO: 18的化合物观察到最大效应；10 μg/kg/天的剂量的活性为最大值的约50%，而1 μg/kg/天的剂量是该测定系统中可以观察到活性的最低剂量。在同一实验中，10 μg/kg/天剂量的所述化合物的活性与100 μg/kg/天未PEG化rHu-MGDF的活性大约相等。

## 实施例3

## Fc-EMP融合体

Fc-EMP. 采用标准PCR技术，构建编码与EPO-模拟肽单体符合读框融合的人IgG1 Fc区的DNA序列。PCR反应的模板是包含Fc序列的载体(pFc-A3，描述于国际申请WO 97/23614，公布于1997年7月3日)和一种编码EPO单体的合成基因。由4种以下所示的重叠寡核苷酸(分别为SEQ ID NO: 390-393)构建所述单体的合成基因：

```
1798-2 TAT GAA AGG TGG AGG TGG TGG TGG AGG TAC TTA CTC TTG
       CCA CTT CGG CCC GCT GAC TTG G

1798-3 CGG TTT GCA AAC CCA AGT CAG CGG GCC GAA GTG GCA AGA
       GTA AGT ACC TCC ACC ACC ACC TCC ACC TTT CAT

1798-4 GTT TGC AAA CCG CAG GGT GGC GGC GGC GGC GGT GGT
       ACC TAT TCC TGT CAT TTT

1798-5 CCA GGT CAG CGG GCC AAA ATG ACA GGA ATA GGT ACC ACC
       GCC GCC GCC GCC GCC ACC CTG
```

将这4种寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 394和395)的双链体：

```
   TATGAAAGGTGGAGGTGGTGGTGGAGGTACTTACTCTTGCCACTTCGGCCCGCTGACTTC
 1 ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
   TACTTTCCACCTCCACCACCACCTCCATGAATGAGAACGGTGAAGCCGGGCGACTGAAC
b  M K G G G G G G G T Y S C H F G P L T W -

   GGTTTGCAAACCGCAGGGTGGCGGCGGCGGCGGCGGTGGTACCTATTCCTGTCATTTT
61 ---------+---------+---------+---------+---------+---------+-- 133
   CCAAACGTTTGGCGTCCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCATGGATAAGGACAGTAAAACCGGGCGACTGGACC
b  V C K P Q G G G G G G G G T Y S C H F  -
```

采用1798-18和1798-19作为有义引物和反义引物(分别为SEQ ID NO: 396和397)，在PCR反应中扩增这种双链体：

```
1798-18      GCA GAA GAG CCT CTC CCT GTC TCC GGG TAA
             AGG TGG AGG TGG TGG TGG AGG TAC TTA
             CTC T
```

和

```
1798-19      CTA ATT GGA TCC ACG AGA TTA ACC ACC
             CTG CGG TTT GCA A
```

采用以下所示的引物(分别为SEQ ID NO: 369和399)，用pFc-A3在PCR反应中产生该分子的Fc部分:

```
1216-52      AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

1798-17      AGA GTA AGT ACC TCC ACC ACC ACC TCC ACC TTT ACC CGG
             AGA CAG GGA GAG GCT CTT CTG C
```

寡核苷酸1798-17和1798-18含有一个61个核苷酸的重叠，使得通过将上述PCR产物混合到采用外部引物1216-52和1798-19的第三个反应中，可以将这两个基因在正确的读框中融合在一起。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和BamHI消化，然后将其连接到也用XbaI和BamHI消化的载体pAMG21(以下描述的)中。将连接的DNA转化到感受态大肠杆菌菌株2596宿主细胞(本文描述的GM221)中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3718。

所得融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 15和16)示于图13。

EMP-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1 Fc区符合读框融合的EPO-模拟肽单体的DNA序列。PCR反应的模板是pFc-A3a载体和一种编码EPO单体的合成基因。由4种重叠寡核苷酸1798-4和1798-5 (上述)以及1798-6和1798-7 (分别为SEQ ID NO: 400和401)构建所述单体的合成基因:

```
1798-6 GGC CCG CTG ACC TGG GTA TGT AAG CCA CAA GGG GGT GGG
       GGA GGC GGG GGG TAA TCT CGA G

1798-7 GAT CCT CGA GAT TAC CCC CCG CCT CCC CCA CCC CCT TGT
       GGC TTA CAT AC
```

将这4种寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 402和403)的双链体:

```
          GTTTGCAAACCGCAGGGTGGCGGCGGCGGCGGCGGTGGTACCTATTCCTGTCATTTTGGC
      1   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
                   GTCCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCATGGATAAGGACAGTAAAACCG
A         V  C  K  P  Q  G  G  G  G  G  G  G  G  T  Y  S  C  H  F  G   -

          CCGCTGACCTGGGTATGTAAGCCACAAGGGGGTGGGGGAGGCGGGGGGTAATCTCGAG
     61   ---------+---------+---------+---------+---------+---------+- 122
          GGCGACTGGACCCATACATTCGGTGTTCCCCCACCCCCTCCGCCCCCCATTAGAGCTCCTAG
A         P  L  T  W  V  C  K  P  Q  G  G  G  G  G  G  G  *
```

采用1798-21和1798-22作为有义引物和反义引物(分别为SEQ ID NO: 404和405)，在PCR反应中扩增这种双链体:

1798-21 TTA TTT CAT ATG AAA GGT GGT AAC TAT TCC TGT CAT TTT

和

1798-22 TGG ACA TGT GTG AGT TTT GTC CCC CCC GCC TCC CCC ACC CCC T

采用引物1798-23和1200-54 (分别为SEQ ID NO: 406和407)，用pFc-A3在PCR反应中产生该分子的Fc部分:

1798-23 AGG GGG TGG GGG AGG CGG GGG GGA CAA AAC TCA CAC ATG TCC A

和

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

寡核苷酸1798-22和1798-23含有一个43个核苷酸的重叠，使得通过将上述PCR产物混合到采用外部引物1787-21和1200-54的第三个反应中，可以将这两个基因在正确的读框中融合在一起。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和BamHI消化，然后如上所述将其连接到载体pAMG21 中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3688。

所得融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 17和18)示于图14。

EMP-EMP-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1的Fc区符合读框地融合的EPO-模拟肽二聚体的DNA序列。PCR反应的模板是得自上述菌株#3688的EMP-Fc质粒和编码所述EPO二聚体的合成基因。由8种以下所示的重叠寡核苷酸(分别为SEQ ID NO: 408-415)构建所述二聚体的合成基因:

```
1869-23     TTT TTT ATC GAT TTG ATT CTA GAT TTG AGT TTT AAC TTT
            TAG AAG GAG GAA TAA AAT ATG

1869-48     TAA AAG TTA AAA CTC AAA TCT AGA ATC AAA TCG ATA AAA
            AA

1871-72     GGA GGT ACT TAC TCT TGC CAC TTC GGC CCG CTG ACT TGG
            GTT TGC AAA CCG

1871-73     AGT CAG CGG GCC GAA GTG GCA AGA GTA AGT ACC TCC CAT
            ATT TTA TTC CTC CTT C

1871-74     CAG GGT GGC GGC GGC GGC GGC GGT GGT ACC TAT TCC TGT
            CAT TTT GGC CCG CTG ACC TGG

1871-75     AAA ATG ACA GGA ATA GGT ACC ACC GCC GCC GCC GCC GCC
            ACC CTG CGG TTT GCA AAC CCA

1871-78     GTA TGT AAG CCA CAA GGG GGT GGG GGA GGC GGG GGG GAC
            AAA ACT CAC ACA TGT CCA

1871-79     AGT TTT GTC CCC CCC GCC TCC CCC ACC CCC TTG TGG CTT
            ACA TAC CCA GGT CAG CGG GCC
```

将这8种寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 416和417)的双链体：

```
          TTTTTTATCGATTTGATTCTAGATTTGAGTTTTAACTTTTAGAAGGAGGAATAAAATATG
       1  ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
          AAAAAATAGCTAAACTAAGATCTAAACTCAAAATTGAAAATCTTCCTCCTTATTTTATAC
a                                                                  M   -

          GGAGGTACTTACTCTTGCCACTTCGGCCCGCTGACTTGGGTTTGCAAACCGCAGGGTGGC
      61  ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 120
          CCTCCATGAATGAGAACGGTGAAGCCGGGCGACTGAACCCAAACGTTTGGCGTCCCACCG
a         G  G  T  Y  S  C  H  F  G  P  L  T  W  V  C  K  P  Q  G  G   -

          GGCGGCGGCGGCGGTGGTACCTATTCCTGTCATTTTGGCCCGCTGACCTGGGTATGTAAG
     121  ---------+---------+---------+---------+---------+---------+ 180
          CCGCCGCCGCCGCCACCATGGATAAGGACAGTAAAACCGGGCGACTGGACCCATACATTC
a         G  G  G  G  G  G  T  Y  S  C  H  F  G  P  L  T  W  V  C  K   -

          CCACAAGGGGGTGGGGGAGGCGGGGGGGACAAAACTCACACATGTCCA
     181  ---------+---------+---------+---------+-------- 228
          GGTGTTCCCCCACCCCCTCCGCCCCCCCTGTTTTGA
a         P  Q  G  G  G  G  G  G  G  D  K  T  H  T  C  P   -
```

采用1869-23和1871-79 (以上所示)作为有义引物和反义引物，在PCR反应中扩增这种双链体。

采用引物1798-23和1200-54 (以上所示)，用菌株3688 DNA，在PCR反应中产生该分子的Fc部分。

寡核苷酸1871-79和1798-23含有一个31个核苷酸的重叠，使得通过将上述PCR产物混合到采用外部引物1869-23和1200-54的第三个反应中，可以将这两个基因在正确的读框中融合在一起。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和BamHI消化，然后如本文关于Fc-EMP所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白

产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3813。

所得融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 19和20)示于图15。在位置145有一个沉默突变(A变为G，以粗体显示)，以使最终构成物的核苷酸序列不同于衍生该核苷酸序列的寡核苷酸1871-72。

Fc-EMP-EMP. 采用标准PCR技术，构建编码与EPO-模拟肽二聚体符合读框地融合的人IgG1的Fc区的DNA序列。PCR反应的模板是得自上述菌株3688和3813的质粒。

采用引物1216-52和1798-17 (以上所示)，用菌株3688 DNA，在PCR反应中产生该分子的Fc部分。该分子的EMP二聚体部分是用菌株3813 DNA进行的第二个PCR反应的产物，该反应采用引物1798-18 (也是以上所示的)和以下所示的SEQ ID NO: 418:

1798-20 CTA ATT GGA TCC TCG AGA TTA ACC CCC TTG TGG CTT ACAT

寡核苷酸1798-17和1798-18含有一个61个核苷酸的重叠，使得通过将上述PCR产物混合到采用外部引物1216-52和1798-20的第三个反应中，可以将这两个基因在正确的读框中融合在一起。

最终的PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶XbaI和BamHI消化，然后如本文关于Fc-EMP所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#3822。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(分别为SEQ ID NO: 21和22)示于图16。

Fc-EMP活性的特征鉴定. 如下在体内进行特征鉴定。

小鼠：正常雌性BDF1，约10-12周龄。

放血时间表：在第0天处理每组小鼠，以4天的间隔开始2组，每组总共20只小鼠。在每个时间点将5只小鼠放血，小鼠一周最多放血3

次。用异氟烷麻醉小鼠，通过眶后窦穿刺获得总共140-160 ml体积的血液。在运用针对鼠血液的软件的Technicon H1E血液分析仪上对血液进行计数。测量的参数是WBC、RBC、HCT、HGB、PLT、NEUT、LYMPH。

处理：小鼠或者皮下注射进行大剂量处理，或者植入7日微型渗透泵进行连续传递。皮下注射传递的体积为0.2 ml。将渗透泵插入在麻醉小鼠肩胛之间的皮肤中制造的皮下切口中。将化合物在含0.1% BSA的PBS中稀释。所有实验均包括一个对照组，标为“载体”，它仅用该稀释剂处理。调节泵中试验物的浓度，以使来自泵的校准流速给出图中所指定的治疗水平。

实验：以一次大剂量注射100 μg/kg剂量将各种Fc-缀合的EPO模拟肽(EMP)传递给小鼠。在7日微型渗透泵中将Fc-EMP传递至小鼠。在7天结束时不取出泵。给小鼠放血直至第51天，此时HGB和HCT回到基线水平。

## 实施例4

## TNF-α抑制剂

Fc-TNF-α抑制剂. 采用标准PCR技术，构建编码与TNF-α抑制肽单体符合读框融合的人IgG1 Fc区的DNA序列。采用有义引物1216-52和反义引物2295-89 (分别为SEQ ID NO: 369和1112)，在采用得自Fc-EMP融合体菌株#3718 (参见实施例3)的DNA的PCR反应中产生该分子的Fc和5个甘氨酸接头的部分。编码TNF-α抑制肽的核苷酸由以下所示的PCR引物2295-89提供:

```
1216-52      AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G
2295-89      CCG CGG ATC CAT TAC GGA CGG TGA CCC AGA GAG GTG TTT TTG TAG

             TGC GGC AGG AAG TCA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC
```

寡核苷酸2295-89与模板的所述甘氨酸接头和Fc部分重叠22个核苷酸，该PCR产生在正确读框中融合的这两个基因。

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21

中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4544。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1055和1056)示于图19A和19B。

TNF-α抑制剂-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1 Fc区符合读框融合的TNF-α抑制肽的DNA序列。PCR反应的模板是含通过5个甘氨酸接头连接于Fc的不相关肽的质粒。编码TNF-α抑制肽的核苷酸由有义PCR引物2295-88和作为反义引物的引物1200-54 (分别为SEQ ID NO: 1117和407)提供。所述引物序列在以下显示:

2295-88 GAA TAA CAT ATG GAC TTC CTG CCG CAC TAC AAA AAC ACC TCT CTG GGT CAC CGT CCG GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

寡核苷酸2295-88与模板的所述甘氨酸接头和Fc部分重叠24个核苷酸，该PCR产生在正确读框中融合的这两个基因。

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4543。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1057和1058)示于图20A和20B。

在大肠杆菌中的表达. 每种pAMG21-Fc-融合构成物在大肠杆菌GM221中的培养物在含50 mg/ml卡那霉素的Luria液体培养基中于37℃培养。在将合成的自诱导物N-(3-氧代己酰)-DL-高丝氨酸内酯加入培养物中至终浓度20 ng/ml后，达到从luxPR启动子的基因产物表达的诱导。培养物于37℃再培育3小时。3小时后，通过显微镜检查细菌培养物中内含体的存在，然后通过离心收集。在诱导的培养物中观察到折

射内含体，表明所述Fc-融合体最有可能在大肠杆菌中的不溶性部分中产生。通过将细胞沉淀再悬浮于含10% β-巯基乙醇的Laemmli样品缓冲液中，直接裂解细胞沉淀，并通过SDS-PAGE进行分析。在所有情况下，在SDS-PAGE凝胶上均观察到合适分子量的强考马斯染色条带。

Fc-肽融合蛋白的纯化. 通过高压匀浆(以14,000 PSI的2程)在水(1/10)中破碎细胞，并通过离心(J-6B中的4200 PRM，1小时)收获内含体。将内含体在6M胍、50mM Tris、8mM DTT pH 8.7中以1/10的比率溶解1小时。将溶解的混合物在2M尿素、50mM tris、160mM精氨酸、3mM半胱氨酸pH 8.5中稀释20倍。将化合物在冷条件下搅拌过夜，然后通过超滤浓缩约10倍。然后用10mM Tris、1.5M尿素pH 9稀释3倍。用乙酸将该混合物的pH调至pH 5。通过离心去除沉淀，将上清液上样至在20mM NaAc、100 mM NaCl pH 5中平衡的SP-Sepharose Fast Flow柱(10 mg/ml蛋白负载量，室温)。用20倍柱体积的相同缓冲液中从100 mM NaCl至500mM NaCl的梯度，洗脱出该蛋白。将来自该柱的合并物稀释3倍，上样至20 mM NaAc、150 mM NaCl pH 5中的SP-Sepharose HP柱(10 mg/ml蛋白负载量，室温)。用20倍柱体积的相同缓冲液中从150 mM NaCl至400mM NaCl的梯度，洗脱出该蛋白。合并峰部分并过滤。

Fc-TNF-α抑制剂和TNF-α抑制剂-Fc活性的特征鉴定. 通过用掌握本说明书的内容的本领域普通技术人员可利用的方法，可以通过BIAcore对这些肽融合蛋白与TNF-α的结合进行特征鉴定。

## 实施例5

## IL-1拮抗剂

Fc-IL-1拮抗剂. 采用标准PCR技术，构建编码与IL-1拮抗肽单体符合读框融合的人IgG1 Fc区的DNA序列。采用有义引物1216-52和反义引物2269-70 (分别为SEQ ID NO: 369和1118)，在采用得自Fc-EMP融合菌株#3718 (参见实施例3)的DNA的PCR反应中产生该分子的Fc和5个甘氨酸接头的部分。编码IL-1拮抗肽的核苷酸由以下所示的PCR引

物2269-70提供:

```
1216-52      AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

2269-70      CCG CGG ATC CAT TAC AGC GGC AGA GCG TAC GGC TGC CAG TAA CCC
             GGG GTC CAT TCG AAA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC
```

寡核苷酸2269-70与模板的所述甘氨酸接头和Fc部分重叠22个核苷酸，该PCR产生在正确读框中融合的这两个基因。

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4506。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1059和1060)示于图21A和21B。

IL-1拮抗剂-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1 Fc区符合读框融合的IL-1拮抗肽的DNA序列。PCR反应的模板是含通过5个甘氨酸接头连接于Fc的不相关肽的质粒。编码IL-1拮抗肽的核苷酸由有义PCR引物2269-69和作为反义引物的引物1200-54 (分别为SEQ ID NO: 1119和407)提供。所述引物序列在以下显示:

```
2269-69      GAA TAA CAT ATG TTC GAA TGG ACC CCG GGT TAC TGG CAG CCG TAC GCT
             CTG CCG CTG GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT

1200-54      GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA
```

寡核苷酸2269-69与模板的所述甘氨酸接头和Fc部分重叠24个核苷酸，该PCR产生在正确读框中融合的这两个基因。

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4505。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1061和1062)示于图22A和22B。表达和纯化如前述实施例进行。

Fc-IL-1拮抗肽和IL-1拮抗肽-Fc活性的特征鉴定. 采用IGEN系统，进行IL-1β、IL-1RA和Fc-缀合的IL-1肽序列之间的IL-1受体结合竞争。反应含有0.4nM生物素-IL-1R + 15 nM IL-1-TAG + 3 uM竞争物 + 20 ug/ml链霉抗生物素蛋白-缀合物珠粒，其中竞争物为IL-1RA、Fc-IL-1拮抗剂、IL-1拮抗剂-Fc。在从3 uM至1.5 pM的竞争物浓度范围内分析竞争。结果示于以下表C中：

表C－IL-1受体结合竞争测定的结果

| | *IL-1肽-Fc* | *Fc-IL-1肽* | *IL-ra* |
|---|---|---|---|
| KI | 281.5 | 59.58 | 1.405 |
| EC50 | 530.0 | 112.2 | 2.645 |
| 95%置信间隔 | | | |
| EC50 | 280.2-1002 | 54.75-229.8 | 1.149-6.086 |
| KI | 148.9-532.5 | 29.08-122.1 | 0.6106-3.233 |
| 拟合良性 | | | |
| $R^2$ | 0.9790 | 0.9687 | 0.9602 |

## 实施例6

## VEGF拮抗剂

Fc-VEGF拮抗剂. 采用标准PCR技术，构建编码与VEGF模拟肽单体符合读框融合的人IgG1 Fc区的DNA序列。PCR反应的模板是pFc-A3质粒和合成的VEGF模拟肽基因。通过将以下两种寡核苷酸引物(分别为SEQ ID NO: 1110和1111)退火，装配所述合成基因：

2293-11 GTT GAA CCG AAC TGT GAC ATC CAT GTT ATG TGG GAA TGG GAA TGT TTT GAA CGT CTG

2293-12 CAG ACG TTC AAA ACA TTC CCA TTC CCA CAT AAC ATG GAT GTC ACA GTT CGG TTC AAC

将所述两种寡核苷酸退火，形成编码以下所示氨基酸序列(SEQ ID NO: 1113和1114)的双链体：

```
      GTTGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGTCTG
1 ---------+---------+---------+---------+---------+---------+------- 57
      CAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACTTGCAGAC

a       V  E  P  N  C  D  I  H  V  M  W  E  W  E  C  F  E  R  L
```

采用2293-05和2293-06作为有义引物和反义引物(SEQ ID NO: 1122和1123)，在PCR反应中扩增该双链体。

采用引物2293-03和2293-04作为有义引物和反义引物(分别为SEQ ID NO: 1120和1121)，用pFc-A3质粒在PCR反应中产生该分子的Fc部分。采用外部引物2293-03和2293-06由第三个PCR反应获得全长融合基因。这些引物在以下显示:

2293-03 ATT TGA TTC TAG AAG GAG GAA TAA CAT ATG GAC AAA ACT CAC ACA TGT

2293-04 GTC ACA GTT CGG TTC AAC ACC ACC ACC ACC ACC TTT ACC CGG AGA CAG GGA

2293-05 TCC CTG TCT CCG GGT AAA GGT GGT GGT GGT GGT GTT GAA CCG AAC TGT GAC ATC

2293-06 CCG CGG ATC CTC GAG TTA CAG ACG TTC AAA ACA TTC CCA

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4523。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1063和1064)示于图23A和23B。

VEGF拮抗剂-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1 Fc区符合读框融合的VEGF模拟肽的DNA序列。PCR反应的模板是pFc-A3质粒和上述合成的VEGF模拟肽基因。采用2293-07和2293-08作为有义引物和反义引物(分别为SEQ ID NO: 1124和1125)，在PCR反义中扩增该合成双链体。

采用引物2293-09和2293-10作为有义引物和反义引物(分别为SEQ ID NO: 1126和1127)，用pFc-A3质粒在PCR反应中产生该分子的Fc部分。采用外部引物2293-07和2293-10由第三个PCR反应获得全长融合基因。这些引物在以下显示:

2293-07 ATT TGA TTC TAG AAG GAG GAA TAA CAT ATG GTT GAA CCG AAC TGT GAC

2293-08 ACA TGT GTG AGT TTT GTC ACC ACC ACC ACC ACC CAG ACG TTC AAA ACA TTC

2293-09 GAA TGT TTT GAA CGT CTG GGT GGT GGT GGT GGT GAC AAA ACT CAC ACA TGT

2293-10 CCG CGG ATC CTC GAG TTA TTT ACC CGG AGA CAG GGA GAG

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4524。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1065和1066)示于图24A和24B。表达和纯化如前述实施例进行。

## 实施例7

## MMP抑制剂

Fc-MMP抑制剂. 采用标准PCR技术，构建编码与MMP抑制肽单体符合读框融合的人IgG1 Fc区的DNA序列。采用有义引物1216-52和反义引物2308-67 (分别为SEQ ID NO: 369和1115)，在采用得自Fc-TNF-α抑制剂融合菌株#4544 (参见实施例4)的DNA的PCR反应中产生该分子的Fc和5个甘氨酸接头的部分。编码所述MMP抑制肽的核苷酸由以下所示的PCR引物2308-67提供:

1216-52 AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

2308-67 CCG CGG ATC CAT TAG CAC AGG GTG AAA CCC CAG TGG GTG GTG CAA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC

寡核苷酸2308-67与模板的所述甘氨酸接头和Fc部分重叠22个核苷酸，该PCR产生在正确读框中融合的这两个基因。

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4597。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1067和1068)示于图25A和25B。表达和纯化如前述实施例进行。

MMP抑制剂-Fc. 采用标准PCR技术，构建编码与人IgG1 Fc区符合读框融合的MMP抑制肽的DNA序列。采用得自Fc-TNF-α抑制剂融合菌株#4543 (参见实施例4)的DNA，在PCR反应中产生该分子的Fc和5个甘氨酸接头的部分。编码所述MMP抑制肽的核苷酸由有义PCR引物2308-66和作为反义引物的引物1200-54 (分别为SEQ ID NO: 1116和407)提供。所述引物序列在以下显示:

2308-66 GAA TAA CAT ATG TGC ACC ACC CAC TGG GGT TTC ACC CTG TGC
GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

寡核苷酸2269-69与模板的所述甘氨酸接头和Fc部分重叠24个核苷酸，该PCR产生在正确读框中融合的这两个基因。

所述PCR基因产物(全长融合基因)用限制性内切核酸酶NdeI和BamHI消化，然后如本文中关于EMP-Fc所述，将其连接到载体pAMG21中并转化到感受态大肠杆菌菌株2596细胞中。根据产生所述重组蛋白产物和具有核苷酸序列正确的所述基因融合体的能力筛选克隆。选择单个这样的克隆，并命名为Amgen菌株#4598。

该融合蛋白的核苷酸序列和氨基酸序列(SEQ ID NO: 1069和1070)示于图26A和26B。

* * *

现在全面描述了本发明，对本领域技术人员显而易见的是，在不

偏离本文叙述的本发明的精神和范围的情况下，可以作出许多改变和修改。

含有质粒pAMG21的大肠杆菌菌株K-12/FM-5已于1994年2月24日保藏于美国典型培养物保藏中心，保藏号为ATCC 69576。

## 缩写

在整个本说明书中使用的缩写定义如下，除非在具体情况下另有说明。

| | |
|---|---|
| Ac | 乙酰(用来指乙酰化残基) |
| AcBpa | 乙酰化对苯甲酰-L-苯丙氨酸 |
| ADCC | 依赖于抗体的细胞的细胞毒性 |
| Aib | 氨基丁酸 |
| bA | β-丙氨酸 |
| Bpa | 对苯甲酰-L-苯丙氨酸 |
| BrAc | 溴乙酰($BrCH_2C(O)$) |
| BSA | 牛血清白蛋白 |
| Bzl | 苄基 |
| Cap | 己酸 |
| CTL | 细胞毒性T淋巴细胞 |
| CTLA4 | 细胞毒性T淋巴细胞抗原4 |
| DARC | Duffy血型抗原受体 |
| DCC | 二环己基碳二亚胺 |
| Dde | 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代-亚环己基)乙基 |
| EMP | 促红细胞生成素-模拟肽 |
| ESI-MS | 电喷雾电离质谱 |
| EPO | 促红细胞生成素 |
| Fmoc | 芴基甲氧羰基 |
| G-CSF | 粒细胞集落刺激因子 |
| GH | 生长激素 |
| HCT | 血细胞比容 |

| | |
|---|---|
| HGB | 血红蛋白 |
| hGH | 人生长激素 |
| HOBt | 1-羟基苯并三唑 |
| HPLC | 高效液相色谱 |
| IL | 白介素 |
| IL-R | 白介素受体 |
| IL-1R | 白介素-1受体 |
| IL-1ra | 白介素-1受体拮抗剂 |
| Lau | 月桂酸 |
| LPS | 脂多糖 |
| LYMPH | 淋巴细胞 |
| MALDI-MS | 基质辅助的(matrix-assisted)激光解吸电离质谱 |
| Me | 甲基 |
| MeO | 甲氧基 |
| MHC | 主要组织相容性复合体 |
| MMP | 基质金属蛋白酶 |
| MMPI | 基质金属蛋白酶抑制剂 |
| 1-Nap | 1-萘基丙氨酸 |
| NEUT | 嗜中性粒细胞 |
| NGF | 神经生长因子 |
| Nle | 正亮氨酸 |
| NMP | N-甲基-2-吡咯烷酮 |
| PAGE | 聚丙烯酰胺凝胶电泳 |
| PBS | 磷酸缓冲盐溶液 |
| Pbf | 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰 |
| PCR | 聚合酶链式反应 |
| Pec | 2-哌啶酸 |
| PEG | 聚乙二醇 |

| | |
|---|---|
| pGlu | 焦谷氨酸 |
| Pic | 吡啶甲酸 |
| PLT | 血小板 |
| pY | 磷酸酪氨酸 |
| RBC | 红细胞 |
| RBS | 核糖体结合位点 |
| RT | 室温(25℃) |
| Sar | 肌氨酸 |
| SDS | 十二烷基硫酸钠 |
| STK | 丝氨酸-苏氨酸激酶 |
| t-Boc | 叔丁氧羰基 |
| tBu | 叔丁基 |
| TGF | 组织生长因子 |
| THF | 胸腺体液因子 |
| TK | 酪氨酸激酶 |
| TMP | 血小板生成素-模拟肽 |
| TNF | 组织坏死因子 |
| TPO | 血小板生成素 |
| TRAIL | 诱导TNF-相关的细胞凋亡的配体 |
| Trt | 三苯甲基 |
| UK | 尿激酶 |
| UKR | 尿激酶受体 |
| VEGF | 血管内皮细胞生长因子 |
| VIP | 血管活性肠肽 |
| WBC | 白细胞 |

# 序 列 表

<110> FEIGE, ULRICH
LIU, CHUAN-FA
CHEETHAM, JANET C.
BOONE, THOMAS CHARLES

<120> 作为治疗剂的修饰肽

<130> A-527

<140> 99814727.3
<141> 1999-10-25

<150> 60/105,371
<151> 1998-10-23

<160> 1127

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 684
<212> DNA
<213> 人类

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(684)
<223>

<400> 1

```
atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg      48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1               5                  10                  15

ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc      96
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc     144
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag     192
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg     240
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat     288
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95
```

```
ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc      336
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag      384
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc      432
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg      480
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct      528
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc      576
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg      624
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg      672
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

tct ccg ggt aaa                                                     684
Ser Pro Gly Lys
225
```

<210> 2
<211> 228
<212> PRT
<213> 人类

<400> 2

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1               5                   10                  15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
```

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Lys
225
```

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 制备PEG化肽的合成方案

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala

<210> 4
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 制备PEG化肽的合成方案

<400> 4

Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala

<210> 5
<211> 794
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(779)
<223>

<400> 5
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56
Met Asp Lys Thr His Thr
1 5

tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
10 15 20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
25 30 35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 200

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca      248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc      296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc      344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc      392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca      440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc      488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg      536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac      584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg      632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac      680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga      728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230

ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt      776
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
                235                 240                 245

gct taatctcgag gatcc                                               794
Ala
```

<210> 6
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 6

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

```
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225                 230                 235                 240

Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
                245
```

<210> 7
<211> 861
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(842)
<223>

<400> 7

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca     56
                                          Met Asp Lys Thr His Thr
                                          1               5

tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc      104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct      152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc      200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca      248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc      296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85
```

```
ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc      344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc      392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca      440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc      488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg      536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac      584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg      632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac      680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga      728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230

ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt      776
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
                235                 240                 245

gct ggt ggt gga ggt ggc ggc gga ggt att gag ggc cca acc ctt cgc      824
Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
            250                 255                 260

caa tgg ctt gca gca cgc gcataatctc gaggatccg                        861
Gln Trp Leu Ala Ala Arg
        265
```

<210> 8
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<400> 8

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1               5                  10                  15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
```

210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225 230 235 240

Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile
245 250 255

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
260 265

<210> 9
<211> 855
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(845)
<223>

<400> 9
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg atc gaa ggt ccg act 56
Met Ile Glu Gly Pro Thr
1 5

ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt gct ggc ggt ggt ggc gga ggg ggt 104
Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
10 15 20

ggc att gag ggc cca acc ctt cgc caa tgg ctt gca gca cgc gca ggg 152
Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
25 30 35

gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct 200
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
40 45 50

gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 248
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
55 60 65 70

gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg 296
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
75 80 85

gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac 344
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
90 95 100

```
ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac      392
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        105                 110                 115

aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac      440
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    120                 125                 130

tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc      488
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
135                 140                 145                 150

cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga      536
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                155                 160                 165

gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag      584
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
            170                 175                 180

aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac      632
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        185                 190                 195

atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag      680
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    200                 205                 210

acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc      728
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
215                 220                 225                 230

aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca      776
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                235                 240                 245

tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc      824
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            250                 255                 260

ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc                              855
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        265
```

<210> 10
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 10

```
Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
        35                  40                  45

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    50                  55                  60

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
65                  70                  75                  80

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                85                  90                  95

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        115                 120                 125

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    130                 135                 140

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
145                 150                 155                 160

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                165                 170                 175

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            180                 185                 190

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        195                 200                 205

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    210                 215                 220
```

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
225 230 235 240

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
245 250 255

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265

<210> 11
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(779)
<223>

<400> 11
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg atc gaa ggt ccg act 56
Met Ile Glu Gly Pro Thr
1 5

ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt gct ggt gga ggc ggt ggg gac aaa 104
Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys
10 15 20

act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg 152
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
25 30 35

tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc 200
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
40 45 50

cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac 248
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
55 60 65 70

cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat 296
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
75 80 85

gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg 344
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
90 95 100

gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag 392
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

105 110 115

tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa 440
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
120 125 130

acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc 488
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
135 140 145 150

ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc 536
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
155 160 165

tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag 584
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
170 175 180

agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg 632
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
185 190 195

gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag 680
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
200 205 210

agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag 728
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
215 220 225 230

gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt 776
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
235 240 245

aaa taatggatcc 789
Lys

<210> 12
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-Fc

<400> 12

Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
20 25 30

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
35 40 45

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
50 55 60

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
65 70 75 80

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
85 90 95

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
100 105 110

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
115 120 125

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
130 135 140

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
145 150 155 160

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
165 170 175

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
180 185 190

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
195 200 205

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
210 215 220

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
225 230 235 240

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 13
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP

<400> 13

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 14
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP

<400> 14

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 15
<211> 812
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(797)
<223>

<400> 15
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56
Met Asp Lys Thr His Thr
1 5

tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 104

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct      152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc      200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca      248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc      296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc      344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc      392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca      440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc      488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg      536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac      584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg      632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac      680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga      728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230

ggt ggt ggt gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg      776
```

Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp
235 240 245

gtt tgc aaa ccg cag ggt ggt taatctcgtg gatcc 812
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
250

<210> 16
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 16

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
225 230 235 240

Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
245 250

<210> 17
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(797)
<223>

<400> 17
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gga ggt act tac tct 56
Met Gly Gly Thr Tyr Ser
1 5

tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg 104
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
10 15 20

gga ggc ggg ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct 152
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
25 30 35

gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 200
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
40 45 50

```
gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg      248
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
55                  60                  65                  70

gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac      296
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
                75                  80                  85

ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac      344
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
            90                  95                  100

aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac      392
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
        105                 110                 115

tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc      440
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
    120                 125                 130

cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga      488
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
135                 140                 145                 150

gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag      536
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
                155                 160                 165

aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac      584
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
            170                 175                 180

atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag      632
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
        185                 190                 195

acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc      680
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
    200                 205                 210

aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca      728
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
215                 220                 225                 230

tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc      776
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                235                 240                 245

ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc                              807
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            250
```

<210> 18
<211> 253
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 18

Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10 15

Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
20 25 30

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
35 40 45

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
50 55 60

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
65 70 75 80

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
85 90 95

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
100 105 110

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
115 120 125

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
130 135 140

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
145 150 155 160

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
165 170 175

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
180 185 190

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

195 200 205

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
225 230 235 240

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 19
<211> 881
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (41)..(871)
<223>

<400> 19
tctagatttg agttttaact tttagaagga ggaataaaat atg gga ggt act tac 55
Met Gly Gly Thr Tyr
1 5

tct tgc cac ttc ggc cca ctg act tgg gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc 103
Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
10 15 20

ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc tgt cat ttt ggc ccg ctg acc 151
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr
25 30 35

tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg gga ggc ggg ggg gac aaa act 199
Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr
40 45 50

cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca 247
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
55 60 65

gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg 295
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
70 75 80 85

acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct 343
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
90 95 100

```
gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc      391
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            105                 110                 115

aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc      439
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        120                 125                 130

agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac      487
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    135                 140                 145

aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc      535
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
150                 155                 160                 165

atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg      583
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                170                 175                 180

ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc      631
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            185                 190                 195

ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc      679
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
        200                 205                 210

aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac      727
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
    215                 220                 225

tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc      775
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
230                 235                 240                 245

agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct      823
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
                250                 255                 260

ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa      871
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            265                 270                 275

taatggatcc                                                          881
```

<210> 20
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 20

Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10 15

Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
20 25 30

Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
50 55 60

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
65 70 75 80

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
85 90 95

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
100 105 110

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
115 120 125

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
130 135 140

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
145 150 155 160

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
165 170 175

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
180 185 190

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
195 200 205

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
210 215 220

```
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
                245                 250                 255

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
            260                 265                 270

Leu Ser Pro Gly Lys
        275
```

<210> 21
<211> 885
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP-EMP

<220>
<221> CDS
<222> (39)..(869)
<223>

<400> 21

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca      56
                                          Met Asp Lys Thr His Thr
                                          1               5

tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc      104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct      152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc      200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca      248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc      296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85
```

```
ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc      344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc      392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg cct cca      440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc      488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg      536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac      584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg      632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac      680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga      728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230

ggt ggt ggc gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc cca ctg act tgg      776
Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp
                235                 240                 245

gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc      824
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser
            250                 255                 260

tgt cat ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt          869
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
        265                 270                 275

taatctcgag gatcca                                                   885
```

<210> 22
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP-EMP

<400> 22

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
225 230 235 240

Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
260 265 270

Lys Pro Gln Gly Gly
275

<210> 23
<211> 1546
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pAMG21

<400> 23
gcgtaacgta tgcatggtct ccccatgcga gagtagggaa ctgccaggca tcaaataaaa 60

cgaaaggctc agtcgaaaga ctgggccttt cgttttatct gttgtttgtc ggtgaacgct 120

ctcctgagta ggacaaatcc gccgggagcg gatttgaacg ttgcgaagca acggcccgga 180

gggtggcggg caggacgccc gccataaact gccaggcatc aaattaagca gaaggccatc 240

ctgacggatg gccttttttgc gtttctacaa actcttttgt ttatttttct aaatacattc 300

aaatatggac gtcgtactta acttttaaag tatgggcaat caattgctcc tgttaaaatt 360

gctttagaaa tactttggca gcggtttgtt gtattgagtt tcatttgcgc attggttaaa 420

tggaaagtga ccgtgcgctt actacagcct aatatttttg aaatatccca agagcttttt 480

ccttcgcatg cccacgctaa acattctttt tctcttttgg ttaaatcgtt gtttgattta 540

ttatttgcta tatttatttt tcgataatta tcaactagag aaggaacaat taatggtatg 600

ttcatacacg catgtaaaaa taaactatct atatagttgt ctttctctga atgtgcaaaa 660

ctaagcattc cgaagccatt attagcagta tgaataggga aactaaaccc agtgataaga 720

cctgatgatt tcgcttcttt aattacattt ggagattttt tatttacagc attgttttca 780

aatatattcc aattaatcgg tgaatgattg gagttagaat aatctactat aggatcatat 840

tttattaaat tagcgtcatc ataatattgc ctccattttt tagggtaatt atccagaatt 900

gaaatatcag atttaaccat agaatgagga taaatgatcg cgagtaaata atattcacaa 960

tgtaccattt tagtcatatc agataagcat tgattaatat cattattgct tctacaggct 1020

ttaattttat taattattct gtaagtgtcg tcggcattta tgtctttcat acccatctct 1080

ttatccttac ctattgtttg tcgcaagttt tgcgtgttat atatcattaa aacggtaata 1140

gattgacatt tgattctaat aaattggatt tttgtcacac tattatatcg cttgaaatac 1200

aattgtttaa cataagtacc tgtaggatcg tacaggttta cgcaagaaaa tggtttgtta 1260

tagtcgatta atcgatttga ttctagattt gttttaacta attaaaggag gaataacata 1320

tggttaacgc gttggaattc gagctcacta gtgtcgacct gcagggtacc atggaagctt 1380

actcgaggat ccgcggaaag aagaagaaga agaagaaagc ccgaaaggaa gctgagttgg 1440

ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aacccccttgg ggcctctaaa cgggtcttga 1500

ggggtttttt gctgaaagga ggaaccgctc ttcacgctct tcacgc 1546

<210> 24
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 24

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 25

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 26

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 26

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 27
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 27

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 于位置9与一个相同序列的位置9形成二硫键

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 28

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221>
<222>
<223>

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头以N至C连接于Lys和另一接头与一个相同序列；溴乙酰基团连接于Lys侧链

<400> 29

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 30
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222>
<223>

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头以N至C连接于Lys和另一接头与一个相同序列；聚乙二醇连接于Lys侧链

<400> 30

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala

1 5 10

<210> 31
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 位置9与一个分离的相同序列的残基9形成二硫键

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 31

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 32
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头连接位点

<400> 32

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO 模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6, 7 and 8)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 33

Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 34

Thr Leu Arg Glu Trp Leu
1 5

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 35

Gly Arg Val Arg Asp Gln Val Ala Gly Trp
1 5 10

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 36

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

<210> 37
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 37

Gly Val Arg Asp Gln Val Ser Trp Ala Leu
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 38

Glu Ser Val Arg Glu Gln Val Met Lys Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 39

Ser Val Arg Ser Gln Ile Ser Ala Ser Leu
1 5 10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 40

Gly Val Arg Glu Thr Val Tyr Arg His Met
1 5 10

<210> 41
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 41

Gly Val Arg Glu Val Ile Val Met His Met Leu
1 5 10

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 42

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Trp Ala Ala Leu
1 5 10

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 43

Ala Gly Val Arg Asp Gln Ile Leu Ile Trp Leu
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 44

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Met Leu Ser Leu
1 5 10

<210> 45
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(10)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 45

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 46

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Gln Gly Cys
1 5 10

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 47

Cys Thr Leu Gln Glu Phe Leu Glu Gly Cys
1 5 10

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 48

Cys Thr Arg Thr Glu Trp Leu His Gly Cys
1 5 10

<210> 49
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 49

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys
1 5 10

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 50

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Val Phe Ala Gly Leu Cys
1 5 10

<210> 51
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 51

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ile Leu Leu Gly Met Cys
1 5 10

<210> 52
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 52

Cys Thr Leu Ala Glu Phe Leu Ala Ser Gly Val Glu Gln Cys
1 5 10

<210> 53
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 53

Cys Ser Leu Gln Glu Phe Leu Ser His Gly Gly Tyr Val Cys
1 5 10

<210> 54
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 54

Cys Thr Leu Arg Glu Phe Leu Asp Pro Thr Thr Ala Val Cys
1 5 10

<210> 55
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 55

Cys Thr Leu Lys Glu Trp Leu Val Ser His Glu Val Trp Cys
1 5 10

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 56

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(10)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 57

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(11)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 58

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 59
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(12)

<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 59

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 60
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 60

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 61

Arg Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Met
1 5 10

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 62

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 63

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 63

Glu Arg Gly Pro Phe Trp Ala Lys Ala Cys
1 5 10

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 64

Arg Glu Gly Pro Arg Cys Val Met Trp Met
1 5 10

<210> 65
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 65

Cys Gly Thr Glu Gly Pro Thr Leu Ser Thr Trp Leu Asp Cys
1 5 10

<210> 66
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 66

Cys Glu Gln Asp Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Lys Cys
1 5 10

<210> 67

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 67

Cys Glu Leu Val Gly Pro Ser Leu Met Ser Trp Leu Thr Cys
1 5 10

<210> 68
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 68

Cys Leu Thr Gly Pro Phe Val Thr Gln Trp Leu Tyr Glu Cys
1 5 10

<210> 69
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 69

Cys Arg Ala Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 70
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 70

Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
1 5 10

<210> 71

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2 )..(12)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 71

Cys Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Cys
1 5 10

<210> 72
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3 )..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 72

Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Cys
1 5 10

<210> 73
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 12 )..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 73

Cys Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 74
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3, 13 )..(14)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 74

Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
1 5 10 15

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 75

Gly Gly Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys Gly Gly
1 5 10 15

<210> 76
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 76

Gly Gly Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 77
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 77

Gly Asn Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Glu Gly Arg Arg
1 5 10 15

Pro Lys Asn

<210> 78
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 78

Leu Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu His Gly Asn Gly
1 5 10 15

Arg Asp Thr

<210> 79
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 79

His Gly Arg Val Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Lys Thr Gln Val Ala
1 5 10 15

Thr Lys Lys

<210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 80

Thr Ile Lys Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Lys Ser Arg Glu His
1 5 10 15

Thr Ser

<210> 81
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 81

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

Ala Ser

<210> 82
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO 模拟肽

<400> 82

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

His Ser

<210> 83
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>

<221> misc_feature
<222> (2, 4, 5, 8, 11 )..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 83

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

<210> 84
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 4, 5, 8, 11, 13, 16, 18, 19, 22, 25 )..(27)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 84

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Tyr Xaa
1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
20 25

<210> 85
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 于位置14，氨基酸接头连接于一个相同序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 4, 5, 8, 11)..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 85

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro

1 5 10

<210> 86
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 4, 5, 8, 11 )..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 86

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

<210> 87
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 87

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly
20

<210> 88
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 88

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 89
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 89

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 90
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 90

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

<210> 91
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 91

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly
20

<210> 92
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 92

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr
20 25 30

Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
35 40

<210> 93
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> 位置20, 氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 93

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly
20

<210> 94
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 94

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys

1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
20

<210> 95
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 95

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly
20 25 30

Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
35 40 45

<210> 96
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> 位置23，氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 96

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
20

<210> 97
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> 位置22通过ε胺连接于赖氨酰，后者通过一个分离的相同序列的α胺与该序列连接

<400> 97

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser
20

<210> 98
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> 于位置23，生物素通过一个接头连接于所述侧链

<400> 98

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
20

<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G-CSF-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 于位置4与一个分离的相同序列的残基4形成二硫键

<400> 99

Glu Glu Asp Cys Lys
1 5

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G-CSF-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 于位置4，Xaa是连接于一个分离相同序列的isoteric乙烯间隔区

<400> 100

Glu Glu Asp Xaa Lys
1 5

<210> 101
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G-CSF-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是焦谷氨酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是连接于一个分离相同序列的isoteric乙烯间隔区

<400> 101

Xaa Gly Glu Asp Xaa Lys
1 5

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> G-CSF-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是吡啶甲酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是连接于一个分离相同序列的isoteric乙烯间隔区

<400> 102

Xaa Ser Asp Xaa Lys
1 5

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G-CSF-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 于位置5，氨基酸接头连接于一个相同序列

<400> 103

Glu Glu Asp Cys Lys
1 5

<210> 104
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G-CSF-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 于位置5，氨基酸接头连接于一个相同序列

<220>
<221> misc_feature

<222> 4
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 104

Glu Glu Asp Xaa Lys
1 5

<210> 105
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病毒肽(HBV)

<400> 105

Leu Leu Gly Arg Met Lys
1 5

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 106

Tyr Cys Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5 10

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 107

Tyr Cys Phe Thr Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5 10

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 108

Tyr Cys Phe Thr Arg Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5 10

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 109

Phe Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 110

Tyr Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 111

Phe Cys Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 112

Phe Cys Asn Ser Glu Asn Arg Cys Tyr
1 5

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 113

Phe Cys Asn Ser Val Glu Asn Arg Cys Tyr
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 114

Tyr Cys Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Cys Phe
1 5 10

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 115

Phe Cys Val Ser Asn Asp Arg Cys Tyr
1 5

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 116

Tyr Cys Arg Lys Glu Leu Gly Gln Val Cys Tyr
1 5 10

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 117

Tyr Cys Lys Glu Pro Gly Gln Cys Tyr
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 118

Tyr Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr
1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 119

Phe Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 120

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Leu Cys Tyr
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 121

Tyr Cys Glu Leu Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr
1 5 10

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 122

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Tyr Cys Tyr
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF拮抗肽

<400> 123

Tyr Cys Trp Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr
1 5

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa (位置1)可以是C、A、a-氨基-g-溴丁酸或Hoc。

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可以是R、H、L或W。

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是M、F或I。

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可以是20种L-氨基酸或立体异构体
D-氨基酸中的任一种。

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是D、E、I、L或V.

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是a-氨基-g-溴丁酸或Hoc，前提是或Xaa (位置1)或Xaa (位置10)是C或Hoc。

<400> 124

Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4-模拟肽

<400> 125

Gly Phe Val Cys Ser Gly Ile Phe Ala Val Gly Val Gly Arg Cys
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4-模拟肽

<400> 126

Ala Pro Gly Val Arg Leu Gly Cys Ala Val Leu Gly Arg Tyr Cys
1 5 10 15

<210> 127
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3B拮抗剂

<400> 127

Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr Ala Gly His
1 5 10 15

Met Ala Asn Leu Thr Ser His Ala Ser Ala Ile
20 25

<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3B拮抗剂

<400> 128

Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr
1 5 10

<210> 129

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3B拮抗剂

<400> 129

Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Ala Cys
1 5 10

<210> 130
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 130

Thr Phe Ser Asp Leu Trp
1 5

<210> 131
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 131

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 132
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 132

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 133

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 133

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 134
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 134

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 135
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 135

Met Pro Arg Phe Met Asp Tyr Trp Glu Gly Leu Asn
1 5 10

<210> 136
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 136

Val Gln Asn Phe Ile Asp Tyr Trp Thr Gln Gln Phe
1 5 10

<210> 137

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 137

Thr Gly Pro Ala Phe Thr His Tyr Trp Ala Thr Phe
1 5 10

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 138

Ile Asp Arg Ala Pro Thr Phe Arg Asp His Trp Phe Ala Leu Val
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 139

Pro Arg Pro Ala Leu Val Phe Ala Asp Tyr Trp Glu Thr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 140
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 140

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Asp Leu Ser Ala Gly Ala His
1 5 10 15

<210> 141

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 141

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Lys Leu Ser Ala Gly Ala His
1 5 10 15

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 4, 8)..(9)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 142

Pro Xaa Phe Xaa Asp Tyr Trp Xaa Xaa Leu
1 5 10

<210> 143
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 143

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 144
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 144

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 145

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MDM/HDM拮抗肽

<400> 146

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 147
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 147

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 148

Asp Ile Thr Trp Asp Glu Leu Trp Lys Ile Met Asn
1 5 10

<210> 149
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 149

Asp Tyr Thr Trp Phe Glu Leu Trp Asp Met Met Gln
1 5 10

<210> 150
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 150

Gln Ile Thr Trp Ala Gln Leu Trp Asn Met Met Lys
1 5 10

<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 151

Asp Met Thr Trp His Asp Leu Trp Thr Leu Met Ser
1 5 10

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 152

Asp Tyr Ser Trp His Asp Leu Trp Glu Met Met Ser
1 5 10

<210> 153
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 153

Glu Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Glu Val Met Asn
1 5 10

<210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 154

His Val Ser Trp Glu Gln Leu Trp Asp Ile Met Asn
1 5 10

<210> 155
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 155

His Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Arg Ile Met Thr
1 5 10

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 156

Arg Asn Met Ser Trp Leu Glu Leu Trp Glu His Met Lys
1 5 10

<210> 157
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 157

Ala Glu Trp Thr Trp Asp Gln Leu Trp His Val Met Asn Pro Ala Glu
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 158
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 158

His Arg Ala Glu Trp Leu Ala Leu Trp Glu Gln Met Ser Pro
1 5 10

<210> 159
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 159

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

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 160

Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 161
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 161

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 162
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 162

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 163
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 163

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 164
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 164

Ser Cys Val Lys Trp Gly Lys Lys Glu Phe Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 165
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 165

Ser Cys Trp Lys Tyr Trp Gly Lys Glu Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 166
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 166

Ser Cys Tyr Glu Trp Gly Lys Leu Arg Trp Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 167
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 167

Ser Cys Leu Arg Trp Gly Lys Trp Ser Asn Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 168

Ser Cys Trp Arg Trp Gly Lys Tyr Gln Ile Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 169
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 169

Ser Cys Val Ser Trp Gly Ala Leu Lys Leu Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 170

Ser Cys Ile Arg Trp Gly Gln Asn Thr Phe Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 171
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 171

Ser Cys Trp Gln Trp Gly Asn Leu Lys Ile Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 172
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 172

Ser Cys Val Arg Trp Gly Gln Leu Ser Ile Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 173
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 173

Leu Lys Lys Phe Asn Ala Arg Arg Lys Leu Lys Gly Ala Ile Leu Thr
1 5 10 15

Thr Met Leu Ala Lys
20

<210> 174
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 174

Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg Phe
1 5 10 15

Lys Lys

<210> 175
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 175

Arg Lys Trp Gln Lys Thr Gly His Ala Val Arg Ala Ile Gly Arg Leu
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 176
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 176

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
1 5 10

<210> 177
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 177

Lys Ile Trp Ser Ile Leu Ala Pro Leu Gly Thr Thr Leu Val Lys Leu
1 5 10 15

Val Ala

<210> 178
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 178

Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu
1 5 10

<210> 179
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 179

Leu Lys Trp Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Lys
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 180

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys Thr Leu Ser His Phe Ser
1 5 10 15

Val

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 181

Ala Glu Trp Pro Ser Pro Thr Arg Val Ile Ser Thr Thr Tyr Phe Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 182

Ala Glu Leu Ala His Trp Pro Pro Val Lys Thr Val Leu Arg Ser Phe
1 5 10 15

Thr

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 183

Ala Glu Gly Ser Trp Leu Gln Leu Leu Asn Leu Met Lys Gln Met Asn
1 5 10 15

Asn

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 钙调蛋白拮抗肽

<400> 184

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 185
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 185

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg
20 25

<210> 186
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 186

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Arg Val Ser
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg
20 25

<210> 187
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 187

Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala
1 5 10 15

Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg
20 25 30

<210> 188
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 188

Ser Ser Gln Asn Trp Asp Met Glu Ala Gly Val Glu Asp Leu Thr Ala
1 5 10 15

Ala Met Leu Gly Leu Leu Ser Thr Ile His Ser Ser Ser Arg
20 25 30

<210> 189
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 189

Ser Ser Pro Ser Leu Tyr Thr Gln Phe Leu Val Asn Tyr Glu Ser Ala
1 5 10 15

Ala Thr Arg Ile Gln Asp Leu Leu Ile Ala Ser Arg Pro Ser Arg
20 25 30

<210> 190
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 190

Ser Ser Thr Gly Trp Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Arg Ala Ala
1 5 10 15

Asp Ala Thr Arg Thr Ser Ile Pro Pro Ser Leu Gln Asn Ser Arg
20 25 30

<210> 191
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粘着斑蛋白结合肽

<400> 191

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

Glu Lys

<210> 192
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C4BP结合肽

<400> 192

Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile
1 5 10 15

Asp Tyr Asn Asn Val Ser
20

<210> 193
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C4BP结合肽

<400> 193

Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala
1 5 10 15

Glu Gly Trp His Val Asn
20

<210> 194
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C4BP结合肽

<400> 194

Leu Val Thr Val Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala
1 5 10 15

Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala Glu Gly Trp His
20 25 30

Val Asn

<210> 195
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C4BP结合肽

<400> 195

Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser
1 5 10

<210> 196
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 196

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr
1 5 10 15

Thr

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 197

Ala Glu His Thr Tyr Ser Ser Leu Trp Asp Thr Tyr Ser Pro Leu Ala
1 5 10 15

Phe

<210> 198
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 198

Ala Glu Leu Asp Leu Trp Met Arg His Tyr Pro Leu Ser Phe Ser Asn
1 5 10 15

Arg

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 199

Ala Glu Ser Ser Leu Trp Thr Arg Tyr Ala Trp Pro Ser Met Pro Ser
1 5 10 15

Tyr

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 200

Ala Glu Trp His Pro Gly Leu Ser Phe Gly Ser Tyr Leu Trp Ser Lys
1 5 10 15

Thr

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 201

Ala Glu Pro Ala Leu Leu Asn Trp Ser Phe Phe Phe Asn Pro Gly Leu
1 5 10 15

His

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 202

Ala Glu Trp Ser Phe Tyr Asn Leu His Leu Pro Glu Pro Gln Thr Ile
1 5 10 15

Phe

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 203

Ala Glu Pro Leu Asp Leu Trp Ser Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Leu Ala
1 5 10 15

Met

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> UKR拮抗肽

<400> 204

Ala Glu Pro Thr Leu Trp Gln Leu Tyr Gln Phe Pro Leu Arg Leu Ser
1 5 10 15

Gly

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 205

Ala Glu Ile Ser Phe Ser Glu Leu Met Trp Leu Arg Ser Thr Pro Ala
1 5 10 15

Phe

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 206

Ala Glu Leu Ser Glu Ala Asp Leu Trp Thr Thr Trp Phe Gly Met Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 207

Ala Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ile Phe Ser Pro Ser Ala Leu Met Met
1 5 10 15

Ser

<210> 208
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 208

Ala Glu Ser Leu Pro Thr Leu Thr Ser Ile Leu Trp Gly Lys Glu Ser
1 5 10 15

Val

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 209

Ala Glu Thr Leu Phe Met Asp Leu Trp His Asp Lys His Ile Leu Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 210
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 210

Ala Glu Ile Leu Asn Phe Pro Leu Trp His Glu Pro Leu Trp Ser Thr
1 5 10 15

Glu

<210> 211
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 211

Ala Glu Ser Gln Thr Gly Thr Leu Asn Thr Leu Phe Trp Asn Thr Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 212
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是V、L、I、E、P、G、Y、M、T或D。

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Y、W或F。

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa是F、W或Y。

<220>

<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是P或氮杂环丁烷。

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是S、A、V或L。

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是V、L、I或E。

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa是Q或P。

<400> 212

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 213
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 213

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 214
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 214

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 215
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工的

<400> 215

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 216
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 216

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 217
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 217

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 218
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 218

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 219

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 220

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr
1 5 10

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 221

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 222
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，任选地在N末端乙酰化

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 222

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 223
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 223

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Pro Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 224

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 225

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 226
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 226

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 227
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 227

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，任选地在N末端乙酰化

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 228

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6 )..(6)
<223> 位置6，Xaa 产物 = "MeGly"

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 229

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 230
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa = MeGly

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 230

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 231

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 232

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 233

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 2-哌啶酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 234

Phe Glu Trp Thr Xaa Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 2-哌啶酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 235

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 236
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6 )..(6)
<223> 位置6，Xaa = Aib

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 236

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5 )..(5)
<223> 位置5，Xaa = MeGly

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 237

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 238

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 239

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr
1 5 10

<210> 240
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基
位置11，在C末端加入氨基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 240

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，任选地在N末端乙酰化

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)

<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 241

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa是磷酸酪氨酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 242

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 243

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 244

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 245

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 246

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，在N末端乙酰化

<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 247

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 248

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是肌氨酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 249

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 250
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 250

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 251

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 252

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 253

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是2-哌啶酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 254

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa = 2-哌啶酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)

<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 255

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = MeGly

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 256

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 257

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是l-萘丙氨酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 258

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 259

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 260
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 260

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 261
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 261

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 262
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，在C末端加入氨基

<400> 262

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 263
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 263

Thr Lys Pro Arg
1

<210> 264
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 264

Arg Lys Ser Ser Lys
1 5

<210> 265
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 265

Arg Lys Gln Asp Lys
1 5

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 266

Asn Arg Lys Gln Asp Lys
1 5

<210> 267
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 267

Arg Lys Gln Asp Lys Arg
1 5

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 268

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe
1 5

<210> 269
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 269

Val Thr Lys Phe Tyr Phe
1 5

<210> 270
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 270

Val Thr Lys Phe Tyr
1 5

<210> 271
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 271

Val Thr Asp Phe Tyr
1 5

<210> 272
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 272

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

Arg

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 273

Arg Trp Leu Ser Ser Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg
1 5 10 15

Thr

<210> 274
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 274

Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Leu Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His
1 5 10 15

Pro Met Ser Ser
20

<210> 275
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 275

Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Arg Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His
1 5 10 15

Pro Met Ser Ser
20

<210> 276
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 276

Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Thr Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His
1 5 10 15

Trp Ser Met Ala
20

<210> 277
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 277

Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Arg Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His
1 5 10 15

Trp Ser Met Ala
20

<210> 278
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 278

Gly Ser Gly Ser Ser Ser Met Arg Met Val Pro Thr Ile Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ala Lys His Gly
20

<210> 279
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗HBV

<400> 279

Leu Leu Gly Arg Met Lys
1 5

<210> 280
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗HBV

<400> 280

Ala Leu Leu Gly Arg Met Lys Gly
1 5

<210> 281
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗HBV

<400> 281

Leu Asp Pro Ala Phe Arg
1 5

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 282

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 283
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 283

Arg Glu Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 284
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 284

Ser Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 285

Gly Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 286

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro
1 5

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 287

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro
1 5

<210> 288
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 288

Arg Arg Leu Pro Pro Thr Pro
1 5

<210> 289
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 289

Arg Gln Leu Pro Pro Thr Pro
1 5

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 290

Arg Pro Leu Pro Ser Arg Pro
1 5

<210> 291
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 291

Arg Pro Leu Pro Thr Arg Pro
1 5

<210> 292
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 292

Ser Arg Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 293

Arg Ala Leu Pro Ser Pro Pro
1 5

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 294

Arg Arg Leu Pro Arg Thr Pro
1 5

<210> 295
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 295

Arg Pro Val Pro Pro Ile Thr
1 5

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 296

Ile Leu Ala Pro Pro Val Pro
1 5

<210> 297
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 297

Arg Pro Leu Pro Met Leu Pro
1 5

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 298

Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro
1 5

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 299

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro
1 5

<210> 300
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 300

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro
1 5

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 301

Arg Pro Leu Pro Met Ile Pro
1 5

<210> 302
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 302

Arg Pro Leu Pro Leu Ile Pro
1 5

<210> 303
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 303

Arg Pro Leu Pro Pro Thr Pro
1 5

<210> 304
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 304

Arg Ser Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 305

Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro
1 5

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<400> 306

Arg Gln Leu Pro Ile Pro Pro
1 5

<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 3)..(11)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 307

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
1 5 10

<210> 308
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 3, 11)..(12)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 308

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 309
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 3, 11,)..(12)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 309

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 310
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3, 10)..(11)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 310

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
1 5 10

<210> 311
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 311

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Pro
1 5 10

<210> 312
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 312

Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 313

Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Val Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 314
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3)..(8)
<223> Xaa (位置2, 3, 8)是任何氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa (位置9)代表脂族氨基酸残基

<400> 314

Leu Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Xaa Pro
1 5 10

<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是脂族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3)..(8)
<223> 位置2、3和8，Xaa是任何氨基酸

<400> 315

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Leu Pro
1 5 10

<210> 316
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa是任何氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa 芳族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 位置9，Xaa是脂族氨基酸残基

<400> 316

Pro Pro Xaa Xaa Tyr Pro Pro Pro Xaa Pro
1 5 10

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是碱性氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是脂族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(9)
<223> 位置6和9，Xaa是任何氨基酸残基

<400> 317

Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Lys Pro Xaa Trp Leu
1 5 10

<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 4)..(6)
<223> 位置3、4和6，Xaa是脂族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa是碱性氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)

<223> 位置10，Xaa是任何氨基酸残基

<400> 318

Arg Pro Xaa Xaa Pro Xaa Arg Xaa Ser Xaa Pro
1 5 10

<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 319

Pro Pro Val Pro Pro Arg Pro Xaa Xaa Thr Leu
1 5 10

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 3)..(6)
<223> 位置1、3和6，Xaa是脂族氨基酸残基

<400> 320

Xaa Pro Xaa Leu Pro Xaa Lys
1 5

<210> 321
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SH3拮抗肽

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是碱性氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa 芳族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(8)
<223> 位置4和8，Xaa是任何氨基酸残基

<400> 321

Xaa Xaa Asp Xaa Pro Leu Pro Xaa Leu Pro
1 5 10

<210> 322
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 血小板聚集的抑制

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 322

Cys Xaa Xaa Arg Gly Asp Cys
1 5

<210> 323
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SRC拮抗剂

<400> 323

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 324
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SRC拮抗剂

<400> 324

Pro Pro Val Pro Pro Arg
1 5

<210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗癌(尤其是肉瘤)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 3, 5, 7, 8, 10)..(11)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 325

Xaa Phe Xaa Asp Xaa Trp Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
1 5 10

<210> 326
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P16-模拟物

<400> 326

Lys Ala Cys Arg Arg Leu Phe Gly Pro Val Asp Ser Glu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Arg Asp Cys Asp
20

<210> 327
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P16-模拟物

<400> 327

Arg Glu Arg Trp Asn Phe Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly
1 5 10 15

Asp Phe Ala Trp
20

<210> 328
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P16-模拟物

<400> 328

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg
1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser
20

<210> 329
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P16-模拟物

<400> 329

Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser
1 5 10 15

Lys Arg Lys Pro
20

<210> 330
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> P16-模拟物

<400> 330

Arg Arg Leu Ile Phe
1 5

<210> 331
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P16-模拟物

<400> 331

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Ala Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg
1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met
20 25 30

Lys Trp Lys Lys
35

<210> 332
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P16-模拟物

<400> 332

Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln
1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
20

<210> 333
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 优选的接头

<400> 333

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 优选的接头

<400> 334

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 335
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 优选的接头

<400> 335

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 336
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 优选的接头

<400> 336

Gly Pro Asn Gly Gly
1 5

<210> 337
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 337

Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr
20 25 30

Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
35 40

<210> 338
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Fc区连接于C末端的位置41

<400> 338

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly
35 40

<210> 339
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 339

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu
1 5 10 15

Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr
20 25 30

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly
35 40 45

Gly

<210> 340
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> Fc区连接于C末端的位置49

<400> 340

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
20 25 30

Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Gly

<210> 341
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 341

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ile Glu
1 5 10 15

Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 342
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 342

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Ile
1 5 10 15

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 343
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 343

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25 30

<210> 344
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPO-模拟肽

<400> 344

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25 30

<210> 345
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 345

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25 30

<210> 346
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 346

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
20 25 30

Ala

<210> 347
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 347

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala
20 25 30

Arg Ala

<210> 348
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 348

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala
20 25 30

Ala Arg Ala
35

<210> 349
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 349

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 350
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 350

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
20 25 30

Leu Ala Ala Arg Ala
35

<210> 351
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 351

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln
20 25 30

Trp Leu Ala Ala Arg Ala
35

<210> 352
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TPO-模拟肽

<400> 352

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1               5                   10                  15


Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
            20                  25                  30


Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
        35                  40
```

<210> 353
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 353

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Pro
1               5                   10                  15


Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25                  30
```

<210> 354
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 354

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1               5                   10                  15


Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
            20                  25                  30


Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 355
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 355

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 356
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 356

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 357
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 357

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 358
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 位置19，Xaa = 溴乙酰

<400> 358

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Lys Xaa Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
20 25 30

Leu Ala Ala Arg Ala
35

<210> 359
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 359

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala

35

<210> 360
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 位置19，Xaa = 聚乙二醇

<400> 360

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Lys Xaa Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
20 25 30

Leu Ala Ala Arg Ala
35

<210> 361
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 位置19，Xaa = 聚乙二醇

<400> 361

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Cys Xaa Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
20 25 30

Leu Ala Ala Arg Ala
35

<210> 362
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 362

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Asn Gly Ser Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 363
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟肽

<400> 363

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30

Ala Ala Arg Ala
35

<210> 364
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 364
aaaaaaggat cctcgagatt aagcacgagc agccagccac tgacgcagag tcggacc 57

<210> 365
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 365
aaaggtggag gtggtggtat cgaaggtccg actctgcgt 39

<210> 366
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 366
cagtggctgg ctgctcgtgc ttaatctcga ggatcctttt tt 42

<210> 367
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(60)
<223>

<400> 367
aaa ggt gga ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg 48
Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
1 5 10 15

gct gct cgt gct taatctcgag gatccttttt t 81
Ala Ala Arg Ala
20

<210> 368
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 368

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
1 5 10 15

Ala Ala Arg Ala
20

<210> 369
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 369
aacataagta cctgtaggat cg 22

<210> 370
<211> 52
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP

<400> 370
ttcgatacca ccacctccac ctttacccgg agacagggag aggctcttct gc 52

<210> 371
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<400> 371
aaaggtggag gtggtggtat cgaaggtccg actctgcgtc agtggctggc tgctcgtgct 60

<210> 372
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<400> 372
acctccacca ccagcacgag cagccagcca ctgacgcaga gtcggacc 48

<210> 373
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<400> 373
ggtggtggag gtggcggcgg aggtattgag ggcccaaccc ttcgccaatg gcttgcagca 60

cgcgca 66

<210> 374
<211> 76
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<400> 374

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly
1 5 10 15

Ala Gly Ala Thr Thr Ala Thr Gly Cys Gly Cys Gly Thr Gly Cys Thr
20 25 30

Gly Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys Gly Ala Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Thr Thr Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala Thr
50 55 60

Ala Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys
65 70 75

<210> 375
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(126)
<223>

<400> 375
aaa ggt gga ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg 48
Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
1 5 10 15

gct gct cgt gct ggt ggt gga ggt ggc ggc gga ggt att gag ggc cca 96
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
20 25 30

acc ctt cgc caa tgg ctt gca gca cgc gca 126
Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
35 40

<210> 376
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-TMP-TMP

<400> 376

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
1 5 10 15

Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
20 25 30

Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
35 40

<210> 377
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 377

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys Ala Thr Ala Thr Gly Ala Thr Cys Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Thr Cys Cys Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Cys Gly
20 25 30

Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly
35

<210> 378
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 378

Ala Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

Cys Ala Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Gly
20 25 30

Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Ala Thr Cys Ala Thr Ala Thr Gly
35 40 45

<210> 379
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 379
ctggctgctc gtgctggtgg aggcggtggg gacaaaactc acaca 45

<210> 380
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 380
ctggctgctc gtgctggcgg tggtggcgga gggggtggca ttgagggccc a 51

<210> 381
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 381
aagccattgg cgaagggttg ggccctcaat gccacccccct ccgccaccac cgcc 54

<210> 382
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 382
acccttcgcc aatggcttgc agcacgcgca gggggaggcg gtggggacaa aact 54

<210> 383
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 383
cccaccgcct ccccctgcgc gtgctgc 27

<210> 384
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (10)..(180)
<223>

<400> 384
tttttcat atg atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt 51
Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
1 5 10

gct ggc ggt ggt ggc gga ggg ggt ggc att gag ggc cca acc ctt cgc 99
Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
15 20 25 30

caa tgg ctg gct gct cgt gct ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act ctg 147
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr Leu
35 40 45

gct gct cgt gct ggt gga ggc ggt ggg gac aaa actcacaca 189
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys
50 55

<210> 385
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TMP-TMP-Fc

<400> 385

Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
20 25 30

Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr Leu Ala Ala
35 40 45

Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys
50 55

<210> 386
<211> 141
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pAMG21

<400> 386
ctaattccgc tctcacctac caaacaatgc ccccctgcaa aaaataaatt catataaaaa 60

acatacagat aaccatctgc ggtgataaat tatctctggc ggtgttgaca taaataccac 120

tggcggtgat actgagcaca t 141

<210> 387
<211> 55
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pAMG21

<400> 387
cgatttgatt ctagaaggag gaataacata tggttaacgc gttggaattc ggtac 55

<210> 388
<211> 872
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> GM221

<400> 388
ttattttcgt gcggccgcac cattatcacc gccagaggta aactagtcaa cacgcacggt 60

gttagatatt tatcccttgc ggtgatagat tgagcacatc gatttgattc tagaaggagg 120

gataatatat gagcacaaaa aagaaaccat taacacaaga gcagcttgag gacgcacgtc 180

gccttaaagc aatttatgaa aaaaagaaaa atgaacttgg cttatcccag gaatctgtcg 240

cagacaagat ggggatgggg cagtcaggcg ttggtgcttt atttaatggc atcaatgcat 300

taaatgctta taacgccgca ttgcttacaa aaattctcaa agttagcgtt gaagaattta 360

gcccttcaat cgccagagaa tctacgagat gtatgaagcg gttagtatgc agccgtcact 420

tagaagtgag tatgagtacc ctgttttttc tcatgttcag gcagggatgt tctcacctaa 480

gcttagaacc tttaccaaag gtgatgcgga gagatgggta agcacaacca aaaaagccag 540

tgattctgca ttctggcttg aggttgaagg taattccatg accgcaccaa caggctccaa 600

gccaagcttt cctgacggaa tgttaattct cgttgaccct gagcaggctg ttgagccagg 660

tgatttctgc atagccagac ttgggggtga tgagtttacc ttcaagaaac tgatcaggga 720

tagcggtcag gtgtttttac aaccactaaa cccacagtac ccaatgatcc catgcaatga 780

gagttgttcc gttgtgggga aagttatcgc tagtcagtgg cctgaagaga cgtttggctg 840

atagactagt ggatccacta gtgtttctgc cc 872

<210> 389
<211> 1197
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> GM221

<400> 389
ggcggaaacc gacgtccatc gaatggtgca aaacctttcg cggtatggca tgatagcgcc 60

cggaagagag tcaattcagg gtggtgaatg tgaaaccagt aacgttatac gatgtcgcag 120

agtatgccgg tgtctcttat cagaccgttt cccgcgtggt gaaccaggcc agccacgttt 180

ctgcgaaaac gcgggaaaaa gtcgaagcgg cgatggcgga gctgaattac attcccaacc 240

gcgtggcaca acaactggcg ggcaaacagt cgctcctgat tggcgttgcc acctccagtc 300

tggccctgca cgcgccgtcg caaattgtcg cggcgattaa atctcgcgcc gatcaactgg 360

gtgccagcgt ggtggtgtcg atggtagaac gaagcggcgt cgaagcctgt aaagcggcgg 420

tgcacaatct tctcgcgcaa cgcgtcagtg ggctgatcat taactatccg ctggatgacc 480

aggatgccat tgctgtggaa gctgcctgca ctaatgttcc ggcgttattt cttgatgtct 540

ctgaccagac acccatcaac agtattattt tctcccatga agacggtacg cgactgggcg 600

tggagcatct ggtcgcattg ggtcaccagc aaatcgcgct gttagcgggc ccattaagtt 660

ctgtctcggc gcgtctgcgt ctggctggct ggcataaata tctcactcgc aatcaaattc 720

agccgatagc ggaacgggaa ggcgactgga gtgccatgtc cggttttcaa caaaccatgc 780

aaatgctgaa tgagggcatc gttcccactg cgatgctggt tgccaacgat cagatggcgc 840

tgggcgcaat gcgcgccatt accgagtccg ggctgcgcgt tggtgcggat atctcggtag 900

tgggatacga cgataccgaa gacagctcat gttatatccc gccgttaacc accatcaaac 960

aggattttcg cctgctgggg caaaccagcg tggaccgctt gctgcaactc tctcagggcc 1020

aggcggtgaa gggcaatcag ctgttgcccg tctcactggt gaaaagaaaa accaccctgg 1080

cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga ttcattaatg cagctggcac 1140

gacaggtttc ccgactggaa agcggacagt aaggtaccat aggatccagg cacagga 1197

<210> 390
<211> 61
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 390
tatgaaaggt ggaggtggtg gtggaggtac ttactcttgc cacttcggcc cgctgacttg 60

g 61

<210> 391
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 391
cggtttgcaa acccaagtca gcgggccgaa gtggcaagag taagtacctc caccaccacc 60

tccacctttc at 72

<210> 392
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 392
gtttgcaaac cgcagggtgg cggcggcggc ggcggtggta cctattcctg tcatttt 57

<210> 393
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 393
ccaggtcagc gggccaaaat gacaggaata ggtaccaccg ccgccgccgc cgccaccctg 60

<210> 394
<211> 118
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(118)
<223>

<400> 394
t atg aaa ggt gga ggt ggt ggt gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc 49
Met Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly
1 5 10 15

ccg ctg act tgg gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt 97
Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
20 25 30

ggt acc tat tcc tgt cat ttt 118
Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
35

<210> 395
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 395

Met Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly
1 5 10 15

Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
35

<210> 396
<211> 61
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 396
gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggtggaggt ggtggtggag gtacttactc 60

t 61

<210> 397
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 397
ctaattggat ccacgagatt aaccaccctg cggtttgcaa 40

<210> 398
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 398

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Gly Glu
1 5 10 15

Glu Ser

<210> 399
<211> 61
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP

<400> 399
agagtaagta cctccaccac cacctccacc tttacccgga gacagggaga ggctcttctg 60

c 61

<210> 400
<211> 61
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 400
ggcccgctga cctgggtatg taagccacaa gggggtgggg gaggcggggg gtaatctcga 60

g 61

<210> 401
<211> 50
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 401
gatcctcgag attacccccc gcctcccccа ccccccttgtg gcttacatac 50

<210> 402

<211> 118
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(108)
<223>

<400> 402
gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc 48
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser
1 5 10 15

tgt cat ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg 96
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
20 25 30

gga ggc ggg ggg taatctcgag 118
Gly Gly Gly Gly
35

<210> 403
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 403

Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser
1 5 10 15

Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Gly
35

<210> 404
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 404
ttatttcata tgaaaggtgg taactattcc tgtcatttt 39

<210> 405
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 405
tggacatgtg tgagttttgt ccccccccgcc tcccccaccc cct 43

<210> 406
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 406
agggggtggg ggaggcgggg gggacaaaac tcacacatgt cca 43

<210> 407
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-Fc

<400> 407
gttattgctc agcggtggca 20

<210> 408
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 408
ttttttatcg atttgattct agatttgagt tttaactttt agaaggagga ataaaatatg 60

<210> 409
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 409
taaaagttaa aactcaaatc tagaatcaaa tcgataaaaa a 41

<210> 410
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 410
ggaggtactt actcttgcca cttcggcccg ctgacttggg tttgcaaacc g 51

<210> 411
<211> 55
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 411
agtcagcggg ccgaagtggc aagagtaagt acctcccata ttttattcct ccttc 55

<210> 412
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 412
cagggtggcg gcggcggcgg cggtggtacc tattcctgtc attttggccc gctgacctgg 60

<210> 413
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 413
aaaatgacag gaataggtac caccgccgcc gccgccgcca ccctgcggtt tgcaaaccca 60

<210> 414
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 414
gtatgtaagc cacaaggggg tgggggaggc gggggggaca aaactcacac atgtcca 57

<210> 415
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 415
agttttgtcc cccccgcctc ccccaccccc ttgtggctta catacccagg tcagcgggcc 60

<210> 416
<211> 228
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (58)..(228)
<223>

<400> 416
ttttttatcg atttgattct agatttgagt tttaactttt agaaggagga ataaaat 57

atg gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg gtt tgc 105
Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10 15

aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc tgt cat 153
Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
20 25 30

ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg gga ggc 201
Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

ggg ggg gac aaa act cac aca tgt cca 228
Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
50 55

<210> 417
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EMP-EMP-Fc

<400> 417

Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10 15

Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
20 25 30

Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
50 55

<210> 418
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-EMP-EMP

<400> 418
ctaattggat cctcgagatt aacccccttg tggcttacat 40

<210> 419
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 16)
<223> Xaa (位置1、3、4、5、6、9、12、13、14、15和16)可以是20种L-氨基酸中的任一种

<220>
<221> misc_feature

<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是R、H、L或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可以是M、F或I

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可以是D、E、I、L或V

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是C、A、a-氨基-y-溴丁酸或Hoc

<400> 419

Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 420
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 3, 5, 6, 9, 12, 14, 15)..(16)
<223> Xaa = 任何氨基酸残基

<400> 420

Xaa Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 421
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可以是R、H、L或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是M、F或I

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa独立地选自20种遗传编码的L-氨基酸或立体异构体D-氨基酸中的任一种

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是D、E、I、L或V。

<400> 421

Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys
1 5 10

<210> 422
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 422

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro
1 5 10 15

Gln Gly Gly

<210> 423
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 423

Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly

<210> 424
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 424

Gly Gly Pro His His Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp
1 5 10 15

Ile Cys

<210> 425
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 425

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln

<210> 426
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 426

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln
1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly
20

<210> 427
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 427

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala
20

<210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 428

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 429

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10

<210> 430
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 430

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

Tyr

<210> 431
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 431

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

Thr

<210> 432
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 432

Ala Glu Phe Phe Lys Leu Gly Pro Asn Gly Tyr Val Tyr Leu His Ser
1 5 10 15

Ala

<210> 433

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4, 5)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 433

Phe Lys Leu Xaa Xaa Xaa Gly Tyr Val Tyr Leu
1 5 10

<210> 434
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<400> 434

Ala Glu Ser Thr Tyr His His Leu Ser Leu Gly Tyr Met Tyr Thr Leu
1 5 10 15

Asn

<210> 435
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> UKR拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 5)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 435

Tyr His Xaa Leu Xaa Xaa Gly Tyr Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 436

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 436

Arg Asn Arg Gln Lys Thr
1 5

<210> 437
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 437

Arg Asn Arg Gln
1

<210> 438
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 438

Arg Asn Arg Gln Lys
1 5

<210> 439
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 439

Asn Arg Gln Lys Thr
1 5

<210> 440

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肥大细胞拮抗肽/蛋白酶抑制肽

<400> 440

Arg Gln Lys Thr
1

<210> 441
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 5)..(7)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 441

Arg Xaa Glu Thr Xaa Trp Xaa
1 5

<210> 442
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 5)..(7)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 442

Arg Xaa Glu Thr Xaa Trp Xaa
1 5

<210> 443
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 443

Arg Gly Asp Gly Xaa
1 5

<210> 444
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 444

Cys Arg Gly Asp Gly Xaa Cys
1 5

<210> 445
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13)..(14)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 445

Cys Xaa Xaa Xaa Arg Leu Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15

<210> 446
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 446

Cys Ala Arg Arg Leu Asp Ala Pro Cys
1 5

<210> 447
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 447

Cys Pro Ser Arg Leu Asp Ser Pro Cys
1 5

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 3, 7, 8)..(9)
<223> Xaa能够形成一个环化键

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(5)
<223> 于1、5的特征是能够形成一个环化键并与1-5个氨基酸的接头连接的氨基酸

<400> 448

Xaa Xaa Xaa Arg Gly Asp Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 449
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 449

Cys Xaa Cys Arg Gly Asp Cys Xaa Cys
1 5

<210> 450
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 450

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 451
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 451

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Leu Cys
1 5

<210> 452
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 452

Cys Leu Cys Arg Gly Asp Cys Ile Cys
1 5

<210> 453

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 5, 6, 7)..(8)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 453

Xaa Xaa Asp Asp Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 454
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 3, 6, 7, 8, 9)..(10)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 454

Xaa Xaa Xaa Asp Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 455
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 455

Cys Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys
1 5

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 456

Cys Trp Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys
1 5

<210> 457
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 457

Cys Trp Asp Asp Gly Leu Met Cys
1 5

<210> 458
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 458

Cys Trp Asp Asp Gly Trp Met Cys
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 459

Cys Ser Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys
1 5

<210> 460
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 460

Cys Pro Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys
1 5

<210> 461
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是20种L-氨基酸中的任一种

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是C、A、a-氨基-y-溴丁酸或Hoc

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa可以是R、H、L或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是M、F或I; Xaa

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa可以是D、E、I、L或V

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可以是C、A、a-氨基-y-溴丁酸或Hoc; 前提是Xaa (位置3或12)是C或Hoc。

<400> 461

Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 462
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 462

Cys Gln Asn Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Asn Glu
1 5 10 15

<210> 463
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 463

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Asn Glu Pro Asn Asn Lys Arg Asn Asn Glu
1 5 10 15

Asp

<210> 464
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 464

Arg Lys Asn Asn Lys Thr Trp Thr Trp Val Gly Thr Lys Lys Ala Leu
1 5 10 15

Thr Asn Glu

<210> 465
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<400> 465

Lys Lys Ala Leu Thr Asn Glu Ala Glu Asn Trp Ala Asp
1 5 10

<210> 466
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(15)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 466

Cys Gln Xaa Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Xaa Glu
1 5 10 15

<210> 467
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 5, 6, 13)..(15)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 467

Arg Lys Xaa Asn Xaa Xaa Trp Thr Trp Val Gly Thr Xaa Lys Xaa Leu
1 5 10 15

Thr Glu Glu

<210> 468
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 468

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Gly Glu Pro Asn Asn Lys Xaa Asn Xaa Glu
1 5 10 15

Asp

<210> 469
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3, 4, 7)..(15)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 469

Cys Xaa Xaa Xaa Tyr Thr Xaa Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Xaa Glu
1 5 10 15

<210> 470
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 4, 5, 6, 8, 13, 15)..(18)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 470

Arg Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Trp Val Gly Thr Xaa Lys Xaa Leu
1 5 10 15

Thr Xaa Glu

<210> 471
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 5, 6, 7, 12, 13)..(14)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 471

Ala Xaa Asn Trp Xaa Xaa Xaa Glu Pro Asn Asn Xaa Xaa Xaa Glu Asp
1 5 10 15

<210> 472
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 选择蛋白拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 3, 6, 9, 12)..(13)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 472

Xaa Lys Xaa Lys Thr Xaa Glu Ala Xaa Asn Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 473
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是Asp-Arg-Met-Pro-Cys, Arg-Met-Pro-Cys, Met-Pro-Cys, Pro-Cys或Cys

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Arg或Lys

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa是Ser或Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa是Cys-Lys或Cys

<400> 473

Xaa Xaa Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Xaa Ser Xaa
1 5 10

<210> 474
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 474

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 475
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 475

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 476
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 476

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
1 5 10

<210> 477
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 477

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

<210> 478
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 478

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 479
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 479

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 480
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 480

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

<210> 481
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 481

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 482
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 482

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
1 5 10

<210> 483
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 483

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

<210> 484
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 484

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 485
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 485

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 486
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 486

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 487

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 487

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 488
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 488

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10

<210> 489
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 489

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

<210> 490
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 490

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 491

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 491

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 492
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 492

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 493
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 493

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 494
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 494

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys

1 5 10

<210> 495
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 495

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

<210> 496
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 496

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 497
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 促生长激素抑制素或CORTISTATIN 模拟肽

<400> 497

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 498
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAP37 模拟物/LPS结合肽

<400> 498

Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe

1 5 10 15

Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln
20 25

<210> 499
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAP37 模拟物/LPS结合肽

<400> 499

Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr
1 5 10 15

Ala Ala Ser Cys
20

<210> 500
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAP37 模拟物/LPS结合肽

<400> 500

Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val
20 25

<210> 501
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF-拮抗剂

<400> 501

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Ile

<210> 502
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF-拮抗剂

<400> 502

Glu Glu Leu Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Tyr
1 5 10 15

Val Lys

<210> 503
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 503

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln
20 25 30

Gln

<210> 504
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (7, 18,)..(19)

<223> 位置7、18和19, D氨基酸残基

<400> 504

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln
20 25 30

Glu

<210> 505
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> 位置18和19, D氨基酸残基

<400> 505

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 506
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (7, 18)..(19)
<223> 位置7、18和19, D氨基酸残基

<400> 506

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 507
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8, 19)..(20)
<223> 位置8、19和20, D氨基酸残基

<400> 507

Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe
1 5 10 15

Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 508
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (9, 20, 21)
<223> 位置9、20和21, D氨基酸残基

<400> 508

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu
1 5 10 15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 509
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (9, 20)..(21)
<223> 位置9、20和21, D氨基酸残基

<400> 509

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu
1 5 10 15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 510
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7, D氨基酸残基

<400> 510

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser
1 5 10

<210> 511
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 511

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 512
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5, 8, 17)..(23)
<223> 位置5、8、17和23, D氨基酸残基

<400> 512

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 513
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5, 18, 17)..(23)
<223> 位置5、18、17和23, D氨基酸残基

<400> 513

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 514
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature

<222> (5, 8, 17)..(21)
<223> 位置5、8、17和21, D氨基酸残基

<400> 514

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg
20

<210> 515
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 5, 14)..(18)
<223> 位置2、5、14和18, D氨基酸残基

<400> 515

Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu Ile Ser Trp
1 5 10 15

Ile Lys Arg

<210> 516
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 4, 8)..(10)
<223> 位置3、4、8和10, D氨基酸残基

<400> 516

Lys Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 517

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 4, 8)..(10)
<223> 位置3、4、8和10, D氨基酸残基

<400> 517

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 518
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3, 4, 8)..(10)
<223> 位置3、4、8和10, D氨基酸残基

<400> 518

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 519
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 519

Lys Lys Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Lys
1 5 10

<210> 520
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 520

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 521
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 521

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 522
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 522

Lys Leu Leu Leu Leu Lys
1 5

<210> 523
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 523

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5

<210> 524
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 524

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 525
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 525

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 526
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 526

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 527
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 527

Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 528
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 528

Lys Val Val Val Lys Val Val Val Lys Val Val Lys
1 5 10

<210> 529
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 529

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys
1 5 10

<210> 530
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 530

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys
1 5 10

<210> 531
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 531

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys
1 5 10

<210> 532
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 532

Lys Leu Ile Leu Lys Leu
1 5

<210> 533
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 533

Lys Val Leu His Leu Leu
1 5

<210> 534
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 534

Leu Lys Leu Arg Leu Leu
1 5

<210> 535
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 535

Lys Pro Leu His Leu Leu
1 5

<210> 536
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 536

Lys Leu Ile Leu Lys Leu Val Arg
1 5

<210> 537
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 537

Lys Val Phe His Leu Leu His Leu
1 5

<210> 538
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 538

His Lys Phe Arg Ile Leu Lys Leu
1 5

<210> 539
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 539

Lys Pro Phe His Ile Leu His Leu
1 5

<210> 540
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 540

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
1 5 10

<210> 541
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 541

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
1 5 10

<210> 542
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 542

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
1 5 10

<210> 543
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 543

Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Pro Lys
1 5 10

<210> 544
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 544

Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Val Lys
1 5 10

<210> 545
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 545

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 546
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 546

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 547
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 547

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 548
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 548

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg
1 5 10

<210> 549
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 549

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 550
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 550

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 551
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 551

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg
1 5 10

<210> 552
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 552

Arg Ile Ala Val Lys Trp Arg Leu Arg Phe Ile Lys
1 5 10

<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 553

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 554
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 554

Lys Lys Ile Gly Trp Leu Ile Ile Arg Val Arg Arg
1 5 10

<210> 555
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 555

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg
1 5 10

<210> 556
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的

<400> 556

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg Val Arg
1 5 10

<210> 557
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 557

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Arg Val
1 5 10

<210> 558
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 558

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ala Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15

<210> 559
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 559

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 560
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 560

Lys Ile Gly Ile Lys Ala Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 561
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 561

Arg Ile Ile Val His Ile Arg Leu Arg Ile Ile His His Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 562
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 562

His Ile Gly Ile Lys Ala His Val Arg Ile Ile Arg Val His Ile Ile
1 5 10 15

<210> 563
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 563

Arg Ile Tyr Val Lys Ile His Leu Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 564
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 564

Lys Ile Gly His Lys Ala Arg Val His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 565
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 565

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 566
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 566

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 567
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 567

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15

Lys Ile Val

<210> 568
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 568

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

Ile Lys Lys

<210> 569
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 569

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly
1 5 10 15

Arg Leu Arg

<210> 570
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 570

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15

Lys Ile Val Lys Val Lys Arg Ile Arg
20 25

<210> 571
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗病原体肽

<400> 571

Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys
20 25

<210> 572
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 572

Lys Ala Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly
1 5 10 15

Arg Leu Arg Lys Ile Gly Trp Lys Lys Arg Val Arg Ile Lys
20 25 30

<210> 573
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 573

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 574
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 574

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 575
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 575

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15

Lys Ile Val

<210> 576
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 576

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

Ile Lys Lys

<210> 577
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 577

Arg Ile Tyr Val Ser Lys Ile Ser Ile Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 578
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 578

Lys Ile Val Ile Phe Thr Arg Ile Arg Leu Thr Ser Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15

Ser Ile Val

<210> 579
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 579

Lys Pro Ile His Lys Ala Arg Pro Thr Ile Ile Arg Tyr Lys Met Ile
1 5 10 15

<210> 580
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，二硫键连接于位置26

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> 位置26，二硫键连接于位置1

<400> 580

Xaa Cys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro
1 5 10 15

Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
20 25

<210> 581
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 581

Cys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro
1 5 10 15

Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
20 25

<210> 582
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 582

Cys Lys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser
1 5 10 15

Pro Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
20 25

<210> 583
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，二硫键连接于位置17

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)

<223> 位置17，二硫键连接于位置1

<400> 583

Xaa Cys Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15

Cys

<210> 584
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，二硫键连接于位置19

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 位置19，二硫键连接于位置1

<400> 584

Xaa Cys Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys
1 5 10 15

Ile Ile Cys

<210> 585
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，二硫键连接于位置29

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> 位置29，二硫键连接于位置1

<400> 585

Xaa Cys Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile
1 5 10 15

Arg Leu Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys Cys
20 25

<210> 586
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 586

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys Cys
1 5 10

<210> 587
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 587

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 588
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 588

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys Cys
1 5 10

<210> 589
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗病原体肽

<400> 589

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 590
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 590

His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 591
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 591

His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 592
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是 L-Lys、D-Lys或鸟氨酰残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa是 L-Tyr、D-Tyr、Phe、Trp或对氨基苯丙氨酰残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3是疏水脂族氨基酸残基，位置3，任选地连接于Leu、正亮氨酸、D-Ala、Asn-Ser、Asn-Ser-Ile-、Asn-Ser-Tyr、Ser-Ile-Leu、Asn-Ser-Tyr-Leu或Asn-Ser-Tyr-Leu-Asn

<400> 592

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 593
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 位置1，Xaa或者不存在，或者是疏水脂族氨基酸残基(X5)，X5-Asn、Tyr-X5、Lys-X5、Lys-X5-Asn、Lys-Tyr-X5、Lys-Tyr-X5-Asn、Lys-Lys-Tyr-X5、Lys-Lys-Tyr-X5-Asn、Val-Lys-Lys-Tyr-X5、Val-Ala-Lys-Lys-Tyr-X5-Asn或Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-X5-Asn

<400> 593

Xaa Ser Xaa Leu Asn
1 5

<210> 594
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 5, 6)..(7)
<223> 位置1和6，Xaa是如WO97/40070中定义的交联氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是疏水脂族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7,是共价键或Asn、Ser、Ile、Tyr、Leu、Asn-Se
r、Asn-Ser-Ile、Asn-Ser-Tyr、Asn-Ser-Ile-Leu、Asn-Ser-Tyr-Leu、As
n-Ser-Ile-Leu-Asn或Asn-Ser-Tyr-Leu-Asn。

<400> 594

Xaa Lys Lys Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 595
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 595

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 596
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 596

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 597
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 597

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 598
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 598

Lys Lys Tyr Ala
1

<210> 599
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 599

Ala Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 600
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 600

Ser Ile Leu Asn
1

<210> 601
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 601

Lys Lys Tyr Val
1

<210> 602
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa是月桂酸残基

<400> 602

Ser Ile Xaa Asn
1

<210> 603
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是正亮氨酰残基

<400> 603

Lys Lys Tyr Leu Xaa
1 5

<210> 604
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 604

Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5

<210> 605
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 605

Asn Ser Ile Tyr Asn
1 5

<210> 606
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 606

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

<210> 607
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是月桂酸残基

<400> 607

Xaa Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 608
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是己酸残基

<400> 608

Xaa Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 609
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是正亮氨酰残基

<400> 609

Lys Lys Tyr Xaa
1

<210> 610
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 610

Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 611
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 611

Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 612

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 613
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 613

Lys Lys Tyr Leu Asn
1 5

<210> 614
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 614

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5

<210> 615
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 615

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5

<210> 616
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 616

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5

<210> 617
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 617

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 618
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 618

Lys Lys Tyr Asp Ala
1 5

<210> 619
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 619

Ala Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 620
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 620

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 621
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 621

Lys Lys Tyr Val
1

<210> 622
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 位置3，Xaa是月桂酸残基

<400> 622

Xaa Ile Xaa Asn
1

<210> 623
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 623

Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5

<210> 624
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 624

Asn Ser Ile Tyr Asn
1 5

<210> 625
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是正亮氨酰残基

<400> 625

Lys Lys Tyr Leu Xaa
1 5

<210> 626
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 626

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

<210> 627
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 627

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 628
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 628

Lys Lys Tyr Asp Ala
1 5

<210> 629
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 629

Ala Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 630
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 630

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 631
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 631

Lys Lys Tyr Val
1

<210> 632
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 位置3，Xaa是月桂酸残基

<400> 632

Xaa Ile Xaa Asn
1

<210> 633
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是月桂酸残基

<400> 633

Xaa Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 634
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是己酸残基

<400> 634

Xaa Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 635
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是正亮氨酰残基

<400> 635

Lys Lys Tyr Xaa
1

<210> 636
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 636

Val Lys Lys Tyr Leu

1 5

<210> 637
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 637

Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 638
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 638

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 639
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是正亮氨酰残基

<400> 639

Lys Lys Tyr Leu Xaa
1 5

<210> 640
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VIP-模拟肽

<400> 640

Lys Lys Tyr Leu Asn
1 5

<210> 641
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 641

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5

<210> 642
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 642

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5

<210> 643
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 643

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5

<210> 644
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VIP-模拟肽

<400> 644

Lys Lys Lys Tyr Leu Asp
1 5

<210> 645
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1和6通过二硫键交联

<400> 645

Xaa Cys Lys Lys Tyr Leu Cys
1 5

<210> 646
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<223> 位置1和6通过S-CH2-CO交联

<400> 646

Cys Lys Lys Tyr Leu Lys
1 5

<210> 647
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<223> 位置4, D氨基酸残基

<400> 647

Lys Lys Tyr Ala
1

<210> 648
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 648

Trp Trp Thr Asp Thr Gly Leu Trp
1 5

<210> 649
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 649

Trp Trp Thr Asp Asp Gly Leu Trp
1 5

<210> 650
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 650

Trp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Trp Thr Ile
1 5 10

<210> 651
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 651

Phe Trp Gly Asn Asp Gly Ile Trp Leu Glu Ser Gly
1 5 10

<210> 652
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<400> 652

Asp Trp Asp Gln Phe Gly Leu Trp Arg Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 653
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 653

Arg Trp Asp Asp Asn Gly Leu Trp Val Val Val Leu
1 5 10

<210> 654
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 654

Ser Gly Met Trp Ser His Tyr Gly Ile Trp Met Gly
1 5 10

<210> 655
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 655

Gly Gly Arg Trp Asp Gln Ala Gly Leu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 656
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 656

Lys Leu Trp Ser Glu Gln Gly Ile Trp Met Gly Glu
1 5 10

<210> 657
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 657

Cys Trp Ser Met His Gly Leu Trp Leu Cys
1 5 10

<210> 658
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 658

Gly Cys Trp Asp Asn Thr Gly Ile Trp Val Pro Cys
1 5 10

<210> 659
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 659

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Tyr
1 5 10

<210> 660
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 660

Ser Leu Trp Asp Glu Asn Gly Ala Trp Ile
1 5 10

<210> 661
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 661

Lys Trp Asp Asp Arg Gly Leu Trp Met His
1 5 10

<210> 662
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 662

Gln Ala Trp Asn Glu Arg Gly Leu Trp Thr
1 5 10

<210> 663
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 663

Gln Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 664
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 664

Trp Asn Val His Gly Ile Trp Gln Glu
1 5

<210> 665
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 665

Ser Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Glu
1 5 10

<210> 666
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 666

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 667
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 667

Ser Trp Gly Arg Asp Gly Leu Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 668
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 668

Glu Trp Thr Asp Asn Gly Leu Trp Ala Leu
1 5 10

<210> 669
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 669

Ser Trp Asp Glu Lys Gly Leu Trp Ser Ala
1 5 10

<210> 670
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VIP-模拟肽

<400> 670

Ser Trp Asp Ser Ser Gly Leu Trp Met Asp
1 5 10

<210> 671
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 671

Ser His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
1 5 10

<210> 672
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 672

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr
1 5 10

<210> 673
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 673

Arg Gly Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
1 5 10

<210> 674
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 674

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 675
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 675

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 676
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 676

Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser
1 5 10

<210> 677
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 677

Asn Met Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr
1 5 10

<210> 678
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 678

Ser Val Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 679
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 679

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 680
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 680

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 681
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 681

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 682
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 682

Ser Pro Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ile
1 5 10

<210> 683
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的 <400> 683

Trp Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
1 5 10

<210> 684

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 684

Ser Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Met
1 5 10

<210> 685
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 685

Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 686
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 686

Arg Cys Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 687
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 687

Met Arg Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asn
1 5 10

<210> 688

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 688

Lys Ile Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 689
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 689

Arg His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 690
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 690

Ala Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Glu Gln Ile
1 5 10

<210> 691
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 691

Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser
1 5 10

<210> 692

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 692

Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Glu
1 5 10

<210> 693
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 693

Gln Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 694
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 694

Asp Leu Arg Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val
1 5 10

<210> 695
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 695

Glu Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 696

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 696

Asp Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Trp
1 5 10

<210> 697
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 697

Asn Gly Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Phe Gln Val
1 5 10

<210> 698
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 698

Glu Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 699
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 699

Glu Leu Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Glu
1 5 10

<210> 700

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 700

Asn Leu Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Met Gln Asp
1 5 10

<210> 701
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 701

Gly Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 702
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 702

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 703
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 703

Leu Ser Glu Gln Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 704

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 704

Gly Gly Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 705
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 705

Val Gly Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 706
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 706

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 707
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 707

Gln Ala Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 708

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 708

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 709
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 709

Arg Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 710
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 710

Thr Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 711
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 711

Gly Arg Ile Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 712

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 712

Gly Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 713
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 713

Ala Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 714
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 714

Ala Arg Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met
1 5 10

<210> 715
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 715

Arg Leu Met Phe Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 716

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 716

Glu Ser Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 717
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 717

His Phe Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val His Met
1 5 10

<210> 718
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 718

Ala Arg Phe Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 719
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 719

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Ile Tyr
1 5 10

<210> 720

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 720

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Tyr Gln Thr
1 5 10

<210> 721
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 721

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Pro Ile
1 5 10

<210> 722
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 722

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala
1 5 10

<210> 723
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 723

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Lys Gly Leu
1 5 10

<210> 724

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 724

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Gln Gly Leu
1 5 10

<210> 725
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 725

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu
1 5 10

<210> 726
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 726

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala
1 5 10

<210> 727
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 727

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 728

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 728

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Arg Glu Leu
1 5 10

<210> 729
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 729

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Arg Gln Pro
1 5 10

<210> 730
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 730

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Phe Val Gln Pro
1 5 10

<210> 731
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 731

Glu Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 732

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 732

Ile Pro Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 733
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 733

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 734
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 734

Asp Pro Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 735
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 735

Ser Arg Gln Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 736

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 736

Ile Arg Ser Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 737
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 737

Arg Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 738
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 738

Arg Leu Leu Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 739
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 739

Glu Tyr Arg Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 740

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 740

Asp Ala Tyr Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 741
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<400> 741

Trp Ser Gly Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 742
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 742

Asn Ile Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 743
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 743

Thr Arg Asp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 744
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 744

Asp Ser Ser Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 745
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 745

Ile Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 746
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 746

Asn Leu Arg Trp Asp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 747
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 747

Leu Pro Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 748

Asp Ser Tyr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 749
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 749

Arg Ser Gln Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 750
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 750

Ala Arg Phe Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 751
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 751

Asn Ser Tyr Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 752
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 752

Arg Phe Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 753
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 753

Ala His Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 754
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 754

Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5

<210> 755
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 755

Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5

<210> 756
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 756

Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
1 5

<210> 757
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 757

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 758
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 758

Arg Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu
1 5 10

<210> 759
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 759

Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Phe
1 5 10

<210> 760
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 760

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 761
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 761

Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu
1 5 10

<210> 762
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<400> 762

Ser Asn Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Ser
1 5 10

<210> 763
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 763

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Val Gly Leu Pro Ala Ala Glu
1 5 10 15

Thr Ala Cys Asn
20

<210> 764
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 764

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met Thr Ile Thr Gly
1 5 10 15

Lys Val Thr Met
20

<210> 765
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (12, 13)..(16)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 765

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ser His Xaa Xaa Val Pro Xaa
1 5 10 15

Gly Phe Pro Leu
20

<210> 766
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 766

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Tyr Gly Asn Pro Gln Trp Ala Ile
1 5 10 15

His Val Arg His
20

<210> 767
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 767

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Leu Leu Glu Leu Pro Glu Gly
1 5 10 15

Ala Val Arg Ala
20

<210> 768
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 768

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Asp Tyr Val Trp Pro Ile Pro
1 5 10 15

Ile Ala Gln Val
20

<210> 769
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 769

Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Val Asp Gly Trp Arg
1 5 10

<210> 770
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<400> 770

Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Val Lys Asp Gly Trp Ser
1 5 10

<210> 771
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 771

Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Trp Ala Arg
1 5 10

<210> 772
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 772

Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu
1 5 10

<210> 773
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 773

Leu Phe Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Ala Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 774
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<400> 774

Gly Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu Ala Gly
1 5 10

<210> 775
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 775

Ala Trp Val Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 776
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 776

Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Ser Gln Pro Ala Glu
1 5 10

<210> 777
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 777

Gly Trp Thr Gln Pro Tyr Ser Gln Gln Gly Glu Val
1 5 10

<210> 778
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<400> 778

Asp Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ser Asp Glu
1 5 10

<210> 779
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 779

Pro Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Phe Gly
1 5 10

<210> 780
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 780

Arg Pro Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val
1 5 10

<210> 781
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 781

Thr Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ile
1 5 10

<210> 782
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<400> 782

Arg Phe Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Asp Gln Thr
1 5 10

<210> 783
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 783

Trp His Gln Phe Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 784
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 784

Glu Trp Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr Leu Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 785
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 785

Trp Glu Gln Asn Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Phe Ala
1 5 10 15

Asp

<210> 786
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 786

Ser Asp Val Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Glu Met
1 5 10 15

<210> 787
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 787

Tyr Tyr Asp Gly Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val Met Pro
1 5 10 15

Ala

<210> 788
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 788

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 789
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 789

Gln Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 790
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 790

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 791
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 791

Arg Ser Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 792
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 792

Thr Ile Ile Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 793
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 793

Trp Glu Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 794
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 794

Ser Tyr Asp Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 795
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 795

Ser Arg Ile Trp Cys Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 796
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 796

Glu Ile Met Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 797
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 797

Asp Tyr Val Trp Gln Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 798
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 798

Met Asp Leu Leu Val Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 799
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 799

Gly Ser Lys Val Ile Leu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 800
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 800

Arg Gln Gly Ala Asn Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 801
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 801

Gly Gly Gly Asp Glu Pro Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 802
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 802

Ser Gln Leu Glu Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 803
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 803

Glu Thr Trp Val Arg Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 804
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 804

Lys Lys Gly Ser Thr Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 805
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 805

Leu Gln Ala Arg Met Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 806
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 806

Glu Pro Arg Ser Gln Lys Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 807
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 807

Val Lys Gln Lys Trp Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 808
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 808

Leu Arg Arg His Asp Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 809
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 809

Arg Ser Thr Ala Ser Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 810
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 810

Glu Ser Lys Glu Asp Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 811
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 811

Glu Gly Leu Thr Met Lys Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 812
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 812

Glu Gly Ser Arg Glu Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 813
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 813

Val Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 814
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 814

Val Trp Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 815
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 815

Ala Ser Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 816
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 816

Phe Tyr Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 817
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 817

Glu Gly Trp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 818
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 818

Trp Gly Glu Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 819
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 819

Asp Tyr Val Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 820
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 820

Ala His Thr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 821
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 821

Phe Ile Glu Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 822
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 822

Trp Leu Ala Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 823
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 823

Val Met Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 824
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 824

Glu Arg Met Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 825
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 3, 5)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 825

Asn Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 826
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 826

Trp Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 827
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 827

Thr Leu Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 828
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 828

Val Trp Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 829
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 829

Leu Leu Trp Thr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 830
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 830

Ser Arg Ile Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 831
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 831

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 832
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 832

Trp Gly Tyr Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 833
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 833

Thr Ser Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 834
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 834

Val His Pro Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 835
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 835

Glu His Ser Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 836
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 836

Xaa Xaa Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 837
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 837

Ala Gln Leu His Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 838
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 838

Trp Ala Asn Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 839
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 839

Ser Arg Leu Tyr Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 840
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 840

Gly Val Thr Phe Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 841
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 841

Ser Ile Val Trp Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 842
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 842

Ser Arg Asp Leu Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 843
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 843

His Trp Gly His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asp Asp Leu

1 5 10 15

Gly

<210> 844
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 844

Ser Trp His Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val Pro
1 5 10 15

Glu

<210> 845
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 845

Trp Arg Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Pro Glu Ser
1 5 10 15

Ala

<210> 846
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 846

Thr Trp Asp Ala Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Lys Trp Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 847
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 847

Thr Pro Pro Trp Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 848
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 848

Tyr Trp Ser Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val His
1 5 10 15

Ser

<210> 849
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 849

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 850

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 850

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 851
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 851

Glu Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Thr Gly Leu
1 5 10

<210> 852
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 852

Asn Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Pro Leu
1 5 10

<210> 853
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 853

Ala Phe Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 854

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 854

Phe Leu Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 855
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 855

Val Cys Lys Gln Pro Tyr Leu Glu Trp Cys
1 5 10

<210> 856
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 856

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 857
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 857

Gln Gly Trp Leu Thr Trp Gln Asp Ser Val Asp Met Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 858
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 858

Phe Ser Glu Ala Gly Tyr Thr Trp Pro Glu Asn Thr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 859
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 859

Thr Glu Ser Pro Gly Gly Leu Asp Trp Ala Lys Ile Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 860
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 860

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 861
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 861

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 862
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 862

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 863
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 863

Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 864
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 864

Ser Trp Ser Glu Ala Phe Glu Gln Pro Arg Asn Leu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 865
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 865

Gln Tyr Ala Glu Pro Ser Ala Leu Asn Asp Trp Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 866
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 866

Asn Gly Asp Trp Ala Thr Ala Asp Trp Ser Asn Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 867
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 867

Thr His Asp Glu His Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 868
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 868

Met Leu Glu Lys Thr Tyr Thr Thr Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 869
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 869

Trp Ser Asp Pro Leu Thr Arg Asp Ala Asp Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10 15

Ala Leu Pro Leu
20

<210> 870
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 870

Ser Asp Ala Phe Thr Thr Gln Asp Ser Gln Ala Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 871
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 871

Gly Asp Asp Ala Ala Trp Arg Thr Asp Ser Leu Thr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 872
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 872

Ala Ile Ile Arg Gln Leu Tyr Arg Trp Ser Glu Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 873
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 873

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 874
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 874

Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 875
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 875

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 876
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 876

Gln Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 877
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 877

Glu Asn Pro Phe Thr Trp Gln Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 878
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 878

Val Thr Pro Phe Thr Trp Glu Asp Ser Asn Val Phe Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 879
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 879

Gln Ile Pro Phe Thr Trp Glu Gln Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 880
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 880

Gln Ala Pro Leu Thr Trp Gln Glu Ser Ala Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 881
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 881

Glu Pro Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Lys Ala Thr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 882
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 882

Thr Thr Thr Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 883
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 883

Glu Ser Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 884
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 884

Glu Thr Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 885
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 885

Glu Ala Thr Phe Thr Trp Ala Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 886
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 886

Glu Ala Leu Phe Thr Trp Lys Glu Ser Thr Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 887
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 887

Ser Thr Pro Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10 15

Ala Leu Pro Leu
20

<210> 888
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 888

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 889
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 889

Lys Ala Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Gln Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 890
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 890

Ser Thr Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 891
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 891

Asp Ser Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 892

<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 892

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 893
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 893

Gln Thr Ala Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 894
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 894

Glu Thr Leu Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Thr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 895
<211> 21
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 895

Val Ser Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 896
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 896

Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5

<210> 897
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是磷酸酪氨酰残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa是1-萘丙氨酰残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 897

Xaa Xaa Pro Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 898
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 898

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 899
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 899

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 900
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 900

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 901

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 901

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 902
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 902

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 903
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> 位置13，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 903

Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 904
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 904

Ala Asp Val Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Val Thr Leu Trp Val
1 5 10 15

<210> 905
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗剂

<400> 905

Gly Asp Val Ala Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Thr Ser
1 5 10 15

Leu

<210> 906
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 906

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 907
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1, 2, 7)..(8)
<223> Xaa是任何氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是脯氨酰或氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是 S、A、V或L

<400> 907

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 908
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是 Y、W或F

<220>
<221> misc_feature
<222> (2, 7)..(8)
<223> Xaa是任何氨基酸

<220>
<221> misc_feature

<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是脯氨酰或氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是 S、A、V或L

<400> 908

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 909
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是 Y、W或F

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa是 E、F、V、W或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是脯氨酰或氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是 S、A、V或L

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7，Xaa是 M、F、V、R、Q、K、T、S、D、L、I或E

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa是 E、L、W、V、H、I、G、A、D、L、Y、N、Q或P

<400> 909

Xaa Xaa Gly Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 910
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是 V、L、I、E、P、G、Y、M、T或D

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa是 Y、W或F

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa是 E、F、V、W或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是脯氨酰或氮杂环丁烷残基；

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7，Xaa是 S、A、V或L

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa是 M、F、V、R、Q、K、T、S、D、L、I或E;

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 位置9，Xaa是 E、L、W、V、H、I、G、A、D、L、Y、N、Q或P

<400> 910

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 911
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 911

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 912
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 912

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 913
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 913

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 914
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 914

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 915
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 915

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 916
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 916

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 917
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa是 A、D、E、F、G、K、Q、S、T、V或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa是 A、D、G、I、N、P、S、T、V或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa是 A、D、G、L、N、P、S、T、W或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是 A、D、E、F、L、N、R、V或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是 A、D、E、Q、R、S或T

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是 H、I、L、P、S、T或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7，Xaa是 A、E、F、K、N、Q、R、S或Y;

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa是 D、E、F、Q、R、T或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 位置9，Xaa是 A、D、P、S、T或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是 A、D、G、K、N、Q、S或T

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，Xaa是 A、E、L、P、S、T、V或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> 位置12，Xaa是 V、L、I、E、P、G、Y、M、T或D

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> 位置13，Xaa是 Y、W或F

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> 位置14，Xaa是 E、F、V、W或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 位置16，Xaa是 P或氮杂环丁烷残基;

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> 位置18，Xaa是 S、A、V或L

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 位置19，Xaa是 M、F、V、R、Q、K、T、S、D、L、I或E

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> 位置20，Xaa是 Q或P。

<400> 917

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Xaa
1 5 10 15

Tyr Xaa Xaa Xaa Leu
20

<210> 918
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 918

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 919
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 919

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 920
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 920

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 921
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 921

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 922
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 922

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 923
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 923

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 924
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 924

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 925
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 925

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 926
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 926

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 927
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 927

Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 928
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 928

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 929
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 929

Ala Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 930
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 930

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 931
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 931

Phe Glu Ala Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 932
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 932

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 933
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 933

Phe Glu Trp Thr Ala Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 934
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 934

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 935
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 935

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Ala Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 936
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 936

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 937
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 937

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Ala

1 5 10

<210> 938
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 938

Phe Glu Trp Thr Gly Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 939
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置5，D氨基酸残基
位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 939

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 940
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 940

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 941
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是2-哌啶酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 941

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 942
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是氨基异丁酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 942

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 943
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是肌氨酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 943

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 944
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa是肌氨酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 944

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 945
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 945

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 946
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5、D氨基酸残基

<400> 946

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 947
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 947

Phe Glu Trp Thr Val Pro Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 948
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 948

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 949
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 949

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 950
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 1-萘丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 950

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 951
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 951

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 952
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature

<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 952

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 953
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 953

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 954
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 954

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 955
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 955

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 956
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 萘丙氨酸

<400> 956

Ser His Leu Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met
1 5 10

<210> 957
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 萘丙氨酸

<400> 957

Thr Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr
1 5 10

<210> 958
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 萘丙氨酸

<400> 958

Arg Gly Asp Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
1 5 10

<210> 959
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 萘丙氨酸

<400> 959

Asn Met Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr
1 5 10

<210> 960
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 960

Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
1 5

<210> 961
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa = 萘丙氨酸

<400> 961

Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln
1 5

<210> 962
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 962

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 963
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<400> 963

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Xaa
1 5 10

<210> 964
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸.

<400> 964

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Xaa
1 5 10

<210> 965
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(10)
<223> 位置8，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸
位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基

<400> 965

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 966
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 966

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 967
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 967

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 968
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 位置7，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 968

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 969
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 969

Phe Glu Xaa Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 970
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 970

Phe Glu Xaa Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 971
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 971

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 972
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 乙酰化对苯甲酰基-L-苯丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 972

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 973
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 973

Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
1 5

<210> 974
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<400> 974

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 975
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = 萘丙氨酸

<400> 975

Arg Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 976
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 976

Arg Leu Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 977
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的 <400> 977

Arg Leu Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 978
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-1拮抗肽

<400> 978

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 979
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = D或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa = D或S

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa = S、T或A

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 位置5，Xaa = S或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa = S或Y

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是任何氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> 位置8，Xaa = N、S、K、H或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 位置9，Xaa = F或L

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = D、N、S或L

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 位置11，Xaa = L、I、Q、M或A.

<400> 979

Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 980
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 980

Asp Asn Ser Ser Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 981
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 981

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 982
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 982

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 983
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<400> 983

Pro Ala Arg Glu Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Ile Trp
1 5 10 15

Cys

<210> 984
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 984

Thr Ser Glu Tyr Asp Asn Thr Thr Trp Tyr Glu Lys Phe Leu Ala Ser
1 5 10 15

Gln

<210> 985
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 985

Ser Gln Ile Pro Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Gln Ser Phe Leu Leu His
1 5 10 15

Gly

<210> 986
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 986

Ser Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr
1 5 10 15

Tyr

<210> 987
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 987

Glu Gln Ile Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp His Phe Leu Leu Ser
1 5 10 15

Tyr

<210> 988
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 988

Thr Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr
1 5 10 15

Tyr

<210> 989
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 989

Thr Tyr Thr Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Met Ser
1 5 10 15

Tyr

<210> 990
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 990

Thr Met Thr Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser
1 5 10 15

Tyr

<210> 991
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 991

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Ala Asn Leu Val Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Gln

<210> 992
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 992

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Ala Gln Tyr Pro
1 5 10 15

Asp

<210> 993
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 993

His Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr Tyr Thr
1 5 10 15

Pro

<210> 994
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 994

Ser Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser Tyr Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 995
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 995

Gln Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Leu Gln Tyr Asn
1 5 10 15

Ala

<210> 996
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 996

Asn Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Leu Gln Tyr Asn
1 5 10 15

Thr

<210> 997
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 997

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Asn His Asn

1 5 10 15

Leu

<210> 998
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 998

His Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Gln Gln Gly Trp
1 5 10 15

His

<210> 999
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 999

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1000
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 1000

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1001
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 1001

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1002
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1，Xaa = 磷酸酪氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa = 萘丙氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa = 磷酸酪氨酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，Xaa是氮杂环丁烷残基。

<400> 1002

Xaa Xaa Xaa Gln Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 1003
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 1003

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1004
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1004

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1005
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 1005

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Ser
1 5 10 15

Asp

<210> 1006
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1006

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1007
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1007

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1008
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1008

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1009
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置1是乙酰化Phe
位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1009

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1010
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1010

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1011
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1011

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1012
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1012

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1013
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1013

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1014
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1014

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1015
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)

<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1015

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1016
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1016

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1017
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<400> 1017

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1018
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)

<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<400> 1018

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1019
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1019

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1020
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷

<400> 1020

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1021
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷.

<400> 1021

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1022
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷。

<400> 1022

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1023
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 位置1是乙酰化Phe

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 位置6，D氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> 位置10，Xaa = 氮杂环丁烷。

<400> 1023

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1024
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1024

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly
20

<210> 1025
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1025

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly
20

<210> 1026
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1026

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 1027
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1027

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

Glu Arg Leu

<210> 1028
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<400> 1028

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 1029
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1029

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

<210> 1030
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1030

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 1031
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF-拮抗剂

<400> 1031

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

Thr Glu Ala Gln
20

<210> 1032
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 1032

Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala

<210> 1033
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Fc区连接于C末端的位置19

<400> 1033

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 1034
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟物

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Fc区连接于C末端的位置25

<400> 1034

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
20 25

<210> 1035
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1035

Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly

<210> 1036
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1036

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln

<210> 1037
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1037

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln
1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly
20

<210> 1038
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1038

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala
20

<210> 1039

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1039

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 1040
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1040

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10

<210> 1041
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<400> 1041

Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 1042
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EPO-模拟肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa (位置1)可以是20种L-氨基酸中的任一种；只是
Xaa (位置1)可以是/不是Y，并且当Xaa (位置1)是Y时，
Xaa (位置1)可以是任何非天然存在的芳族酸类似物。

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa (位置2、8)可以是20种L-氨基酸中的任一种

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa (位置3)可以是C、A、a-氨基-y-溴丁酸或Hoc;

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa (位置4)可以是R、H、L或W

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa (位置5)可以是M、F或I

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa是任何氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa (位置11)可以是D、E、I、L或V

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa (位置12)可以是C、A、a-氨基-y-溴丁酸或Hoc,
前提是任一个Xaa (位置3、12)是C或Hoc。

<400> 1042

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
1 5 10 15

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40

<210> 1043
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 1043

Asp Leu Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 1044
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1044

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Thr Leu
1 5 10

<210> 1045
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF-ALPHA抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 1045

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu
1 5 10 15

Gly His Arg Pro
20

<210> 1046
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF-α抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Fc区连接于C末端的位置20

<400> 1046

Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly
20

<210> 1047
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 1047

Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10 15

Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1048
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗剂

<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(20)
<223> Fc区连接于C末端的位置20

<400> 1048

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly
20

<210> 1049
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 1049

Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp
1 5 10 15

Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
20

<210> 1050
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Fc区连接于C末端的位置24

<400> 1050

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly

20

<210> 1051
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Fc区连接于N末端的位置1

<400> 1051

Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10 15

<210> 1052
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Fc区连接于C末端的位置15

<400> 1052

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

<210> 1053
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1053

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr
1 5 10

<210> 1054

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1054

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr
1 5

<210> 1055
<211> 757
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FC-TNF-α抑制剂

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(747)
<223>

<400> 1055
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc 48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
1 5 10 15

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
65 70 75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
80 85 90 95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
100 105 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 384

```
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
          115                 120                 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag      432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
       130                 135                 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc      480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
   145                 150                 155

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg      528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc      576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
               180                 185                 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc      624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
          195                 200                 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc      672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
       210                 215                 220

ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt gac ttc ctg ccg cac tac      720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr
   225                 230                 235

aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt ccg taatggatcc                       757
Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
240                 245
```

<210> 1056
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FC-TNF-α抑制剂

<400> 1056

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1               5                  10                  15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
```

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys
225 230 235 240

Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
245

<210> 1057
<211> 761

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF-α抑制剂-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(747)
<223>

<400> 1057

```
cat atg gac ttc ctg ccg cac tac aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt      48
    Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg
    1               5                   10                  15

ccg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca      96
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
                20                  25                  30

gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa     144
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
            35                  40                  45

ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg     192
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        50                  55                  60

gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac     240
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    65                  70                  75

gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag     288
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
80                  85                  90                  95

cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac     336
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                100                 105                 110

cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa     384
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            115                 120                 125

gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag     432
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        130                 135                 140

ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg     480
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
    145                 150                 155

acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc     528
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
160                 165                 170                 175
```

```
agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac      576
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                180                 185                 190

tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc      624
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            195                 200                 205

tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc      672
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        210                 215                 220

ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag      720
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    225                 230                 235

aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc gcgg                  761
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240                 245
```

<210> 1058
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF-α抑制剂-Fc

<400> 1058

```
Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
1               5                   10                  15

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            20                  25                  30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        35                  40                  45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    50                  55                  60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                85                  90                  95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
```

100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115 120 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130 135 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165 170 175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210 215 220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 1059
<211> 763
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FC-IL-1拮抗剂

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(747)
<223>

<400> 1059
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc 48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
1 5 10 15

```
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc      96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                20                  25                  30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg     144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            35                  40                  45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg     192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        50                  55                  60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc     240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    65                  70                  75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg     288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
80                  85                  90                  95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc     336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                100                 105                 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca     384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            115                 120                 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag     432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        130                 135                 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc     480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    145                 150                 155

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg     528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc     576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                180                 185                 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc     624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc     672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220

ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt ttc gaa tgg acc ccg ggt     720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly
    225                 230                 235
```

tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg ctg taatggatcc ctcgag 763
Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
240 245

<210> 1060
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FC-IL-1拮抗剂

<400> 1060

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
                245
```

<210> 1061
<211> 757
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗剂-FC

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(747)
<223>

<400> 1061

```
cat atg ttc gaa tgg acc ccg ggt tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg       48
    Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro
    1               5                   10                  15

ctg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca       96
Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
                20                  25                  30

gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa      144
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
            35                  40                  45

ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg      192
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        50                  55                  60

gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac      240
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
```

```
    65                  70                  75

gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag      288
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
80                  85                  90                  95

cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac      336
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                100                 105                 110

cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa      384
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            115                 120                 125

gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag      432
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        130                 135                 140

ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg      480
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
    145                 150                 155

acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc      528
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
160                 165                 170                 175

agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac      576
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                180                 185                 190

tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc      624
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            195                 200                 205

tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc      672
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        210                 215                 220

ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag      720
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    225                 230                 235

aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc                      757
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240                 245
```

<210> 1062
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗剂-FC

<400> 1062

```
Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1               5                  10                  15

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            20                  25                  30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        35                  40                  45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    50                  55                  60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65                  70                  75                  80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                85                  90                  95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            100                 105                 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
        115                 120                 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145                 150                 155                 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
                165                 170                 175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
            180                 185                 190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
        195                 200                 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
    210                 215                 220
```

```
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225                 230                 235                 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                245
```

<210> 1063
<211> 773
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-VEGF拮抗剂

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(759)
<223>

<400> 1063

```
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc      48
    Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
    1               5                   10                  15

ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc      96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                20                  25                  30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg     144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            35                  40                  45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg     192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        50                  55                  60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc     240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    65                  70                  75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg     288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
80                  85                  90                  95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc     336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                100                 105                 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca     384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            115                 120                 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag     432
```

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        130                 135                 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc      480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    145                 150                 155

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg      528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc      576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                180                 185                 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc      624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc      672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220

ctg tct ccg ggt aaa ggt ggt ggt ggt ggt gtt gaa ccg aac tgt gac      720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp
    225                 230                 235

atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa tgt ttt gaa cgt ctg taactcgagg      769
Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
240                 245                 250

atcc                                                               773
```

<210> 1064
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc-VEGF拮抗剂

<400> 1064

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1               5                   10                  15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
```

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile
225                 230                 235                 240

His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
                245                 250
```

<210> 1065
<211> 773
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(759)
<223>

<400> 1065

```
cat atg gtt gaa ccg aac tgt gac atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa      48
    Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu
    1               5                  10                  15

tgt ttt gaa cgt ctg ggt ggt ggt ggt ggt gac aaa act cac aca tgt      96
Cys Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
                20                  25                  30

cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc     144
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
            35                  40                  45

ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag     192
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
        50                  55                  60

gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag     240
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
    65                  70                  75

ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag     288
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
80                  85                  90                  95

ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc     336
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                100                 105                 110

acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag     384
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
            115                 120                 125

gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa     432
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
        130                 135                 140

gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc     480
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
    145                 150                 155

cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa     528
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
160                 165                 170                 175

ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag     576
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
```

180 185 190

ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc 624
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
195 200 205

tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag 672
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
210 215 220

cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac 720
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
225 230 235

cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taactcgagg 769
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240 245 250

atcc 773

<210> 1066
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂-Fc

<400> 1066

Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys
1 5 10 15

Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 1067
<211> 748
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc MMP抑制剂

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(732)
<223>

<400> 1067
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc 48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
1 5 10 15

```
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc      96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                20                  25                  30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg     144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            35                  40                  45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg     192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        50                  55                  60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc     240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    65                  70                  75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg     288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
80                  85                  90                  95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc     336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                100                 105                 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca     384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            115                 120                 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag     432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        130                 135                 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc     480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    145                 150                 155

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg     528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc     576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                180                 185                 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc     624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc     672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220

ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt tgc acc acc cac tgg ggt     720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly
    225                 230                 235
```

ttc acc ctg tgc taatggatcc ctcgag 748
Phe Thr Leu Cys
240

<210> 1068
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc MMP抑制剂

<400> 1068

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe
225 230 235 240

Thr Leu Cys

<210> 1069
<211> 763
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂-Fc

<220>
<221> CDS
<222> (4)..(753)
<223>

<400> 1069
cat atg tgc acc acc cac tgg ggt ttc acc ctg tgc ggt gga ggc ggt 48
Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

ggg gac aaa ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct 96
Gly Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
20 25 30

tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc 144
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
35 40 45

cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca 192
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
50 55 60

tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac 240
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

```
    65                  70                  75

tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg      288
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
80                  85                  90                  95

gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc      336
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                100                 105                 110

ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc      384
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            115                 120                 125

aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa      432
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        130                 135                 140

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat      480
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    145                 150                 155

gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc      528
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
160                 165                 170                 175

tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag      576
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                180                 185                 190

aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc      624
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            195                 200                 205

ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg      672
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        210                 215                 220

aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac      720
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    225                 230                 235

acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc              763
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240                 245                 250
```

<210> 1070
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂-Fc

<400> 1070

Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
35 40 45

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
50 55 60

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 1071
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1071

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 1072
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1072

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys
1 5 10

<210> 1073
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1073

Cys Leu Ser Gly Ser Leu Ser Cys
1 5

<210> 1074
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1074

Asn Gly Arg Ala His Ala
1 5

<210> 1075
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1075

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 1076
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1076

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 1077
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1077

Cys Gly Ser Leu Val Arg Cys
1 5

<210> 1078
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1078

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg
1 5

<210> 1079
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1079

Gly Asp Leu Asp Leu Leu Lys Leu Arg Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 1080
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1080

Gly Asp Leu His Ser Leu Arg Gln Leu Leu Ser Arg
1 5 10

<210> 1081
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1081

Arg Asp Asp Leu His Met Leu Arg Leu Gln Leu Trp
1 5 10

<210> 1082
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1082

Ser Ser Asp Leu His Ala Leu Lys Lys Arg Tyr Gly
1 5 10

<210> 1083
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1083

Arg Gly Asp Leu Lys Gln Leu Ser Glu Leu Thr Trp
1 5 10

<210> 1084
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 整联蛋白结合肽

<400> 1084

Arg Gly Asp Leu Ala Ala Leu Ser Ala Pro Pro Val
1 5 10

<210> 1085
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1085

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Val Ala Asp Asp Asn Gly Met Cys Val
1 5 10 15

Thr Glu Ala Gln
20

<210> 1086

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1086

Gly Trp Asp Glu Cys Asp Val Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

Ala Gly Val

<210> 1087
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1087

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

<210> 1088
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1088

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

<210> 1089
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1089

Gly Gly Asn Glu Cys Asp Ile Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe

1 5 10 15

Glu Arg Leu

<210> 1090
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂

<400> 1090

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

<210> 1091
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 1091

Cys Leu Arg Ser Gly Xaa Gly Cys
1 5

<210> 1092
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (2、3、8)..(9)
<223> Xaa = 任何氨基酸.

<400> 1092

Cys Xaa Xaa His Trp Gly Phe Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 1093
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(4)
<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 1093

Cys Xaa Pro Xaa Cys
1 5

<210> 1094
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<400> 1094

Cys Arg Arg His Trp Gly Phe Glu Phe Cys
1 5 10

<210> 1095
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂

<400> 1095

Ser Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Ser
1 5 10

<210> 1096
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CTLA4-模拟肽

<400> 1096

Cys Ser Leu His Trp Gly Phe Trp Trp Cys
1 5 10

<210> 1097
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 糖类(GD1α)模拟肽

<400> 1097

Trp His Trp Arg His Arg Ile Pro Leu Gln Leu Ala Ala Gly Arg
1 5 10 15

<210> 1098
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1098

Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 1099
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1099

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 1100
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1100

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val Gly Gly Cys
1 5 10

<210> 1101
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1101

Lys Asp Lys Ala Thr Phe
1 5

<210> 1102
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1102

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp
1 5 10

<210> 1103
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1103

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp Gly Cys
1 5 10

<210> 1104
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1104

Thr Leu Arg Val Tyr Lys
1 5

<210> 1105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1105

Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly
1 5

<210> 1106
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> β2GPI AB结合肽

<400> 1106

Cys Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly
1 5 10

<210> 1107
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 膜转运肽

<400> 1107

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
1 5 10

<210> 1108
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 膜转运肽

<400> 1108

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly
1 5 10

<210> 1109
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 膜转运肽

<400> 1109

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 1110
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1110
gttgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgttttga acgtctg 57

<210> 1111
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1111
cagacgttca aaacattccc attcccacat aacatggatg tcacagttcg gttcaac 57

<210> 1112
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> Fc-TNA-ALPHA抑制剂

<400> 1112
ccgcggatcc attacggacg gtgacccaga gaggtgtttt tgtagtgcgg caggaagtca 60

ccaccacctc caccttacc c 81

<210> 1113
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(57)
<223>

<400> 1113
gtt gaa ccg aac tgt gac atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa tgt ttt 48
Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

gaa cgt ctg 57
Glu Arg Leu

<210> 1114
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1114

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

Glu Arg Leu

<210> 1115
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc MMP抑制剂

<400> 1115
ccgcggatcc attagcacag ggtgaaaccc cagtgggtgg tgcaaccacc acctccacct 60

ttaccc 66

<210> 1116
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MMP抑制剂 Fc

<400> 1116
gaataacata tgtgcaccac ccactggggt ttcaccctgt gcggtggagg cggtggggac 60

aaa 63

<210> 1117
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TNF-ALPHA抑制剂 Fc

<400> 1117
gaataacata tggacttcct gccgcactac aaaaacacct ctctgggtca ccgtccgggt 60

ggaggcggtg gggacaaaac t 81

<210> 1118
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc IL-1拮抗剂

<400> 1118
ccgcggatcc attacagcgg cagagcgtac ggctgccagt aacccggggt ccattcgaaa 60

ccaccacctc cacctttacc c 81

<210> 1119
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> IL-1拮抗剂 Fc

<400> 1119
gaataacata tgttcgaatg gaccccgggt tactggcagc cgtacgctct gccgctgggt 60

ggaggcggtg gggacaaaac t 81

<210> 1120
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1120
atttgattct agaaggagga ataacatatg gacaaaactc acacatgt 48

<210> 1121
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1121
gtcacagttc ggttcaacac caccaccacc acctttaccc ggagacaggg a 51

<210> 1122
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1122
tccctgtctc cgggtaaagg tggtggtggt ggtgttgaac cgaactgtga catc 54

<210> 1123
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc VEGF拮抗剂

<400> 1123
ccgcggatcc tcgagttaca gacgttcaaa acattccca 39

<210> 1124

<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂 Fc

<400> 1124
atttgattct agaaggagga ataacatatg gttgaaccga actgtgac 48

<210> 1125
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂 Fc

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 位置2，Xaa是 L-lys、D-lys或鸟氨酰残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 位置3，Xaa是 L-tyr、D-ytr、phe、trp或对氨基苯丙氨酰残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，Xaa是疏水脂族氨基酸残基

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 位置4，任选地连接于leu、正亮氨酰、D-ala、Asn-Ser
、asn-ser-ile、asn-ser-tyr、asn-ser-ile-leu、asn-ser-tyr-leu或
asn-ser-tyr-leu-asn

<400> 1125
acatgtgtga gttttgtcac caccaccacc acccagacgt tcaaaacatt c 51

<210> 1126
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂 Fc

<400> 1126
gaatgttttg aacgtctggg tggtggtggt ggtgacaaaa ctcacacatg t 51

<210> 1127
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VEGF拮抗剂 Fc

<400> 1127
ccgcggatcc tcgagttatt tacccggaga cagggagag 39

# 图1

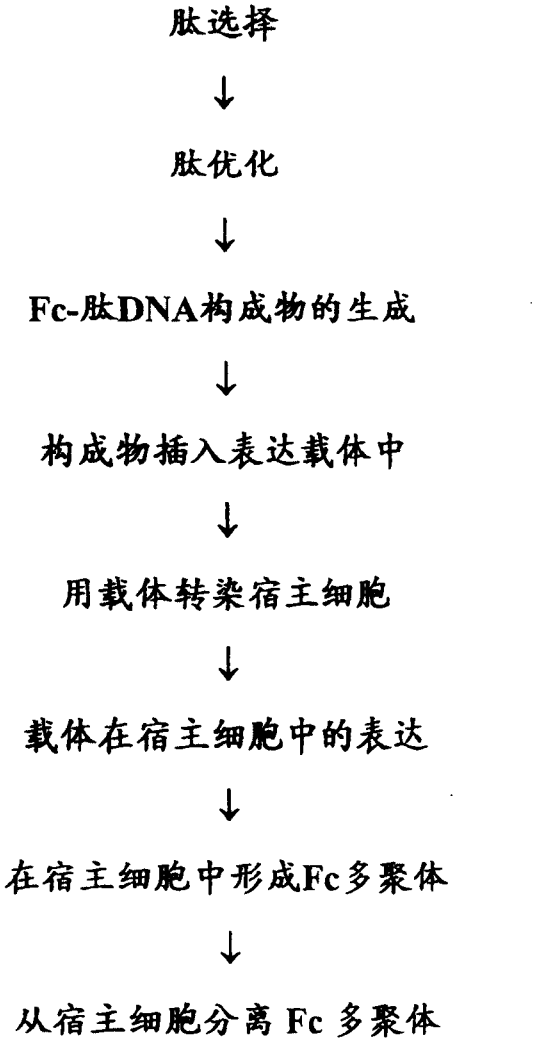

肽选择
↓
肽优化
↓
Fc-肽DNA构成物的生成
↓
构成物插入表达载体中
↓
用载体转染宿主细胞
↓
载体在宿主细胞中的表达
↓
在宿主细胞中形成Fc多聚体
↓
从宿主细胞分离 Fc 多聚体

图 2A

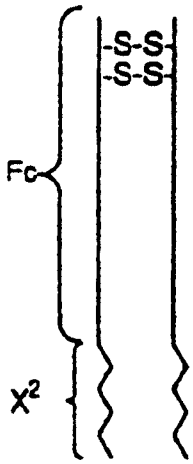



图 2B

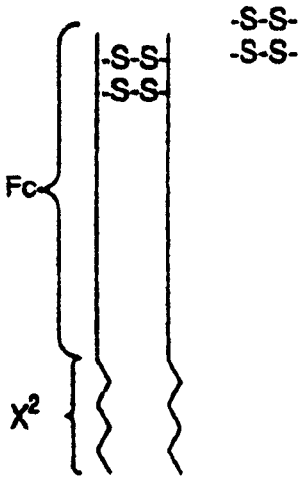



图 2C

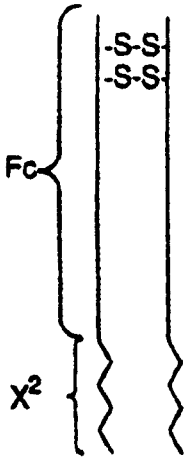



图 2D

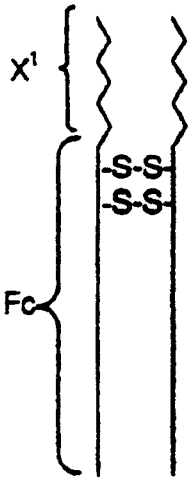



图 2E

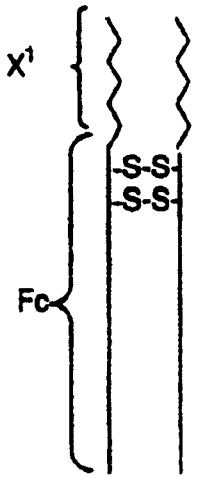



图 2F

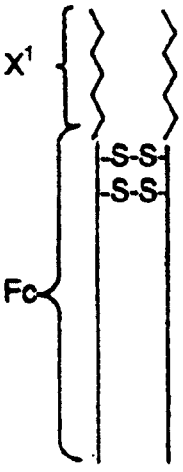


图 3A




图 3B

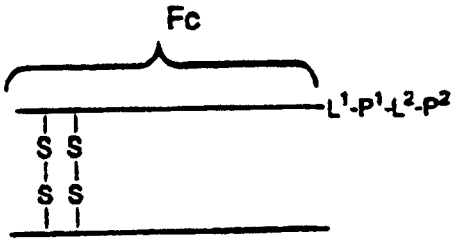
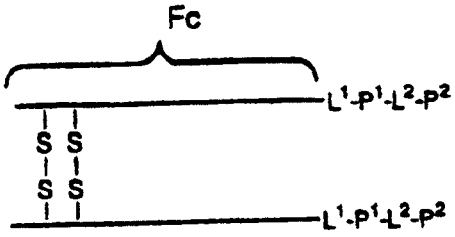
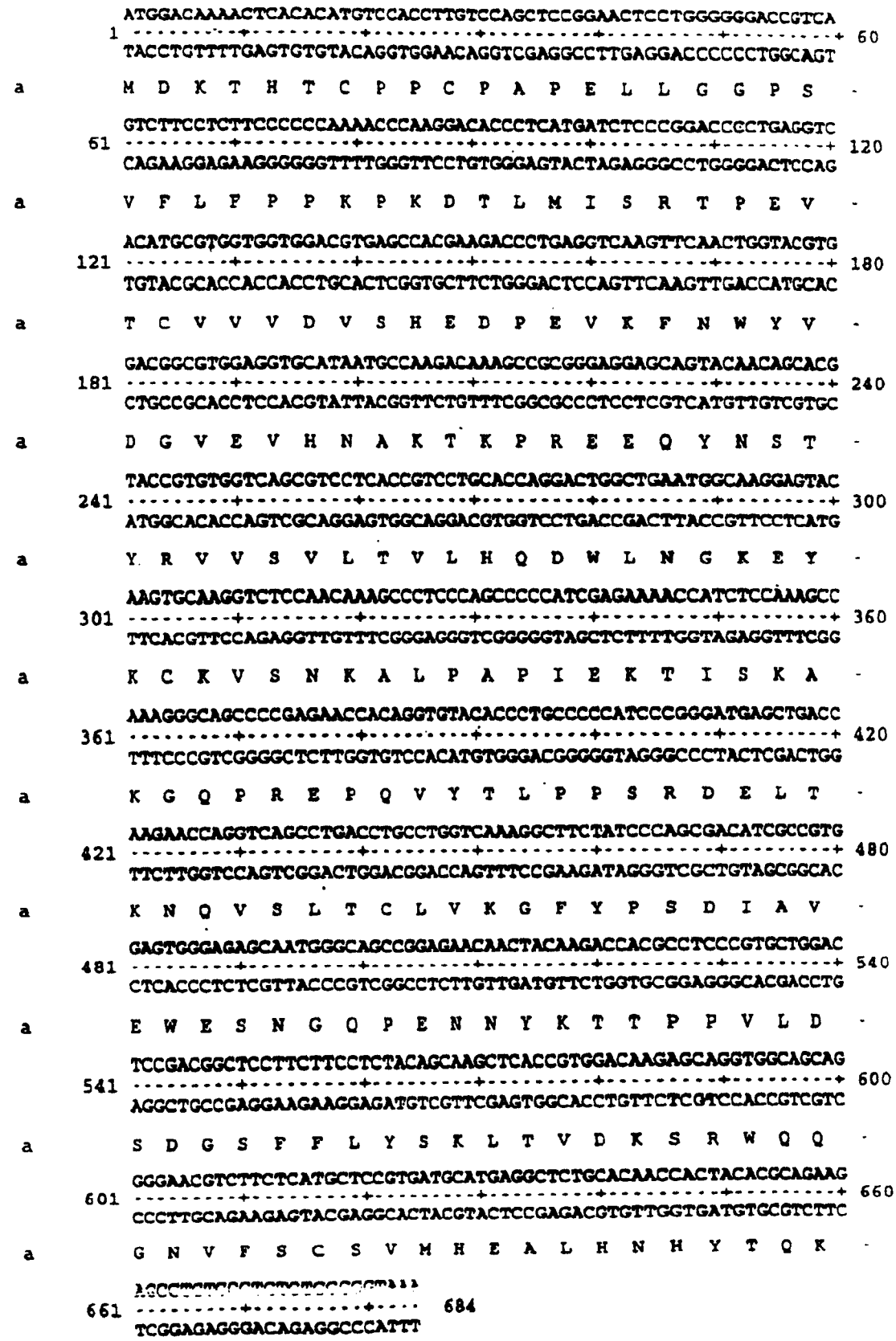


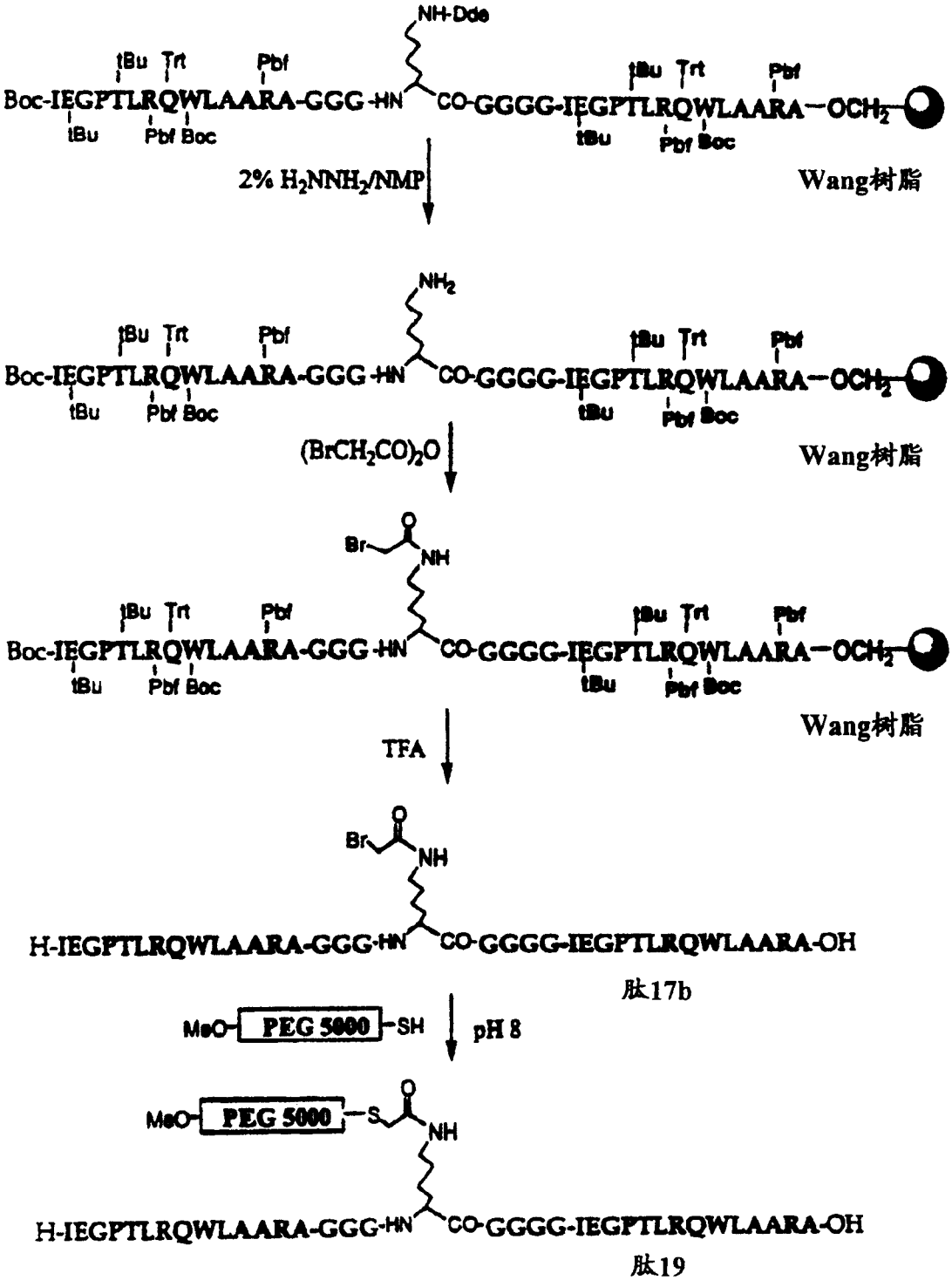

图 3C



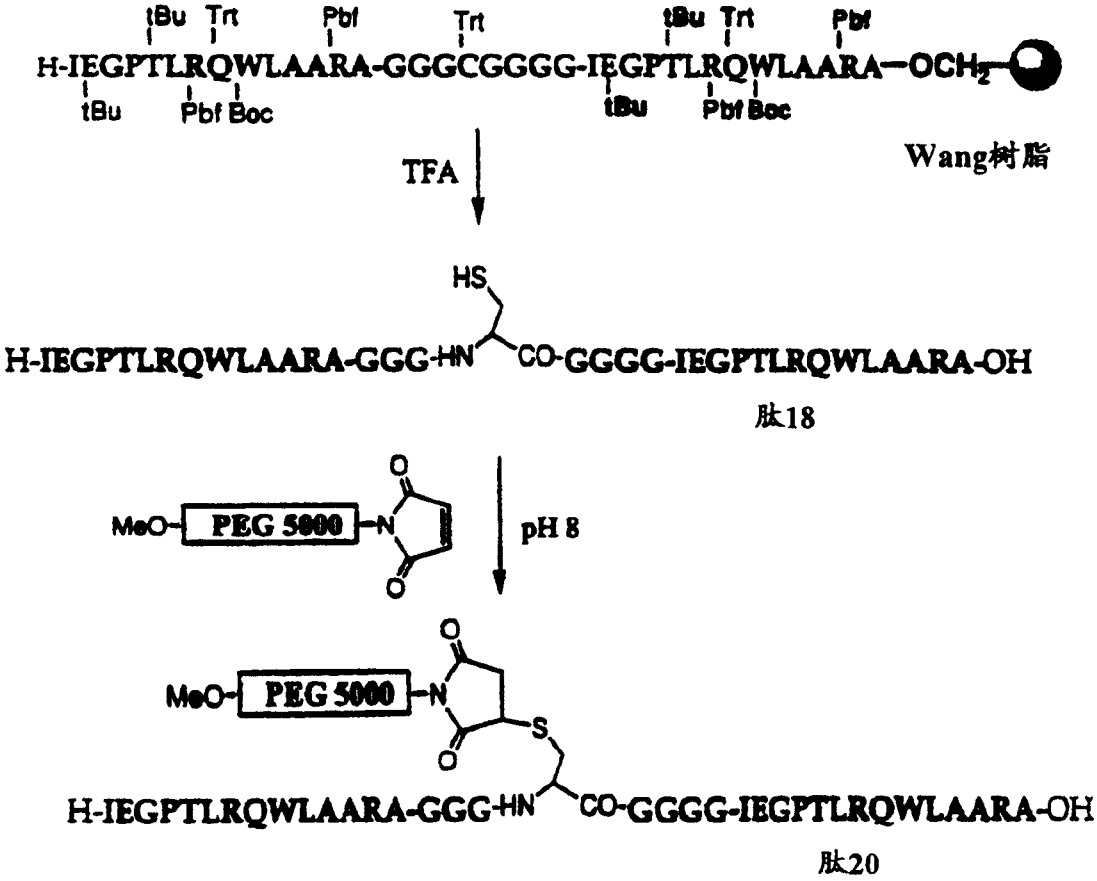
# 图 4


ATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
1
TACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGT
60
a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P S -
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
61
CAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAG
120
a V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V -
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
121
TGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCAC
180
a T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V -
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
181
CTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGC
240
a D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T -
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
241
ATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATG
300
a Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y -
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
301
TTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGG
360
a K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A -
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
361
TTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGG
420
a K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T -
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
421
TTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCAC
480
a K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V -
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
481
CTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTG
540
a E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D -
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
541
AGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTC
600
a S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q -
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
601
CCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTC
660
a G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K -
661
TCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTT
684

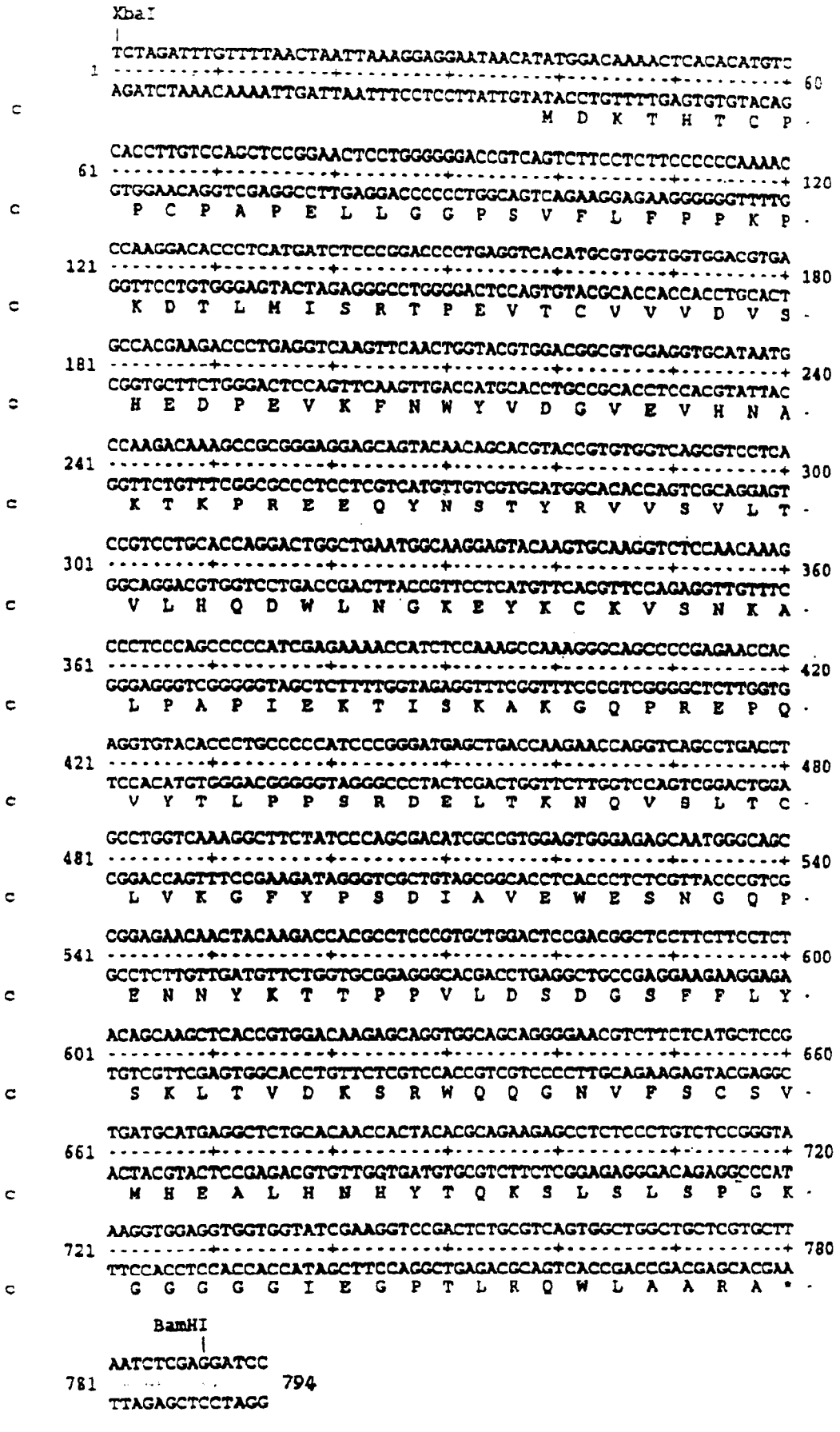
# 图 5


NH-Dde
tBu Trt Pbf
Boc-IEGPTLRQWLAARA-GGG-HN
CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA—OCH2
tBu Pbf Boc
2% H2NNH2/NMP
Wang树脂
NH2
(BrCH2CO)2O
Br
NH
TFA
H-IEGPTLRQWLAARA-GGG-HN
CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA-OH
肽17b
MeO-PEG 5000-SH
pH 8
MeO-PEG 5000-S
肽19

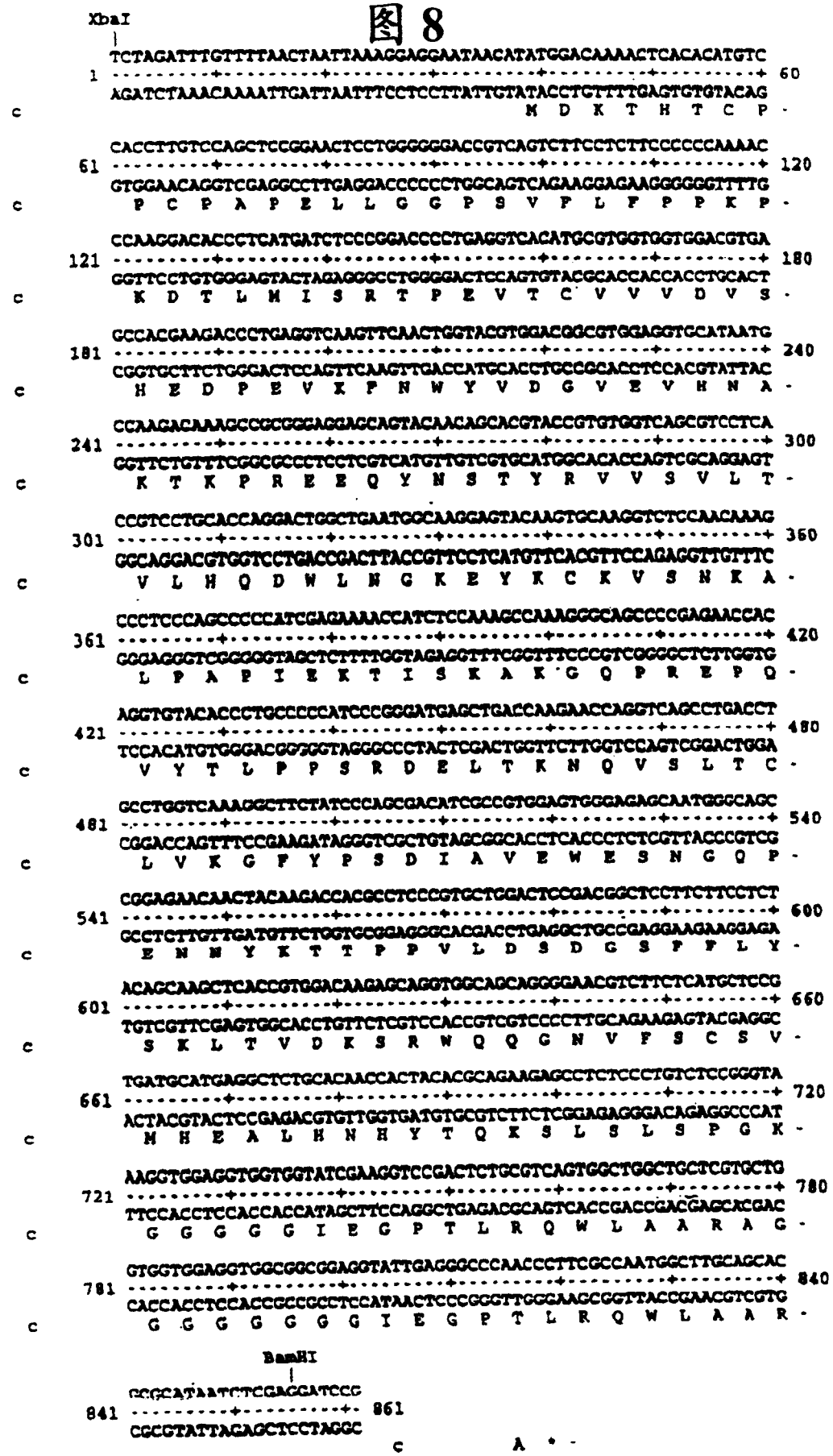
# 图 6


tBu Trt Pbf Trt tBu Trt Pbf
H-IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA—OCH2—
tBu Pbf Boc tBu Pbf Boc
Wang树脂
TFA
HS
H-IEGPTLRQWLAARA-GGG-HN CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA-OH
肽18
MeO-PEG 5000-N
pH 8
MeO-PEG 5000-N
S
H-IEGPTLRQWLAARA-GGG-HN CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA-OH
肽20

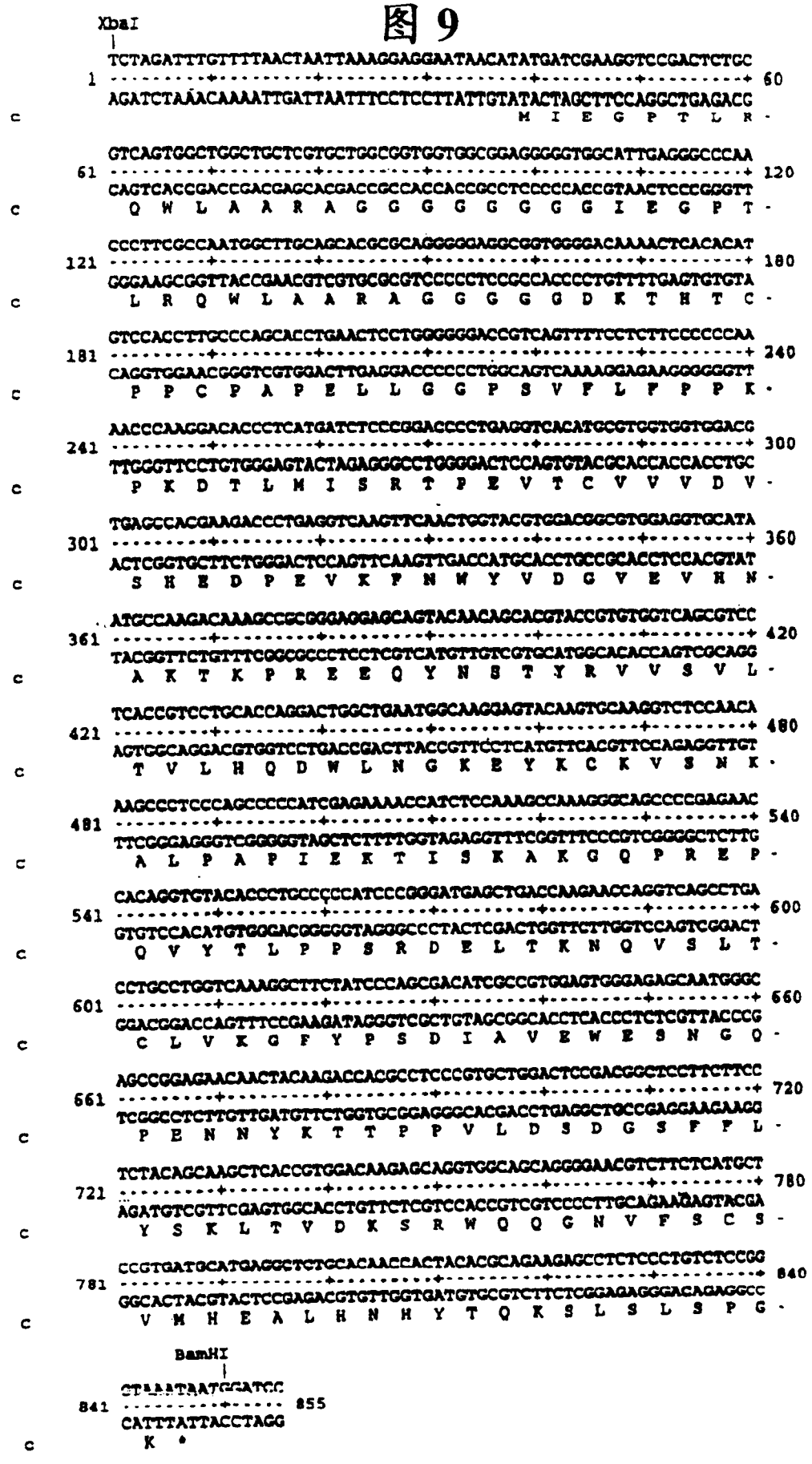
# 图 7


XbaI
TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACTCACACATGTC
AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG
M D K T H T C P
CACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC
GTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTG
P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACT
K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
CGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTAC
H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A
CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
GGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGT
K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG
GGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTC
V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A
CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
GGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTG
L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT
TCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGA
V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C
GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCG
L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
GCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGA
E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG
TGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC
S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V
TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
ACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCAT
M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
AAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTT
TTCCACCTCCACCACCATAGCTTCCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGAA
G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A *
BamHI
AATCTCGAGGATCC
794
TTAGAGCTCCTAGG

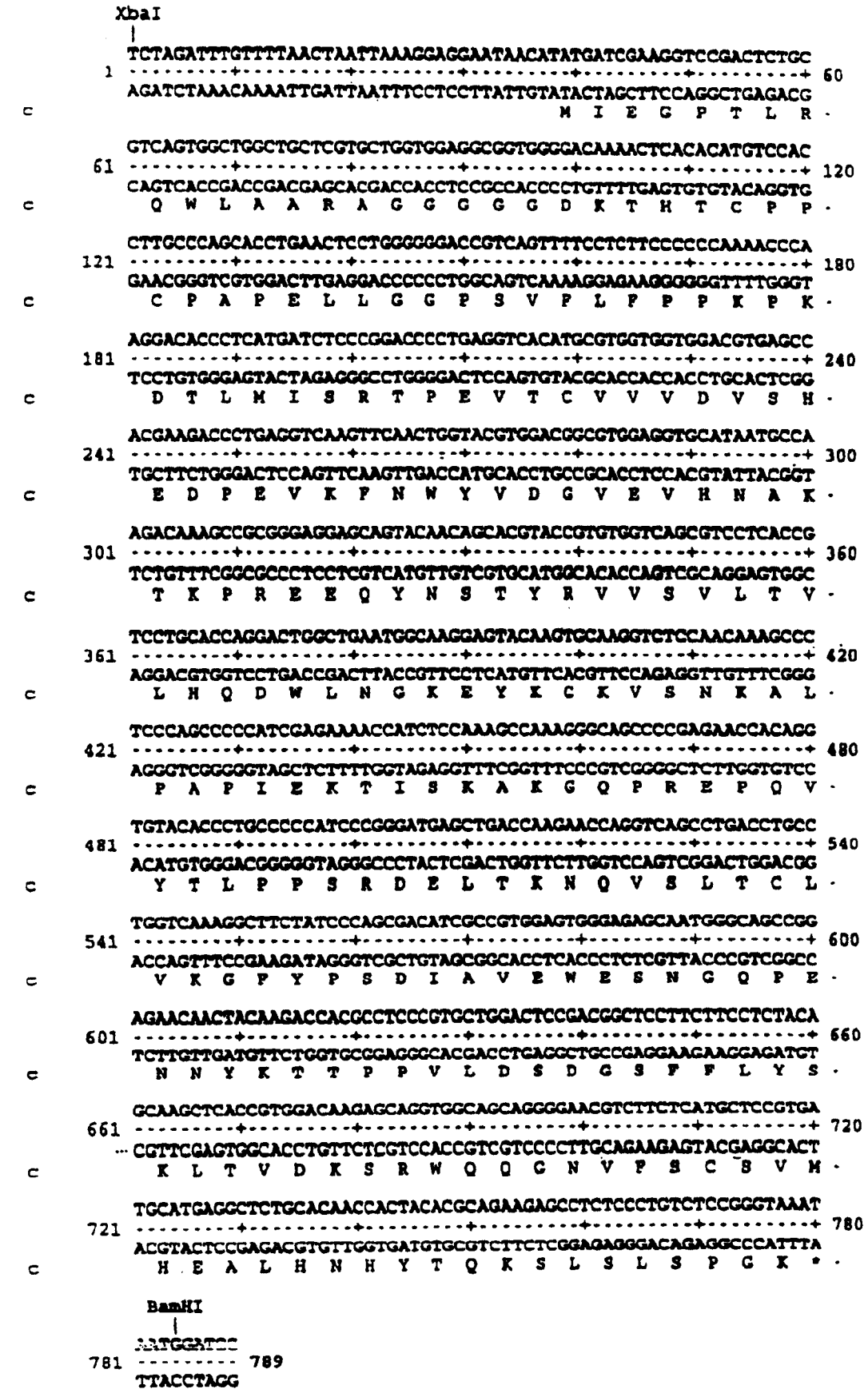
# 图 8


XbaI
TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACTCACACATGTC
AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG
M D K T H T C P
CACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC
GTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTG
P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACT
K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
CGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTAC
H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A
CCAAGACAAAGCCGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
GGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGT
K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T
CCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG
GGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTC
V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A
CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
GGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTG
L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT
TCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGA
V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C
GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCG
L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
GCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGA
E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG
TGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC
S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V
TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
ACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCAT
M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
AAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTG
TTCCACCTCCACCACCATAGCTTCCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGAC
G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A G
GTGGTGGAGGTGGCGGCGGAGGTATTGAGGGCCCAACCCTTCGCCAATGGCTTGCAGCAC
CACCACCTCCACCGCCGCCTCCATAACTCCCGGGTTGGGAAGCGGTTACCGAACGTCGTG
G G G G G G G I E G P T L R Q W L A A R
BamHI
CCGCATAATCTTCGAGGATCCG
CGCGTATTAGAGCTCCTAGGC
A

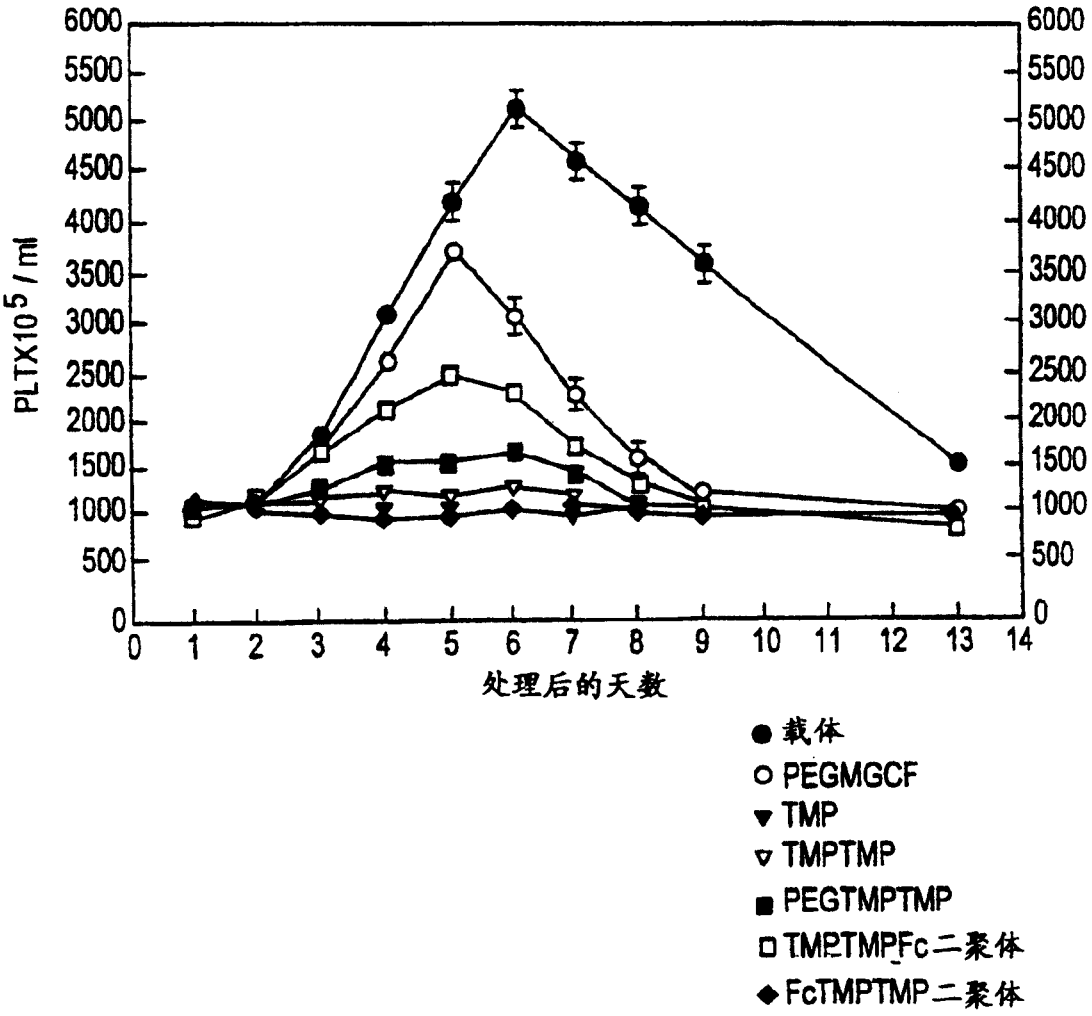
# 图 9


XbaI
TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGATCGAAGGTCCGACTCTGC
AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACG
M I E G P T L R
GTCAGTGGCTGGCTGCTCGTCCTGGCGGTGGTGGCGGAGGGGGTGGCATTGAGGGCCCAA
CAGTCACCGACCGACGAGCACGACCGCCACCACCGCCTCCCCCACCGTAACTCCCGGGTT
Q W L A A R A G G G G G G G G I E G P T
CCCTTCGCCAATGGCTTGCAGCACGCGCAGGGGGAGGCGGTGGGGACAAAACTCACACAT
GGGAAGCGGTTACCGAACGTCGTGCGCGTCCCCCTCCGCCACCCCTGTTTTGAGTGTGTA
L R Q W L A A R A G G G G G D K T H T C
GTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAA
CAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTT
P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K
AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGC
P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V
TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
ACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTAT
S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N
ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGG
A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGT
T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
TTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTG
A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA
GTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACT
Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
GGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCG
C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q
AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
TCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGG
P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L
TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
AGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGA
Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCC
V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
BamHI
CTAAATAATGGATCC
841 ---------+----- 855
CATTTATTACCTAGG
K *

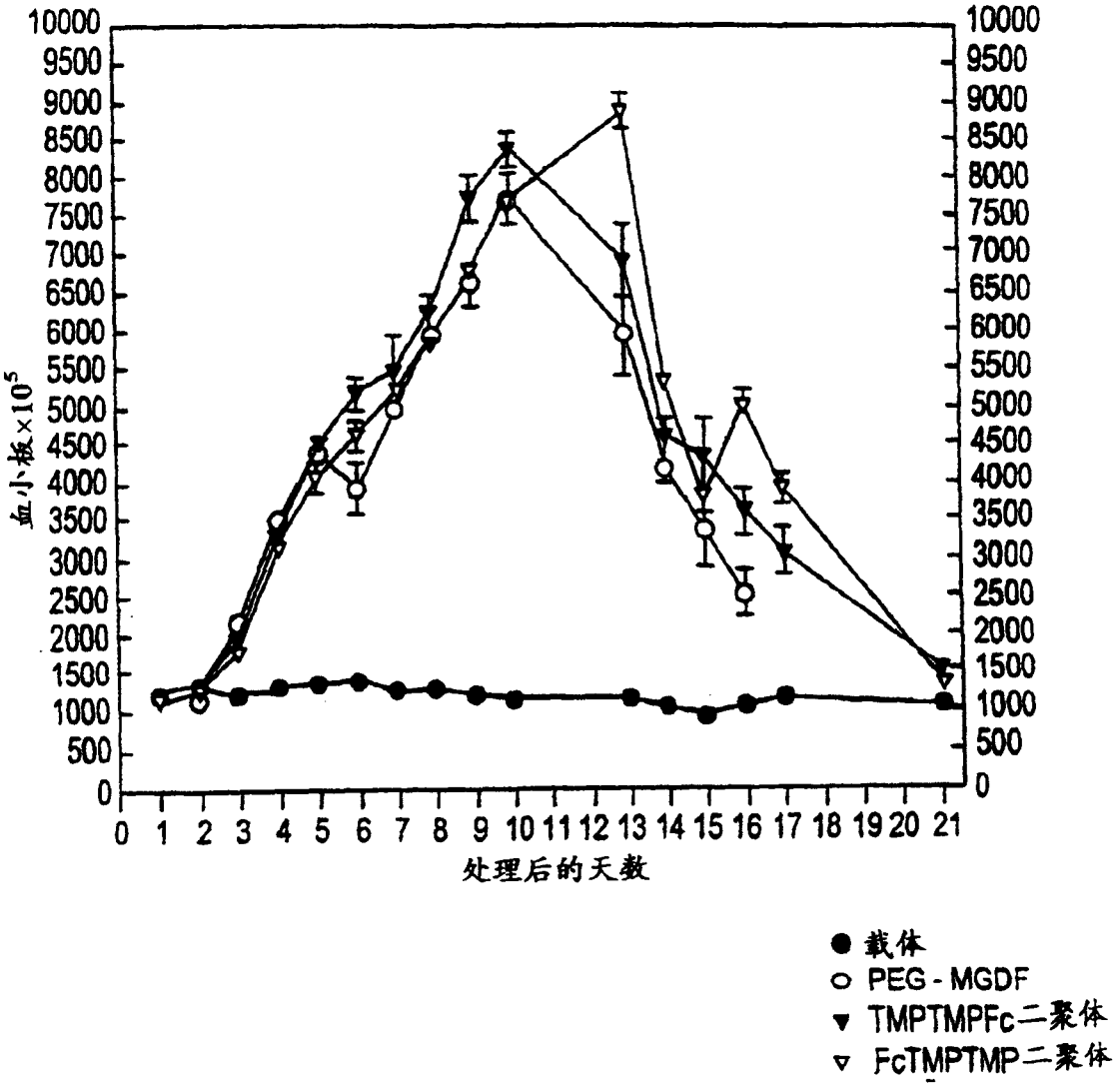
# 图 10


XbaI
TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGATCGAAGGTCCGACTCTGC
AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACG
M I E G P T L R
GTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTGGTGGAGGCGGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCAC
CAGTCACCGACCGACGAGCACGACCACCTCCGCCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTG
Q W L A A R A G G G G G D K T H T C P P
CTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA
GAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGT
C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
TCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGG
D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H
ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
TGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGT
E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGC
T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
AGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGG
L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG
AGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCC
P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V
TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC
ACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGG
Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L
TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
ACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCC
V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E
AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA
TCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGT
N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA
CGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACT
K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M
TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAT
ACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTA
H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K *
BamHI
781
789
TTACCTAGG

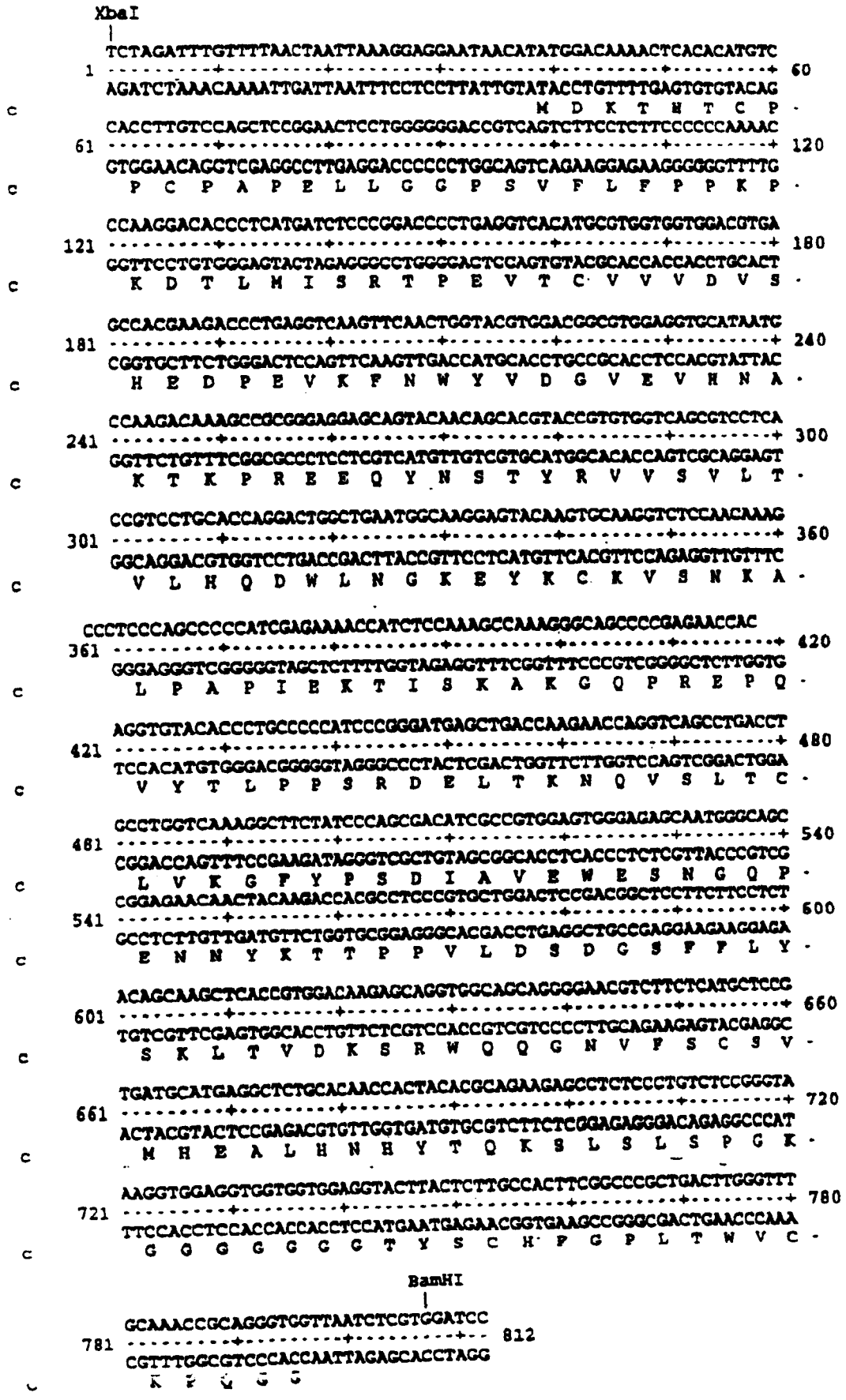
# 图 11


PLTX10$^5$/ml
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
处理后的天数
载体
PEGMGCF
TMP
TMPTMP
PEGTMPTMP
TMPTMPFc二聚体
FcTMPTMP二聚体

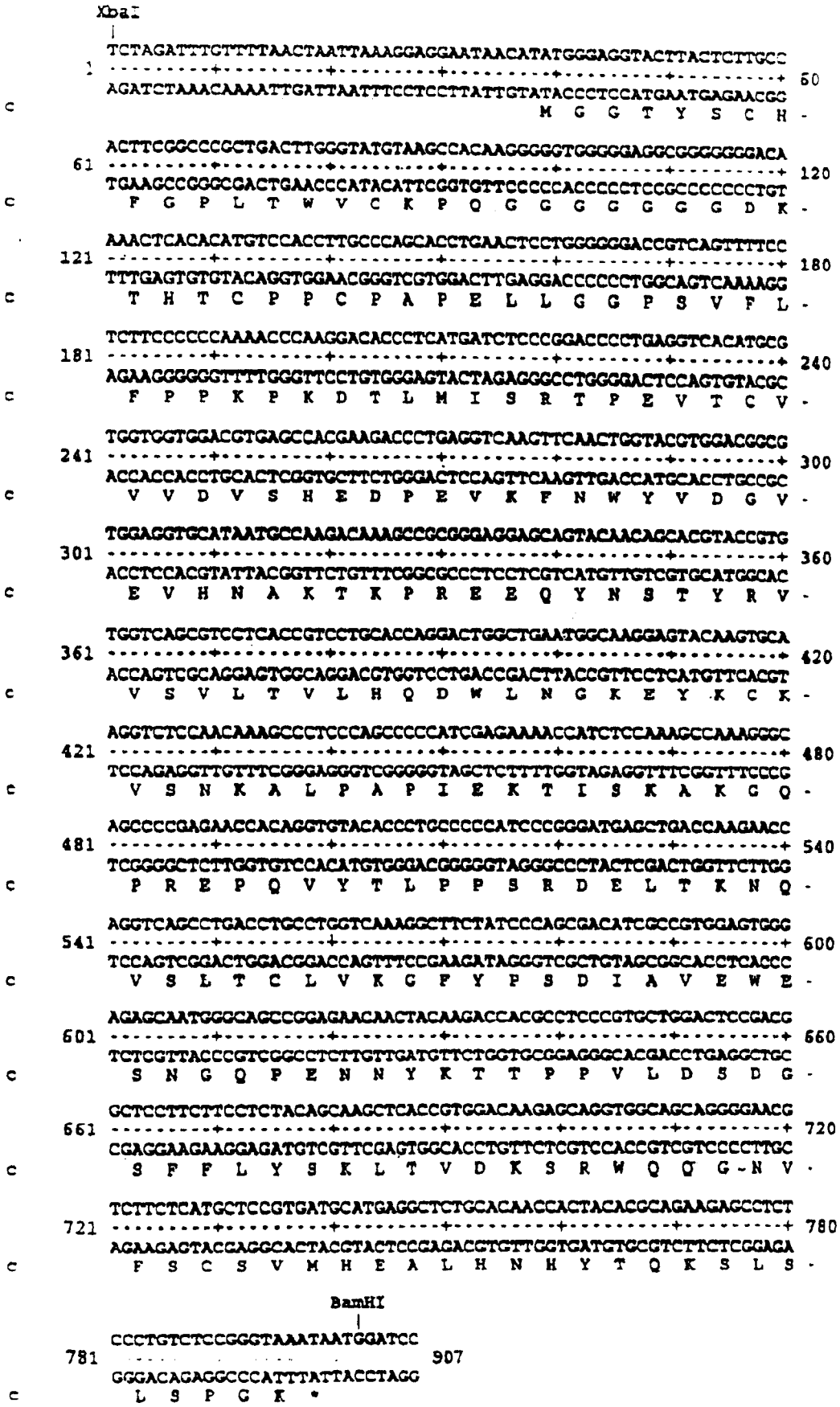
# 图 12



# 图 13



# 图 14


XbaI
TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGGAGGTACTTACTCTTGCC
AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACCCTCCATGAATGAGAACGG
M G G T Y S C H
ACTTCGGCCCCGCTGACTTGGGTATGTAAGCCACAAGGGGGTGGGGGAGGCGGGGGGGACA
TGAAGCCGGGCGACTGAACCCATACATTCGGTGTTCCCCCACCCCCTCCGCCCCCCCTGT
F G P L T W V C K P Q G G G G G G G D K
AAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTTTTCC
TTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAAAAGG
T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG
AGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGC
F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
ACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGC
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG
ACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCAC
E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V
TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
ACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTCACGT
V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K
AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC
TCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCG
V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACC
TCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGG
P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
TCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCC
V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
TCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTGAGGCTGC
S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G
GCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
CGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGC
S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
AGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGA
F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S
BamHI
CCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
GGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
L S P G K *
1
61
121
181
241
301
361
421
481
541
601
661
721
781
907

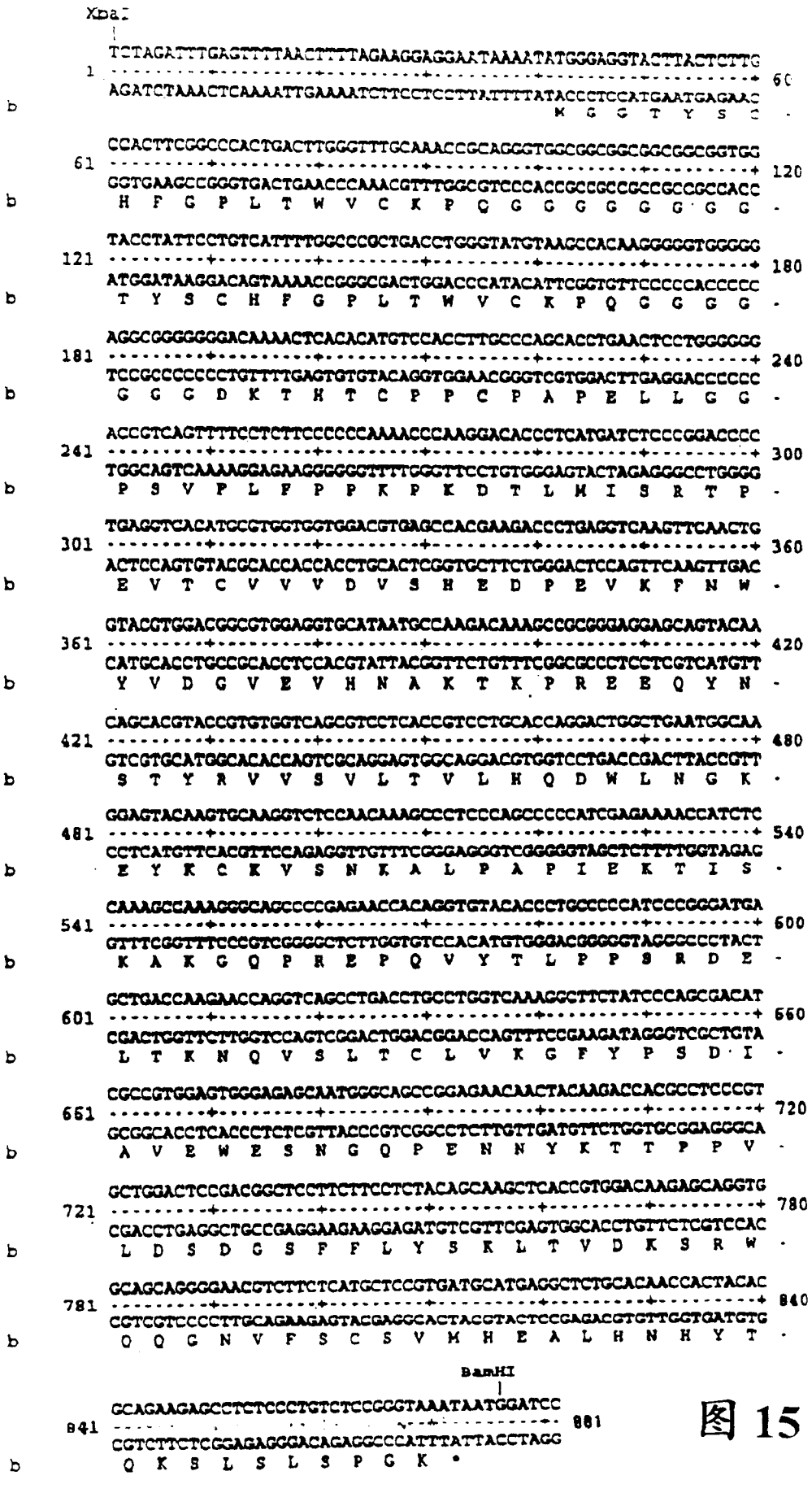
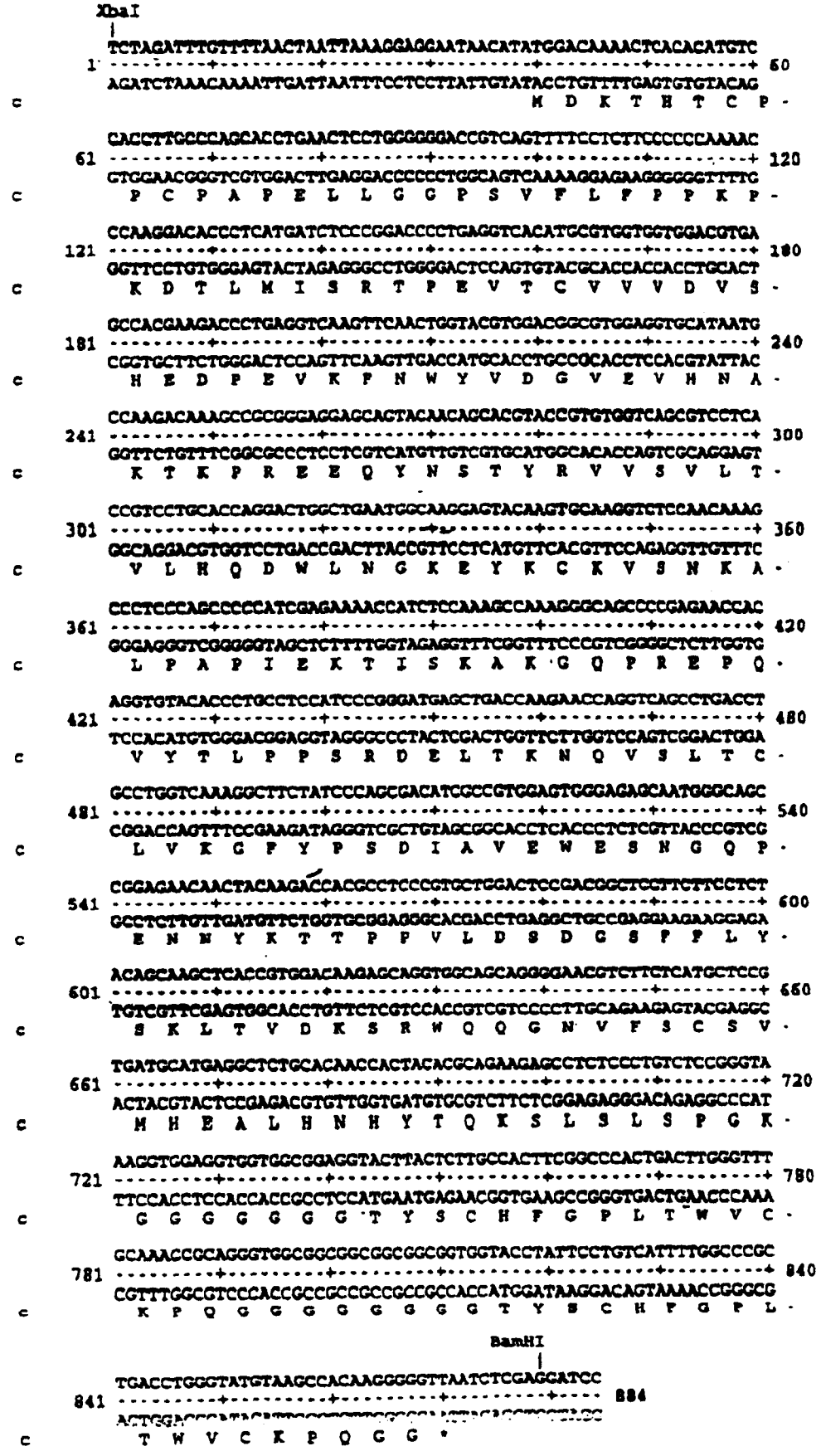



图 15

# 图 16



# 图 17A

[AatII粘性末端] 5' GCGTAACGTATGCATGGTCTCC-
(pAMG21中的位置#4358) 3' TGCACGCATTGCATACGTACCAGAGG-

-CCATGCGAGAGTAGGGAACTGCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACT-
-GGTACGCTCTCATCCCTTGACGGTCCGTAGTTTATTTTGCTTTCCGAGTCAGCTTTCTGA-

-GGGCCTTTCGTTTTATCTGTTGTTTGTCGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC-
-CCCGGAAAGCAAAATAGACAACAAACAGCCACTTGCGAGAGGACTCATCCTGTTTAGGCG-

-CGGGAGCGGATTTGAACGTTGCGAAGCAACGGCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCCGC-
-GCCCTCGCCTAAACTTGCAACGCTTCGTTGCCGGGCCTCCCACCGCCCGTCCTGCGGGCG-

-CATAAACTGCCAGGCATCAAATTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTTGCGT-
-GTATTTGACGGTCCGTAGTTTAATTCGTCTTCCGGTAGGACTGCCTACCGGAAAAACGCA-

AatII
-TTCTACAAACTCTTTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGGACGTCGTACTTAAC-
-AAGATGTTTGAGAAAACAAATAAAAAGATTTATGTAAGTTTATACCTGCAGCATGAATTG-

-TTTTAAAGTATGGGCAATCAATTGCTCCTGTTAAAATTGCTTTAGAAATACTTTGGCAGC-
-AAAATTTCATACCCGTTAGTTAACGAGGACAATTTTAACGAAATCTTTATGAAACCGTCG-

-GGTTTGTTGTATTGAGTTTCATTTGCGCATTGGTTAAATGGAAAGTGACCGTGCGCTTAC-
-CCAAACAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTTACCTTTCACTGGCACGCGAATG-

-TACAGCCTAATATTTTTGAAATATCCCAAGAGCTTTTTCCTTCGCATGCCCACGCTAAAC-
-ATGTCGGATTATAAAAACTTTATAGGGTTCTCGAAAAAGGAAGCGTACGGGTGCGATTTG-

-ATTCTTTTTCTCTTTTGGTTAAATCGTTGTTTGATTTATTATTTGCTATATTTATTTTTC-
-TAAGAAAAAGAGAAAACCAATTTAGCAACAAACTAAATAATAAACGATATAAATAAAAAG-

-GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTAATGGTATGTTCATACACGCATGTAAAAATA-
-CTATTAATAGTTGATCTCTTCCTTGTTAATTACCATACAAGTATGTGCGTACATTTTTAT-

-AACTATCTATATAGTTGTCTTTCTCTGAATGTGCAAAACTAAGCATTCCGAAGCCATTAT-
-TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTTGATTCGTAAGGCTTCGGTAATA-

-TAGCAGTATGAATAGGGAAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTTCGCTTCTTTAA-
-ATCGTCATACTTATCCCTTTGATTTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAATT-

-TTACATTTGGAGATTTTTTATTTACAGCATTGTTTTCAAATATATTCCAATTAATCGGTG-
-AATGTAAACCTCTAAAAAATAAATGTCGTAACAAAAGTTTATATAAGGTTAATTAGCCAC-

-AATGATTGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATATTTTATTAAATTAGCGTCATCAT-
-TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCCTAGTATAAAATAATTTAATCGCAGTAGTA-

-AATATTGCCTCCATTTTTTAGGGTAATTATCCAGAATTGAAATATCAGATTTAACCATAG-
-TTATAACGGAGGTAAAAAATCCCATTAATAGGTCTTAACTTTATAGTCTAAATTGGTATC-

-AATGAGGATAAATGATCGCGAGTAAATAATATTCACAATGTACCATTTTAGTCATATCAG-
-TTACTCCTATTTACTAGCGCTCATTTATTATAAGTGTTACATGGTAAAATCAGTATAGTC-

-ATAAGCATTGATTAATATCATTATTGCTTCTACAGGCTTTAATTTTATTAATTATTCTGT-
-TATTCGTAACTAATTATAGTAATAACGAAGATGTCCGAAATTAAAATAATTAATAAGACA-

-AAGTGTCGTCGGCATTTATGTCTTTCATACCCATCTCTTTATCCTTACCTATTGTTTGTC-
-TTCACAGCAGCCGTAAATACAGAAAGTATGGGTAGAGAAATAGGAATGGATAACAAACAG-

-GCAAGTTTTTGCGTGTTATATATCATTAAAACGGTAATAGATTGACATTTGATTCTAATAA-
-CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTTTGCCATTATCTAACTGTAAACTAAGATTATT-

# 图 17B

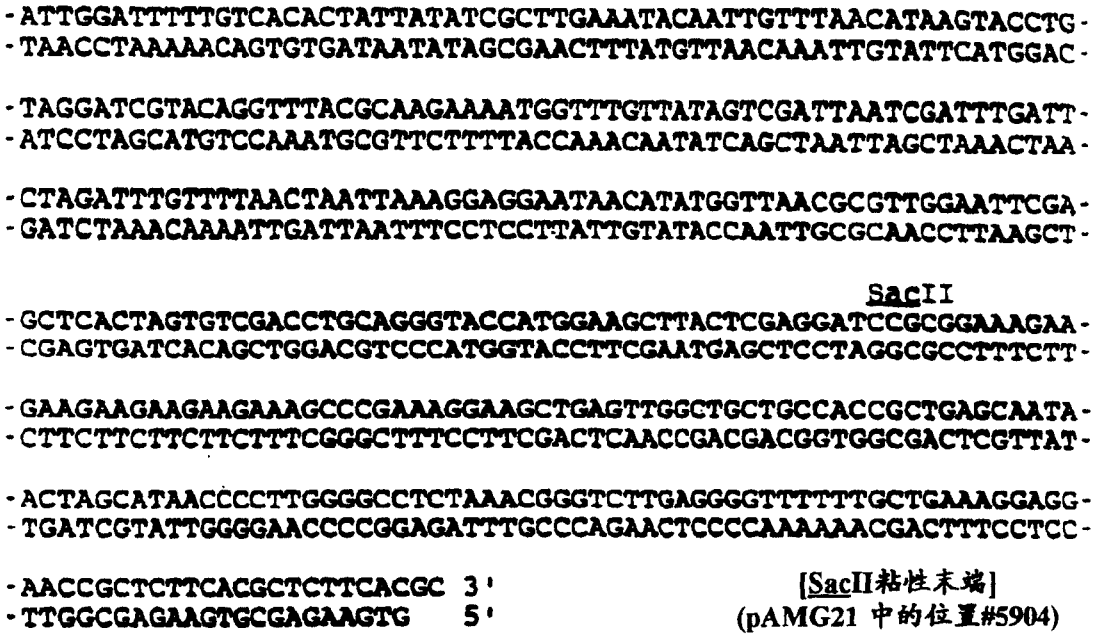

-ATTGGATTTTTGTCACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTTAACATAAGTACCTG-
-TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACTTTATGTTAACAAATTGTATTCATGGAC-
-TAGGATCGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGGTTTGTTATAGTCGATTAATCGATTTGATT-
-ATCCTAGCATGTCCAAATGCGTTCTTTTACCAAACAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-
-CTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGA-
-GATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGCT-
SacII
-GCTCACTAGTGTCGACCTGCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGCGGAAAGAA-
-CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCATGGTACCTTCGAATGAGCTCCTAGGCGCCTTTCTT-
-GAAGAAGAAGAAGAAAGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
-CTTCTTCTTCTTCTTTCGGGCTTTCCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-
-ACTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTGCTGAAAGGAGG-
-TGATCGTATTGGGGAACCCCGGAGATTTGCCCAGAACTCCCCAAAAAACGACTTTCCTCC-
-AACCGCTCTTCACGCTCTTCACGC 3'
-TTGGCGAGAAGTGCGAGAAGTG 5'
[SacII粘性末端]
(pAMG21 中的位置#5904)

图18A-1

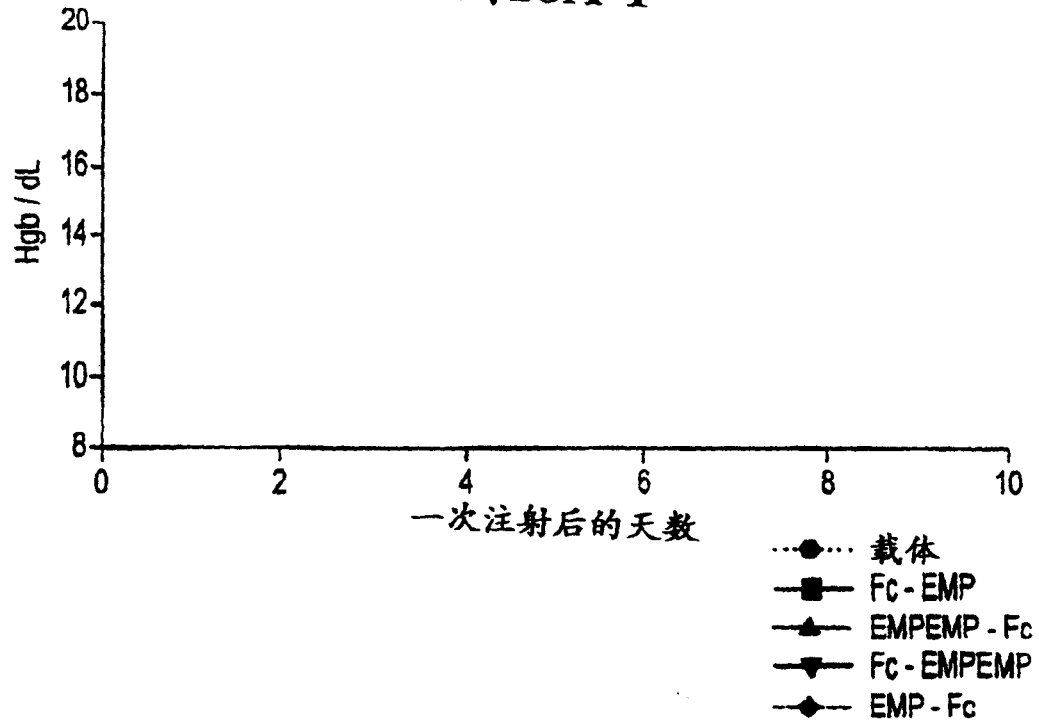

20
18
16
14
12
10
8
Hgb / dL
0
2
4
6
8
10
一次注射后的天数
载体
Fc - EMP
EMPEMP - Fc
Fc - EMPEMP
EMP - Fc

图 18A-2

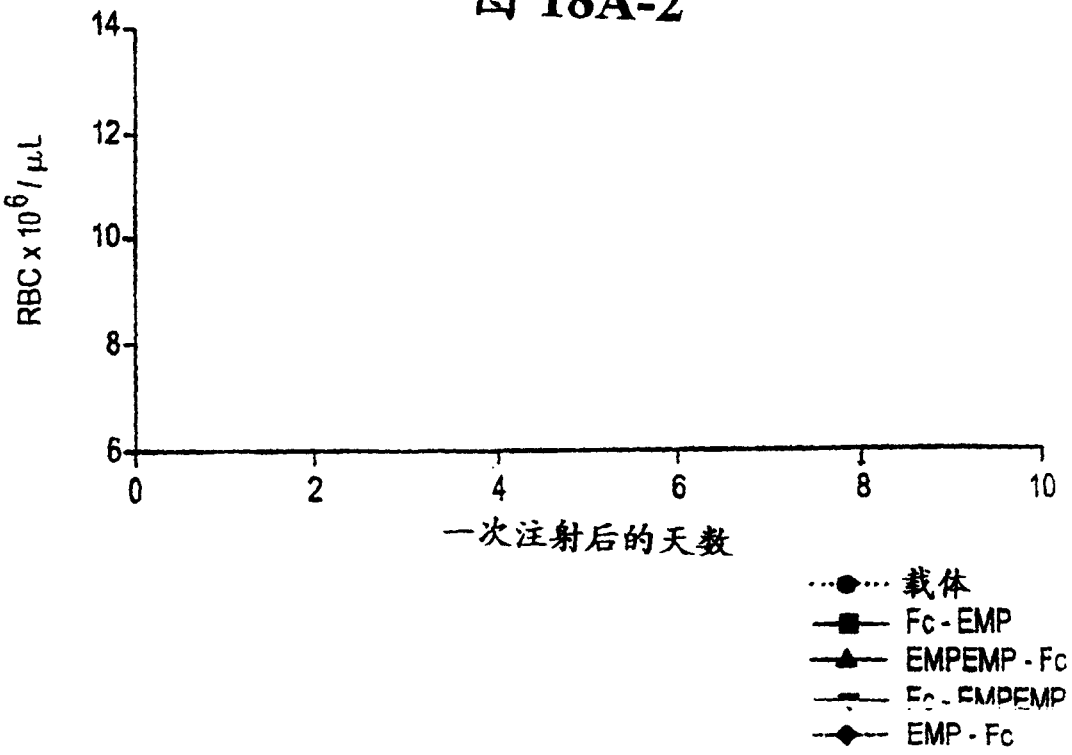

14
12
10
8
6
RBC x 10^6 / μL
0
2
4
6
8
10
一次注射后的天数
载体
Fc - EMP
EMPEMP - Fc
Fc - EMPEMP
EMP - Fc

图 18A-3

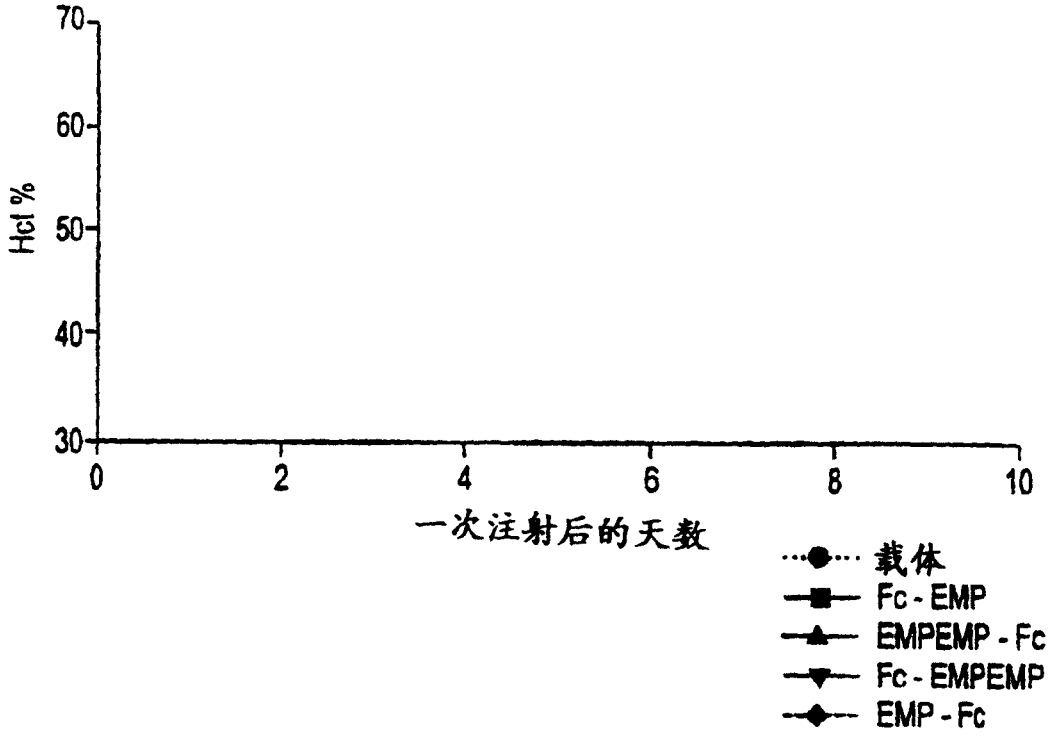

70
60
50
40
30
Hct %
0
2
4
6
8
10
一次注射后的天数
载体
Fc - EMP
EMPEMP - Fc
Fc - EMPEMP
EMP - Fc

图 18B-1

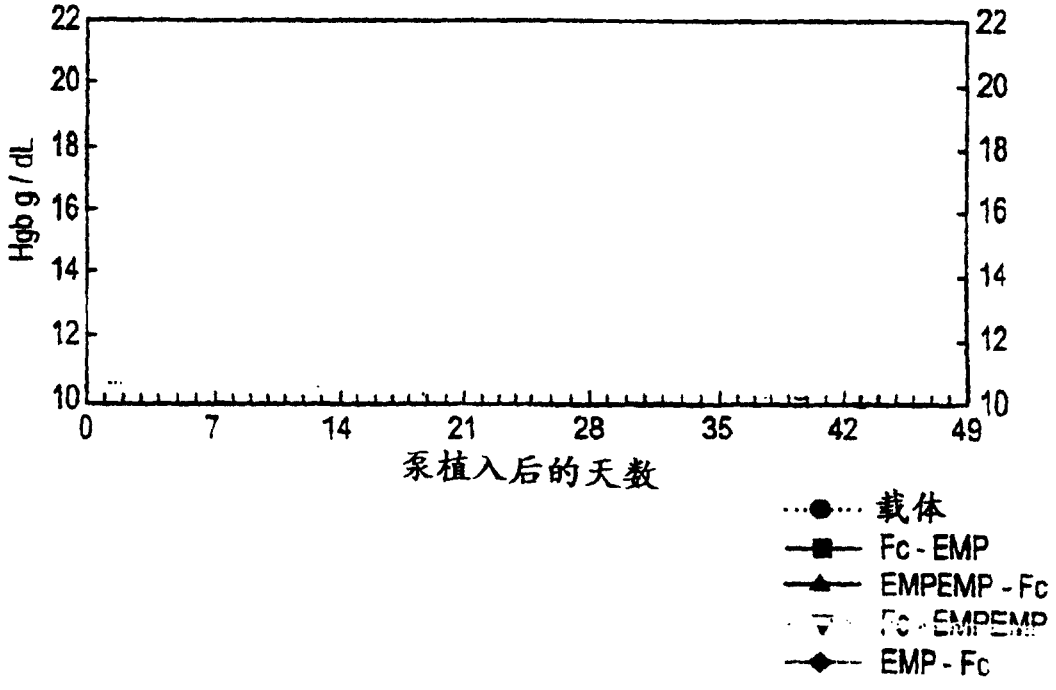

22
20
18
16
14
12
10
Hgb g / dL
0
7
14
21
28
35
42
49
泵植入后的天数
载体
Fc - EMP
EMPEMP - Fc
Fc - EMPEMP
EMP - Fc

图 18B-2

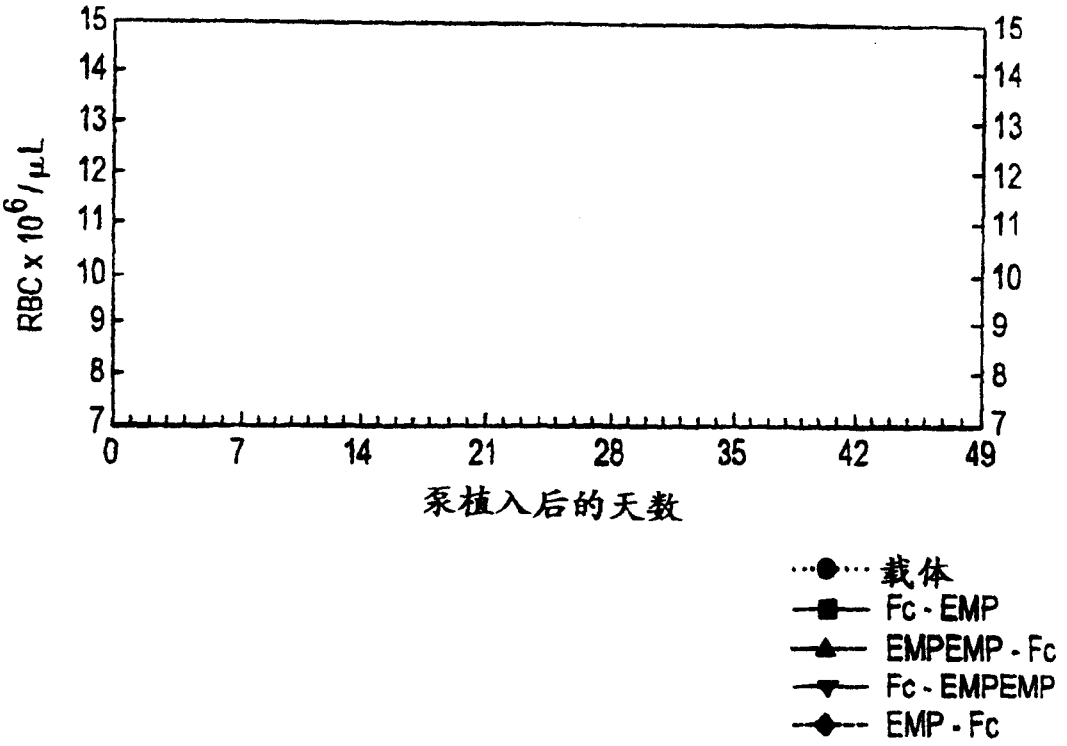
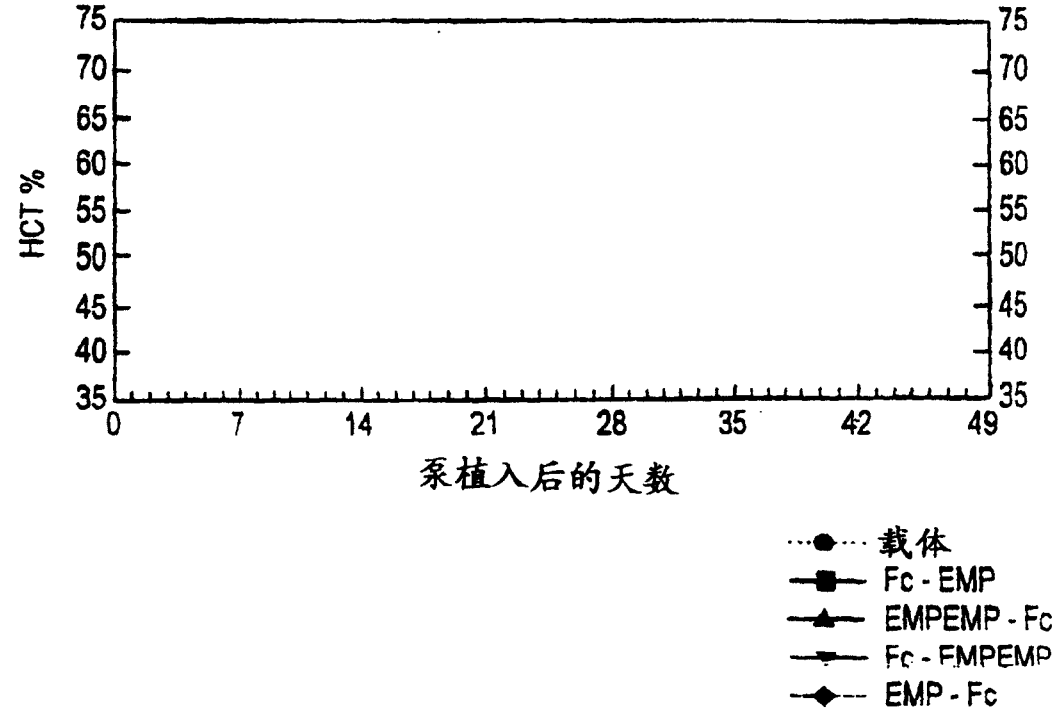
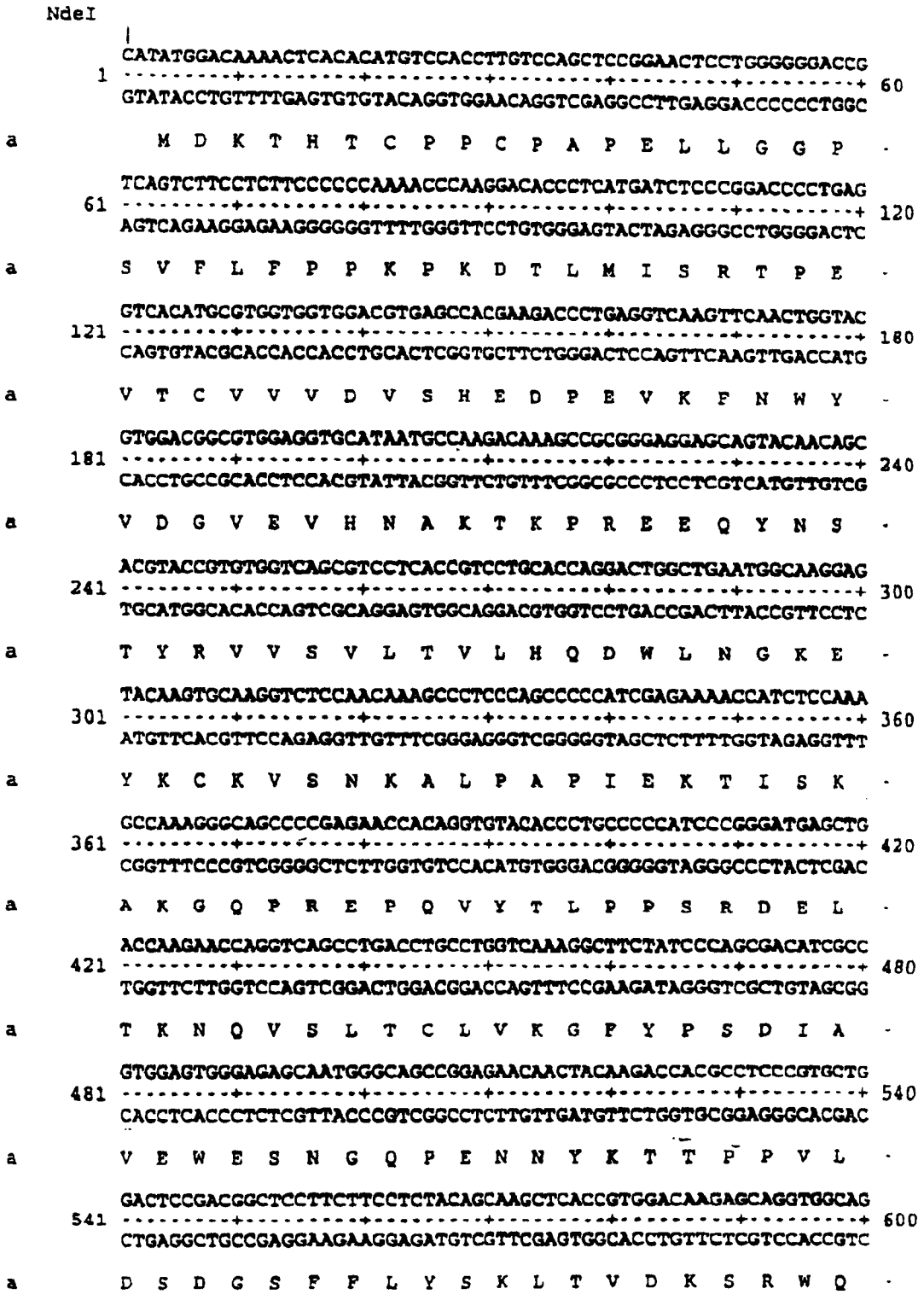

RBC x $10^6$/μL
15
14
13
12
11
10
9
8
7
0
7
14
21
28
35
42
49
泵植入后的天数
载体
Fc - EMP
EMPEMP - Fc
Fc - EMPEMP
EMP - Fc

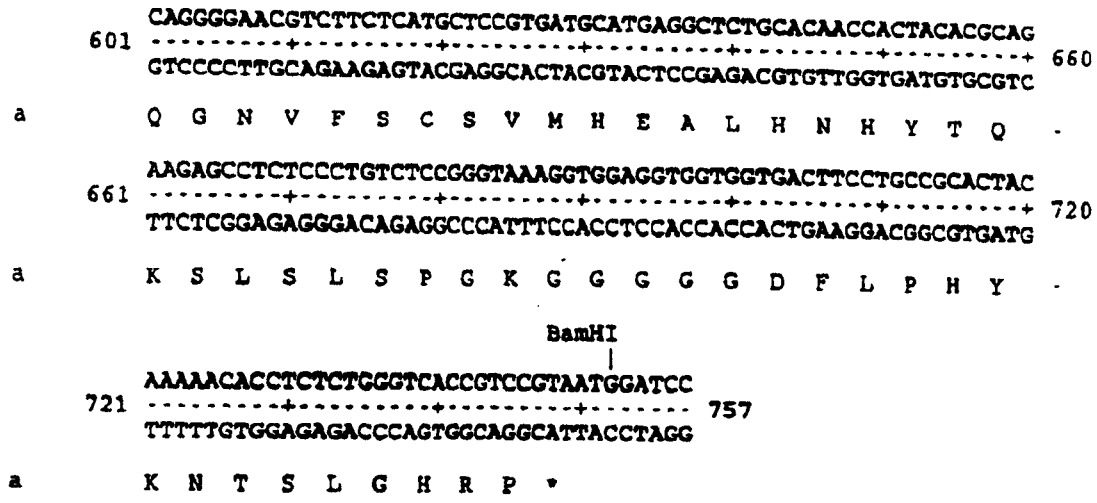
图 18B-3


HCT %
75
70
65
60
55
50
45
40
35
0
7
14
21
28
35
42
49
泵植入后的天数
载体
Fc - EMP
EMPEMP - Fc
Fc - EMPEMP
EMP - Fc

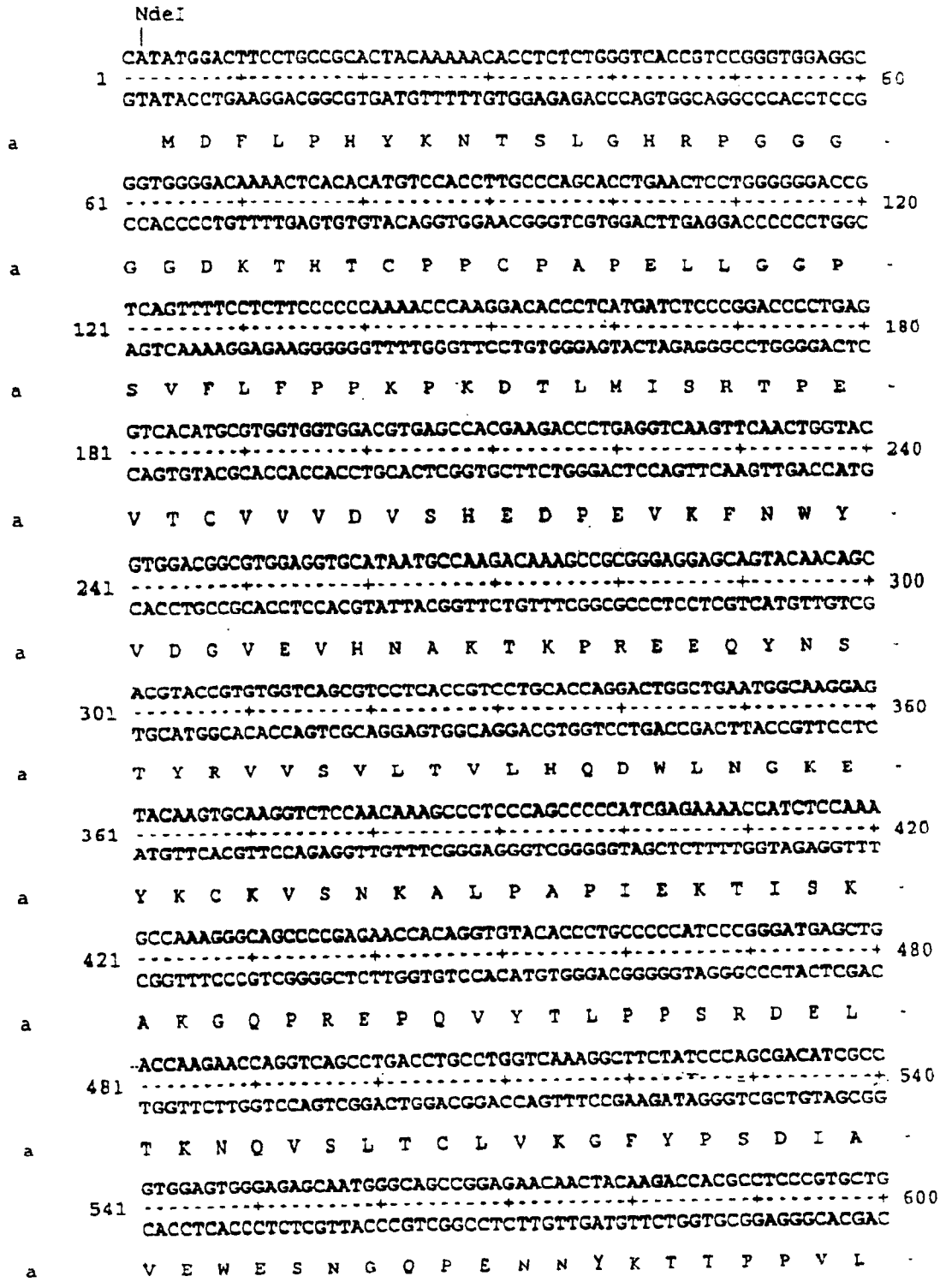
# 图 19A


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC
M D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

# 图 19B


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q .
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTGACTTCCTGCCGCACTAC
661
720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCACTGAAGGACGGCGTGATG
a K S L S L S P G K G G G G G D F L P H Y .
BamHI
AAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGTAATGGATCC
721
757
TTTTTGTGGAGAGACCCAGTGGCAGGCATTACCTAGG
a K N T S L G H R P *

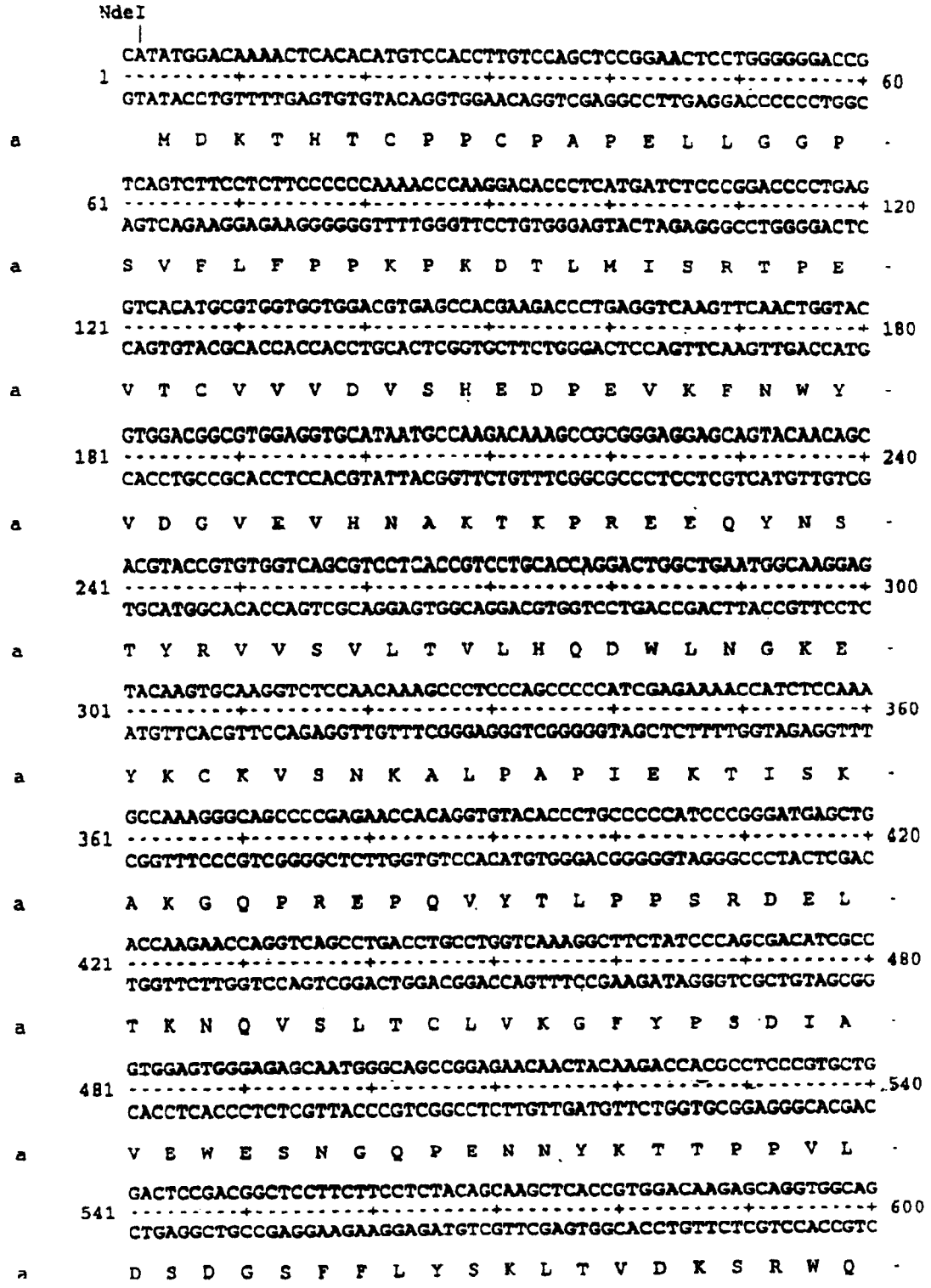
# 图 20A


NdeI
CATATGGACTTCCTGCCGCACTACAAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGGGTGGAGGC
GTATACCTGAAGGACGGCGTGATGTTTTTGTGGAGAGACCCAGTGGCAGGCCCACCTCCG
a M D F L P H Y K N T S L G H R P G G G -
GGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
CCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC
a G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P -
TCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E -
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y -
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S -
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E -
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K -
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L -
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A -
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L -

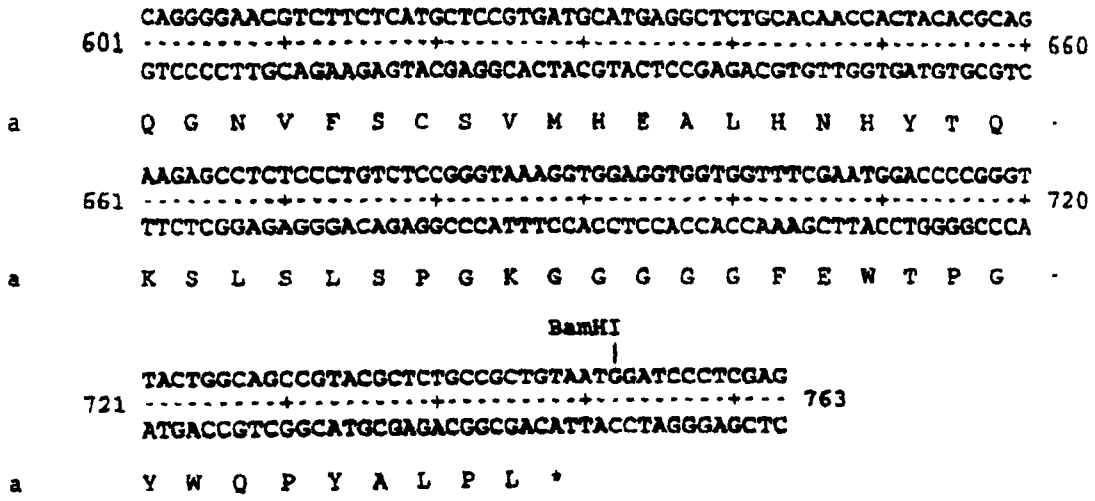
# 图 20B


GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
601
660
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q -
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
661
720
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -
BamHI
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCCGCGG
721
761
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGGCGCC
a K S L S L S P G K *

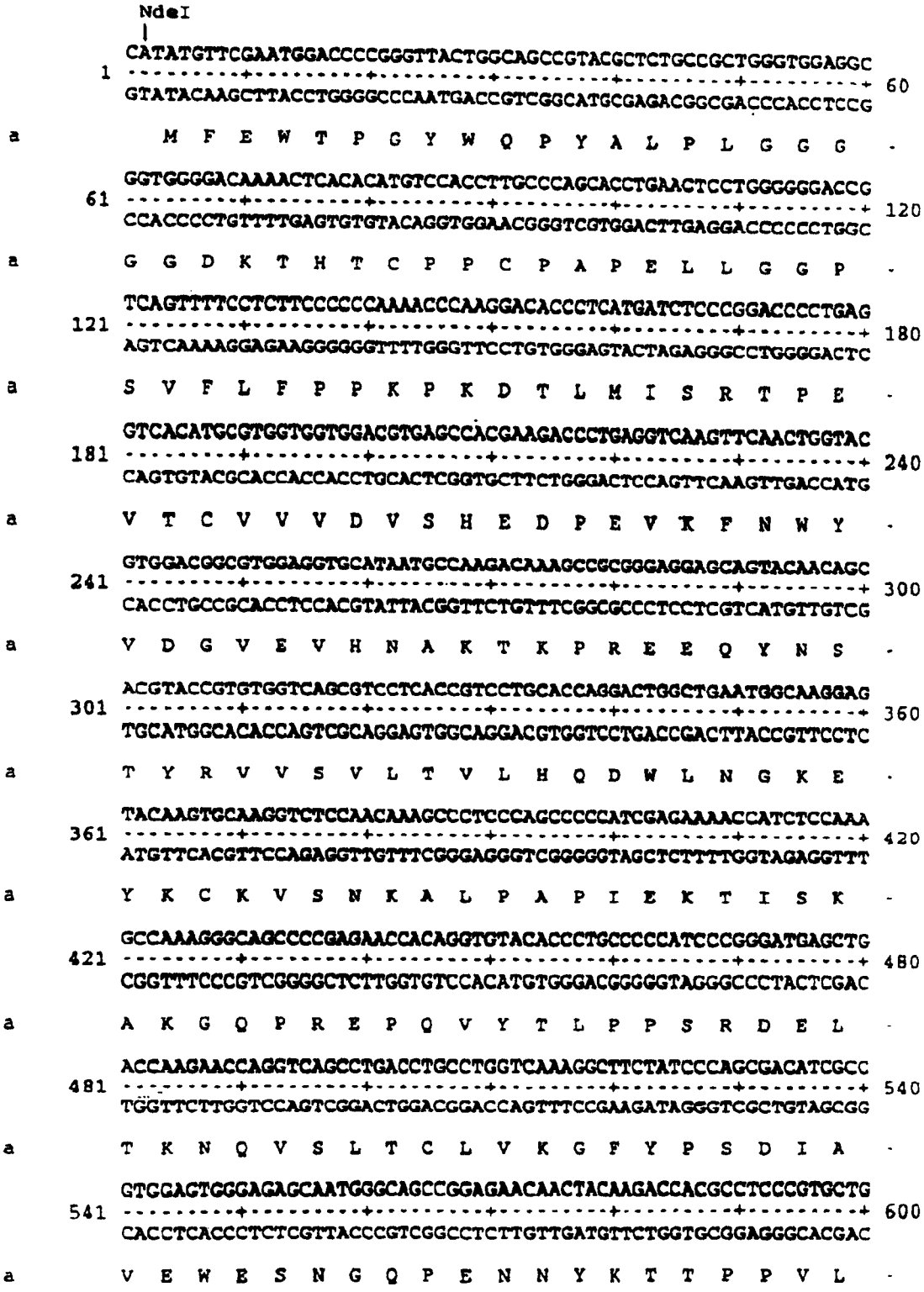
# 图 21A


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC
a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P -
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E -
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y -
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S -
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E -
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K -
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L -
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A -
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L -
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q -
1
61
121
181
241
301
361
421
481
541
60
120
180
240
300
360
420
480
540
600

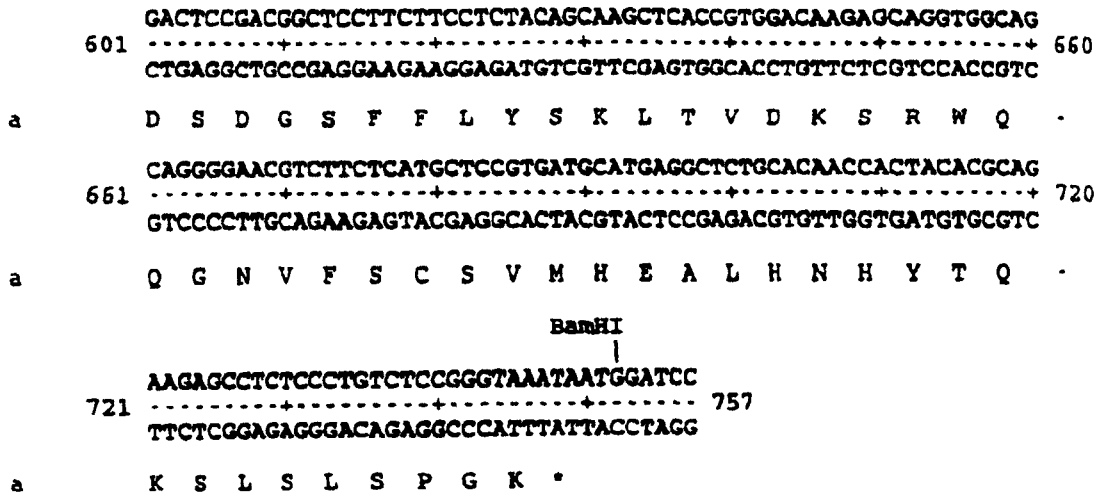
# 图 21B


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q ·
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTTCGAATGGACCCCGGGT
661
720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAAAGCTTACCTGGGGCCCA
a K S L S L S P G K G G G G G F E W T P G ·
BamHI
TACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGTAATGGATCCCTCGAG
721
763
ATGACCGTCGGCATGCGAGACGGCGACATTACCTAGGGAGCTC
a Y W Q P Y A L P L *

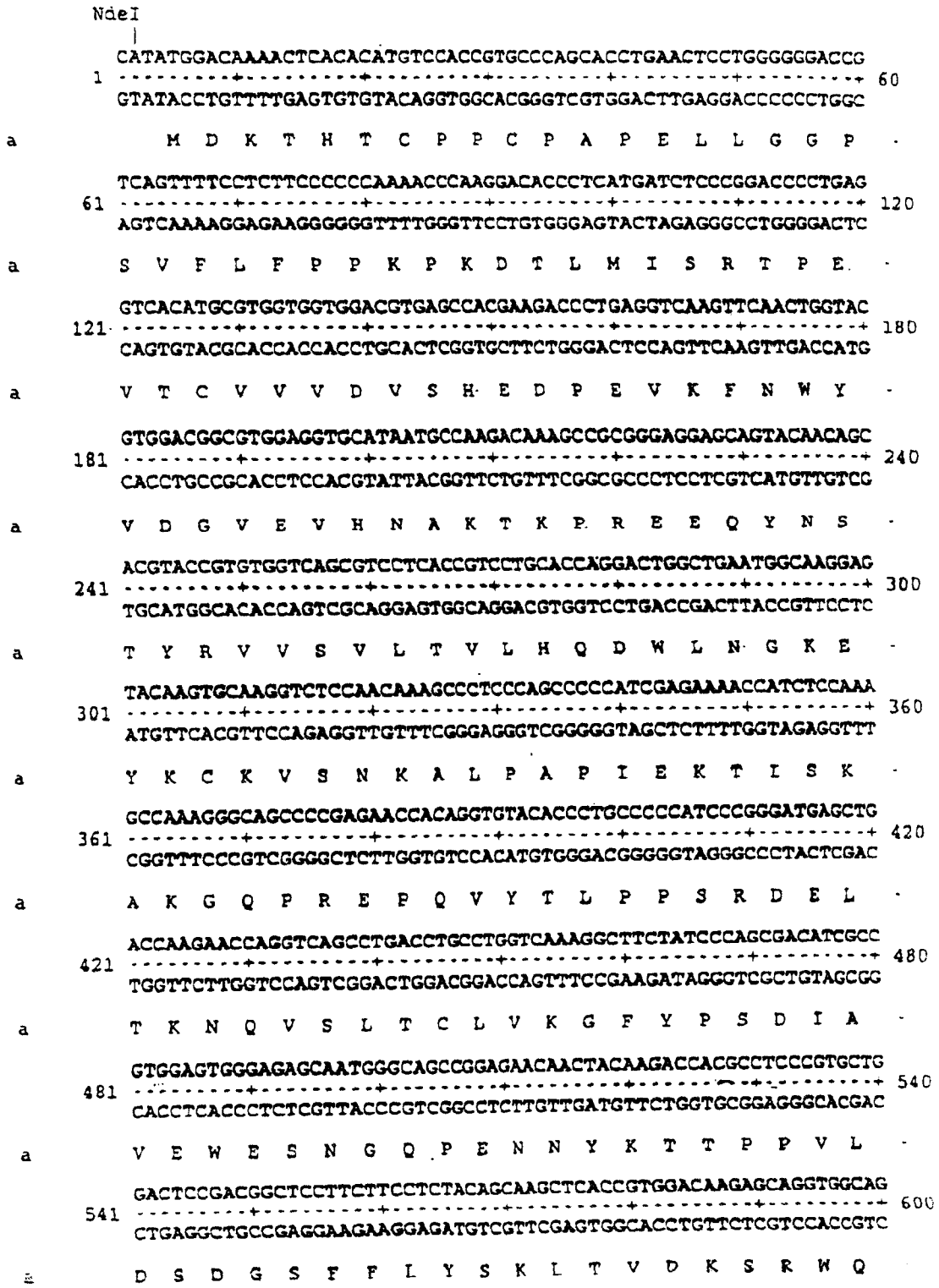
# 图 22A


NdeI
CATATGTTCGAATGGACCCCGGGTTACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGGGTGGAGGC
GTATACAAGCTTACCTGGGGCCCAATGACCGTCGGCATGCGAGACGGCGACCCACCTCCG
a M F E W T P G Y W Q P Y A L P L G G G -
GGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
CCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC
a G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P -
TCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E -
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y -
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S -
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E -
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K -
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L -
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A -
GTCGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L -

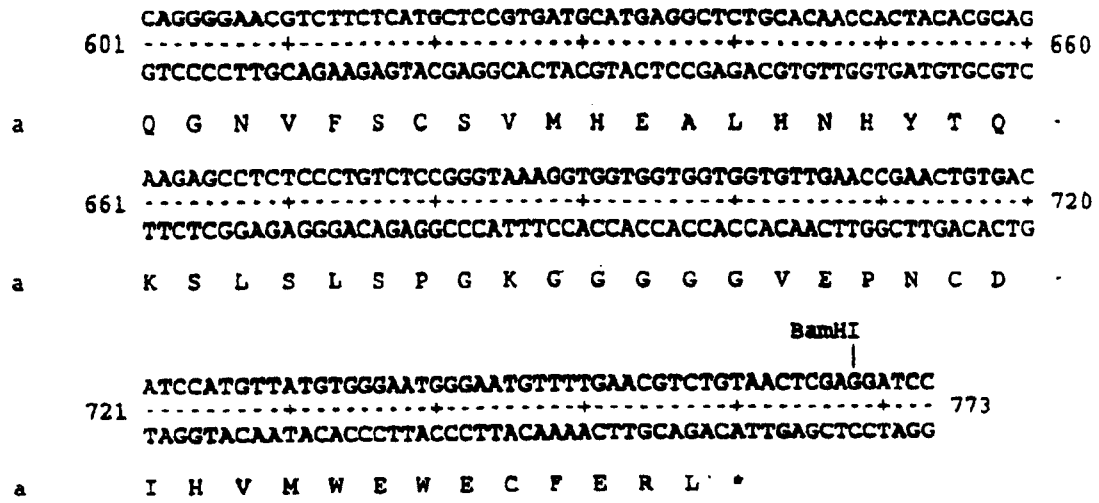
# 图 22B


GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
601
660
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q ·
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
661
720
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q ·
BamHI
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
721
757
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
a K S L S L S P G K *

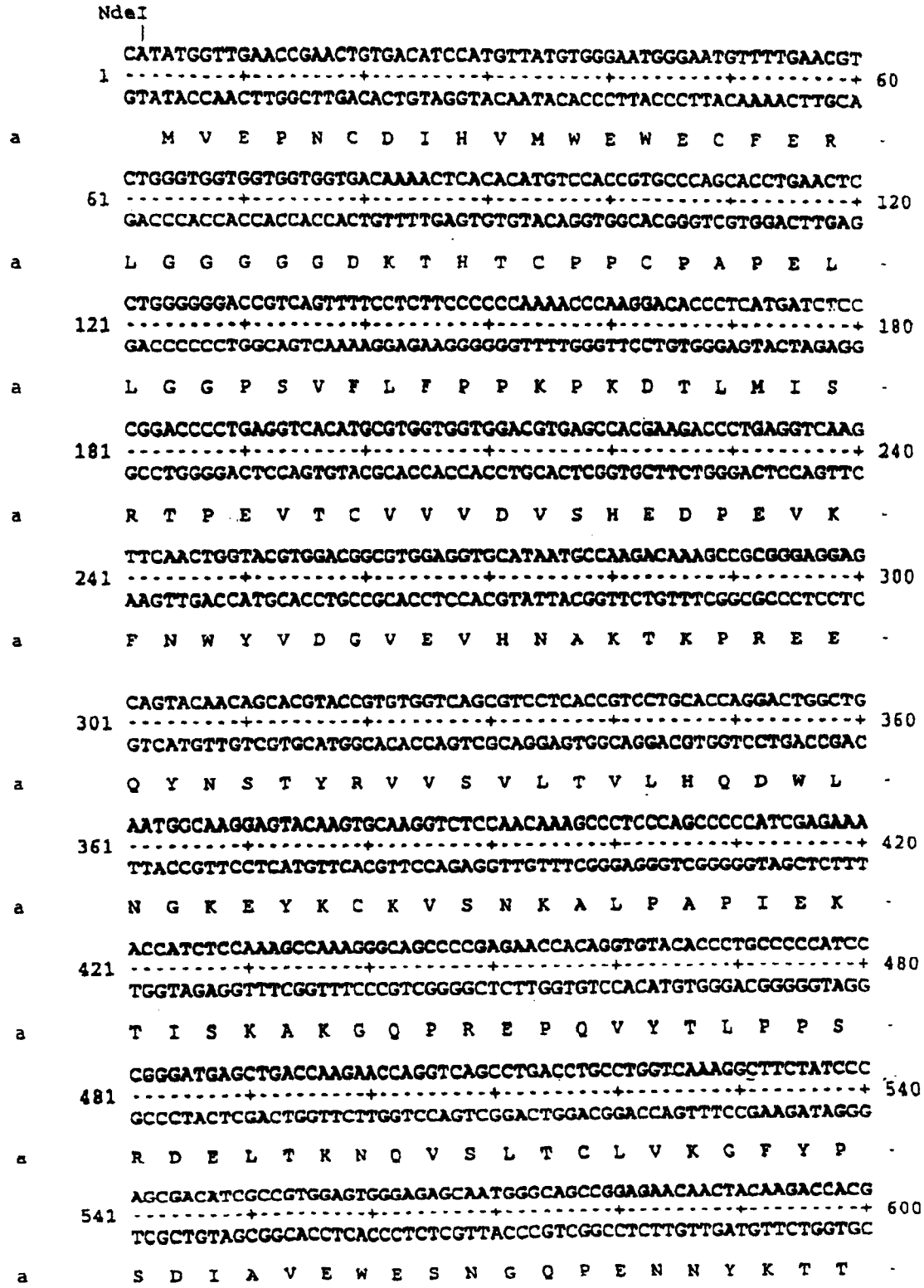
# 图 23A


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC
a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

# 图 23B


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGTGGTGGTGGTGTTGAACCGAACTGTGAC
661
720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCACCACCACCACAACTTGGCTTGACACTG
a K S L S L S P G K G G G G G V E P N C D
BamHI
ATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGTCTGTAACTCGAGGATCC
721
773
TAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACTTGCAGACATTGAGCTCCTAGG
a I H V M W E W E C F E R L *

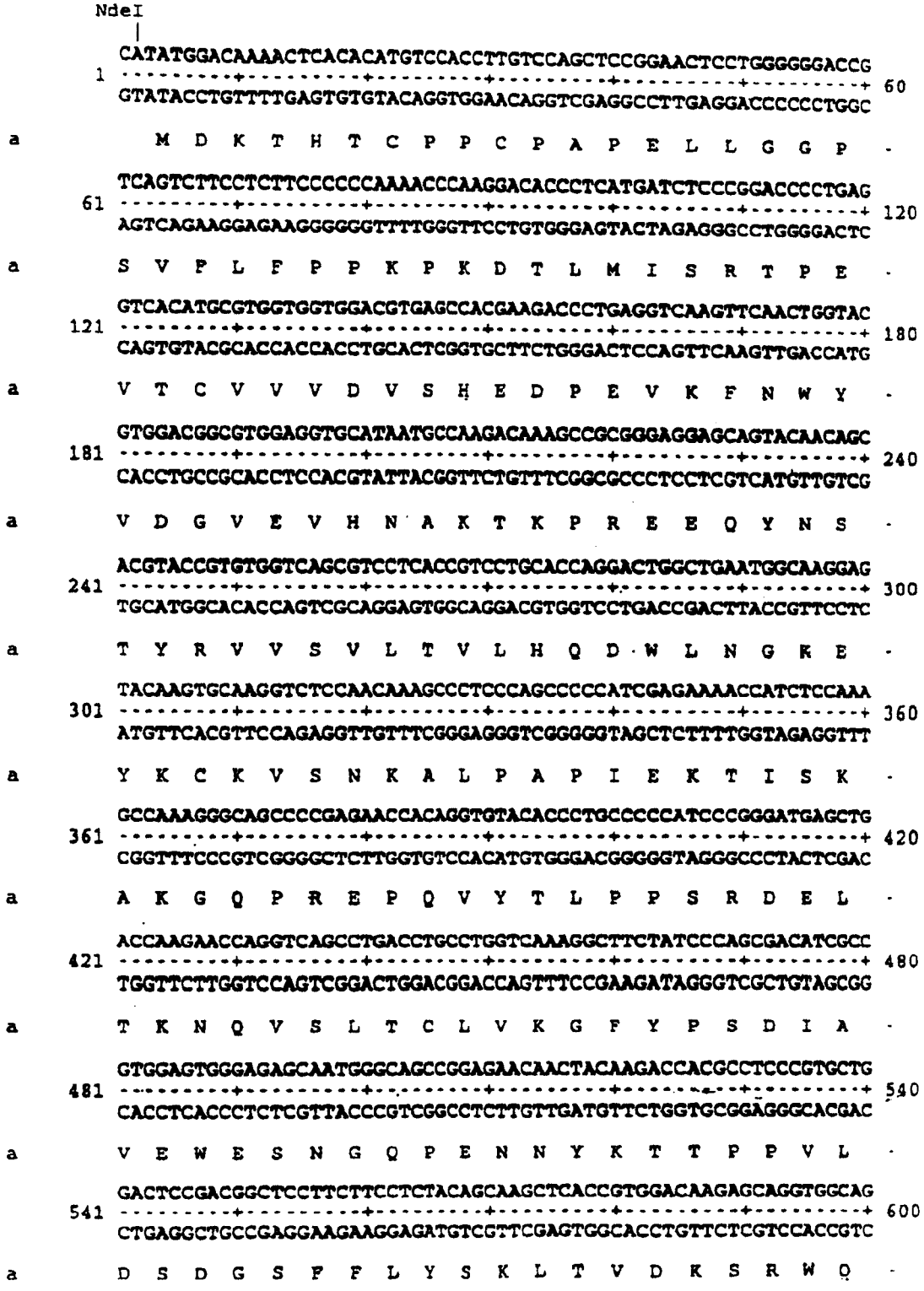
# 图 24A


NdeI
CATATGGTTGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGT
1
60
GTATACCAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACTTGCA
a M V E P N C D I H V M W E W E C F E R -
CTGGGTGGTGGTGGTGGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
61
120
GACCCACCACCACCACCACTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCGTGGACTTGAG
a L G G G G G D K T H T C P P C P A P E L -
CTGGGGGGACCGTCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
121
180
GACCCCCCCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGG
a L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S -
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
181
240
GCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTC
a R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K -
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
241
300
AAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTC
a F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E -
CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
301
360
GTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGAC
a Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L -
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
361
420
TTACCGTTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTT
a N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K -
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
421
480
TGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGG
a T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S -
CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
481
540
GCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGG
a R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P -
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
541
600
TCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGC
a S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T -

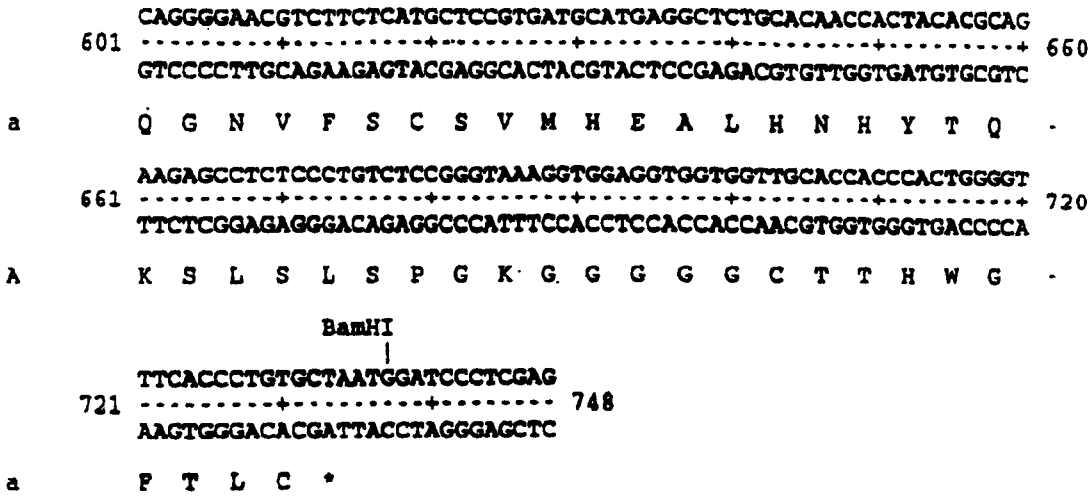
# 图 24B


CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
601
660
GGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTC
a P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K .
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
661
720
TCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTG
a S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N .
BamHI
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAACTCGAGGATCC
721
773
GTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTGAGCTCCTAGG
a H Y T Q K S L S L S P G K *

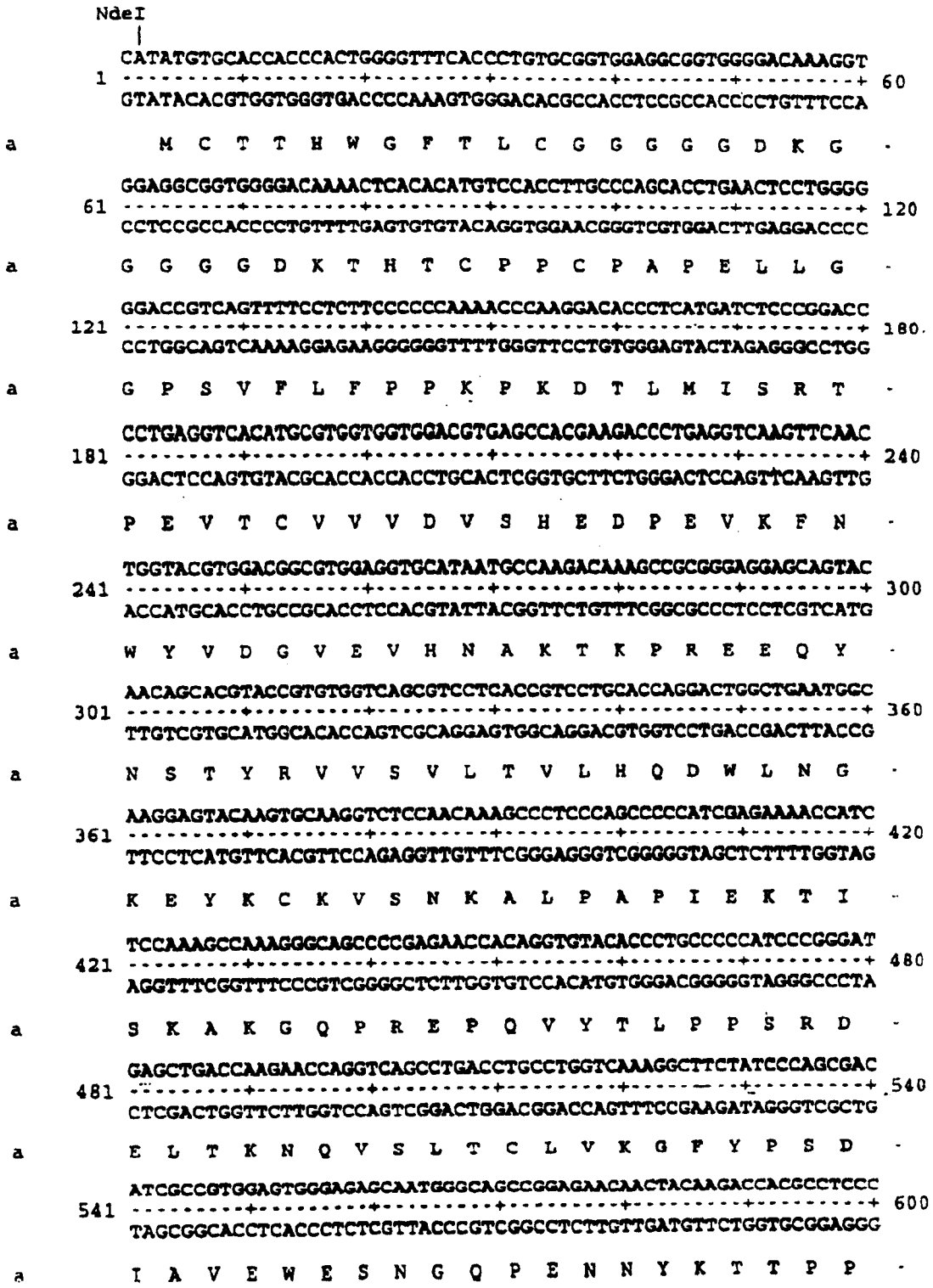
# 图 25A


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC
a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P -
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E -
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y -
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S -
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E -
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K -
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L -
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A -
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L -
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q -
481
541
600

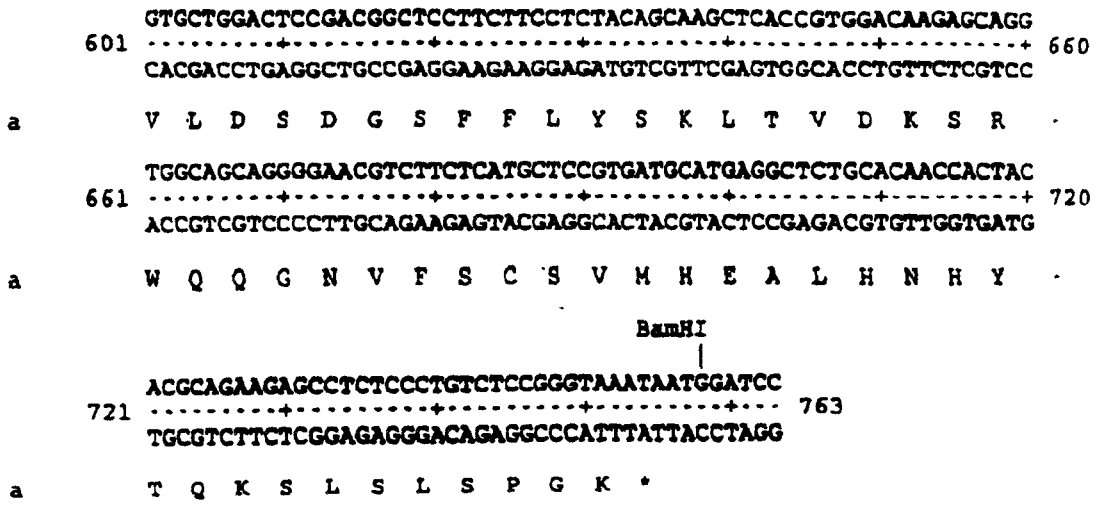
# 图 25B


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTGCACCACCCACTGGGGT
661
720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAACGTGGTGGGTGACCCCA
A K S L S L S P G K G G G G G C T T H W G -
BamHI
TTCACCCTGTGCTAATGGATCCCTCGAG
721
748
AAGTGGGACACGATTACCTAGGGAGCTC
a F T L C *

# 图 26A


NdeI
CATATGTGCACCACCCACTGGGGTTTCACCCTGTGCGGTGGAGGCGGTGGGGACAAAGGT
GTATACACGTGGTGGGTGACCCCAAAGTGGGACACGCCACCTCCGCCACCCCTGTTTCCA
a M C T T H W G F T L C G G G G G D K G -
GGAGGCGGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
CCTCCGCCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCC
a G G G G D K T H T C P P C P A P E L L G -
GGACCGTCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGG
a G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T -
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
GGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTG
a P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N -
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
ACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATG
a W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y -
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
TTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCG
a N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G -
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAG
a K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I -
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT
AGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTA
a S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D -
GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
CTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTG
a E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D -
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
TAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGG
a I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P -

# 图 26B


GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
601
660
CACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCC
a V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R ·
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
661
720
ACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATG
a W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y ·
BamHI
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
721
763
TGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
a T Q K S L S L S P G K *