



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105451755 B

(45) 授权公告日 2020.10.13

(21) 申请号 201480024873.4

(22) 申请日 2014.03.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105451755 A

(43) 申请公布日 2016.03.30

(30) 优先权数据
61/800,048 2013.03.15 US
61/800,284 2013.03.15 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.02(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/030352 2014.03.17(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/145561 EN 2014.09.18(73) 专利权人 领导医疗有限公司
地址 美国加利福尼亚州(72) 发明人 马克·莱斯利·史密斯
格雷戈里·托马斯·伯恩
西蒙·文科
布拉恩·T·弗雷德里克
普拉文·马达拉
安妮·佩妮莱·托弗特恩谢尔顿
雅各布·乌尔里克·弗格(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01)
A61K 38/04 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 5/00 (2006.01)
C07K 7/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 17/00 (2006.01)(56) 对比文件
US 2009053819 A1, 2005.07.14
W0 2010/124874 A1, 2010.11.04
W0 2011/149942 A2, 2011.12.01

审查员 黄蕊

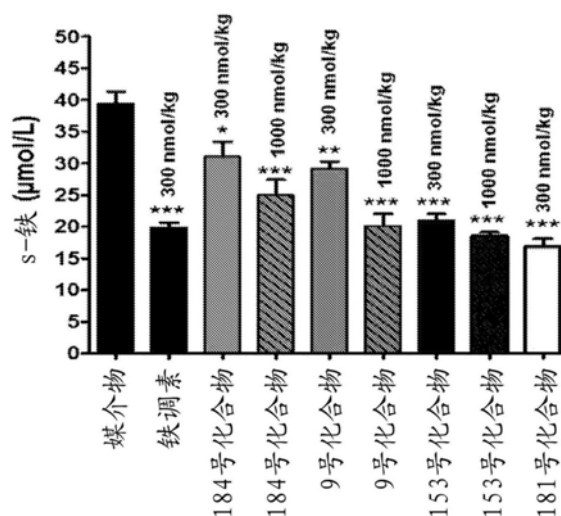
权利要求书1页 说明书77页
序列表139页 附图7页

(54) 发明名称

铁调素类似物和其用途

(57) 摘要

本发明尤其涉及某些铁调素肽类似物,包括肽和其二聚体,并且涉及所述肽和肽二聚体在治疗和/或预防多种疾病、病状或病症,包括治疗和/或预防铁超负荷类疾病包括遗传性血色沉着病、铁负荷型贫血以及本文所述的其它病状和病症中的用途。



1. 肽或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中所述肽由以下任一种组成:
SEQ ID NO:128所示的异戊酸-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH₂;
SEQ ID NO:173所示的异戊酸-DTHFPCIKFK (PEG8) PRSKGWVCK-NH₂
SEQ ID NO:207所示的异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGCK-NH₂;
SEQ ID NO:204所示的异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWVCK-NH₂;
SEQ ID NO:241所示的异戊酸-DTHFPCI (K (异谷氨酸-Palm)) FEPRSKGCK-NH₂;或者
SEQ ID NO:242所示的异戊酸-DTHFPCIK (K (异谷氨酸-Palm)) PRSKGCK-NH₂;
其中所述肽包含两个通过二硫键来连接的半胱氨酸残基。
2. 根据权利要求1所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽由以下的任一序列组成:
SEQ ID NO:128所示的异戊酸-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH₂;
SEQ ID NO:173所示的异戊酸-DTHFPCIKFK (PEG8) PRSKGWVCK-NH₂
SEQ ID NO:207所示的异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGCK-NH₂;或者
SEQ ID NO:204所示的异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWVCK-NH₂。
3. 根据权利要求1所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽由SEQ ID NO:173所示的异戊酸-DTHFPCIKFK (PEG8) PRSKGWVCK-NH₂组成。
4. 根据权利要求1所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽由SEQ ID NO:241所示的异戊酸-DTHFPCI (K (异谷氨酸-Palm)) FEPRSKGCK-NH₂组成。
5. 根据权利要求1所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽由SEQ ID NO:242所示的异戊酸-DTHFPCIK (K (异谷氨酸-Palm)) PRSKGCK-NH₂组成。
6. 药物组合物,其包含根据权利要求1-5中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。
7. 权利要求1-5中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐、或根据权利要求6所述的组合物在制备用于结合铁转运蛋白或诱导铁转运蛋白内在化和降解的药物中的用途。
8. 权利要求1-5中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐、或权利要求6所述的组合物在制备用于治疗有需要的受试者的铁代谢疾病的药物中的用途。
9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述铁代谢疾病选自:血色沉着病、铁调素缺乏症、输血性铁超负荷、和地中海贫血。
10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述铁代谢疾病是血色沉着病,所述血色沉着病是遗传性血色沉着病、铁血色沉着病、或HFE突变血色沉着病。
11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述血色沉着病是遗传性血色沉着病。
12. 根据权利要求9所述的用途,其中所述铁代谢疾病是地中海贫血,所述地中海贫血是β-地中海贫血或α地中海贫血。
13. 根据权利要求8-12任一项所述的用途,其中所述组合物通过选自皮下 (SC)、肌肉内 (IM)、静脉内 (IV)、皮内和透皮的途径施用。
14. 合成制造根据权利要求1-5中任一项所述的肽的方法。

铁调素类似物和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月15日提交的美国临时申请61/800,048和2013年3月15日提交的美国临时申请61/800,284的优先权,所述美国临时申请中的每一个都以整体引用的方式并入本文中。

[0003] 关于序列表的声明

[0004] 与本申请相关的序列表以文本格式而非纸印本提供,并且据此以引用的方式并入本说明书中。含有序列表的文本文件的名称是PRTH_001_01W0_ST25.txt。所述文本文件为126KB、在2014年3月17日生成,并且正在用电子方式通过EFS-Web提交。

技术领域

[0005] 本发明尤其涉及某些铁调素肽类似物,包括肽和其二聚体,以及包含所述肽和肽二聚体的组合物,并且涉及所述肽和肽二聚体在治疗和/或预防多种疾病、病状或病症包括治疗和/或预防铁超负荷类疾病包括遗传性血色沉着病、铁负荷型贫血以及本文所述的其它病状和病症中的用途。

背景技术

[0006] 铁调素(也称为LEAP-1),即一种由肝产生的肽激素,是人和其它哺乳动物的铁体内平衡的调控剂。铁调素通过结合于其受体即铁输出通道铁转运蛋白从而使其内在化并降解而起作用。人铁调素为25个氨基酸的肽(Hep25)。参见Krause等,(2000)FEBS Lett 480:147-150以及Park等,(2001)J Biol Chem 276:7806-7810。铁调素的具有生物活性的25个氨基酸形式的结构是如Jordan等,J Biol Chem 284:24155-67所述的具有8个形成4个二硫键的半胱氨酸的简单发夹状物。铁调控功能需要N端区,并且缺失5个N端氨基酸残基导致损失铁调控功能。参见Nemeth等,(2006)Blood 107:328-33。

[0007] 异常的铁调素活性与铁超负荷类疾病,包括遗传性血色沉着病(HH)和铁负荷型贫血相关。遗传性血色沉着病是一种主要由铁调素缺乏或在一些情况下由铁调素抵抗引起的遗传性铁超负荷类疾病。其导致从膳食过量吸收铁并且产生铁超负荷。HH的临床表现可以包括肝病(例如肝硬化和肝细胞癌)、糖尿病和心力衰竭。目前,HH的唯一治疗是正规的剌髓,这对于患者来说是极难于负担的。铁负荷型贫血是有着无效性红细胞生成的遗传性贫血如 β -地中海贫血,其伴有严重的铁超负荷。由铁超负荷造成的并发症是这些患者发病和死亡的主因。铁调素缺乏是非输血患者的铁超负荷的主因,并且促进了输血患者的铁超负荷。这些患者的铁超负荷的当前治疗是铁螯合,这是极难于负担、有时无效的,并且伴有频繁的副作用。

[0008] 铁调素具有许多局限性,所述局限性限制了其作为药物的用途,包括部分地由蛋白质在折叠期间聚集和沉淀所造成的合成工艺困难,其又导致物品成本高。本领域所需的是具有铁调素活性并且还具有其它有利物理性质如提高的溶解度、稳定性和/或效力以使铁调素类生物制品可以实惠地制得并且用于治疗铁调素相关的疾病和病症如本文所述的

那些的化合物。

[0009] 本发明解决了这些需要,提供了具有铁调素活性并且还具有使得本发明的肽成为铁调素的合适替代物的其它有利性质的新型肽类似物和其二聚体。

发明内容

[0010] 本发明大体来说涉及显示铁调素活性的肽以及其使用方法。

[0011] 在一些实施方案中,本发明提供可分离和/或纯化的肽,其包含以下结构式I、基本上由以下结构式I组成,或者由以下结构式I组成:

[0012] $R^1-X-Y-R^2$ (I) (SEQ ID NO:12)

[0013] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中

[0014] R^1 是氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基C1-C6烷基、C1-C20烷酰基(例如甲基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸和十六酸、 γ -Glu-十六酸)或pGlu,其附接于N端,并且包括聚乙二醇化形式(例如PEG3至PEG11),单独或作为任何前述各物的间隔基;

[0015] R^2 是 $-NH_2$ 或 $-OH$;

[0016] X是具有式(Ia)的肽序列:

[0017] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}$ (Ia) (SEQ ID NO:1)

[0018] 其中

[0019] X_1 为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在;

[0020] X_2 为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在;

[0021] X_3 为His、Lys、Ala或D-His;

[0022] X_4 为Phe、Ala、Dpa、bhPhe或D-Phe;

[0023] X_5 为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在;

[0024] X_6 为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala;

[0025] X_7 为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys;

[0026] X_8 为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa;

[0027] X_9 为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe;并且

[0028] X_{10} 为Lys、Phe或者不存在;

[0029] Y不存在或者Y是具有式(IIa)的肽:

[0030] $Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}$ (IIa) (SEQ ID NO:5)

[0031] 其中

[0032] Y_1 为Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或者不存在;

[0033] Y_2 为Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在;

[0034] Y_3 为Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在;

[0035] Y_4 为Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在;

[0036] Y_5 为Lys、Met、Arg、Ala或者不存在;

[0037] Y_6 为Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在;

[0038] Y_7 为Trp、Lys、Gly、Ala、Ile、Val或者不存在;

- [0039] Y8为Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或者不存在；
- [0040] Y9为Cys、Tyr或者不存在；
- [0041] Y10为Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在；
- [0042] Y11为Arg、Met、Cys、Lys或者不存在；
- [0043] Y12为Arg、Lys、Ala或者不存在；
- [0044] Y13为Arg、Cys、Lys、Val或者不存在；
- [0045] Y14为Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在；并且
- [0046] Y15为Thr、Arg或者不存在；
- [0047] 其中如果式(I)的肽中不存在Y，那么X7是Ile；并且
- [0048] 其中所述式(I)化合物任选地在R¹、X或Y上聚乙二醇化。
- [0049] 在一些实施方案中，式(I)化合物包含两个或更多个半胱氨酸残基，其中至少两个所述半胱氨酸残基通过二硫键来连接。
- [0050] 在一些实施方案中，本发明提供可分离和/或纯化的肽，其包含以下结构式I'、基本上由以下结构式I'组成或由以下结构式I'组成：
- [0051] R¹-X'-Y'-R² (I') (SEQ ID NO:21)
- [0052] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，
- [0053] 其中
- [0054] R¹ 是氢、C₁-C₆烷基、C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₂芳基C₁-C₆烷基、C₁-C₂₀烷基酰基(例如甲基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸和十六酸)、γ-Glu-十六酸)或pGlu，其附接于N端，并且包括聚乙二醇化形式(例如PEG3至PEG11)，单独或作为任何前述各物的间隔基；
- [0055] R² 为-NH₂或-OH；
- [0056] X' 是具有式Ia'的肽序列：
- [0057] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia') (SEQ ID NO:13)
- [0058] 其中
- [0059] X1为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在；
- [0060] X2为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在；
- [0061] X3为His、Ala、D-His或Lys；
- [0062] X4为Phe、Ala、Dpa、bhPhe或D-Phe；
- [0063] X5为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在；
- [0064] X6为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala；
- [0065] X7为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys；
- [0066] X8为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa；
- [0067] X9为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe；并且
- [0068] X10为Lys、Phe或者不存在；
- [0069] 并且限制条件为如果Y' 不存在，那么X7为Ile；
- [0070] Y' 是具有式IIa'的肽序列：
- [0071] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa') (SEQ ID NO:

16)

[0072] 其中

[0073] Y1为Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或者不存在；

[0074] Y2为Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在；

[0075] Y3为Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在；

[0076] Y4为Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在；

[0077] Y5为Lys、Met、Arg、Ala或者不存在；

[0078] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile、Ala、Pro、Val或者不存在；

[0079] Y7为Trp、Lys、Gly、Ala、Ile、Val或者不存在；

[0080] Y8为Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或者不存在；

[0081] Y9为Cys、Tyr或者不存在；

[0082] Y10为Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在；

[0083] Y11为Arg、Met、Cys、Lys或者不存在；

[0084] Y12为Arg、Lys、Ala或者不存在；

[0085] Y13为Arg、Cys、Lys、Val或者不存在；

[0086] Y14为Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在；并且

[0087] Y15为Thr、Arg或者不存在；

[0088] 其中所述式I' 化合物任选地在R^{1'}、X' 或Y' 上聚乙二醇化；并且

[0089] 其中当所述式I' 化合物包含两个或更多个半胱氨酸残基时，至少两个所述半胱氨酸残基通过二硫键连接。

[0090] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含R^{1'} 部分，其为氢、异戊酸、异丁酸或乙酰基。

[0091] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含如本文所述的式Ia' 的X' 肽，其中

[0092] X1为Asp、Ala、Ida、pGlu、bhAsp、Leu、D-Asp或者不存在；

[0093] X2为Thr、Ala或D-Thr；

[0094] X3为His、Lys、D-His或Lys；

[0095] X4为Phe、Ala、Dpa或D-Phe；

[0096] X5为Pro、Gly、Arg、Lys、Ala、D-Pro或bhPro；

[0097] X6为Ile、Cys、Arg、Lys、D-Ile或D-Cys；

[0098] X7为Cys、Ile、Leu、Val、Phe、D-Ile或D-Cys；

[0099] X8为Ile、Arg、Phe、Gln、Lys、Glu、Val、Leu或D-Ile；

[0100] X9为Phe或bhPhe；并且

[0101] X10为Lys、Phe或不存在。

[0102] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含式Ib' 的X' 肽：

[0103] X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib')

[0104] 其中

[0105] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在；

[0106] X4为Phe或Dpa；

[0107] X5为Pro或bhPro；

[0108] X6为Ile、Cys或Arg；

- [0109] X7为Cys、Ile、Leu或Val；
- [0110] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0111] X10为Lys或不存在。
- [0112] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含式Ic' 的X' 肽：
- [0113] X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic')
- [0114] 其中
- [0115] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在；
- [0116] X4为Phe或Dpa；
- [0117] X5为Pro或bhPro；
- [0118] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0119] X10为Lys或不存在。
- [0120] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含式IIb' 的Y' 肽：
- [0121] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIb')
- [0122] 其中
- [0123] Y1为Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro；
- [0124] Y2为Pro、Ala或Gly；
- [0125] Y3为Arg、Ala、Lys或Trp；
- [0126] Y4为Ser、Gly或Ala；
- [0127] Y5为Lys、Met、Arg或Ala；
- [0128] Y6为Gly、Arg或Ala；
- [0129] Y7为Trp或Ala；
- [0130] Y8为Val、Thr、Ala或Glu；并且
- [0131] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0132] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含式IIc' 的Y' 肽：
- [0133] Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10 (IIc')
- [0134] 其中
- [0135] Y1为Gly、Pro或D-Pro；
- [0136] Y2为Pro或Gly；
- [0137] Y3为Arg或Lys；
- [0138] Y8为Val或Thr；并且
- [0139] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0140] 在一些实施方案中，式I' 化合物包含式IIId' 的Y' 肽：
- [0141] Cys-Y3-Y4-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIId')
- [0142] 其中
- [0143] Y1为Val或Ala或者不存在；
- [0144] Y3为Gly、Pro或者不存在；
- [0145] Y4为His、Trp或Tyr；Y6为Ser、Gly或Pro；
- [0146] Y7为Ile、Gly或Lys；
- [0147] Y8为Gly、Met或者不存在；

- [0148] Y10为Tyr或Cys;
- [0149] Y11为Arg、Lys、Met或Ala;
- [0150] Y12为Arg或Ala;
- [0151] Y13为Cys或Val或者不存在;
- [0152] Y14为Cys、Lys、Pro、Arg、Thr或者不存在;并且
- [0153] Y15为Arg、Thr或不存在。
- [0154] 在一些实施方案中,式I' 化合物包含式IIe' 的Y' 肽:
- [0155] Val-Cys-Y3-His-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Tyr-Arg-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIe')
- [0156] 其中
- [0157] Y3为Gly或者不存在;
- [0158] Y6为Ser或Pro;
- [0159] Y7为Ile或Lys;
- [0160] Y8为Gly或者不存在;
- [0161] Y12为Arg或Ala;
- [0162] Y13为Cys或Val或者不存在;
- [0163] Y14为Cys、Arg、Thr或者不存在;并且
- [0164] Y15为Arg或不存在。
- [0165] 在一些实施方案中,本发明提供可分离和/或纯化的肽,其包含以下结构式I''、基本上由以下结构式I'' 组成或由以下结构式I'' 组成:
- [0166] $R^{1''}-X''-Y''-R^{2''}$ (I'') (SEQ ID NO:27)
- [0167] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中
- [0168] $R^{1''}$ 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳基 C_1-C_6 烷基、烷酰基(例如甲基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸和十六酸、 γ -Glu-十六酸)或pGlu,其附接于N端,并且包括聚乙二醇化形式(例如PEG3至PEG11),单独或作为任何前述各物的间隔基;
- [0169] $R^{2''}$ 为 $-NH_2$ 或 $-OH$;
- [0170] X'' 是具有式Ia'' 的肽序列:
- [0171] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia'') (SEQ ID NO:22)
- [0172] 其中
- [0173] X1为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在;
- [0174] X2为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在;
- [0175] X3为His、Ala、D-His或Lys;
- [0176] X4为Phe、Ala、Dpa、bhPhe或D-Phe;
- [0177] X5为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在;
- [0178] X6为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala;
- [0179] X7为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys;
- [0180] X8为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa;
- [0181] X9为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe;并且

- [0182] X10为Lys、Phe或者不存在；
- [0183] 并且限制条件为如果Y”不存在，那么X7为Ile。
- [0184] 在一些实施方案中，式I”化合物在R^{1”}、X”或Y”上聚乙二醇化。
- [0185] 在一些实施方案中，式I”化合物包含两个或更多个半胱氨酸残基，至少两个所述半胱氨酸残基通过二硫键来连接。
- [0186] 在一些实施方案中，式I”化合物包含R^{1”}，其为氢、异戊酸、异丁酸或乙酰基。
- [0187] 在一些实施方案中，式I”化合物包含如本文所公开的根据式Ia”的X”肽，
- [0188] 其中
- [0189] X1为Asp、Ala、Ida、pGlu、bhAsp、Leu、D-Asp或者不存在；
- [0190] X2为Thr、Ala或D-Thr；
- [0191] X3为His、Lys、D-His或Lys；
- [0192] X4为Phe、Ala或Dpa；
- [0193] X5为Pro、Gly、Arg、Lys、Ala、D-Pro或bhPro；
- [0194] X6为Ile、Cys、Arg、Lys、D-Ile或D-Cys；
- [0195] X7为Cys、Ile、Leu、Val、Phe、D-Ile或D-Cys；
- [0196] X8为Ile、Arg、Phe、Gln、Lys、Glu、Val、Leu或D-Ile；
- [0197] X9为Phe或bhPhe；并且
- [0198] X10为Lys或不存在。
- [0199] 在一些实施方案中，式I”化合物包含式Ib”的X”肽：
- [0200] X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib”)
- [0201] 其中
- [0202] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在；
- [0203] X4为Phe或Dpa；
- [0204] X5为Pro或bhPro；
- [0205] X6为Ile、Cys或Arg；
- [0206] X7为Cys、Ile、Leu或Val；
- [0207] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0208] X10为Lys、Phe或不存在。
- [0209] 在一些实施方案中，式I”化合物包含式Ic”的X”肽：
- [0210] X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic”)
- [0211] 其中
- [0212] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在；
- [0213] X4为Phe或Dpa；
- [0214] X5为Pro或bhPro；
- [0215] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0216] X10为Lys或不存在。
- [0217] 在一些实施方案中，式I”化合物包含式IIa”的Y”肽：
- [0218] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIa”) (SEQ ID NO:25)
- [0219] 其中

- [0220] Y1为Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro;
- [0221] Y2为Pro、Ala或Gly;
- [0222] Y3为Arg、Ala、Lys或Trp;
- [0223] Y4为Ser、Gly或Ala;
- [0224] Y5为Lys、Met、Arg或Ala;
- [0225] Y6为Gly、Arg或Ala;
- [0226] Y7为Trp、Ala或者不存在;
- [0227] Y8为Val、Thr、Lys、Ala、Glu或者不存在;并且
- [0228] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0229] 在一些实施方案中,式I”化合物包含式IIb”的Y”肽:
- [0230] Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10 (IIb”)
- [0231] 其中
- [0232] Y1为Gly、Pro或D-Pro;
- [0233] Y2为Pro、Gly;
- [0234] Y3为Arg、Lys;
- [0235] Y8为Val或Thr;并且
- [0236] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0237] 在相关实施方案中,本发明包括任何本发明的肽的二聚体,例如同源二聚物。
- [0238] 在一些实施方案中,本发明的肽或二聚体显示铁调素活性。在一些实施方案中,肽或二聚体结合铁转运蛋白,例如人铁转运蛋白。
- [0239] 在一些实施方案中,本发明提供结合铁转运蛋白或诱导铁转运蛋白内在化和降解的方法,其包括使铁转运蛋白与至少一种如本文所公开的肽、二聚体或组合物接触。
- [0240] 在一些实施方案中,本发明提供组合物和药物,其包含至少一种如本文所公开的肽或二聚体。
- [0241] 在一些实施方案中,本发明提供一种制造药物的方法,所述药物包含至少一种如本文所公开的肽或二聚体、用于治疗铁代谢疾病如铁超负荷类疾病。
- [0242] 还提供治疗受试者如哺乳动物受试者例如人受试者的铁代谢疾病的方法,其包括向受试者施用至少一种如本文所公开的肽、二聚体或组合物。在一些实施方案中,以治疗有效量施用肽或二聚体。在一些实施方案中,铁代谢疾病为铁超负荷类疾病。
- [0243] 在一些实施方案中,本发明提供一种合成制造本发明的肽或肽二聚体的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种重组制造本发明的肽或肽二聚体的方法。
- [0244] 在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含如本文所述的肽类似物(例如本发明的肽或二聚体)或其药学上可接受的盐或溶剂合物,组合以一种或多种如本文所述的肽类似物(例如本发明的肽或二聚体)或其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。
- [0245] 在一些实施方案中,本发明提供一种制造如本文所公开的化合物或药物组合物的方法。
- [0246] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于向受试者递送肽类似物的装置,其包含至少一种肽类似物(例如本发明的肽或二聚体)或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0247] 在一些实施方案中,本发明提供试剂盒,其包含至少一种如本文所公开的肽、二聚体或组合物,连同试剂、装置、教材或其组合包装在一起。

[0248] 在一些实施方案中,本发明提供复合物,其包含至少一种如本文所公开的肽或二聚体,与以下物质的结合物:铁转运蛋白例如人铁转运蛋白,或抗体如特异性结合如本文所公开的肽、Hep25或其组合的抗体。

[0249] 前述一般描述与以下详细描述两者都仅为示例性和说明性,并且都旨在提供对如要求保护的本发明的进一步解释。包括附图以提供对本发明的进一步理解,并且所述附图并入本说明书中并构成本说明书的部分、说明本发明的几个实施方案,并且连同说明书一起用以解释本发明的原理。

[0250] 附图简述

[0251] 图1示出了测量人铁转运蛋白的降解诱导的体外活性分析的结果。呈现了与铁调素和微铁调素对照物相比的1号化合物的剂量反应曲线。

[0252] 图2示出了在动物暴露于媒介物、2号化合物和参考化合物RI微铁调素之后血清铁的时间依赖性变化。针对初始($t=0$)水平校正反应。

[0253] 图3示出了相对于媒介物对照物,在时间点0、30、60、120、240和360分钟对2号化合物以及参考化合物RI微铁调素测量的血清铁的相对降低。100%表示在用媒介物治疗的动物中所测量的平均血清铁含量。

[0254] 图4示出了本发明的所选肽和铁调素的体内血清铁降低能力。

[0255] 图5示出了本发明的所选肽和铁调素的体内血清铁降低能力的剂量反应。

[0256] 图6示出了本发明的所选肽和铁调素对体内血清铁降低能力的PK/PD影响。对于铁调素和用181号化合物进行的300nmol/kg处理,仅在 $t=120$ 分钟取一个时间点。在这幅图上铁调素反应并不明显可见,如其与在 $t=120$ 分钟点作图的1000nmol/kg 181号化合物重叠。300nmol/kg 181号化合物单数据点直接位于铁调素点上方。

[0257] 图7示出了用于肽二聚化的连接子的所选实例。

具体实施方式

[0258] 除非本文另外定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域的普通技术人员通常所了解的含义。大体来说,本文所述的与以下关联使用的命名法以及其技术为本领域熟知和常用的那些:化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学以及蛋白质和核酸化学。

[0259] 在本申请中提及的所有公布、专利和公布的专利申请都以引用的方式具体地并入本文中。在有抵触的情况下,将以本说明书(包括其具体定义)为准。

[0260] 本文所述的本发明的每一实施方案都可以单独采用或与一个或多个本发明的其它实施方案组合采用。

[0261] 定义

[0262] 贯穿本说明书,将措词“包含”理解成表明包括所述整数(或组分)或整数群(或组分群),但是不排除任何其它整数(或组分)或整数群(或组分群)。

[0263] 除非上下文另外明显规定,否则单数形式“一个(种)”和“所述”包括复数。

[0264] 术语“包括”用于意指“包括但不限于”。术语“包括”与“包括但不限于”可互换使

用。

[0265] 术语“患者”、“受试者”和“个体”可以互换使用并且是指人或者非人动物。这些术语包括哺乳动物如人、灵长类动物、家畜动物(例如,牛、猪)、伴侣动物(例如,犬科动物、猫科动物)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

[0266] 术语式(I)在本文中可与术语式I(即没有括号)互换使用。术语式(I')在本文中可与术语式I'(即没有括号)互换使用。术语式(I'')在本文中可与术语式I''(即没有括号)互换使用。

[0267] 如本文所用,叙述“序列同一性”“同一性%”、“同源性%”或者例如包含“与...50%同一的序列”是指序列在比较窗上基于逐个核苷酸或逐个氨基酸是同一的程度。因此,可以如下计算“序列同一性百分比”:在比较窗上方比较两个最优地对准的序列、确定相同核酸残基(例如A、T、C、G、I)或者相同氨基酸残基(例如Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys和Met)出现在两个序列中的位置的数目以得到匹配位置的数目、将所述匹配位置的数目除以比较窗中位置总数(即窗大小),并且将结果乘以100以得到序列同一性百分比。

[0268] 在序列之间的序列相似性或者序列同一性(所述术语在本文中可互换使用)的计算可如下进行。为了确定两个氨基酸序列或者两个核酸序列的同一性百分比,可对准序列以达到最优的比较目的(例如,可在第一和第二氨基酸或核酸序列的一或两个中引入间隙以便最优地对准,并且对于比较目的来说可忽视非同源序列)。在某些实施方案中,为了比较目的而对准的参考序列的长度为参考序列长度的至少30%、优选地至少40%、更优选地至少50%、60%且甚至更优选地至少70%、80%、90%、100%。然后比较在相应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置由与第二序列中相应位置相同的氨基酸残基或核苷酸占据时,则分子在所述位置相同。

[0269] 在两个序列之间的同一性百分比是由序列共享的相同位置的数目的函数,其中要考虑为了最优地对准两个序列而需要引入的间隙的数目和每一间隙的长度。

[0270] 在两个序列之间的序列比较和同一性百分比测定可使用数学算法来实现。在一些实施方案中,使用已经并入GCG软件包中的GAP程序中的Needleman和Wunsch, (1970, J.Mol.Biol.48:444-453) 算法、使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,以及间隙权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6来测定在两个氨基酸序列之间的同一性百分比。在又一个优选实施方案中,使用GCG软件包中的GAP程序、使用NWSgapdna.CMP矩阵以及间隙权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6来测定在两个核苷酸序列之间的同一性百分比。另一示例性参数组包括间隙罚分为12、间隙延伸罚分为4并且框移间隙罚分为5的Blossum 62计分矩阵。在两个氨基酸或核苷酸序列之间的同一性百分比还可使用已经并入ALIGN程序(2.0版)中的E.Meyers和W.Miller(1989,Cabios,4:11-17) 算法、使用PAM120权重残基表、间隙长度罚分12和间隙罚分4来测定。

[0271] 本文所述的肽序列可用作“查询序列”以在公共数据库进行搜索以例如鉴别其它家族成员或相关序列。这些搜索可使用Altschul等(1990,J.Mol.Biol,215:403-10)的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)来进行。BLAST核苷酸搜索可用NBLAST程序、评分=100、字长=12以获得与本发明的核酸分子同源的核苷酸序列来进行。BLAST蛋白质搜索可用XBLAST程序、评分=50、字长=3以获得与本发明的蛋白质分子同源的氨基酸序列来进行。为了达

到比较目的而实现间隙比对,可如Altschul等, (Nucleic Acids Res.25:3389-3402,1997) 中所述利用Gapped BLAST。当利用BLAST和Gapped BLAST程序时,可使用各别程序(例如XBLAST和NBLAST)的缺省参数。

[0272] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”旨在表示对被施用所讨论的盐的患者或受试者无害的盐。其可以适当地例如选自酸加成盐和碱性盐的盐。酸加成盐的实例包括氯化物盐、柠檬酸盐和乙酸盐。碱性盐的实例包括如下盐:其中阳离子选自碱金属阳离子,如钠或钾离子、碱土金属阳离子,如钙或镁离子,以及取代的铵离子,如N(R1)(R2)(R3)(R4)+型离子,其中R1、R2、R3和R4独立地将典型地表示氢、任选地取代的C1-6烷基或任选地取代的C2-6烯基。相关C1-6烷基的实例包括甲基、乙基、1-丙基和2-丙基。具有可能相关性的C2-6烯基的实例包括乙烯基、1-丙烯基和2-丙烯基。药学上可接受的盐的其它实例描述于“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第17版,Alfonso R.Gennaro(编),Mark Publishing Company,Easton,PA,USA,1985(和其更近期的版本)、“Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology”,第3版,James Swarbrick(编),Informa Healthcare USA(公司),NY,USA,2007,和J.Pharm.Sci.66:2(1977)中。而且,关于合适盐的回顾,参见Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth(Wiley-VCH,2002)。由形成无毒盐的碱形成其它合适的碱盐。代表性实例包括铝、精氨酸、本卞生(benzathine)、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。待用于本发明中的适于胃肠外施用的组合物可以包含药学活性成分的无菌水溶液和/或混悬液,其优选地通常使用氯化钠、甘油、葡萄糖、甘露醇、山梨醇等而与接受者的血液等张。适于形成药学上可接受的酸加成盐的有机酸包括(举例并且不限于)乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、草酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、棕榈酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、烷基磺酸(例如甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸等)、芳基磺酸(例如苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸等)、4-甲基二环(2.2.2)-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

[0273] 在本发明的上下文中,术语“溶剂合物”是指在溶质(例如根据本发明的肽类似物或其药学上可接受的盐)与溶剂之间形成的规定化学计量的复合物。在这一点上,溶剂例如可为水、乙醇或另一药学上可接受的典型地小分子有机物质,如但不限于乙酸或乳酸。当所讨论的溶剂为水时,通常将这种溶剂合物称为水合物。

[0274] 如用于本发明的上下文中的术语“激动剂”是指使得铁转运蛋白内在化的物质(配体)。

[0275] 如本文所用,“铁代谢疾病”包括如下疾病:其中异常的铁代谢直接导致疾病,或其中铁血液水平失调从而导致疾病,或其中铁失调为另一疾病的后果,或其中疾病可通过调节铁水平来治疗,等。更具体地,根据本公开的铁代谢疾病包括铁超负荷类疾病、缺铁病症、铁生物分布病症、其它铁代谢病症和其它可能与铁代谢相关的病症,等。铁代谢疾病包括血色沉着病、HFE突变血色沉着病、铁转运蛋白突变血色沉着病、转铁蛋白受体2突变血色沉着病、血幼素突变血色沉着病、铁调素突变血色沉着病、少年型血色病、新生儿血色沉着病、铁

调素缺乏症、输血性铁超负荷、地中海贫血、中间型地中海贫血、 α 地中海贫血、铁粒细胞性贫血、卟啉症、迟发性皮肤卟啉症、非洲铁超负荷、高铁血症、血清铜蓝蛋白缺乏症、无铁传递蛋白血症、先天性异常红血球生成贫血、慢性疾病贫血、炎症贫血、感染贫血、低色小红细胞性贫血、缺铁性贫血、铁难治性缺铁性贫血、慢性肾病贫血、红血球生成素抵抗、肥胖症的缺铁症、其它贫血、过度产生铁调素或诱导其过度产生的良性或恶性肿瘤、铁调素过量的病状、弗里德赖希共济失调(Friedreich ataxia)、格蕾丝综合征(gracile syndrome)、哈-施病(Hallervorden-Spatz disease)、威尔姆斯氏病(Wilson's disease)、肺含铁血黄素沉积、肝细胞癌、癌症、肝炎、肝硬化、异食癖、慢性肾衰竭、胰岛素抵抗、糖尿病、动脉粥样硬化、神经退化性病症、多发性硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)和阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)。

[0276] 在一些实施方案中,所述疾病和病症涉及铁超负荷类疾病,如铁血色沉着病、HFE突变血色沉着病、铁转运蛋白突变血色沉着病、转铁蛋白受体2突变血色沉着病、血幼素突变血色沉着病、铁调素突变血色沉着病、少年型血色沉着病、新生儿血色沉着病、铁调素缺乏症、输血性铁超负荷、地中海贫血、中间型地中海贫血、 α 地中海贫血。

[0277] 在一些实施方案中,将本发明的肽用于治疗并非典型地鉴别为铁相关的疾病和病症。例如,铁调素在鼠胰腺中高表达,表明糖尿病(I型或II型)、胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受和其它病症可以通过治疗下伏的铁代谢病症来改善。参见Ilyin,G.等,(2003)FEBS Lett.54222-26,其以引用的方式并入本文中。因此,本发明的肽可用于治疗这些疾病和病状。本领域技术人员容易地能够确定给定疾病是否可用根据本发明的肽、使用本领域已知的方法包括以引用的方式并入本文中的WO 2004092405的分析以及本领域已知的监测铁调素、血幼素或铁水平和表达的分析,如以引用的方式并入本文中的美国专利7,534,764中所述的那些进行治疗。

[0278] 在本发明的某些实施方案中,铁代谢疾病为铁超负荷类疾病,其包括遗传性血色沉着病、铁负荷型贫血、酒精性肝病和慢性肝炎C。

[0279] 如本文所用,术语“蛋白质”、“多肽”和“肽”可互换使用以指两个或更多个连接在一起的氨基酸。除非另外指出,例如对于本文所述的不常见或非天然氨基酸的缩写而另外指出,否则如本领域所用的三个字母和一个字母的缩写在本文中用以表示氨基酸残基。除了当前缀有“D-”时,氨基酸为L-氨基酸。氨基酸缩写的群或串用于表示肽。除了当特别指出时,在左边用N端表示肽并且从N端到C端书写序列。

[0280] 在本发明的上下文中,术语“肽类似物”是指第一肽部分直接或通过连接(即桥连或间隔)化学部分借助于共价化学键接而与第二肽部分连接的分子。在某些实施方案中,肽类似物为包含X肽序列和Y肽序列的本文所述的肽。在某些实施方案中,肽类似物为包含X'肽序列和Y'肽序列的本文所述的肽。在某些实施方案中,肽类似物为包含X''肽序列和Y''肽序列的本文所述的肽。在某些实施方案中,肽类似物为包含与另一化学部分缀合的X肽序列和/或Y肽序列的本文所述的肽。在某些实施方案中,肽类似物为包含与另一化学部分缀合的X'肽序列和/或Y'肽序列的本文所述的肽。在某些实施方案中,肽类似物为包含与另一化学部分缀合的X''肽序列和/或Y''肽序列的本文所述的肽。本文所述的本发明的肽为肽类似物。肽类似物还包括任何本文所述的肽二聚体。

[0281] 本发明的肽和肽二聚体在本文中也可以称为化合物或肽类似物。

[0282] 如本文所用,术语“保守性取代”表示一个或多个氨基酸被另一生物学上类似的残基置换。实例包括用类似特征例如小的氨基酸、酸性氨基酸、极性氨基酸、碱性氨基酸、疏水性氨基酸和芳族氨基酸取代氨基酸残基。参见例如下表。在本发明的一些实施方案中,用正白氨酸(Nle)取代一个或多个Met残基,所述正白氨酸为Met的生物电子等排体,但是如与Met相反地不容易被氧化。用通常不见于内源性哺乳动物肽和蛋白质中的残基进行保守性取代的另一实例为用例如鸟氨酸、刀豆氨酸、氨乙基半胱氨酸或另一碱性氨基酸保守性取代Arg或Lys。在一些实施方案中,本发明的肽类似物的一个或多个半胱氨酸可以用另一残基如丝氨酸取代。关于肽和蛋白质中的表型静默取代的其它信息,参见例如Bowie等, Science 247,1306-1310,1990。在以下方案中,根据物理化学性质对氨基酸的保守性取代进行分组。I:中性、亲水性,II:酸和酰胺,III:碱性,IV:疏水性,V:芳族的庞大的氨基酸。

[0283]

I	II	III	IV	V
A	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
P	Q		V	
G			C	

[0284] 在以下方案中,根据物理化学性质对氨基酸的保守性取代进行分组。VI:中性或疏水性,VII:酸性,VIII:碱性,IX:极性,X:芳族。

[0285]

VI	VII	VIII	IX	X
A	E	H	M	F
L	D	R	S	Y
I		K	T	W
P			C	
G			N	
V			Q	

[0286] 在某些实施方案中,本发明提供适用于研究和治疗铁代谢疾病的肽。

[0287] 贯穿本说明书,除非天然存在的氨基酸由其全名(例如丙氨酸、精氨酸等)提及,否则其由它们的常规的三个字母或单个字母的缩写(例如,丙氨酸为Ala或A,精氨酸为Arg或R,等)表示。在不太常见或非天然存在的氨基酸的情况下,除非其由它们的全名(例如肌氨酸、鸟氨酸等)提及,否则将经常采用的三个或四个字符代码用于其残基,包括Sar或Sarc(肌氨酸,即N-肌氨酸)、Aib(α -氨基异丁酸)、Dab(2,4-二氨基丁酸)、Dapa(2,3-二氨基丙酸)、 γ -Glu(γ -谷氨酸)、Gaba(γ -氨基丁酸)、 β -Pro(吡咯烷-3-甲酸)和8Ado(8-氨基-3,6-二氧杂辛酸)、Abu(4-氨基丁酸)、bhPro(β -高脯氨酸)、bhPhe(β -高苯基丙氨酸)和Dpa(β , β -二苯基丙氨酸)和Ida(亚氨基丁二酸)。

[0288] 如对熟练技术人员清楚的是,从左到右展示本文所公开的肽序列,序列的左端是肽的N端并且序列的右端是肽的C端。在本文所公开的序列中有:在序列的氨基端(N端)并有“Hy-”部分并且在序列的羧基端(C端)并有“-OH”部分或“-NH₂”部分的序列。在这些情况下,并且除非另有规定,否则在所讨论的序列的N端的“Hy-”部分表示氢原子[例如分别地,式I、I'或I''中的R¹、R^{1'}或R^{1''}=氢(Hy-),对应于在N端存在自由伯氨基或仲氨基],而在序列的C

端的“-OH”或“-NH₂”部分表示羟基[例如分别地,式I、I'或I”中的R²、R^{2'}或R^{2''}=OH,对应于在C端存在羧基(COOH)]或氨基[例如分别地,式I、I'或I”中的R²、R^{2'}或R^{2''}=NH₂,对应于在C端存在酰胺基(CONH₂)]。在本发明的每一序列中,C端“-OH”部分可以取代C端“-NH₂”部分,并且反之亦然。此外,R¹、R^{1'}或R^{1''}在所有序列中可都用异戊酸或等效物取代。在一些实施方案中,当本发明的肽与酸性化合物例如异戊酸、异丁酸、戊酸等缀合时,以酸形式提及这种缀合的存在。因此,举例来说但绝不作限制,提及异戊酰基(例如异戊酰基-DTHFPCIKFCK[SEQ ID NO:215])不表示异戊酸与肽DTHFPCIKFCK(SEQ ID NO:215)缀合,在一些实施方案中,本申请将这种缀合称为异戊酸-DTHFPCIKFCK(SEQ ID NO:215)。除非另有规定,否则提及所讨论的氨基酸的L-异构体形式。适当时,以常规方式由在常规三字母代码之前的前缀“D”(例如DAsp或D-Asp;DPhe或D-Phe)表示氨基酸的D-异构体形式。

[0289] 在一些实施方案中,本发明提供可分离和/或纯化的肽,其包含以下结构式、基本上由以下结构式组成或由以下结构式组成:

[0290] R¹-X-Y-R² (I) (SEQ ID NO:12)

[0291] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中

[0292] R¹是氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基C1-C6烷基、C1-C20烷酰基(例如甲基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸和十六酸)、γ-Glu-十六酸)或pGlu,其附接于N端,并且包括聚乙二醇化形式(例如PEG3至PEG11),单独或作为任何前述各物的间隔基;

[0293] R²为-NH₂或-OH;

[0294] X是具有式(Ia)的肽序列:

[0295] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia) (SEQ ID NO:1)

[0296] 其中

[0297] X1为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在;

[0298] X2为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在;

[0299] X3为His、Lys、Ala或D-His;

[0300] X4为Phe、Ala、Dpa、bhPhe或D-Phe;

[0301] X5为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在;

[0302] X6为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala;

[0303] X7为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys;

[0304] X8为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa;

[0305] X9为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe;并且

[0306] X10为Lys、Phe或者不存在;

[0307] Y不存在或者Y是具有式(IIa)的肽:

[0308] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa) (SEQ ID NO:5)

[0309] 其中

[0310] Y1为Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或者不存在;

[0311] Y2为Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在;

[0312] Y3为Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在;

- [0313] Y4为Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在；
- [0314] Y5为Lys、Met、Arg、Ala或者不存在；
- [0315] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在；
- [0316] Y7为Trp、Lys、Gly、Ala、Ile、Val或者不存在；
- [0317] Y8为Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或者不存在；
- [0318] Y9为Cys、Tyr或者不存在；
- [0319] Y10为Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在；
- [0320] Y11为Arg、Met、Cys、Lys或者不存在；
- [0321] Y12为Arg、Lys、Ala或者不存在；
- [0322] Y13为Arg、Cys、Lys、Val或者不存在；
- [0323] Y14为Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在；并且
- [0324] Y15为Thr、Arg或者不存在；
- [0325] 其中如果式(I)的肽中不存在Y,那么X7为Ile；并且
- [0326] 其中所述式(I)化合物任选地在R¹、X或Y上聚乙二醇化。
- [0327] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或肽包含两个或更多个半胱氨酸残基,其中至少两个所述半胱氨酸残基通过二硫键来连接。
- [0328] 在一些实施方案中,X为本文所述的根据式(Ia)的肽序列,
- [0329] 其中
- [0330] X1为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在；
- [0331] X2为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在；
- [0332] X3为His、Lys、Ala或D-His；
- [0333] X4为Phe、Ala、Dpa或bhPhe；
- [0334] X5为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在；
- [0335] X6为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala；
- [0336] X7为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys；
- [0337] X8为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa；
- [0338] X9为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe；并且
- [0339] X10为Lys、Phe或不存在。
- [0340] 在一些实施方案中,X为本文所述的根据式(Ia)的肽序列,其中
- [0341] X1为Asp、Ala、Ile、pGlu、bhAsp、Leu、D-Asp或者不存在；
- [0342] X2为Thr、Ala或D-Thr；
- [0343] X3为His、Lys或D-His；
- [0344] X4为Phe、Ala或Dpa；
- [0345] X5为Pro、Gly、Arg、Lys、Ala、D-Pro或bhPro；
- [0346] X6为Ile、Cys、Arg、Lys、D-Ile或D-Cys；
- [0347] X7为Cys、Ile、Leu、Val、Phe、D-Ile或D-Cys；
- [0348] X8为Ile、Arg、Phe、Gln、Lys、Glu、Val、Leu或D-Ile；
- [0349] X9为Phe或bhPhe；并且

- [0350] X10为Lys、Phe或不存在。
- [0351] 在一些实施方案中,X为具有式 (Ib) 的肽序列,
- [0352] X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib) (SEQ ID NO:2)
- [0353] 其中
- [0354] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在;
- [0355] X4为Phe或Dpa;
- [0356] X5为Pro或bhPro;
- [0357] X6为Ile、Cys或Arg;
- [0358] X7为Cys、Ile、Leu或Val;
- [0359] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg;并且
- [0360] X10为Lys、Phe或者不存在;
- [0361] 在一些实施方案中,X为如本文所述的根据式 (Ib) 的肽序列,其中
- [0362] X1为Asp、Glu、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在;
- [0363] X4为Phe或Dpa;
- [0364] X5为Pro或bhPro;
- [0365] X6为Ile、Cys或Arg;
- [0366] X7为Cys、Ile、Leu或Val;
- [0367] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg;并且
- [0368] X10为Lys或不存在。
- [0369] 在一些实施方案中,X为具有式 (Ic) 的肽序列,
- [0370] X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic) (SEQ ID NO:3)
- [0371] 其中
- [0372] X1为Asp、Glu、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在;
- [0373] X4为Phe或Dpa;
- [0374] X5为Pro或bhPro;
- [0375] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg;并且
- [0376] X10为Lys或不存在。
- [0377] 在一些实施方案中,X为具有式 (Id) 的肽序列,
- [0378] X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id) (SEQ ID NO:4)
- [0379] 其中
- [0380] X1为Asp、Glu或Ida;
- [0381] X4为Phe;
- [0382] X5为Pro或bhPro;
- [0383] X8为Ile、Lys或Phe;并且
- [0384] X10不存在。
- [0385] 在一些实施方案中,Y为具有式 IIb 的肽序列,
- [0386] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIb) (SEQ ID NO:6)
- [0387] 其中
- [0388] Y1为Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro;

- [0389] Y2为Pro、Ala或Gly；
- [0390] Y3为Arg、Ala、Lys或Trp；
- [0391] Y4为Ser、Gly或Ala；
- [0392] Y5为Lys、Met、Arg或Ala；
- [0393] Y6为Gly、Arg或Ala；
- [0394] Y7为Trp、Ala或不存在；
- [0395] Y8为Val、Thr、Lys、Ala、Glu或不存在；并且
- [0396] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0397] 在一些实施方案中，Y为如本文所述的根据式 (IIb) 的肽序列，
- [0398] 其中
- [0399] Y1为Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro；
- [0400] Y2为Pro、Ala或Gly；
- [0401] Y3为Arg、Ala、Lys或Trp；
- [0402] Y4为Ser、Gly或Ala；
- [0403] Y5为Lys、Met、Arg或Ala；
- [0404] Y6为Gly、Arg或Ala；
- [0405] Y7为Trp或Ala；
- [0406] Y8为Val、Thr、Ala或Glu；并且
- [0407] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0408] 在一些实施方案中，Y为具有式 (IIc) 的肽序列，
- [0409] Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10 (IIc) (SEQ ID NO:7)
- [0410] 其中
- [0411] Y1为Gly、Pro或D-Pro；
- [0412] Y2为Pro或Gly；
- [0413] Y3为Arg或Lys；
- [0414] Y8为Val或Thr；并且
- [0415] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0416] 在一些实施方案中，Y为具有式 (IId) 的肽序列，
- [0417] Y1-Cys-Y3-Y4-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IId) (SEQ ID NO:8)
- [0418] 其中
- [0419] Y1为Val、Ala或者不存在；
- [0420] Y3为Gly、Pro或者不存在；
- [0421] Y4为His、Trp或Tyr；
- [0422] Y6为Ser、Gly或Pro；
- [0423] Y7为Ile、Gly或Lys；
- [0424] Y8为Gly、Met或者不存在；
- [0425] Y10为Tyr或Cys；
- [0426] Y11为Arg、Lys、Met或Ala；

- [0427] Y12为Arg或Ala;
- [0428] Y13为Cys或Val或者不存在;
- [0429] Y14为Cys、Lys、Pro、Arg、Thr或者不存在;并且
- [0430] Y15为Arg、Thr或者不存在。
- [0431] 在一些实施方案中,Y为具有式 (IIe) 的肽序列,
- [0432] Val-Cys-Y3-His-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Tyr-Arg-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIe) (SEQ ID NO:9)
- [0433] 其中
- [0434] Y3为Gly或者不存在;
- [0435] Y6为Ser或Pro;
- [0436] Y7为Ile或Lys;
- [0437] Y8为Gly或者不存在;
- [0438] Y12为Arg或Ala;
- [0439] Y13为Cys、Val或者不存在;
- [0440] Y14为Cys、Arg、Thr或者不存在;并且
- [0441] Y15为Arg或不存在。
- [0442] 在一些实施方案中,Y为具有式 (IIIf) 的肽序列,
- [0443] Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIIf) (SEQ ID NO:10)
- [0444] 其中
- [0445] Y1为Gly、Glu、Val或Lys;
- [0446] Y3为Arg或Lys;
- [0447] Y5为Arg或Lys;
- [0448] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile或Arg;
- [0449] Y7为Trp或者不存在;
- [0450] Y8为Val、Thr、Asp、Glu或者不存在;并且
- [0451] Y10为Lys或不存在。
- [0452] 在一些实施方案中,Y为具有式 (IIIg) 的肽序列,
- [0453] Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIIg) (SEQ ID NO:11)
- [0454] 其中
- [0455] Y1为Glu或Lys;
- [0456] Y3为Arg或Lys;
- [0457] Y5为Arg或Lys;
- [0458] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile或Arg;
- [0459] Y7为Trp或者不存在;
- [0460] Y8为Val或者不存在;并且
- [0461] Y10为Lys或不存在。
- [0462] 在一些实施方案中,式 (I) 的肽在Y中包含至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个或至少十五个Y残基。

- [0463] 在一些实施方案中,Y1至Y3存在并且Y4至Y15不存在。
- [0464] 在一些实施方案中,Y1至Y11存在并且Y12至Y15不存在。
- [0465] 在一些实施方案中,Y1至Y10存在并且Y11至Y15不存在。
- [0466] 在一些实施方案中,Y8和Y15不存在。
- [0467] 在一些实施方案中,Y3和Y15不存在。
- [0468] 在一些实施方案中,Y3、Y14和Y15不存在。
- [0469] 在一些实施方案中,Y5不存在。
- [0470] 在一些实施方案中,Y1、Y5、Y7、Y12、Y13、Y14和Y15不存在。
- [0471] 在一些实施方案中,Y1、Y5和Y7不存在。在一些实施方案中,Y8不存在。在一些实施方案中,Y3不存在。在一些实施方案中,Y1、Y5、Y7和Y11-Y15不存在。在一些实施方案中,Y8和Y11-Y15不存在。在一些实施方案中,Y3和Y11-Y15不存在。
- [0472] 在一些实施方案中,本发明提供式(I)化合物,其中所述化合物包含下表1中呈现的X/Y肽序列式组合中的任一个。
- [0473] 表1:式(I)化合物的X和Y肽的说明性组合

式 I 组合		
组合编号	X 肽序列式	Y 肽序列式
1	Ia	IIa
2	Ia	IIb
3	Ia	IIc
4	Ia	IId
5	Ia	IIe
6	Ia	IIf
7	Ia	IIg
8	Ib	IIa
9	Ib	IIb
10	Ib	IIc
11	Ib	IId
12	Ib	IIe
13	Ib	IIf
14	Ib	IIg
15	Ic	IIa
16	Ic	IIb
17	Ic	IIc
18	Ic	IId
19	Ic	IIe
20	Ic	IIf
21	Ic	IIg
22	Id	IIa
23	Id	IIb
24	Id	IIc
25	Id	IId
26	Id	IIe
27	Id	IIf
28	Id	IIg

- [0476] 在一些实施方案中,本发明提供可分离和/或纯化的肽,其包含以下结构式、基本上由以下结构式组成或由以下结构式组成:

- [0477] $R^{1'}-X'-Y'-R^{2'}$ (I') (SEQ ID NO:21)
- [0478] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中
- [0479] $R^{1'}$ 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{20} 烷酰基(例如甲基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸和十六酸)、 γ -Glu-十六酸)或pGlu,其附接于N端,并且包括聚乙二醇化形式(例如PEG3至PEG11),单独或作为任何前述各物的间隔基;
- [0480] $R^{2'}$ 为 $-NH_2$ 或 $-OH$;
- [0481] X' 为具有式(Ia')的肽序列,
- [0482] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}$ (Ia') (SEQ ID NO:13)
- [0483] 其中
- [0484] X_1 为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在;
- [0485] X_2 为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在;
- [0486] X_3 为His、Lys、Ala或D-His;
- [0487] X_4 为Phe、Ala、Dpa、bhPhe或D-Phe;
- [0488] X_5 为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在;
- [0489] X_6 为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala;
- [0490] X_7 为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys;
- [0491] X_8 为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa;
- [0492] X_9 为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe;并且
- [0493] X_{10} 为Lys、Phe或者不存在;
- [0494] 并且限制条件为如果 Y' 不存在,那么 X_7 为Ile;并且
- [0495] Y' 是具有式(IIa')的肽序列:
- [0496] $Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}$ (IIa') (SEQ ID NO:16)
- [0497] 其中
- [0498] Y_1 为Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或者不存在;
- [0499] Y_2 为Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在;
- [0500] Y_3 为Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在;
- [0501] Y_4 为Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在;
- [0502] Y_5 为Lys、Met、Arg、Ala或者不存在;
- [0503] Y_6 为Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在;
- [0504] Y_7 为Trp、Lys、Gly、Ala、Ile、Val或者不存在;
- [0505] Y_8 为Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或者不存在;
- [0506] Y_9 为Cys、Tyr或者不存在;
- [0507] Y_{10} 为Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在;
- [0508] Y_{11} 为Arg、Met、Cys、Lys或者不存在;
- [0509] Y_{12} 为Arg、Lys、Ala或者不存在;
- [0510] Y_{13} 为Arg、Cys、Lys、Val或者不存在;

- [0511] Y14为Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在；并且
- [0512] Y15为Thr、Arg或者不存在；
- [0513] 其中所述式(i')化合物任选地在R^{1'}、X'或Y'上聚乙二醇化；并且
- [0514] 其中当所述式(I')化合物包含两个或更多个半胱氨酸残基时，至少两个所述半胱氨酸残基通过二硫键连接。
- [0515] 在一些实施方案中，R^{1'}为氢、异戊酸、异丁酸或乙酰基。
- [0516] 在式(I')的肽化合物的一些实施方案中，X'为根据式(Ia')的肽序列，其中
- [0517] X1为Asp、Ala、Ida、pGlu、bhAsp、Leu、D-Asp或者不存在；
- [0518] X2为Thr、Ala或D-Thr；
- [0519] X3为His、Lys、D-His或Lys；
- [0520] X4为Phe、Ala、Dpa或D-Phe；
- [0521] X5为Pro、Gly、Arg、Lys、Ala、D-Pro或bhPro；
- [0522] X6为Ile、Cys、Arg、Lys、D-Ile或D-Cys；
- [0523] X7为Cys、Ile、Leu、Val、Phe、D-Ile或D-Cys；
- [0524] X8为Ile、Arg、Phe、Gln、Lys、Glu、Val、Leu或D-Ile；
- [0525] X9为Phe或bhPhe；并且
- [0526] X10为Lys、Phe或不存在。
- [0527] 在式I'的肽化合物的一些实施方案中，X'为具有式(Ib')的肽序列，
- [0528] X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10(Ib')(SEQ ID NO:14)
- [0529] 其中
- [0530] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在；
- [0531] X4为Phe或Dpa；
- [0532] X5为Pro或bhPro；
- [0533] X6为Ile、Cys或Arg；
- [0534] X7为Cys、Ile、Leu或Val；
- [0535] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0536] X10为Lys或不存在。
- [0537] 在式I'的肽化合物的一些实施方案中，X'为具有式(Ic')的肽序列，
- [0538] X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10(Ic')(SEQ ID NO:15)
- [0539] 其中
- [0540] X1为Asp、Ida、pGlu、bhAsp或者不存在；
- [0541] X4为Phe或Dpa；
- [0542] X5为Pro或bhPro；
- [0543] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0544] X10为Lys或者不存在；
- [0545] 在式I'的肽化合物的一些实施方案中，X'为具有式(Id')的肽序列，
- [0546] X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10(Id')(SEQ ID NO:4)
- [0547] 其中
- [0548] X1为Asp、Glu或Ida；

- [0549] X4为Phe;
- [0550] X5为Pro或bhPro;
- [0551] X8为Ile、Lys或Phe;并且
- [0552] X10不存在;
- [0553] 在式I'的肽化合物的一些实施方案中,Y'为具有式(IIb')的肽序列,
- [0554] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10(IIb')(SEQ ID NO:17)
- [0555] 其中
- [0556] Y1为Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro;
- [0557] Y2为Pro、Ala或Gly;
- [0558] Y3为Arg、Ala、Lys或Trp;
- [0559] Y4为Ser、Gly或Ala;
- [0560] Y5为Lys、Met、Arg或Ala;
- [0561] Y6为Gly、Arg或Ala;
- [0562] Y7为Trp或Ala;
- [0563] Y8为Val、Thr、Ala或Glu;并且
- [0564] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0565] 在式I'的肽化合物的一些实施方案中,Y'为具有式(IIc')的肽序列,
- [0566] Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10(IIc')(SEQ ID NO:18)
- [0567] 其中
- [0568] Y1为Gly、Pro或D-Pro;
- [0569] Y2为Pro或Gly;
- [0570] Y3为Arg或Lys;
- [0571] Y8为Val或Thr;并且
- [0572] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0573] 在式I'的肽化合物的一些实施方案中,Y'为具有式(IId')的肽序列,
- [0574] Y1-Cys-Y3-Y4-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15(IId')(SEQ ID NO:19)
- [0575] 其中
- [0576] Y1为Val或Ala或者不存在;
- [0577] Y3为Gly、Pro或者不存在;
- [0578] Y4为His、Trp或Tyr;
- [0579] Y6为Ser、Gly或Pro;
- [0580] Y7为Ile、Gly或Lys;
- [0581] Y8为Gly、Met或者不存在;
- [0582] Y10为Tyr或Cys;
- [0583] Y11为Arg、Lys、Met或Ala;
- [0584] Y12为Arg或Ala;
- [0585] Y13为Cys或Val或者不存在;
- [0586] Y14为Cys、Lys、Pro、Arg、Thr或者不存在;并且

- [0587] Y15为Arg、Thr或不存在。
- [0588] 在式I' 的肽化合物的一些实施方案中,Y' 为具有式(IIe') 的肽序列,
- [0589] Val-Cys-Y3-His-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Tyr-Arg-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIe') (SEQ ID NO:20)
- [0590] 其中
- [0591] Y3为Gly或者不存在;
- [0592] Y6为Ser或Pro;
- [0593] Y7为Ile或Lys;
- [0594] Y8为Gly或者不存在;
- [0595] Y12为Arg或Ala;
- [0596] Y13为Cys、Val或者不存在;
- [0597] Y14为Cys、Arg、Thr或者不存在;并且
- [0598] Y15为Arg或不存在。
- [0599] 在式I' 的肽化合物的一些实施方案中,Y' 为具有式(IIf') 的肽序列,
- [0600] Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIf') (SEQ ID NO:10)
- [0601] 其中
- [0602] Y1为Gly、Glu、Val或Lys;
- [0603] Y3为Arg或Lys;
- [0604] Y5为Arg或Lys;
- [0605] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile或Arg;
- [0606] Y7为Trp或者不存在;
- [0607] Y8为Val、Thr、Asp、Glu或者不存在;并且
- [0608] Y10为Lys或不存在。
- [0609] 在式I' 的肽化合物的一些实施方案中,Y' 为具有式(IIg') 的肽序列,
- [0610] Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIg') (SEQ ID NO:11)
- [0611] 其中
- [0612] Y1为Glu或Lys;
- [0613] Y3为Arg或Lys;
- [0614] Y5为Arg或Lys;
- [0615] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile或Arg;
- [0616] Y7为Trp或者不存在;
- [0617] Y8为Val或者不存在;并且
- [0618] Y10为Lys或不存在。
- [0619] 在一些实施方案中,式I' 的肽在Y' 中包含至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个或至少十五个Y残基。
- [0620] 在一些实施方案中,Y1至Y3存在并且Y4至Y15不存在。
- [0621] 在一些实施方案中,Y1至Y11存在并且Y12至Y15不存在。
- [0622] 在一些实施方案中,Y1至Y10存在并且Y11至Y15不存在。

- [0623] 在一些实施方案中,Y8和Y15不存在。
- [0624] 在一些实施方案中,Y3和Y15不存在。
- [0625] 在一些实施方案中,Y3、Y14和Y15不存在。
- [0626] 在一些实施方案中,Y5不存在。
- [0627] 在一些实施方案中,Y1、Y5、Y7、Y12、Y13、Y14和Y15不存在。
- [0628] 在一些实施方案中,本发明提供式(I')化合物,其中所述化合物包含下表2中呈现的X'/Y'肽序列式组合中的任一个。
- [0629] 表2:式(I')化合物的X'和Y'肽的说明性组合

式 I' 组合		
组合编号	X'肽序列式	Y'肽序列式
1	Ia'	IIa'
2	Ia'	IIb'
3	Ia'	IIc'
4	Ia'	IId'
5	Ia'	IIe'
6	Ia'	IIf'
7	Ia'	IIg'
8	Ib'	IIa'
9	Ib'	IIb'
10	Ib'	IIc'
11	Ib'	IId'
12	Ib'	IIe'
13	Ib'	IIf'
14	Ib'	IIg'
15	Ic'	IIa'
16	Ic'	IIb'
17	Ic'	IIc'
18	Ic'	IId'
19	Ic'	IIe'
20	Ic'	IIf'
21	Ic'	IIg'
22	Id'	IIa'
23	Id'	IIb'
24	Id'	IIc'
25	Id'	IId'
26	Id'	IIe'
27	Id'	IIf'
28	Id'	IIg'

- [0630] 在一些实施方案中,本发明提供可分离和/或纯化的肽,其包含以下结构式、基本上由以下结构式组成或由以下结构式组成:
- [0633] $R^{1''}-X''-Y''-R^{2''}$ (I'') (SEQ ID NO:27)
- [0634] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中
- [0635] $R^{1''}$ 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{20} 烷酰基(例如甲基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸和十六酸)、 γ -Glu-十六酸)或pGlu,其附接于N端,并且包括聚乙二醇化形式(例如PEG3至PEG11),单独或作为任何前述各物的间隔基;

- [0636] R^{2''} 为-NH₂或-OH;
- [0637] X'' 为具有式 (Ia'') 的肽序列,
- [0638] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia'') (SEQ ID NO:22)
- [0639] 其中
- [0640] X1为Asp、Glu、Ala、Gly、Thr、Ile、pGlu、bhAsp、D-Asp、Tyr、Leu或者不存在;
- [0641] X2为Thr、Ala、Aib、D-Thr、Arg或者不存在;
- [0642] X3为His、Lys、Ala、D-His或Lys;
- [0643] X4为Phe、Ala、Dpa、bhPhe或D-Phe;
- [0644] X5为Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、bhPro、Sarc、Abu或者不存在;
- [0645] X6为Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala;
- [0646] X7为Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、Dapa、D-Ile或D-Cys;
- [0647] X8为Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或Dapa;
- [0648] X9为Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、bhPhe或D-Phe;并且
- [0649] X10为Lys、Phe或者不存在;
- [0650] 并且限制条件为如果Y''不存在,那么X7为Ile;
- [0651] 其中所述式I''化合物任选地在R^{1''}、X''或Y''上聚乙二醇化;并且
- [0652] 其中当所述式I''化合物包含两个或更多个半胱氨酸残基时,至少两个所述半胱氨酸残基通过二硫键连接。
- [0653] 在一些实施方案中,Y''不存在。
- [0654] 在一些实施方案中,R^{1''}为氢、异戊酸、异丁酸或乙酰基。
- [0655] 在式(I'')化合物的一些实施方案中,X''为根据式(Ia'')的肽序列,其中
- [0656] X1为Asp、Ala、Ile、pGlu、bhAsp、Leu、D-Asp或者不存在;
- [0657] X2为Thr、Ala或D-Thr;
- [0658] X3为His、Lys或D-His;
- [0659] X4为Phe、Ala或Dpa;
- [0660] X5为Pro、Gly、Arg、Lys、Ala、D-Pro或bhPro;
- [0661] X6为Ile、Cys、Arg、Lys、D-Ile或D-Cys;
- [0662] X7为Cys、Ile、Leu、Val、Phe、D-Ile或D-Cys;
- [0663] X8为Ile、Arg、Phe、Gln、Lys、Glu、Val、Leu或D-Ile;
- [0664] X9为Phe或bhPhe;并且
- [0665] X10为Lys或不存在。
- [0666] 在式(I'')化合物的一些实施方案中,X''为具有式(Ib'')的肽序列,
- [0667] X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib'') (SEQ ID NO:23)
- [0668] 其中
- [0669] X1为Asp、Ile、pGlu、bhAsp或者不存在;
- [0670] X4为Phe或Dpa;
- [0671] X5为Pro或bhPro;
- [0672] X6为Ile、Cys或Arg;

- [0673] X7为Cys、Ile、Leu或Val；
- [0674] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0675] X10为Lys、Phe或不存在。
- [0676] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，X''为根据式(Ic'')的肽序列，
- [0677] X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10(Ic'') (SEQ ID NO:24)
- [0678] 其中
- [0679] X1为Asp、Ile、pGlu、bhAsp或者不存在；
- [0680] X4为Phe或Dpa；
- [0681] X5为Pro或bhPro；
- [0682] X8为Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg；并且
- [0683] X10为Lys或不存在。
- [0684] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，X''为具有式(Id'')的肽序列，
- [0685] X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10(Id'') (SEQ ID NO:4)
- [0686] 其中
- [0687] X1为Asp、Glu或Ile；
- [0688] X4为Phe；
- [0689] X5为Pro或bhPro；
- [0690] X8为Ile、Lys或Phe；并且
- [0691] X10不存在。
- [0692] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，Y''为具有式(IIa'')的肽序列：
- [0693] Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10(IIa'') (SEQ ID NO:25)
- [0694] 其中
- [0695] Y1为Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro；
- [0696] Y2为Pro、Ala或Gly；
- [0697] Y3为Arg、Ala、Lys或Trp；
- [0698] Y4为Ser、Gly或Ala；
- [0699] Y5为Lys、Met、Arg或Ala；
- [0700] Y6为Gly、Arg或Ala；
- [0701] Y7为Trp、Ala或者不存在；
- [0702] Y8为Val、Thr、Lys、Ala、Glu或者不存在；并且
- [0703] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0704] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，Y''为根据式(IIa'')的肽序列(SEQ ID NO:25)：
- [0705] 其中
- [0706] Y1为Gly、Glu、Val或Lys
- [0707] Y2为Pro
- [0708] Y3为Arg或Lys；
- [0709] Y4为Ser
- [0710] Y5为Arg或Lys；

- [0711] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile或Arg
- [0712] Y7为Trp或者不存在
- [0713] Y8为Val、Thr、Asp、Glu或者不存在；
- [0714] Y10为Lys或者不存在
- [0715] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，Y''为根据式(IIa'')的肽序列(SEQ ID NO: 25)：
- [0716] 其中
- [0717] Y1为Glu或Lys
- [0718] Y2为Pro
- [0719] Y3为Arg或Lys；
- [0720] Y4为Ser
- [0721] Y5为Arg或Lys；
- [0722] Y6为Gly、Ser、Lys、Ile或Arg；
- [0723] Y7为Trp或者不存在；
- [0724] Y8为Val或者不存在；
- [0725] Y10为Lys或者不存在
- [0726] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，Y''为根据式(IIa'')的肽序列(SEQ ID NO: 25)：
- [0727] 其中
- [0728] Y1为Gly、Pro或D-Pro；
- [0729] Y2为Pro或Gly；
- [0730] Y3为Arg或Lys；
- [0731] Y4为Ser；
- [0732] Y5为Lys；
- [0733] Y6为Gly；
- [0734] Y7为Trp；
- [0735] Y8为Val或Thr；并且
- [0736] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0737] 在式(I'')化合物的一些实施方案中，Y''为具有式(IIb'')的肽序列：
- [0738] Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10(IIb'') (SEQ ID NO:26)
- [0739] 其中
- [0740] Y1为Gly、Pro或D-Pro；
- [0741] Y2为Pro或Gly；
- [0742] Y3为Arg或Lys；
- [0743] Y8为Val或Thr；并且
- [0744] Y10为Met、Lys或不存在。
- [0745] 在一些实施方案中，本发明提供式(I'')化合物，其中所述化合物包含下表3中呈现的X''/Y''肽序列式组合中的任一个。
- [0746] 表3:式(I'')化合物的X''和Y''肽的说明性组合

式 I'' 组合		
组合编号	X'' 肽序列式	Y'' 肽序列式
1	Ia''	IIa''
2	Ia''	IIb''
3	Ib''	IIa''
4	Ib''	IIb''
5	Ic''	IIa''
6	Ic''	IIb''
7	Id''	IIa''
8	Id''	IIb''

[0747] 在一些实施方案中,式(I'')的肽在Y''中包含至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个Y残基。在一些实施方案中,Y1至Y3存在并且Y4至Y10不存在。在一些实施方案中,Y5不存在。在一些实施方案中,Y1、Y5和Y7不存在。在一些实施方案中,Y8不存在。在一些实施方案中,Y3不存在。

[0749] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Leu。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0750] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Val。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0751] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0752] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Cys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0753] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施

方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0754] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0755] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X8为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0756] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0757] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys并且X7为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0758] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys并且X8为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0759] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Ile,并且X8为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0760] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Ile并且X7为Cys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0761] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Cys并且X8为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0762] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Ile,X7为Cys,并且X8为Ile。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0763] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0764] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Ile,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0765] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys并且C7为Leu。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0766] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys并且C7为Val。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。

在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0767] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Ile并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0768] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Leu并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0769] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X7为Val并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0770] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Leu并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0771] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0772] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0773] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0774] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X1为ASP或IDA,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0775] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X1为Asp或IDA,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0776] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X2为Thr,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0777] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X3为His,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0778] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X4为Phe,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0779] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b)

IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0780] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0781] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X2为Thr,X6为Cys,X7为Ile并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0782] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X3为His,X6为Cys,X7为Ile,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0783] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X4为Phe,X6为Cys,X7为Ile,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0784] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,并且X8为Lys。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0785] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0786] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0787] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X4为Phe,X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0788] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X3为His,X4为Phe,X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0789] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X2为Thr,X3为His,X4为Phe,X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0790] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X1为Asp或IDA,X2为Thr,X3为His,X4为Phe,X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0791] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其各自分别包含根据本公开的X、X'或X''肽序列,其中X1为Asp或IDA,X2为Thr,X3为His,X4为Phe,X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile、Leu或Val,X8为Lys,并且X9为Phe。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic'或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf'或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、

Ib”、Ic”或Id”，以及任选地(ii)IIa”或IIb’。

[0792] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其各自分别包含根据本公开的X、X’或X”肽序列，其中X1为Asp，X2为Thr，X3为His，X4为Phe，X5为Pro，X6为Cys，X7为Ile，X8为Lys，并且X9为Phe。在具体实施方案中，式(I)包含如本文所述的(a)Ia、Ib、Ic或Id，以及任选地(b)IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中，式(I’)包含如本文所述的(a)Ia’、Ib’、Ic’或Id’，以及任选地(b)IIa’、IIb’、IIc’、IIId’、IIe’、IIIf’或IIIg’。在具体实施方案中，式(I”)包含如本文所述的(i)Ia”、Ib”、Ic”或Id”，以及任选地(ii)IIa”或IIb’。

[0793] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其各自分别包含根据本公开的X、X’或X”肽序列，其中X1为IDA，X2为Thr，X3为His，X4为Phe，X5为Pro，X6为Cys，X7为Ile，X8为Lys，并且X9为Phe。在具体实施方案中，式(I)包含如本文所述的(a)Ia、Ib、Ic或Id，以及任选地(b)IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中，式(I’)包含如本文所述的(a)Ia’、Ib’、Ic’或Id’，以及任选地(b)IIa’、IIb’、IIc’、IIId’、IIe’、IIIf’或IIIg’。在具体实施方案中，式(I”)包含如本文所述的(i)Ia”、Ib”、Ic”或Id”，以及任选地(ii)IIa”或IIb’。

[0794] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其中所述化合物包含为异戊酸的R¹。

[0795] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其各自分别包含根据本公开的X、X’或X”肽序列，其中X1为Asp或IDA，X2为Thr，X3为His，X4为Phe，X5为Pro，X6为Cys，X7为Ile、Leu或Val，X8为Lys，并且X9为Phe；其中所述肽进一步包含为异戊酸的R¹。在具体实施方案中，式(I)包含如本文所述的(a)Ia、Ib、Ic或Id，以及任选地(b)IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中，式(I’)包含如本文所述的(a)Ia’、Ib’、Ic’或Id’，以及任选地(b)IIa’、IIb’、IIc’、IIId’、IIe’、IIIf’或IIIg’。在具体实施方案中，式(I”)包含如本文所述的(i)Ia”、Ib”、Ic”或Id”，以及任选地(ii)IIa”或IIb’。

[0796] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其各自分别包含根据本公开的X、X’或X”肽序列，其中X1为Asp，X2为Thr，X3为His，X4为Phe，X5为Pro，X6为Cys，X7为Ile、Leu或Val，并且X8为Lys；其中所述肽进一步包含为异戊酸的R¹。在具体实施方案中，式(I)包含如本文所述的(a)Ia、Ib、Ic或Id，以及任选地(b)IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中，式(I’)包含如本文所述的(a)Ia’、Ib’、Ic’或Id’，以及任选地(b)IIa’、IIb’、IIc’、IIId’、IIe’、IIIf’或IIIg’。在具体实施方案中，式(I”)包含如本文所述的(i)Ia”、Ib”、Ic”或Id”，以及任选地(ii)IIa”或IIb’。

[0797] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其各自分别包含根据本公开的X、X’或X”肽序列，其中X1为Asp，X2为Thr，X3为His，X4为Phe，X5为Pro，X6为Cys，X7为Ile、Leu或Val，X8为Lys，并且X9为Phe；其中所述肽进一步包含为异戊酸的R基团。在具体实施方案中，式(I)包含如本文所述的(a)Ia、Ib、Ic或Id，以及任选地(b)IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在具体实施方案中，式(I’)包含如本文所述的(a)Ia’、Ib’、Ic’或Id’，以及任选地(b)IIa’、IIb’、IIc’、IIId’、IIe’、IIIf’或IIIg’。在具体实施方案中，式(I”)包含如本文所述的(i)Ia”、Ib”、Ic”或Id”，以及任选地(ii)IIa”或IIb’。

[0798] 在一些实施方案中，本发明提供如本文所述的式(I)、(I’)或(I”)化合物，其各自

分别包含根据本公开的X、X' 或X'' 肽序列,其中X1为Asp,X2为Thr,X3为His,X4为Phe,X5为Pro,X6为Cys,X7为Ile,X8为Lys,并且X9为Phe;其中所述肽进一步包含为异戊酸的R基团。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic' 或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf' 或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0799] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式(I)、(I')或(I'')化合物,其中所述化合物包含与表5至15中任一个中所述的氨基酸序列具有85%或更高(例如85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%)同源性的肽序列。在具体实施方案中,式(I)包含如本文所述的(a) Ia、Ib、Ic或Id,以及任选地(b) IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf或IIg。在具体实施方案中,式(I')包含如本文所述的(a) Ia'、Ib'、Ic' 或Id',以及任选地(b) IIa'、IIb'、IIc'、IId'、IIe'、IIf' 或IIg'。在具体实施方案中,式(I'')包含如本文所述的(i) Ia''、Ib''、Ic''或Id'',以及任选地(ii) IIa''或IIb''。

[0800] 在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体包含表5至15中任一个中所示的化合物中的任一个。

[0801] 在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体包含以SEQ ID NO:1-334和338-375提供或者如表5至15中的任一个所示的氨基酸序列中的任一个。

[0802] 在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体包含表5至15中任一个中所述的氨基酸序列。

[0803] 在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体具有表5至15例如表7或12至15中任一个中所示的结构。在某一实施方案中,本发明的肽或肽二聚体包含表5至15例如表7或12至15中任一个中所述的氨基酸序列。在一些实施方案中,本发明的肽包含与表5至15例如表7或12至15中的任一个中所述的任何氨基酸序列或者SEQ ID NO:1-334和338-375中的任一个具有至少约85%同一性或至少约90%、95%、97%、98%、99%同一性的氨基酸序列。在某一实施方案中,本发明的肽或肽二聚体包含与表7或表5至15中任一个中所述的任何氨基酸序列具有至少约85%同一性或至少约90%、95%、97%、98%、99%同一性的氨基酸序列。

[0804] 应了解,在本发明的上下文中,包含附表或序列表之一所示的肽序列的肽或肽二聚体可以与原生氨基酸相比关于肽序列的一个或多个氨基酸残基具有某些微小改变,但仍视为包含所述表或序列表中所示的肽序列。例如,由于连接连接子或通过半胱氨酸残基二聚化,或者N端或C端氨基酸可以酰胺化,因此肽或肽二聚体中存在的一个或多个氨基酸残基的一条或多条侧链可以稍作改变。

[0805] 在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示铁调素活性。在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)的活性的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、大于99%、大于100%、大于110%、大于120%、大于150%、大于200%大于500%或大于1000%。在一些实施方案中,活性为如本文所述的体外或体内活性。

[0806] 在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示诱导人铁转运蛋白降解的体外活性是参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或大于99%,其中根据本文所述的方法(例如根据

实施例2) 测量活性。

[0807] 在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示诱导个体的游离血浆铁还原的体内活性是参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或大于99%,其中根据本文所述的方法(例如根据实施例8)测量活性。

[0808] 在一些实施方案中,与铁调素参考肽(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)相比,本发明的肽或肽二聚体显示铁调素活性提高。在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示比参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)大1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180或200倍或者大至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、700%或1000%的活性。在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示铁调素参考化合物所显示的活性的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或大于99%。在一些实施方案中,活性是体外或体内活性,例如本文所述的体内或体外活性。在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示比参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)大1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180或200倍或者大至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、700%或1000%的活性,其中活性是诱导铁转运蛋白降解的体外活性,例如根据实施例2来测量;或其中活性是降低游离血浆铁的体内活性,例如根据实施例8来测量。

[0809] 在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体结合铁转运蛋白,例如人铁转运蛋白。在一些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体显示的铁转运蛋白结合能力为参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)所显示的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或大于99%。在一些实施方案中,与参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)相比,本发明的肽或肽二聚体的结合于铁转运蛋白(例如人铁转运蛋白)的 IC_{50} 较低(即结合亲和力较高)。在一些实施方案中,本发明的肽在铁转运蛋白竞争性结合分析中的 IC_{50} 比参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、700%或1000%。

[0810] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式I、I' 或I'' 化合物,其中与参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)相比,肽显示提高的稳定性(例如,通过半衰期、蛋白质降解速率来测量)。在一些实施方案中,本发明提供这种化合物的二聚体,并且在某些实施方案中,二聚体是同源二聚物。在某些实施方案中,本发明的肽或肽二聚体的稳定性比参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)提高至少约1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180或200倍或大至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%或500%。在一些实施方案中,稳定性是本文所述的稳定性。在一些实施方案中,稳定性是血浆稳定性,例如任选地根据实施例7中所述的方法测量。

[0811] 在具体实施方案中,本发明提供如本文所述的式I、I' 或I'' 化合物,其中所述肽显示长于参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)的半衰期。在一些实

施方案中,本发明提供这种化合物的二聚体,并且在某些实施方案中,二聚体是同源二聚物。在具体实施方案中,本发明的肽或肽二聚体在给定的条件(例如温度、pH值)集合下的半衰期为至少约5分钟、至少约10分钟、至少约20分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约5小时、至少约6小时、至少约12小时、至少约18小时、至少约1天、至少约2天、至少约4天、至少约7天、至少约10天、至少约2周、至少约3周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更多,或其间的任何插入半衰期或范围、约5分钟、约10分钟、约20分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约4天、约7天、约10天、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月或更多,或其间的任何插入半衰期或范围。在一些实施方案中,由于与一个或多个亲脂取代基例如任何本文所公开的亲脂取代基缀合,因此本发明的肽或肽二聚体的半衰期延长。在一些实施方案中,由于与一个或多个聚合部分例如任何本文所公开的聚合部分缀合,因此本发明的肽或肽二聚体的半衰期延长。在某些实施方案中,温度为约25℃、约4℃或约37℃,并且pH值是生理pH值,或者约7.4的pH值。

[0812] 在一些实施方案中,使用任何在本领域中已知的合适方法在体外测量半衰期,例如在一些实施方案中,通过用预温热的人血清(Sigma)在37℃下孵育肽或肽二聚体来测定本发明的肽或肽二聚体的稳定性。在各个时点取样,典型地直至24小时,并且通过将肽或肽二聚体与血清蛋白分离,然后使用LC-MS分析相关肽或肽二聚体的存在来分析样本的稳定性。

[0813] 在一些实施方案中,使用任何在本领域中已知的合适方法在体内测量肽的稳定性,例如在一些实施方案中,通过向受试者如人或任何哺乳动物(例如小鼠)施用肽或肽二聚体,然后通过多个时点抽血典型地直至24小时从受试者取样来体内测定肽或肽二聚体的稳定性。然后如上关于测量半衰期的体外方法所述来分析样本。在一些实施方案中,通过实施例7中所公开的方法测定本发明的肽或肽二聚体的体内稳定性。

[0814] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式I、I' 或I'' 化合物,或其二聚体,其中所述肽或二聚体显示与参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)相比提高的溶解度或改善的聚集特征。可以通过任何在本领域中已知的合适方法来测定溶解度。在一些实施方案中,适于测定溶解度的本领域已知方法包括在多个缓冲液(乙酸盐pH4.0、乙酸盐pH5.0、Phos/柠檬酸盐pH5.0、Phos柠檬酸盐pH6.0、Phos pH 6.0、Phos pH 7.0、Phos pH7.5、强PBS pH 7.5、Tris pH7.5、Tris pH 8.0、甘氨酸pH 9.0、水、乙酸(pH 5.0以及在本领域中已知的其它物质)中孵育肽,并且使用标准技术来测试聚集性或溶解度。例如,所述标准技术包括但不限于可视沉淀(visual precipitation)、动态光散射、圆二色光谱和荧光染料以测量表面疏水性,并且检测聚集性或纤维性颤动。在一些实施方案中,提高的溶解性意指肽比参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)更可溶于给定液体中。

[0815] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的式I、I' 或I'' 化合物,或其二聚体,其中肽或二聚体显示比参考铁调素(例如表4中提供的铁调素参考化合物中的任一个)更少的降解(即更大的降解稳定性),例如比其少大于或等于约10%、大于或等于约20%、大于或等于约30%、大于或等于约400%,或者大于或等于约50%。在一些实施方案中,通过任何在本领域中已知的合适方法来测定降解稳定性。在一些实施方案中,适用于测定降解稳定性的

本领域已知方法包括整体并入本文中的Hawe等, J Pharm Sci, 第101卷, 第3期, 2012, 第895-913页中所述的方法。这些方法在一些实施方案中用于选择保质期增加的有效序列。

[0816] 在一些实施方案中, 本发明提供组合物和药物, 其包含至少一种如本文所公开的肽或肽二聚体。在一些实施方案中, 本发明提供一种制造药物的方法, 所述药物包含至少一种如本文所公开的肽或肽二聚体、用于治疗铁代谢疾病如铁超负荷类疾病。在一些实施方案中, 本发明提供一种制造包含至少一种如本文所公开的肽或肽二聚体、用于治疗糖尿病(I型或II型)、胰岛素抵抗或葡萄糖不耐受的药物的方法。还提供治疗受试者如哺乳动物受试者并且优选是人受试者的铁代谢疾病的方法, 其包括向受试者施用至少一种如本文所公开的肽、肽二聚体或组合物。在一些实施方案中, 以治疗有效量施用肽、肽二聚体或组合物。还提供治疗受试者如哺乳动物受试者并且优选是人受试者的糖尿病(I型或II型)、胰岛素抵抗或葡萄糖不耐受的方法, 其包括向受试者施用至少一种如本文所公开的肽、肽二聚体或组合物。在一些实施方案中, 以治疗有效量施用肽、肽二聚体或组合物。

[0817] 在一些实施方案中, 合成制造本发明的肽或肽二聚体。在其它实施方案中, 重组制造本发明的肽或肽二聚体。

[0818] 在一些实施方案中, 本发明提供制造如本文所公开的化合物、肽、肽类似物、肽二聚体或药物组合物的方法。

[0819] 在一些实施方案中, 本发明提供一种用于向受试者递送肽类似物或肽二聚体的装置, 其包含至少一种本发明的肽、肽类似物或肽二聚体, 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0820] 在一些实施方案中, 本发明提供结合铁转运蛋白或诱导铁转运蛋白内在化和降解的方法, 其包括使铁转运蛋白与至少一种如本文所公开的肽或肽类似物、肽二聚体或组合物接触。

[0821] 在一些实施方案中, 本发明提供试剂盒, 其包含至少一种如本文所公开的肽、肽类似物、肽二聚体或组合物, 连同试剂、装置、教材或其组合包装在一起。

[0822] 在一些实施方案中, 本发明提供复合物, 其包含至少一种如本文所公开的肽或肽二聚体, 与以下物质的结合物: 铁转运蛋白, 优选人铁转运蛋白, 或抗体如特异性结合如本文所公开的肽或肽二聚体、Hep25或其组合的抗体。

[0823] 在一些实施方案中, 所述化合物在Fpn内在化分析内具有小于500nM的测量值(例如EC₅₀)。如技术人员将了解, 肽的功能取决于肽的三级结构和所呈现的结合面。然后可能对序列进行微小改变, 所述改变不会影响折叠或者不在结合面上并且维持功能。在其它实施方案中, 本发明的化合物是肽或肽模拟物化合物, 或者其二聚体, 其与任何显示活性或者减轻涉及铁调素的疾病或适应症的症状的式I、I' 或I'' 化合物的氨基酸序列具有85%或更高(例如85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%)的同源性。

[0824] 在一些实施方案中, 本发明的肽、肽类似物或其二聚体可以包含其与下述具体序列中的一个或多个相比具有最多10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸取代的功能片段或变体。

[0825] 除本文在实施例1中所公开的方法以外, 本发明的肽和肽二聚体还可以使用本领域已知的方法, 包括化学合成、使用重组DNA方法的生物合成或体外合成, 以及固相合成来

制造。参见例如Kelly和Winkler(1990) Genetic Engineering Principles and Methods, 第12卷, J.K. Setlow编, Plenum Press, NY, 第1-19页; Merrifield(1964) J Amer Chem Soc 85:2149; Houghten(1985) PNAS USA 82:5131-5135; 以及Stewart和Young(1984) Solid Phase Peptide Synthesis, 第2版. Pierce, Rockford, IL, 所述文献以引用的方式并入本文中。本发明的肽可以使用本领域中已知的蛋白质纯化技术如逆相高效液相色谱 (HPLC)、离子交换或免疫亲和色谱、过滤或尺寸排阻或者电泳来纯化。参见Olsnes, S. 和A. Pihl (1973) Biochem. 12 (16) :3121-3126; 以及Scopes (1982) Protein Purification, Springer-Verlag, NY, 所述文献以引用的方式并入本文中。或者, 本发明的肽可以通过本领域中已知的重组DNA技术来制备。因此, 本文涵盖编码本发明的多肽的聚核苷酸。在优选实施方案中, 分离聚核苷酸。本文所用的“分离的聚核苷酸”是指所处环境不同于天然存在聚核苷酸的环境的聚核苷酸。

[0826] 在某些实施方案中, 本发明的肽结合铁转运蛋白, 优选人铁转运蛋白。优选的本发明的肽会特异性结合人铁转运蛋白。如本文所用, “特异性结合”是指相对于样本中的其它试剂, 特异结合试剂优先与给定配体相互作用。例如, 特异性结合给定配体的特异结合试剂在合适的条件下以相对于与样本中其它组分的任何非特异性相互作用可观测的量或程度结合给定配体。合适的条件是允许在给定特异结合试剂与给定配体之间有相互作用的条件下。这些条件包括pH值、温度、浓度、溶剂、孵育时间等, 并且可以在给定特异结合试剂和配体对之中不同, 但是可以由本领域技术人员容易地测定。

[0827] 模拟Hep25的铁调素活性的本发明的肽, 即生物活性的人25个氨基酸的形式, 在本文中称为“微铁调素”。如本文所用, 在某些实施方案中, 具有“铁调素活性”的化合物意指当施用(例如胃肠外注射或口服施用)于受试者(例如小鼠或人)时, 化合物具有以剂量依赖和时间依赖方式降低其血浆铁浓度的能力。参见例如, 如Rivera等, (2005) Blood 106:2196-9中所说明。在一些实施方案中, 本发明的肽将受试者的血浆铁浓度降低至最多约1/1.2、1/1.5、1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/8、1/9或1/10, 或降低至少约5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。

[0828] 在一些实施方案中, 本发明的肽具有如由使得铁转运蛋白在表达铁转运蛋白的细胞系中内在化和降解的能力分析的体外活性, 如Nemeth等, (2006) Blood 107:328-33中所教导。体外活性可以通过工程化以呈现与绿色荧光蛋白融合的铁转运蛋白的细胞的荧光的剂量依赖性损失来测量, 如在Nemeth等, (2006) Blood 107:328-33中那样。将细胞的等分试样与分级浓度的Hep25或微铁调素参考制剂一起孵育24小时。如本文所提供, 引发由参考Hep25制剂产生的最大荧光损失的50%的给定化合物(例如肽)的浓度即提供为EC₅₀值。在这个分析中的Hep25制剂的EC₅₀在5nM至15nM的范围内, 并且优选的微铁调素在体外活性分析中的EC₅₀值为约1,000nM或更小。在某些实施方案中, 本发明的肽在体外活性分析(如Nemeth等, (2006) Blood 107:328-33或本文实施例2中所述)中的EC₅₀小于约以下任一个: 0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200或500nM。在一些实施方案中, 肽类似物或生物治疗组合物的EC₅₀值为约1nM或更小。

[0829] 可以使用本领域中已知的用于计算铁调素活性和根据本发明的肽的体外活性的其它方法。例如, 化合物的体外活性可以通过其内在化细胞铁转运蛋白的能力来测量, 而所

述能力是通过免疫组织化学或流式细胞术使用识别铁转运蛋白的细胞外抗原表位的抗体来测定。或者,化合物的体外活性可以通过其抑制铁从预负载铁放射性同位素或稳定同位素的表达铁转运蛋白的细胞流出的剂量依赖性能力来测量,如Nemeth等,(2006) Blood 107:328-33中那样。

[0830] 缀合

[0831] 技术人员将熟知适用于制备本发明的上下文中所用的化合物的技术。关于合适化学的实例,参见例如W098/08871、W000/55184、W000/55119、Madsen等(J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-32)以及Knudsen等, 2000 (J. Med. Chem. 43, 1664-1669)。

[0832] 本发明的化合物中一个或多个氨基酸残基(例如Lys残基)的侧链可以进一步与亲脂取代基缀合(即共价连接)。亲脂取代基可以与氨基酸侧链中的原子共价结合,或者替代性地可以通过一个或多个间隔基与氨基酸侧链缀合。所讨论的氨基酸可为肽部分X的部分,或肽部分Y的一部分。

[0833] 不希望受任何具体理论束缚,据信亲脂取代基结合于血流中的白蛋白,从而保护本发明的肽类似物以免酶促降解,并因此增加其半衰期。间隔基当存在时可以在肽类似物与亲脂取代基之间提供间隔。

[0834] 在某些实施方案中,亲脂取代基可以包含具有4至30个C原子,例如至少8或12个C原子,并且优选地24个C原子或更少,或20个C原子或更少的烃链。烃链可为直链或支链的并且可为饱和或不饱和的。在某些实施方案中,烃链被形成对氨基酸侧链或间隔基例如酰基、磺酰基、N原子、O原子或S原子的连接的一部分的部分取代。在一些实施方案中,烃链被酰基取代,并因此烃链可以形成烷酰基例如棕榈酰基、己酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基或硬脂酰基的一部分。

[0835] 亲脂取代基可以与本发明的化合物中的任何氨基酸侧链缀合。在某些实施方案中,氨基酸侧链包括羧基、羟基、巯基、酰胺基或胺基,以便形成具有间隔基或亲脂取代基的酯、磺酰酯、硫酯、酰胺或磺胺。例如,亲脂取代基可以与Asn、Asp、Glu、Gln、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Tyr、Trp、Cys或Dbu、Dpr或Orn缀合。在某些实施方案中,亲脂取代基与Lys缀合。在任何本文提供的式子中示为Lys的氨基酸可以被例如Dbu、Dpr或Orn置换,其中添加亲脂取代基。

[0836] 在本发明的其它实施方案中,替代性地或另外地,本发明的化合物中一个或多个氨基酸残基的侧链可以与聚合部分缀合,例如以增大溶解性和/或体内(例如在血浆中)半衰期和/或生物利用率。还已知这些改性会减小治疗蛋白和肽的清除率(例如肾清除率)。

[0837] 如本文所用,“聚乙二醇”或“PEG”是通式H-(O-CH₂-CH₂)_n-OH的聚醚化合物。PEG也称作聚环氧乙烷(PEO)或聚氧化乙烯(POE),这取决于其分子量,本文所用的PEO、PEE或POG是指环氧乙烷的低聚物或聚合物。所述三个名称在化学上是同义的,但是PEG倾向于是指分子质量低于20,000g/mol的低聚物和聚合物,PEO是指分子质量高于20,000g/mol的聚合物,并且POE是指具有任何分子质量的聚合物。PEG和PEO是液体或低熔点固体,这取决于其分子量。贯穿本公开,无差别地使用所述3个名称。PEG通过环氧乙烷的聚合来制备,并且在分子量300g/mol至10,000,000g/mol的宽范围内市售。虽然分子量不同的PEG和PEO适用于不同应用,并且因链长影响而具有不同的物理性质(例如粘度),但是其化学性质几乎相同。聚合部分优选地可溶于水(两亲性或亲水性)、无毒并且药学上惰性。合适的聚合部分包括聚乙

二醇 (PEG)、PEG的均聚物或共聚物、PEG的单甲基取代的聚合物 (mPEG), 或聚氧化乙烯甘油 (POG)。参见例如Int.J.Hematology 68:1 (1998); Bioconjugate Chem. 6:150 (1995); 以及 Crit.Rev.Therap.Drug Carrier Sys. 9:249 (1992)。还涵盖为了延长半衰期的目的而制备的肽, 例如单活化、烷氧基封端的聚氧化烯 (POA), 如单甲氧基封端聚乙二醇 (mPEG); 还涵盖双活化聚环氧乙烷 (二醇) 或其它PEG衍生物。为了本发明的目的, 通常选择分子量大致上在约70至约40,000或约200至约40,000的范围内变化的合适聚合物。分子量为200至2,000的是优选的并且200至500是特别优选的。还可用不同形式的PEG, 这取决于聚合过程所用的引发剂, 最常见的引发剂是单官能甲醚PEG, 或甲氧基聚 (乙二醇), 缩写为mPEG。

[0838] 如本文所用, 低分子量PEG也可作为称作单分散、均匀或不连续的纯低聚物得到。其用于本发明的某些实施方案中。

[0839] PEG还以不同几何形状可得: 支链PEG具有从中心核基团散发的3至10条PEG链; 星状PEG具有从中心核基团散发的10至100条PEG链; 梳状PEG具有多条通常接枝到聚合物骨架上的PEG链。PEG还可为直链的。通常包括于PEG名称中的数目表示其平均分子量 (例如n=9的PEG将具有约400道尔顿的平均分子量, 并且标记为PEG 400)。

[0840] 如本文所用, “聚乙二醇化”是PEG结构与本发明的肽共价偶联的行为, 所述肽然后称作“聚乙二醇化肽”。在一些实施方案中, 式I的X部分、式I的Y部分、式I的R¹部分、式I的R²部分或其任何组合被聚乙二醇化。在一些实施方案中, 式I'的X'部分、式I'的Y'部分、式I'的R¹部分、式I'的R²部分或其任何组合被聚乙二醇化。在一些实施方案中, 式I''的X''部分、式I''的Y''部分、式I''的R¹''部分、式I''的R²''部分或其任何组合被聚乙二醇化。在一些实施方案中, 式I、式I'或式I''的肽中氨基酸的一条或多条侧链被聚乙二醇化。在某些实施方案中, 聚乙二醇化侧链的PEG是分子量为约200至约40,000的PEG。在一些实施方案中, 式I、式I'或式I''的肽的间隔基被聚乙二醇化。在某些实施方案中, 聚乙二醇化间隔基的PEG是PEG3、PEG4、PEG5、PEG6、PEG7、PEG8、PEG9、PEG10或PEG11。在某些实施方案中, 聚乙二醇化间隔基的PEG是PEG3或PEG8。在某些实施方案中, 聚乙二醇化间隔基的PEG是PEG3或PEG8。

[0841] 其它合适的聚合部分包括聚氨基酸如聚赖氨酸、聚天冬氨酸和聚谷氨酸 (参见例如Gombotz, 等, (1995), Bioconjugate Chem., 第6卷:332-351; Hudecz, 等, (1992), Bioconjugate Chem., 第3卷, 49-57以及Tsukada, 等, (1984), J.Natl.Cancer Inst., 第73卷:721-729)。聚合部分可为直链或支链。在一些实施方案中, 其分子量为500-40,000Da, 例如500-10,000Da、1000-5000Da、10,000-20,000Da或20,000-40,000Da。

[0842] 在一些实施方案中, 本发明的化合物可以包含两个或更多个这种聚合部分, 在这种情况下, 所有这些部分的总分子量通常落在上文提供的范围内。

[0843] 在一些实施方案中, 聚合部分可以与氨基酸侧链的氨基、羧基或硫醇基偶联 (通过共价键)。优选实例是Cys残基的硫醇基和Lys的ε氨基, 并且还可以涉及Asp和Glu残基的羧基。

[0844] 熟练技工将熟知可用以进行偶联反应的合适技术。例如, 可通过顺丁烯二酰亚胺基键使用可购自Nektar Therapeutics AL的试剂使带有甲氧基的PEG部分与Cys硫醇基偶联。关于合适化学的细节, 还可参见WO 2008/101017, 以及上文引用的参考文献。顺丁烯二酰亚胺官能化的PEG也可以与Cys残基的侧链硫氢基缀合。

[0845] 如本文所用, 二硫键氧化可一步发生或者是两步工艺。如本文所用, 对于单个氧化

步骤,在组装期间通常采用三苯甲基保护基,从而允许在裂解期间脱除保护,接着溶液氧化。当需要第二个二硫键时,具有原生或者选择性氧化的选择。对于需要正交保护基的选择性氧化,将Acm和三苯甲基用作半胱氨酸的保护基。裂解使得一个半胱氨酸保护对去除,从而允许这个对氧化。然后进行半胱氨酸保护的Acm基团的第二个氧化脱除保护步骤。对于原生氧化,将三苯甲基保护基用于所有半胱氨酸,从而允许肽天然地折叠。

[0846] 熟练工人将熟知可用以进行所述氧化步骤的合适技术。

[0847] 肽二聚体

[0848] 如在肽二聚体中的术语“二聚体”是指其中两条肽链(相同(均二聚体)或者不相同(杂二聚体))通过连接部分连接的化合物。半胱氨酸二聚体则为通过氨基酸半胱氨酸二硫键连接的两条肽链。

[0849] 在一些实施方案中,本发明的肽呈二聚体构象或者杂二聚体构象,尤其当肽中存在游离半胱氨酸残基时可以具有活性。在某些实施方案中,这作为合成二聚体发生,或者尤其当存在游离半胱氨酸单体肽并且在氧化条件下时会二聚化。在一些实施方案中,二聚体为同源二聚物。在其它实施方案中,二聚体为杂二聚体。

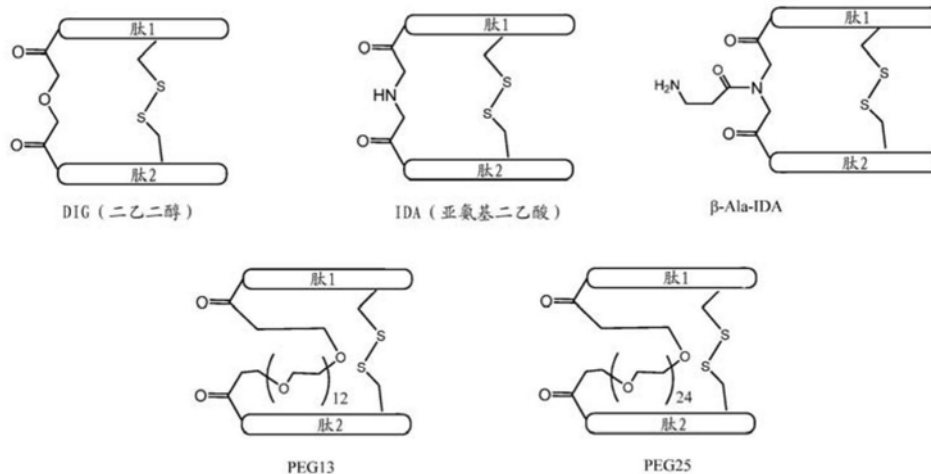
[0850] 在某些实施方案中,本发明的肽类似物为包含本发明的肽的肽二聚体。在具体实施方案中,肽二聚体包含式I的肽、式I'的肽或者式I''的肽。在具体实施方案中,肽二聚体包含两种式I的肽、两种式I'的肽或者两种式I''的肽。在某些实施方案中,肽二聚体为同源二聚物。在肽二聚体包含式I的肽的具体实施方案中,X具有式Ia、Ib、Ic或Id。在肽二聚体包含式I'的肽的具体实施方案中,Y具有式IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf或IIIg。在肽二聚体包含式I''的肽的具体实施方案中,X'具有式Ia'、Ib'、Ic'或Id'。在肽二聚体包含式I'的肽的具体实施方案中,Y'具有式IIa'、IIb'、IIc'、IIId'、IIe'、IIIf'或IIIg'。在肽二聚体包含式I''的肽的具体实施方案中,X''具有式Ia''、Ib''、Ic''或Id''。在肽二聚体包含式I''的肽的具体实施方案中,Y''具有式IIa''或IIb''。

[0851] 在一些实施方案中,二聚体在两个式I的X基团、两个式I'的X'基团或者两个式I''的X''基团之间,例如二聚体的两种肽通过两个式I的X基团、两个式I'的X'基团或者两个式I''的X''基团连接。在一些实施方案中,二聚体包含两个式I的X基团、两个式I'的X'基团或者两个式I''的X''基团。在一些实施方案中,二聚体中的两个X基团、X'基团或者X''基团包含相同的氨基酸残基。在一些实施方案中,二聚体中的两个X基团、X'基团或者X''基团包含不同的氨基酸残基(即,独立地选择两个X、X'或者X''基团中的每一个中的每一氨基酸)。在一些实施方案中,二聚体在两个式I的Y基团、两个式I'的Y'基团或者两个式I''的Y''基团之间,例如二聚体的两种肽通过两个式I的Y基团、两个式I'的Y'基团或者两个式I''的Y''基团连接。在一些实施方案中,二聚体包含两个式I的Y基团、两个式I'的Y'基团或者两个式I''的Y''基团。在一些实施方案中,二聚体中的两个Y基团、Y'基团或者Y''基团包含相同的氨基酸残基。在一些实施方案中,二聚体中的两个Y基团、Y'基团或者Y''基团包含不同的氨基酸残基(即,独立地选择所述Y、Y'或者Y''基团中的每一个中的每一氨基酸)。在一些实施方案中,二聚体在式I的X基团与式I'的Y'基团之间(例如,二聚体的两种肽通过式I的X基团与式I'的Y'基团来连接)、在式I'的X'基团与式I'的Y'基团之间(例如,二聚体的两种肽通过式I'的X'基团与式I'的Y'基团来连接),或者在式I''的X''基团与式I''的Y''基团之间(例如,二聚体的两种肽通过式I''的X''基团与式I''的Y''基团来连接)。

[0852] 在具体实施方案中,本发明的肽二聚体包含肽,所述肽包含:表5至15中任一个或者SEQ ID NO:1-334和338-375中所述的肽序列;或者与表5至15中任一个或者SEQ ID NO:1-334和338-375中所述的肽序列具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的肽序列。在具体实施方案中,本发明的肽二聚体为包含两种肽的同源二聚物,每一种肽包含:表5至15中任一个或者SEQ ID NO:1-334和338-375中所述的肽序列;或者与表5至15中任一个或者SEQ ID NO:1-334和338-375中所述的肽序列具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的肽序列。在具体实施方案中,本发明的肽二聚体包含表5至15中任一个中所述的化合物。在具体实施方案中,本发明的肽二聚体为包含两种肽的同源二聚物,每一种肽包含表5至15中任一个中所述的化合物。

[0853] 在某些实施方案中,肽二聚体包含两种通过在一种肽中存在的半胱氨酸残基与第二肽中存在的半胱氨酸残基之间的二硫键,即在上述半胱氨酸残基之间的分子间二硫键二聚的肽。

[0854] 在某些实施方案中,肽二聚体包含两种通过每一种肽都与常见连接部分即连接子共价连接而二聚的肽。多种适于二聚两种肽的连接子为本领域已知并且是市售的,包括例如二乙二醇(DIG)、亚氨基二乙酸(IDA)、 β -Ala-IDA、PEG13和PEG25。在具体实施方案中,肽二聚体包括任何下文所示的连接部分或者具有任何下文所示的结构。在具体实施方案中,肽二聚体通过连接部分和在二聚体的一种肽中的半胱氨酸残基与另一肽中的半胱氨酸残基之间的二硫键两者二聚。



[0855]

[0856] 在某些实施方案中,连接部分包含下式: $-\text{NH}-\text{R}_{20}-\text{NH}-$, 其中 R_{20} 为低碳(C_{1-20})烷基。在某些实施方案中,连接部分包含下式: $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-(\text{X}-(\text{CH}_2)_m)_o-\text{X}-(\text{CH}_2)_p\text{CO}-$, 其中 n 为1-3、 m 为1-3、 p 为1-3、 o 为0-24,并且 X 为 O 或 NH 。在一个实施方案中, n 、 m 和 p 各自为2, o 为1-25, X 为 O 。

[0857] 在某些实施方案中,连接部分包含下式:

[0858] $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_\alpha-[0-(\text{CH}_2)_\beta]_\gamma-\text{O}_\delta-(\text{CH}_2)_\epsilon-\text{Y}-$, 其中 α 、 β 和 ϵ 各自为值独立地选自1至6的整数, δ 为0或1, γ 选自0至10的整数,并且 Y 选自 NH 或 CO ,限制条件为,当 γ 大于1时, β 为2。

[0859] 在各个实施方案中,连接子连接于二聚体的一或两种肽的N端氨基酸,连接子连接

于二聚体的一或两种肽的C端氨基酸,或连接子连接于二聚体的一或两种肽的内部氨基酸。在一个实施方案中,连接子连接于二聚体的每一肽中的赖氨酸残基。在具体实施方案中,连接子不连接于二聚体的一或两种肽的N端氨基酸。

[0860] 在具体实施方案中,二聚体中存在的一或两种肽包含与亲脂取代基(包括任何本文所述的那些)缀合(即共价连接)的氨基酸残基。在某些实施方案中,二聚体中存在的一或两种肽包含与聚合部分(包括任何本文所述的那些)缀合的氨基酸残基。在某些实施方案中,肽二聚体中存在的一或两种肽与酸性化合物例如异戊酸、异丁酸、戊酸等缀合。

[0861] 在具体实施方案中,二聚体中存在的连接部分与亲脂取代基(包括任何本文所述的那些)缀合(即共价连接)。在某些实施方案中,二聚体中存在的连接部分与聚合部分(包括任何本文所述的那些)缀合。在某些实施方案中,肽二聚体中存在的连接部分与酸性化合物例如异戊酸、异丁酸、戊酸等缀合。

[0862] 药物组合物

[0863] 应了解,在药物组合物中包括本发明的肽类似物或其二聚体(即本发明的一种或多种肽类似物或本发明的一种或多种肽二聚体)还涵盖包括本发明的肽类似物或肽二聚体的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0864] 本发明还提供包含根据本发明的肽类似物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在具体实施方案中,本发明还提供包含根据本发明的肽二聚体或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在具体实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

[0865] 本发明还提供包含肽类似物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、用于治疗多种如本文别处所公开的病状、疾病或病症(参见例如前述治疗用途)的药物组合物。在具体实施方案中,本发明提供包含肽二聚体或其药学上可接受的盐或溶剂合物、用于治疗多种如本文别处所公开的病状、疾病或病症(参见例如前述治疗用途)的药物组合物。

[0866] 本发明的肽类似物(包括肽二聚体)可以配制成适合于在有或无存储的情况下施用并且典型地包含治疗有效量的至少一种本发明的肽类似物以及药学上可接受的载体、赋形剂媒介物的药物组合物。

[0867] 术语“药学上可接受的载体”包括任何标准药物载体。用于治疗用途的药学上可接受的载体在药物领域是熟知的并且描述于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第17版,Alfonso R.Gennaro(编),Mark Publishing Company,Easton,PA,USA,1985中。例如,可以使用在微酸性或生理pH值下的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。合适的pH值缓冲剂可为例如磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-三(羟甲基)甲基-3-氨基丙烷磺酸(TAPS)、碳酸氢铵、二乙醇胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸或乙酸盐(例如呈乙酸钠)或其混合物。所述术语进一步涵盖《美国药典》中所列的用于动物包括人的任何载体试剂。

[0868] 本发明的药物组合物可以呈单位剂型。呈这种形式时,组合物被分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以呈现为包装制剂,所述包装含有不连续量的制剂,例如在小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊或散剂。单位剂型也可例如为胶囊、扁囊剂或片剂本身,或者其可为适当数目的这些包装形式中的任一者。单位剂型也可以用单次剂量可注射形式,例如以含有液相(典型地是水性)组合物的笔式装置的形式提供。可以针对任何合适

的施用途径和手段来配制组合物。药学上可接受的载体或稀释剂包括适于例如口服、玻璃体内、经直肠、经阴道、经鼻、表面、肠内或者胃肠外(包括皮下(SC)、肌肉内(IM)、静脉内(IV)、皮内和透皮)施用或者吸入施用的制剂中所用的那些。制剂可为方便地以单位剂型呈现并且可以由任何药物配制技术领域熟知的的方法制备。

[0869] 皮下或透皮施用模式可能尤其适于本发明的肽类似物。

[0870] 本发明的其它实施方案涉及用于递送本发明的药物制剂的装置、剂型和包装。因此,本文所述的稳定或保藏制剂或溶液中的至少一种肽类似物或指定部分或变体可根据本发明通过多种递送方法,包括SC或IM注射;透皮、经肺、经粘膜、植入物、渗透泵、药筒、微泵或者如本领域中熟知的熟练技术人员所了解的其它手段向患者施用。

[0871] 本发明还有其它的实施方案涉及口服制剂和口服施用。用于口服施用的制剂可依赖于共同施用佐剂(例如间苯二酚和/或非离子表面活性剂如聚氧化乙烯油烯基醚和正十六烷基聚乙醚)以人为地提高肠壁的穿透率,和/或共同投与酶促抑制剂(例如胰腺胰蛋白酶抑制剂、二异丙基氟磷酸(DFP)或抑肽酶)以抑制酶促降解。用于口服施用的固体型剂型的活性成分化合物可与至少一种添加剂,如蔗糖、乳糖、纤维素、甘露醇、海藻糖、棉子糖、麦芽糖醇、葡聚糖、淀粉、琼脂、海藻酸盐、甲壳素、壳聚糖、果胶、黄芪胶、阿拉伯树胶、明胶、胶原蛋白、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物或甘油酯混合。这些剂型还可含有其它类型的添加剂,例如非活性稀释剂、润滑剂如硬脂酸镁、对羟基苯甲酸酯、防腐剂如山梨酸、抗坏血酸、 α -生育酚、抗氧化剂如半胱氨酸、崩解剂、粘合剂、增稠剂、缓冲剂、pH值调节剂、甜味剂、矫味剂或芳香剂。

[0872] 剂量

[0873] 如本发明的上下文中所用的肽类似物例如本发明的肽或二聚体的典型剂量可以在每天每千克体重约0.0001mg至约100mg、如每天每千克体重约0.0005mg至约50mg、如每天每千克体重约0.001mg至约10mg,例如每天每千克体重约0.01mg至约1mg的范围内,以一剂或多剂如一至三剂施用。如上文已经以一定程度指出,所用的确切剂量将尤其取决于:待治疗的疾病或病症的性质和严重程度;待治疗的受试者的性别、年龄、体重和一般状况;可能的正在经历或将要经历治疗的其它伴随的疾病或病症;以及本领域熟练执业医师所知的其它因素。

[0874] 本发明的肽类似物例如肽或二聚体可以连续施用(例如通过静脉内施用或另一连续药物施用方法),或者可以以一定间隔典型地以常规时间间隔向受试者施用,这取决于由具体受试者的熟练从业者所选的所需剂量和药物组合物。常规的施用给药间隔包括例如每天一次、每天两次、每二、三、四、五或六天一次、每周一两次、每月一两次,等。

[0875] 本发明的这种常规的肽类似物、肽或二聚体施用方案在某些情况下如在慢性的长期施用期间可以有利地中断一段时间以使用药治疗的受试者降低药物治疗水平或者停止接受药物治疗,这通常称为度“药物假期”。药物假期适用于例如维持或者重获对药物的敏感性,尤其是在长期的慢性治疗期间,或者减少用药物对受试者进行长期的慢性治疗的不期望的副作用。药物假期的定时取决于常规给药方案的定时以及采用药物假期的目的(例如,为了重获药物敏感性和/或减少连续长期施用的不期望的副作用)。在一些实施方案中,药物假期可为药物剂量减小(例如减至低于治疗有效量,持续某一时间间隔)。在其它实施方案中,在使用相同或不同给药方案(例如在更低或者更高的施用剂量和/或频率下)再次

开始施用之前,停止施用药物持续某一时间间隔。本发明的药物假期因此可以选自宽范围的时间段和给药方案。示例性药物假期为两天或更多天、一周或多周或者一个月或多个月,直到约24个月的药物假期。因此,例如,本发明的肽、肽类似物或二聚体的常规的每天给药方案可以例如由1周或2周或者4周的药物假期中断,在这个时间之后,恢复前述常规的给药方案(例如每天或者每周给药方案)。设想多种其它药物假期方案适用于施用本发明的肽、二聚体和肽类似物。

[0876] 因此,肽类似物、肽或二聚体可以通过包括两个或更多个由各别药物假期阶段分隔的施用阶段的施用方案递送。

[0877] 在每一施用阶段期间,根据预定施用模式以治疗有效量向接受的受试者施用肽类似物、肽或二聚体。施用模式可以包括向接受的受试者连续施用药物历经施用阶段的持续时间。或者,施用模式可以包括向接受的受试者施用多剂的肽类似物,其中所述剂量由给药间隔隔开。

[0878] 给药模式可以包括至少2剂/施用阶段、至少5剂/施用阶段、至少10剂/施用阶段、至少20剂/施用阶段、至少30剂/施用阶段,或更多。

[0879] 所述给药间隔可为常规的给药间隔,其可为如上所述,包括每天一次、每天两次、每二、三、四、五或六天一次、每周一两次、每月一两次,或者常规的和甚至频率更低的给药间隔,这取决于本发明的肽类似物、肽或肽二聚体的具体剂量配方、生物利用率和药物动力学概况。

[0880] 施用阶段的持续时间可为至少2天、至少1周、至少2周、至少4周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月或更多。

[0881] 当施用模式包括多剂时,以下药物假期阶段的持续时间长于所述施用模式中所用的给药间隔。当给药间隔为非常规时,药物假期阶段的持续时间可以大于在施用阶段过程中的剂量之间的平均间隔。或者,药物假期的持续时间可以长于施用阶段期间连续剂量之间的最长间隔。

[0882] 药物假期阶段的持续时间可为相关给药间隔(或者其平均值)的2倍、相关给药间隔或者其平均值的至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍或者至少20次。

[0883] 在这些限制内,药物假期阶段的持续时间可为至少2天、至少1一周、至少2周、至少4周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月或更多,这取决于在先前施用阶段期间的施用模式。

[0884] 施用方案包括至少2个施用阶段。连续的施用阶段由各别的药物假期阶段分隔。因此,施用方案可以包括至少3个、至少4个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个或者至少30个施用阶段或更多,各自由各别的药物假期阶段分隔。

[0885] 连续的施用阶段可以利用相同的施用模式,但是这可能并非总是期望的或者必需的。然而,如果与本发明的肽类似物、肽或肽二聚体组合施用其它药物或活性剂,那么典型地,在连续的施用阶段给予相同的药物或活性剂组合。在某些实施方案中,接受的受试者为人。

[0886] 装置和试剂盒

[0887] 在一些实施方案中,本发明涉及一种包含一种或多种本发明的肽、肽类似物、肽二聚体或者其药学上可接受的盐或溶剂合物的装置,其用于向受试者递送本发明的化合物。

因此,可根据本发明通过多种递送方法,包括静脉内、皮下、肌肉内或腹膜内注射;口服施用、经皮、经肺或经粘膜施用、通过植入物或渗透泵、通过药筒或微泵或者通过如本领域中熟知的熟练技术人员所了解的其它手段向患者施用一种或多种肽类似物、肽、二聚体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0888] 在一些实施方案中,本发明涉及一种试剂盒,其包含一种或多种本发明的肽类似物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本发明涉及一种试剂盒,其包含一种或多种本发明的肽二聚体,或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。在其它实施方案中,试剂盒包含一种或多种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种肽类似物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含包装或使用说明书。在其它实施方案中,试剂盒包含一种或多种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种本发明的肽二聚体,或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含包装或使用说明书。

[0889] 组合疗法

[0890] 如上所指出,应了解,下文提及本发明的肽类似物(例如表5至15中任一个中所列的化合物,例如化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、65、66、67、68、69、70、71、73、74、75、76、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、293、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、355、356、357、358、359、360、361或其二聚体,例如表12至15中所公开的肽二聚体中的任一个,例如化合物311至353)还延及其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及包含一种以上不同的本发明的肽、肽类似物或肽二聚体的组合物。

[0891] 在某些实施方案中,本发明的肽类似物或肽二聚体如果与铁螯合剂如去铁胺(Deferoxamine)和地拉罗司(Deferasirox) (Exjade™) 组合施用那么可以具有一些益处。

[0892] 实施例

[0893] 以下实施例说明本发明的某些具体实施方案。除非另有详述,否则使用对于本领域技术人员熟知和常规的标准技术执行以下实施例。应了解,这些实施例仅用于说明目的,并且并不旨在关于本发明的条件或范围是完全明确的。因此,其不应以任何方式被视为限制本发明的范围。

[0894] 缩写:

- [0895] DCM:二氯甲烷
- [0896] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0897] NMP:N-甲基吡咯烷酮
- [0898] HBTU:O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
- [0899] HATU:2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯
- [0900] DCC:二环己基碳化二亚胺
- [0901] NHS:N-羟基丁二酰亚胺
- [0902] DIPEA:二异丙基乙胺
- [0903] EtOH:乙醇
- [0904] Et₂O:乙醚
- [0905] Hy:氢
- [0906] TFA:三氟乙酸
- [0907] TIS:三异丙基硅烷
- [0908] ACN:乙腈
- [0909] HPLC:高效液相层析
- [0910] ESI-MS:电喷雾电离质谱
- [0911] PBS:磷酸盐缓冲盐水
- [0912] Boc:叔丁氧羰基
- [0913] Fmoc:苄基甲氧基羰基
- [0914] Acn:乙酰胺基甲基
- [0915] IVA:异戊酸(或异戊酰基)
- [0916] K():在本文提供的肽序列中,其中在括号中直接在赖氨酸残基之后呈现化合物或化学基团,应了解,括号中的化合物或化学基团为与赖氨酸残基缀合的侧链。因此,例如,但是无论如何不受限制,K(PEG8)表示PEG8部分与这个赖氨酸的侧链缀合。关于这种缀合赖氨酸的几个非限制性实例,请参见例如化合物54和90。
- [0917] Palm:表示棕榈酸(棕榈酰基)的缀合。
- [0918] 本文所用的“C()”是指具体二硫桥中涉及的半胱氨酸残基。例如,在铁调素中存在四个二硫桥:第一个在两个C(1)残基之间;第二个在两个C(2)残基之间;第三个在两个C(3)残基之间;并且第四个在两个C(4)残基之间。因此,在一些实施方案中,如下书写铁调素的序列:
- [0919] Hy-DTHFPIC(1) IFC(2) C(3) GC(2) C(4) HRSKC(3) GMC(4) C(1) KT-OH(SEQ ID NO: 335);并且其它肽的序列也可以任选地以相同方式书写。
- [0920] 提供以下实施例以说明本发明的某些实施方案并且并不旨在限制本发明的范围。
- [0921] 实施例1
- [0922] 化合物的合成
- [0923] 除非另有规定,否则下文中所用的试剂和溶剂以标准实验室试剂或分析商购获得,并且在没有进一步纯化的情况下使用。
- [0924] 肽的固相合成程序
- [0925] 使用优化的9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)固相肽合成方案来化学合成本发明的说明

性化合物(例如2号化合物)。对于C端酰胺,使用rink-酰胺树脂,但是wang和三苯甲基树脂也用于制造C端酸。侧链保护基如下:Glu、Thr和Tyr:O-叔丁基;Trp和Lys:t-Boc(叔丁氧羰基);Arg:N- γ -2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基;His、Gln、Asn、Cys:三苯甲基。为了选择性形成二硫桥,AcM(乙酰胺基甲基)也用作Cys保护基。为了偶联,将四至十倍过量的在DMF中含有Fmoc氨基酸、HBTU和DIPEA(1:1:1.1)的溶液添加到膨胀树脂[HBTU:O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯;DIPEA:二异丙基乙胺DMF:二甲基甲酰胺]中。使用HATU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3,4-四甲基脲六氟磷酸酯)而不是HBTU以提高困难区域的偶联效率。通过用DMF、哌啶(2:1)溶液处理来实现Fmoc保护基去除。

[0926] 树脂肽的裂解程序

[0927] 通过在含有三氟乙酸、水、乙烷二硫酚和三异丙基硅烷(90:5:2.5:2.5)的溶液中搅拌干树脂2至4小时来实现本发明的肽(例如2号化合物)的侧链脱除保护和裂解。在TFA去除之后,使用冰冷的乙醚沉淀肽。对溶液离心并且倾析乙醚,接着进行第二次乙醚洗涤。将肽溶解于含有0.1%TFA(三氟乙酸)的乙腈、水溶液(1:1)中,并且过滤所得溶液。使用电喷雾电离质谱(ESI-MS)来评估直链肽的质量。

[0928] 肽的纯化程序

[0929] 使用逆相高效液相色谱(RP-HPLC)实现本发明的肽(例如2号化合物)的纯化。使用C18管柱(3 μ m, 50 $\times$ 2mm)在1mL/min的流动速率下进行分析。使用制备型RP-HPLC用C18管柱(5 μ m, 250 $\times$ 21.2mm)在20mL/min的流动速率下实现直链肽的纯化。使用含缓冲液B的A(缓冲液A:0.05%TFA水溶液;缓冲液B:含0.043%TFA、90%乙腈的水)的线性梯度实现分离。

[0930] 肽的氧化程序

[0931] 方法A(二硫化物单氧化)。通过将含碘的MeOH(1mg/1mL)逐滴添加到溶液(ACN:H₂O, 7:3, 0.5%TFA)中的肽来实现未保护的发明的肽(例如2号化合物)的氧化。在搅拌2分钟之后,添加逐份的抗坏血酸直到溶液透明为止,并且立即将样本负载到HPLC上以进行纯化。

[0932] 方法B(两种二硫化物的选择性氧化)。当时存在一种以上二硫化物(例如化合物30),通常进行选择氧化。在含1mg/10mL肽的pH 7.6NH₄CO₃溶液中实现游离半胱氨酸的氧化。在搅拌24小时之后并且在纯化之前,用TFA将溶液酸化至pH 3,接着冻干。所生成的单氧化肽(用ACM保护的半胱氨酸)然后使用碘溶液来氧化/选择性脱除保护。在室温下,将肽(1mg/2mL)溶解于80:20MeOH/H₂O中,将溶解于反应溶剂中的碘添加到反应液中(最终浓度:5mg/mL)。在逐份添加抗坏血酸之前搅拌溶液7分钟直到溶液透明为止。然后将溶液直接负载到HPLC上。

[0933] 方法C(原生氧化)。当存在一种以上二硫化物时并且当不进行选择性氧化时,进行原生氧化(例如,将这种方法用于化合物19)。用100mM NH₄CO₃(pH7.4)溶液在(肽:GSSG:GSH, 1:10, 100)的氧化型和还原型谷胱甘肽(肽/GSH/GSSG, 1:100:10摩尔比)存在下实现原生氧化。在搅拌24小时之后并且在RP-HPLC纯化之前,用TFA将溶液酸化至pH 3,接着冻干。

[0934] 半胱氨酸氧化以制备二聚体的程序。通过将含碘的MeOH(1mg/1mL)逐滴添加到溶液(ACN:H₂O, 7:3, 0.5%TFA)中的肽来实现未保护的发明的肽(例如1号化合物)的氧化。在搅拌2分钟之后,添加逐份的抗坏血酸直到溶液透明为止,并且立即将样本负载到HPLC上以进行纯化。

[0935] 二聚化程序。如N-羟基丁二酰亚胺酯那样通过用含2.2当量N-羟基丁二酰亚胺(NHS)和二环己基碳化二亚胺(DCC)两者的NMP(N-甲基吡咯烷酮)以0.1M最终浓度处理酸(1当量)来预活化甘醇酸、IDA或Fmoc- β -Ala-ID。对于PEG13和PEG25连接子,这些化学实体购得时已预形成成为活化丁二酰亚胺酯。将约0.4当量活化酯缓慢地逐份添加到NMP中的肽(1mg/mL)中。保持溶液搅拌10分钟,随后缓慢添加约0.05当量连接子的另外2至3个等分试样。保持溶液再搅拌3小时,随后真空除去溶剂并且通过逆相HPLC纯化残留物。在另一逆相HPLC纯化之前进行在含20%哌啶的DMF中搅拌肽的另一步骤(2 $\times$ 10分钟)。

[0936] 本领域技术人员将了解,肽合成的标准方法可用于产生本发明的化合物。

[0937] 实施例2

[0938] 活性分析方法

[0939] 体外测试所设计的肽对人铁转运蛋白降解的诱导。

[0940] 从来自Origene的cDNA克隆(NM_014585)克隆编码人铁转运蛋白(SLC40A1)的cDNA。通过PCR使用也编码用于亚克隆的末端限制位点但是没有终止密码子的引物来扩增编码铁转运蛋白的DNA。将铁转运蛋白受体亚克隆到含有新霉素(G418)抗性标记的哺乳动物GFP表达载体中以使铁转运蛋白的阅读框架在框中与GFP蛋白融合。通过DNA定序来证实编码蛋白质的DNA的保真度。将HEK293细胞用于转染铁转运蛋白-GFP受体表达质粒。使细胞根据生长培养基中的标准方案生长并且使用Lipofectamine(制造商方案,Invitrogen)用质粒转染。使用生长培养基中的G418来选择稳定表达铁转运蛋白-GFP的细胞(因为仅已经吸收并且并入cDNA表达质粒的细胞存活)并且在Cytomation MoFlo™细胞分选器上分选几次以获得GFP阳性细胞(488nm/530nm)。使细胞增殖并且以等分试样冷冻。

[0941] 为了测定化合物对人铁转运蛋白的活性,在96孔板中在没有酚红的标准培养基中孵育细胞。在培育箱中添加化合物到所需最终浓度持续至少18小时。在孵育之后,通过全细胞GFP荧光(Envision读板器,485/535过滤器对)或者通过Beckman Coulter Quanta™流式细胞仪(表示成在485nm/525nm下荧光强度的几何平均值)来测定其余GFP-荧光。在培育箱中添加化合物到所需最终浓度持续至少18小时但不超过24小时。

[0942] 参考化合物包括原生铁调素、微铁调素和RI-微铁调素,其为微铁调素的类似物。RI-微铁调素中的“RI”是指逆反(Retro Inverse)。逆反肽是所有都呈D氨基酸地序列相反的肽。一个实例在于Hy-Glu-Thr-His-NH₂变成Hy-DHis-DThr-Dglu-NH₂。根据如上所述的活性分析来测定这些参考化合物对于铁转运蛋白降解的EC₅₀。这些肽充当许多子序列研究的对照标准。

[0943] 表4:参考化合物

	名称	序列	SEQ ID No.	EC ₅₀ (nM)
[0944]	铁调素	Hy-DTHFPIC(1)IFC(2)C(3)GC(2)C(4)HRSKC(3)GMC(4)C(1)KT-OH	335	169
	微铁调素 1-9	Hy-DTHFPICIF-NH ₂	336	712
	RI-微铁调素	Hy-DPhe-DIle-DCys-DIle-DPro-DPhe-DHis-DThr-DAsp-NH ₂	337	> 10 μM

[0945] 为了测定给定肽是否改进内源铁转运蛋白的内在化和降解,可以使用本领域中已知的免疫印迹、免疫组织化学和铁转运蛋白抗体来分析在以所述肽治疗的肝细胞和巨噬细胞中的蛋白质水平和铁转运蛋白的细胞分布。

[0946] 实施例3

[0947] 微铁调素的半胱氨酸替代扫描

[0948] 先前的研究表明Hep25的N端片段对于其铁调素活性是重要的,并且可能与铁转运蛋白形成界面。此外,认为在第7个位置的Cys对于活性是关键的。二硫键可通过结构手段、催化手段或通过官能手段起作用。假定铁调素与铁转运蛋白通过二硫键结合,其随后内在化受体。对铁调素的较接近检查揭露存在4种二硫化物,并且这些半胱氨酸中的任一个都可以负责与铁转运蛋白的结合。因此,铁转运蛋白的游离巯基具有“官能变构结合”等效体。为了更充分地理解关于铁调素内半胱氨酸位置的结构活性关系,我们进行了半胱氨酸扫描直到微铁调素肽的第15个残基,并且我们分析了肽显示铁调素活性的能力。使用实施例1中所述的方法合成了肽,并且如实施例2中所述测试了其铁转运蛋白降解效力。这个研究的结果示于表5中,由EC₅₀值指示效力。

[0949] 表5. 微铁调素衍生物的半胱氨酸替代扫描

[0950]

化合物编号	SEQ ID No.	序列	EC ₅₀ (nM) (n>3)
269	292	DTHFP $\underline{\text{I}}$ AI $\underline{\text{F}}$ AA $\underline{\text{G}}$ I $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
270	293	DTHFP $\underline{\text{I}}$ AI $\underline{\text{F}}$ AA $\underline{\text{I}}$ I $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
271	294	DTHFP $\underline{\text{I}}$ AI $\underline{\text{F}}$ AI $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
272	295	DTHFP $\underline{\text{I}}$ AI $\underline{\text{F}}$ I $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
273	296	DTHFP $\underline{\text{I}}$ AI $\underline{\text{I}}$ I $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
274	297	DTHFP $\underline{\text{I}}$ AI $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
275	298	DTHFP $\underline{\text{I}}$ I $\underline{\text{C}}$ I-NH ₂	无活性
微铁调素 1-9	336	Hy-DTHFP $\underline{\text{I}}$ C $\underline{\text{I}}$ IF-NH ₂	712 nM
1	28	DTHFP $\underline{\text{C}}$ IIF-NH ₂	133 nM
276	299	DTHI $\underline{\text{C}}$ IAIF-NH ₂	无活性
277	300	DTH $\underline{\text{C}}$ PIAIF-NH ₂	无活性

[0951] 非活性=在30μM和/或最低剂量下无活性

[0952] 改变半胱氨酸的位置消除了大多数测试肽的活性；然而这些数据惊人地显示，化合物1虽然在第6个位置具有半胱氨酸但是仍具活性。图1示出了化合物1相较于铁调素和微铁调素对照物的剂量反应曲线的比较。这些数据明显说明，化合物1具有与铁调素类似的体外效力。

[0953] 实施例4

[0954] 在半胱氨酸扫描中鉴别的化合物1的ALA扫描

[0955] 为了验证实施例3的结果，对化合物1进行Ala扫描。如实施例1中所述合成了肽，并且如实施例2中所述测试其活性。表6中示出了这个研究的结果。通过将这个具有已知结构活性关系的结果与铁调素和其它微铁调素类似物相比，我们具有提高的效力。此外，这些数据明显说明几个残基对于活性的重要性。相反地，这些数据也鉴别了许多可在不消除活性的情况下改性的残基。

[0956] 表6: 化合物1的丙氨酸扫描

[0957]

化合物编号	SEQ ID No.	序列	EC ₅₀ (nM) (n>3)
1	28	DTHFPCIIIF-NH ₂	133 nM
278	301	DTHFPCIIA-NH ₂	> 1 μM
51	78	DTHFPCIAF-NH ₂	382 nM
279	302	DTHFPCAIF-NH ₂	> 1 μM
280	303	DTHFA ₂ CIIF-NH ₂	> 1 μM
282	305	DTHA ₂ PCIIIF-NH ₂	无活性
283	306	DTA ₂ FPCIIIF-NH ₂	739 nM
52	79	DA ₂ HFPCIIIF-NH ₂	388 nM
284	307	A ₂ THFPCIIIF-NH ₂	> 1 μM
281	304	DTHF-[(D)-AIA]-CIIF-NH ₂	无活性

[0958] 实施例5

[0959] 体外肽活性的分析

[0960] 部分地基于从实施例3和4中所述的实验的结果确定的结构活性关系 (SAR), 使用实施例1中所述的方法来合成本发明的多种铁调素样肽, 并且如实施例2中所述测试体外活性。参考化合物 (表4中所示) 包括原生铁调素、微铁调素和R1-微铁调素。肽的EC₅₀值概括示于表7中。

[0961] 表7. 铁调素类似物肽的体外活性

[0962]

编号	SEQ ID No.	序列	效力 EC ₅₀ (nM)
----	------------	----	-----------------------------

[0963]

1	28	Hy-DTHFPCIIF-NH ₂	133
2	29	异戊酸-DTHFPICIFGPRSKGWVC-NH ₂	5
3	30	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	15
4	31	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWVC-NH ₂	19
5	32	[Ida]-TH-[Dpa]-[bhPro]-ICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	17
6	33	异戊酸-DTHFPCIFFGPRSKGWVCK-NH ₂	23
7	34	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWTCK-NH ₂	24
8	35	[Ida]-TH-[Dpa]-[bh-Pro]-CIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	29
9	36	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	32
10	37	异戊酸-DTHFPCIQFGPRSKGWVCK-NH ₂	35
11	38	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	9
12	39	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ GHRSC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	77
13	40	异丁酸-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRSGC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	63
14	41	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRSGC ₂ YRAC ₁ -NH ₂	69
15	42	异戊酸-DTHFPCIEFGPRSKGWVCK-NH ₂	79
16	43	Hy-DTHFPICIFGPRAKGWVCM-NH ₂	88
17	44	异丁酸-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRSGC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	93
18	45	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	125
19	46	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRSGC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	140
20	47	Hy-DTHFPICIFGPRSRGWVCK-NH ₂	101
21	48	Hy-DTHFPCIIFGPRSKGWVCM-NH ₂	46
22	49	Hy-DTHFPICIFAPRSKGWVCM-NH ₂	9430

[0964]

23	50	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-OH	131
24	51	Hy-DTHFPCIQF-NH ₂	138
25	52	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ GHRSKGC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	144
26	53	Hy-DTHFAICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	147
27	54	Hy-DTHFPICIFGPHRSKGWVCM-NH ₂	149
28	55	Hy-DTHFPICIFGPRAKGWVCM-NH ₂	88
29	56	Hy-DTHFPACIFGPRSKGWVCM-NH ₂	157
30	57	Hy-DTHFPC ₁ IIFVC ₂ HRPKGC ₂ YRRVC ₁ R-NH ₂	173
31	58	Hy-DTHFPICIFGPRSKAWVCM-NH ₂	175
32	59	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ GHRGKGC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	182
33	60	Hy-ATHFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	184
34	61	Hy-DTHFPICIFGPASKGWVCM-NH ₂	206
35	62	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRSKGC ₂ YARC ₁ -NH ₂	214
36	63	Ac-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	239
37	64	Hy-DTHFPICIFGPRSAGWVCM-NH ₂	239
38	65	Hy-DTHAPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	254
39	66	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRSKGC ₂ YRRC ₁ -NH ₂	256
40	67	pGlu-THFPIC ₁ IFVC ₂ HRSKGC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	260
41	68	Ac-DTHFPICIFKPRSKGWVCM-NH ₂	262
42	69	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ GHRSKGC ₂ YMRC ₁ KT-NH ₂	265
43	70	Hy-DAHFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	265
44	71	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ YRGIC ₂ YRRC ₁ R-NH ₂	269

[0965]

45	72	Ac-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	272
46	73	Hy-[bhAsp]-THFPICIFGPRSKGWVC-NH ₂	274
47	74	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWACM-NH ₂	313
48	75	[Ida]-TH-[Dpa]-[bhPro]-RCR-[bhPhe]-GPRSKGWVCM-NH ₂	331
49	76	Hy-DTHFPCIRF-NH ₂	334
50	77	异戊酸-THFPCIIFGPRSKGWVCM-NH ₂	345
51	78	Hy-DTHFPCIAF-NH ₂	382
52	79	Hy-DAHFPICIF-NH ₂	388
53	80	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ HRPKGC ₂ YRRC ₁ P-NH ₂	393
54	81	Ac-DTHFPICIFKPRS-K(PEG8)-GWVCM-NH ₂	479
55	82	Hy-DTHFPCIFK-NH ₂	419
56	83	Hy-DTHFPCIFF-NH ₂	441
57	84	Hy-DTHFPICIFGPRSK-K(PEG8)-WVCM-NH ₂	462
58	85	Ac-DTHFPICIFGPRSKKWVCM-NH ₂	472
59	86	Hy-DTHFPIC ₁ IFC ₂ PWGMC ₂ C ₁ K-NH ₂	495
60	87	Hy-DTAFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	498
65	88	Hy-DTHFPIC ₁ IFVC ₂ YRGIC ₁ YMRC ₂ KT-NH ₂	763
66	89	Hy-DTHFPICIFGPRSKGAVCM-NH ₂	520
67	90	Hy-DTHFPICIAGPRSKGWVCM-NH ₂	2466
68	91	Hy-DTHFPICAFGPRSKGWVCM-NH ₂	> 10 μM
69	92	Hy-DTHFPIAIFGPRSKGWVAM-NH ₂	Inactive
70	93	Hy-DTHFPCRRFGPRSKGWVC-NH ₂	Inactive

[0966]

71	94	[Ida]-THF-[bh-Pro]-CRR-[bh-Phe]-GPRSKGWVC-NH ₂	N/A
73	96	Hy-DTHFPC ₁ IIFVC ₂ HRSKGC ₂ YWAVC ₁ -NH ₂	2640
74	97	Hy-DTHFP-(D)Cys ₁ -IIFVC ₂ HRSKGC ₂ YWAV-(D)Cys ₁ -F-NH ₂	356
75	98	Hy-DTHFPC ₁ IIFVC ₂ HRSKGC ₂ YWAVC ₁ FW-NH ₂	没有测试
76	99	Ac-DTHFPICIF-K(PEG8)-PRSKGWVCM-NH ₂	610
78	101	Hy-DTH-[Dpa]-PCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
79	102	Hy-DTHF-[bh-Pro]-CIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
80	103	Hy-DTHFPCIIFGPRSRGWRCK-NH ₂	> 1 μM
81	104	Hy-DTHFPCIRFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
82	105	Hy-DTHFPCIRFGPRSRGWRCK-NH ₂	> 1 μM
83	106	Hy-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
84	107	Hy-DTHFPCIIFGPRSRGVCK-NH ₂	> 1 μM
85	108	Hy-DTHFPCIYFGPRSKGWVCK-NH ₂	705
86	109	Hy-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
87	110	Hy-DTHFPCIIFGPRARGWVCK-NH ₂	> 1 μM
88	111	Octanoic acid-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
89	112	Palm-PEG11-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
90	113	Ac-DTHFPICIF-K(2K PEG)-PRSKGWVCK-NH ₂	107
91	114	Hy-DTHFPCIIFGPRSKGWKCK-NH ₂	没有测试
92	115	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWKCK-NH ₂	没有测试
93	116	异戊酸-DTHFPCLIFGPRSKGWVCK-NH ₂	19
94	117	异戊酸-DTHFPCVIFGPRSKGWVCK-NH ₂	41

[0967]

95	118	异戊酸-DTHFPCSIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	78
96	119	异戊酸-DTHFPCQIFGPRSKGWVCK-NH ₂	157
97	120	Hy-THFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
98	121	异戊酸-THFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
99	122	Hy-HFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
100	123	异戊酸-HFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
101	124	Hy-DTHFPCISFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
102	125	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
103	126	Hy-EDTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
105	128	异戊酸-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH ₂	10
106	129	异戊酸-DTHFPCIIFSPRSKGWVCK-NH ₂	44
107	130	异戊酸-DTHFSCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	50
108	131	辛酸-PEG11-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
109	132	异丁酸-PEG11-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 1 μM
110	133	[Ida]-THFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂	> 300 nM
111	134	异戊酸-DTHFPCIIFGPKSKGWVCK-NH ₂	12
112	135	异戊酸-DTHFPCIKFGPKSKGWVCK-NH ₂	15
113	136	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWCK-NH ₂	15
114	137	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGVC-NH ₂	18
115	138	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGCK-NH ₂	21
117	140	异戊酸-DTHFPC-[Dapa]-IFGPRSKGWDCK-NH ₂	65
118	141	异戊酸-DTHFPCI-[Dapa]-FGPRSKGWDCK-NH ₂	17

[0968]

119	142	异戊酸-DTHFPC-[Dapa]-IFGPRSKGWECK-NH ₂	151
120	143	异戊酸-DTHFPCI-[Dapa]-FGPRSKGWECK-NH ₂	15
121	144	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSKGWECK-NH ₂	14
122	145	异戊酸-DTHFGCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	57
123	146	Hy-DTHFGCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
124	147	异戊酸-DTHFRCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	106
125	148	Hy-DTHFRCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
126	149	异戊酸-DTHF-[Sarc]-CIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	31
127	150	Hy-DTHF-[Sarc]-CIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
128	151	异戊酸-DTHF-[β-Ala]-CIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	264
129	152	Hy-DTHF-[β-Ala]-CIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
130	153	异戊酸-DTHFKCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	150
131	154	Hy-DTHFKCIIFGPRSKGWVCK-NH ₂	非活性
132	155	Hy-THFPCIIFGPRSKGWVCM-NH ₂	> 1 μM
133	156	Hy-HFPCIIFGPRSKGWVCM-NH ₂	> 1 μM
134	157	异戊酸-HFPCIIFGPRSKGWVCM-NH ₂	> 1 μM
135	158	Hy-DTHFPCISFGPRSKGWVCM-NH ₂	545
136	159	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVCM-NH ₂	669
137	160	Hy-EDTHFPCIIFGPRSKGWVCM-NH ₂	873
139	162	Hy-DTHFPCIIFEPKSGWVCM-NH ₂	N/A
140	163	异戊酸-DTHFKCIEFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
141	164	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWACK-NH ₂	11

[0969]

142	165	异戊酸-DTHFPCIIFEPKSGWVCK-NH ₂	9
143	166	异戊酸-DTHFPCIIFGPRKSGWVCKKKK-NH ₂	24
144	167	异戊酸-DTHFPCIIFEPKSGWVCKKKK-NH ₂	15
145	168	异戊酸-DTHFPCIIFGPRKSGWVCKK-NH ₂	9
146	169	异戊酸-DTAFPCIIFGPRKSGWVCK-NH ₂	24
147	170	异戊酸-DTKFPCIIFGPRKSGWVCK-NH ₂	20
148	171	异戊酸-DTHFPC ₁ IIFVC ₂ HRPKGC ₂ YRRVC ₁ R-NH ₂	2.2
149	172	异戊酸-DTHFPCI-K(PEG8)-FGPRKSGWVCK-NH ₂	9
150	173	异戊酸-DTHFPCIKF-K(PEG8)-PRKSGWVCK-NH ₂	7
151	174	异戊酸-DTHFPCIKFGP-K(PEG8)-SKGWVCK-NH ₂	13
152	175	异戊酸-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG8)-GWVCK-NH ₂	16
153	176	异戊酸-DTHFPCIKFGPRKSGWVC-K(PEG8)-NH ₂	18
154	177	异戊酸-DTHFPCIKFGPRKSGWTCK-NH ₂	18
155	178	异戊酸-DTHFPCIEFGPRKSGWTCK-NH ₂	38
156	179	异戊酸-DTHFPCIFGPRS-K(甜菜碱)-GWVC-NH ₂	没有测试
157	180	异戊酸-DTHFPCIKFGPRS-K(甜菜碱)-GWVCK-NH ₂	18
158	181	异戊酸-DTHFPCI-K(甜菜碱)-FGPRKSGWVCK-NH ₂	16
159	182	异戊酸-DTHFPCIKFGPRKSGWVC-K(甜菜碱)-NH ₂	17
160	183	Ac-DTHFPCIKFGPRKSGWVCK-NH ₂	464
161	184	异戊酸-PEG3-DTHFPCIKFGPRKSGWVCK-NH ₂	666
162	185	异丁酸-DTHFPCIKFGPRKSGWVCK-NH ₂	41
163	186	戊酸-DTHFPCIKFGPRKSGWVCK-NH ₂	64

[0970]

164	187	Hy-VDTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	146
165	188	Hy-LDTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	107
166	189	己酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	36
167	190	5-甲基戊酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	99
168	191	环己酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	30
169	192	庚酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	91
170	193	辛酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	183
171	194	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWCK-NH ₂	48
172	195	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSKGWECK-NH ₂	15
173	196	异戊酸-DTHFPCRRFGPRSKGWVCK-NH ₂	没有测试
176	199	异戊酸-DTHFPICIFGPRS-K(PEG8)-GWVC - NH ₂	6
177	200	异戊酸-DTHFPICIFGPRS-K(PEG4)-GWVC - NH ₂	6
178	201	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG8)-NH ₂	3
179	202	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG4)-NH ₂	4
180	203	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG2)-NH ₂	9
181	204	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWVCK-NH ₂	15
182	205	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWTCK-NH ₂	13
183	206	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWCK-NH ₂	17
184	207	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGCK-NH ₂	23
185	208	异戊酸-DTHFPCIFEPRSKGCK-NH ₂	54
186	209	异戊酸-DTHFPCIFEPRSKGWCK-NH ₂	12
187	210	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSKCK-NH ₂	21

[0971]

188	211	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSCK-NH ₂	30
189	212	异戊酸-DTHFPCIKFGPRCK-NH ₂	36
190	213	异戊酸-DTHFPCIKFGPCK-NH ₂	55
191	214	异戊酸-DTHFPCIKFGCK-NH ₂	97
192	215	异戊酸-DTHFPCIKFCK-NH ₂	48
193	216	异戊酸-DTHFPCIKFC-NH ₂	80
194	217	异戊酸-DTHFPCI-K(Palm)-FGPRSKGWVCK-NH ₂	4
195	218	异戊酸-DTHFPCIKF-K(Palm)-PRSKGWVCK-NH ₂	9
196	219	异戊酸-DTHFPCIKFGP-K(Palm)-SKGWVCK-NH ₂	2
197	220	异戊酸-DTHFPCIKFGPRS-K(Palm)-GWVCK-NH ₂	1
198	221	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(Palm)-NH ₂	7
199	222	异戊酸-DTHFPCI-K(PEG3-Palm)-FGPRSKGWVCK-NH ₂	7
200	223	异戊酸-DTHFPCIKF-K(PEG3-Palm)-PRSKGWVCK-NH ₂	6
201	224	异戊酸-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-Palm)-SKGWVCK-NH ₂	4
202	225	异戊酸-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-Palm)-GWVCK-NH ₂	3
203	226	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG3-Palm)-NH ₂	4
204	227	Hy-DTHFPCI-K(IVA)-FGPRSKGWVCK-NH ₂	> 300 nM
205	228	Hy-DTHFPCIKF-K(IVA)-PRSKGWVCK-NH ₂	> 300 nM
206	229	Hy-DTHFPCIKFGP-K(IVA)-SKGWVCK-NH ₂	624
207	230	Hy-DTHFPCIKFGPRS-K(IVA)-GWVCK-NH ₂	318
208	231	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(IVA)-NH ₂	109
209	232	Hy-DTHFPCI-K(PEG3-IVA)-FGPRSKGWVCK-NH ₂	342

[0972]

210	233	Hy-DTHFPCIKF-K(PEG3-IVA)-PRSKGWVCK-NH ₂	457
211	234	Hy-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-IVA)-SKGWVCK-NH ₂	> 300 nM
212	235	Hy-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-IVA)-GWVCK-NH ₂	> 300 nM
213	236	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG3-IVA)-NH ₂	233
214	237	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKKWVCK-NH ₂	15
215	238	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
216	239	Palm-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
217	240	Palm-PEG3-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	> 1 μM
218	241	异戊酸-DTHFPCI-K(异谷氨酸-Palm)-FEPRSKGCK-NH ₂	10
219	242	异戊酸-DTHFPCIKF-K(异谷氨酸-Palm)-PRSKGCK-NH ₂	9
220	243	异戊酸-DTHFPCIKFEP-K(异谷氨酸-Palm)-SKGCK-NH ₂	5
221	244	异戊酸-DTHFPCIKFEPRS-K(异谷氨酸-Palm)-GCK-NH ₂	4
222	245	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSK-K(异谷氨酸-Palm)-CK-NH ₂	4
223	246	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGC-K(异谷氨酸-Palm)-NH ₂	5
224	247	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(异谷氨酸-Palm)-NH ₂	4
225	248	异戊酸-DTHFPCI-K(dapa-Palm)-FEPRSKGCK-NH ₂	17
226	249	异戊酸-DTHFPCIKF-K(dapa-Palm)-PRSKGCK-NH ₂	14
227	250	异戊酸-DTHFPCIKFEP-K(dapa-Palm)-SKGCK-NH ₂	10
228	251	异戊酸-DTHFPCIKFEPRS-K(dapa-Palm)-GCK-NH ₂	7
229	252	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSK-K(dapa-Palm)-CK-NH ₂	13
230	253	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGC-K(dapa-Palm)-K-NH ₂	10
231	254	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(dapa-Palm)-NH ₂	11

[0973]

232	255	异戊酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	没有测试
233	256	异戊酸-AAHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	320
234	257	异戊酸-ATHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	60
235	258	异戊酸-DAHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	203
236	259	异戊酸-DTHAPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	>500 nM
237	260	异戊酸-DTHFPCIKAGPRSKGWVCK-NH ₂	50
238	261	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWVCK-OH	47
239	262	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKGWECK-OH	101
240	263	异戊酸-DTHFPCIIFEPRSKGWEC-OH	139
241	264	异戊酸-DTHFPCIKFK(异谷氨酸-Palm)-PRSKGWECK-NH ₂	6
242	265	异戊酸-DTHFPCIKFEPK(异谷氨酸-Palm)-SKGWECK-NH ₂	8
243	266	异戊酸-DTHAPCIKFEPRSKGWECK-NH ₂	非活性
244	267	Ida-THFPCIKFEPRSK-K(异谷氨酸-Palm)CK-NH ₂	25
245	268	异戊酸-DTHFPCI-K(异谷氨酸-Palm)-FEPRSKGWEC-OH	131
246	269	4,4-5,5-6,6,6-七氟己酸-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH ₂	480
247	270	异戊酸-DTHFPCIKF-K(mysteric acid)-PRSKGWVC - NH ₂	7
248	271	异戊酸-DTHFPCIKF-K(十二酸)-PRSKGWVC - NH ₂	10
249	272	异戊酸-DTHFPCIKF-K(癸酸)-PRSKGWVC - NH ₂	22
250	273	异戊酸-DTHFPCIKF-K(辛酸)-PRSKGWVC - NH ₂	30
251	274	异戊酸-DTHFPCIKF-K(己酸)-PRSKGWVC - NH ₂	21
252	275	异戊酸-DTHFPCIKF-K(丁酸)-PRSKGWVC - NH ₂	37
253	276	异戊酸-DTHFPCIKF-K(Ac)-PRSKGWVC - NH ₂	29

[0974]

254	277	Ida - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(mysteric acid) - NH ₂	20
255	278	[Ida] - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(十二酸) - NH ₂	52
256	279	[Ida] - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(癸酸) - NH ₂	116
257	280	[Ida] - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(辛酸) - NH ₂	129
258	281	[Ida] - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(己酸) - NH ₂	191
259	282	[Ida] - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(丁酸) - NH ₂	355
260	283	[Ida] - THFPCIKFEPRSKGWVC-K(Ac) - NH ₂	502
261	284	异戊酸-HFPCIKFEPRSKGWVC-K(辛酸) - NH ₂	> 300 nM
262	285	异戊酸-HFPCIKFEPRSKGWVC-K(十二酸) - NH ₂	77
263	286	异戊酸-DTHFPCIKFEPHSGCK-NH ₂	62
264	287	异戊酸-DTHFPCIHFEPHSGKC-NH ₂	118
265	288	异戊酸-DTHFPCIKFEPHS-K(Albu)-GCK-NH ₂	6
266	289	异戊酸-DTHFPCIKFEPREKEC-NH ₂	183
267	290	异戊酸-DTAFPCIKFEPRSKEC-NH ₂	> 1 μM
268	291	异戊酸-DTHFPCIKFECK-NH ₂	107
269	292	Hy-DTHFPFAIFAAGICI-NH ₂	非活性
270	293	Hy-DTHFPFAIFAICI-NH ₂	非活性
271	294	Hy-DTHFPFAIFAICI-NH ₂	非活性
272	295	Hy-DTHFPFAIFICI-NH ₂	非活性
273	296	Hy-DTHFPFAIICI-NH ₂	非活性
274	297	Hy-DTHFPFAICI-NH ₂	非活性
275	298	Hy-DTHFPFIICI-NH ₂	非活性

[0975]

276	299	Hy-DTHICIAIF-NH ₂	非活性
277	300	Hy-DTHCPIAIF-NH ₂	非活性
278	301	Hy-DTHFPCIIF-NH ₂	> 1 μM
279	302	Hy-DTHFPCAIF-NH ₂	> 1 μM
280	303	Hy-DTHFACIIF-NH ₂	> 1 μM
281	304	Hy-DTHF-(D)--Ala-CIIF-NH ₂	非活性
282	305	Hy-DTHAPCIIF-NH ₂	非活性
283	306	Hy-DTAFPCIIF-NH ₂	739 nM
284	307	Hy-ATHFPCIIF-NH ₂	> 1 μM
285	308	[Ida]-THF-[bh-Pro]-CIIF-NH ₂	> 1 μM
287	310	Hy-DTHFPCIIF-NH ₂	> 1 μM
288	311	异戊酸-DTHFPCIIF-NH ₂	16 nM
289	312	异戊酸-DTHFPAIIF-NH ₂	非活性
290	313	异戊酸-DTHFPSIIF-NH ₂	非活性
291	314	异戊酸-DTHFPCIIF-NH ₂	7 nM
293	316	Hy-DTHFPCIIF-NH ₂	在 1 μM 下 52%
297	320	Hy-DTHFPCIIF-NH ₂	在 1 μM 下 64%
298	321	Hy-YTHFPCIIF-NH ₂	没有测试
299	322	Hy-LTHFPCIIF-NH ₂	在 1 μM 下 64%
300	323	Hy-ETHFPCIIF-NH ₂	在 1 μM 下 77%
301	324	Hy-DRHFPCIIF-NH ₂	没有测试
302	325	Hy-DTKFPCIIF-NH ₂	在 1 μM 下 60%

[0976]

303	326	Hy-DTHFECIIF-NH ₂	没有测试
304	327	Hy-DTHFPCIHK-NH ₂	在 1 μM 下 55%
305	328	Hy-DTHFPCIIR-NH ₂	在 1 μM 下 62%
306	329	Hy-DTHFPCIEF-NH ₂	没有测试
307	330	Hy-DTHFPCIVF-NH ₂	在 1 μM 下 75%
308	331	Hy-DTHFPCILF-NH ₂	在 1 μM 下 89%
309	332	Hy-DTHFPCILK-NH ₂	在 1 μM 下 55%
310	333	Hy-DTHFPCIEK-NH ₂	在 1 μM 下 0%
355	369	异戊酸-DTHFPCIKFEPRSKECK-NH ₂	48
356	370	异戊酸-DTHFPCIKFEPHSKECK-NH ₂	181
357	371	异戊酸-DTHFPCIKKEPHSKECK-NH ₂	> 1 μM
358	372	异戊酸-DTHFPCIKF-K(异谷氨酸-Palm)-PHSKECK-NH ₂	6
359	373	异戊酸-DTHFPCIKFEPRECK-NH ₂	64
360	374	异戊酸-DTHFPCIKFEPHECK-NH ₂	138
361	375	异戊酸-DTHFPCIKFEP RCK-NH ₂	29

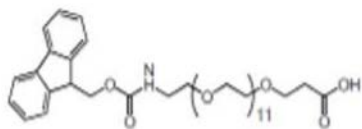
[0977] 非活性=在30μM和/或最低剂量下无活性。

[0978] 对于表7,圆括号,例如()表示侧链缀合物,以及方括号,例如[]表示非天然氨基酸取代。

[0979] 对于包含N端PEG11部分的某些化合物(例如化合物89、108和109),以下用于其合成中:

Fmoc-氨基丙酸

[0980]



[0981] 实施例6

[0982] 化合物18的丙氨酸扫描

[0983] 为了进一步理解铁调素的结构活性关系,对化合物18进行丙氨酸扫描,所述化合物18是本发明的铁调素类似物,其在7位包含半胱氨酸。如实施例1中所述合成了肽,并且如

实施例2中所述测试其活性；结果示于此处表8中。

[0984] 表8. 化合物18的丙氨酸扫描

化合物编号	SEQ ID No.	序列	EC ₅₀ (nM) (n>3)
18	45	DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	125
47	74	DTHFPICIFGPRSKGW ~~A~~ CM-NH ₂	313
66	89	DTHFPICIFGPRSKG ~~A~~ VCM-NH ₂	520
31	58	DTHFPICIFGPRSK ~~A~~ WVCM-NH ₂	175
37	64	DTHFPICIFGPRS ~~A~~ GWVCM-NH ₂	239
16	43	DTHFPICIFGP ~~A~~ KGWVCM-NH ₂	88
34	61	DTHFPICIFGP ~~A~~ SKGWVCM-NH ₂	206
[0985] 354	334	DTHFPICIFG ~~A~~ RSKGWVCM-NH ₂	153
22	49	DTHFPICIF ~~A~~ PRSKGWVCM-NH ₂	9430
67	90	DTHFPIC ~~I~~ AGPRSKGWVCM-NH ₂	2466
68	91	DTHFPIC ~~A~~ FGPRSKGWVCM-NH ₂	> 10 μM
69	92	DTHFP ~~I~~ AFGPRSKGW ~~V~~ A ~~M~~ -NH ₂	非活性
29	56	DTHFP ~~A~~ CIFGPRSKGWVCM-NH ₂	157
26	53	DTHF ~~A~~ ICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	147
38	65	DTH ~~A~~ PICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	254
60	87	DT ~~A~~ FPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	498
43	70	DA ~~H~~ FPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	265
33	60	~~A~~ THFPICIFGPRSKGWVCM-NH ₂	184

[0986] 非活性 = 在30μM和/或最低剂量下无活性

[0987] 如化合物1的丙氨酸扫描(位置6的半胱氨酸)那样,这种扫描鉴别了化合物18内对活性重要的残基(位置7的半胱氨酸),以及几个似乎对活性次要的残基,因此可以在不消除活性的情况下改性。

[0988] 实施例7

[0989] 血浆稳定性

[0990] 进行血清稳定性实验以补充体内结果并且有助于设计有效稳定的铁转运蛋白激动剂。为了预测在人体内的稳定性,起初在人血清中进行体外稳定性研究。

[0991] 与预温热的人血清(Sigma)在37℃下一起孵育关键肽(10μM)。在最多24小时的多个时点取样。将样本与血清蛋白分离并且使用LC-MS分析其相关肽的存在。使用相对于零点时点的分析物峰面积来计算每一样本中完整肽的量。表9示出了这个研究的结果。

[0992] 表9. 人血清中关键化合物的稳定性

化合物编号	t _{1/2} (小时)
铁调素	2.76
微铁调素1-9	0.10
1	0.18
18	2.32
46	2.10
2	1.99
47	约40
8	0.51

3	0.51
---	------

[0994] 实施例8

[0995] 减少大鼠中游离血浆铁

[0996] 为了研究铁调素模拟物2号化合物是否有效减少血清中的游离 Fe^{2+} ,将逆反微铁调素用作参考肽。虽然RI微Hep具有极低的体外效力,但是如Presza等,J Clin Invest.2011所报道其在体内具有高活性。

[0997] 在第1天,监测动物血清中的游离 Fe^{2+} 。为了达到均匀的血清水平,分析 Fe^{2+} 并且将7或8个动物的均匀群组随机化分到每一治疗组中。在第2天,进行急性实验,其中对动物腹膜内给予测试化合物并随后在尾部静脉取血样。在给药之前,将动物放在加热灯下3-5分钟。从所有动物尾部静脉抽取血样以测定血清铁水平,随后给予媒介物或化合物。在参考化合物的研究中,腹膜内给予动物1ml含测试物质的媒介物或仅媒介物,并且在 $t=0$ 、60、120、240、360分钟和24小时从每一动物抽取250 μL 血样。用逆反微铁调素(参考化合物)进行剂量反应研究,并且作为两个独立实验来进行用2号化合物进行的功效研究。

[0998] 在稍后不迟于之后10天的时点进行自第0天和第1天始的 Fe^{2+} 分析。表10中示出在这个实施例中所用的化学物质和设备。

[0999] 表10.这个实施例中所用的化学物质和设备

药物名称	化合物编号	SEQ ID No.	MW (g/mol)	计算肽含量%	测定肽含量%	纯度 %	溶剂
异戊酸-DTHFPICIF GPRSKGW VC-NH ₂	2	29	2144.52	86.2	86.2	90	乙酸钠 缓冲液
RI-铁调素 1-9		337	1091.3	82.7	82.7	94.2	强 PBS

[1001] 起初,使所有肽都溶解于 $\text{pH}=2.5$ 的酸性 H_2O 中并且溶解至3mg/ml API的浓度。此后将化合物溶解于乙酸钠缓冲液(50mM乙酸、125mM NaCl, $\text{pH}5.0$)或强PBS(25mM磷酸钠、125mM NaCl, $\text{pH}7.4$)中。

[1002] 研究中使用重200-250g的雄性Sprague-Dawley大鼠。将其以 $n=2$ 的组安放在光线、温度和湿度受控的房间内(12小时亮:12小时暗的循环,以0600/1800小时进行开灯/关灯;23 $^{\circ}\text{C}$;50%相对湿度)。根据OECD的‘动物研究建议的终点方针’应用人道终点。每天监测动物。在明显受影响的病状(基于迹象如体重减轻>30%(肥胖动物);姿势异常;毛发粗糙;眼睛和/或鼻子周边分泌物;皮肤损害;呼吸异常;步行困难;食物或水摄入异常;或自残)或导致明显疼痛或痛苦的其它病状的情况下,立即对动物进行安乐死。

[1003] 使用比色分析根据制造商的分析说明书(分析:IRON2:ACN 661)在Cobas c 111上测量血浆/血清中的铁含量。

[1004] 将从cobas Iron2分析获得的数据呈现为平均值 $\pm$ SEM。

[1005] 如图2和图3中所示,腹膜内给予化合物2引起血清铁水平降低,与在注射阳性对照物逆反微铁调素(RI微铁调素)后所观测到的水平相当。由RI微铁调素和化合物2诱导的降低在两种情况下都不明显,这可能归因于测量值的大的组间变化。

[1006] 实施例9

[1007] 所选肽的体内验证

[1008] 如实施例8中所述,在以下变化的情况下测试所选的本发明的肽的体内活性。测试小鼠 (C57-BL6) 而非大鼠。向小鼠 (n=8只/组) 施用肽或媒介物对照物,其中以3000nmol/kg给予本发明的化合物,并且通过皮下注射以1000nmol/kg施用铁调素对照物。这个实验的主要目标在于在小鼠模型中验证几种在大鼠中显示有活性的肽的活性。在肽或媒介物施用之后2小时如在实施例8中那样评估血清铁水平。如图4中所示,在这些剂量下,与媒介物对照物相比,在化合物治疗的动物中观测到血清铁明显减少。此外,本发明的化合物的最大剂量反应极类似于用铁调素实现的最大剂量反应。

[1009] 用较低剂量进行类似的实验以评估这些化合物诱导血清铁减少的剂量反应。这个实施例中的方法如上所述,不同之处在于以下参数:当两个组汇集时,n=4只小鼠/组,然而媒介物n=8。通过皮下注射,以两个独立剂量 (300nmol/kg或1000nmol/kg) 向小鼠施用测试化合物。在肽或媒介物注射之后2小时如在实施例8中那样评估血清铁水平。如图5中所示,这些肽诱导与体内原生铁调素类似的铁减少。此外,显而易见,几种化合物能够在低至300nmol/kg的剂量下诱导最大的作用。

[1010] 如实施例8中所述在大鼠中或者如上所述在本实施例中在小鼠中类似地测试其它肽,这些测试的结果呈现于本文表11中标题为“体内活性”的列中。在这张表中,以列于“体内活性”列第一行的副标题表示给药;以“是”或“否”测定结果报道体内活性数据,其中“是”表示观测到血清铁减少的体内活性,并且“否”表示没有观测到这种活性。肽施用途是皮下注射,除非另有规定,否则如已为腹膜内注射 (这在表中由在“是”或“否”测定结果之后的圆括号内的“i.p.”所记录)。

[1011] 还使用通常为熟练技术人员所知的方法来测试肽的其它药物动力学/药效学 (PK/PD) 参数。这些测试的结果也示于表11中。这些参数包括如实施例2中所述测试的关于稳定性 (在指定人或大鼠受试者的血浆中的稳定小时数)、小鼠中半衰期和体外活性 (EC₅₀) 的测定结果。这种研究一个实施例呈现于图6中,其中将本发明的两种化合物 (153号和181号) 的PK/PD性质与铁调素相比以确定其在C57BL6小鼠中的PK/PD作用。这些化合物中的每一个都使血清铁快速减少,这在181号化合物的情况下是暂时的,并且在153号化合物的情况下是持续的。

[1012] 除本文表11中所呈现的数据以外,这些数据也说明本发明的肽的活性和有利PK/PD性质,其中多个显示与铁调素相比类似或改善的PK/PD概况。

[1013] 表11:体内肽活性

[1014]

化合物编号	序列	稳定性		小鼠 PK T _{1/2} (分钟)	体外活性 EC ₅₀ (nM)	体内活性(s.c.)	
		大鼠	人			300 nmol/kg	1000 nmol/kg
铁调素	Hy-DTHFPICIFCCGCCHRS KCGMCCKT-OH SEQ ID NO: 335	Var	2.76		34	是	是
2	异 戊 酸 -DTHFPICIFGPRSKGWVC- NH ₂ (SEQ ID NO: 29)	0.15	1.99	17.4	5	是	是
3	异 戊 酸 -DTHFPCIFGPRSRGWVC K-NH ₂ (SEQ ID NO:30)	0.08	0.43		15	否 (i.p.)	否 (i.p.)
105	异 戊 酸 -DTHFPCIFEPGRSKGWVC K-NH ₂ (SEQ ID NO:128)	0.68	2.22	36.9	10	是	是
9	异 戊 酸 -DTHFPCIKFGPRSKGWVC K-NH ₂ (SEQ ID NO:36)	0.14	0.57	22.5	32	是	是
10	异 戊 酸 -DTHFPCIQFGPRSKGWVC K-NH ₂ (SEQ ID NO:37)	0.12			35	-	较小
15	异 戊 酸 -DTHFPICIEFGPRSKGWV CK-NH ₂ (SEQ ID NO:42)	0.15			79	-	较小
115	异 戊 酸 -DTHFPCIFGPRSKGCK-N H ₂ (SEQ ID NO:138)				21	-	否
150	异 戊 酸 -DTHFPCIKFK(PEG8)PRSK	0.42	1.35	31.6	7	是	

[1015]

	GWVCK-NH ₂ (SEQ ID NO:173)						
153	异 戊 酸 -DTHFPCIKFGPRSKGWVC K(PEG8)-NH ₂ (SEQ ID NO:176)	0.41	3.36		18	是	是
176	异 戊 酸 -DTHFPICIFGPRSK(PEG8) GWVC-NH ₂ (SEQ ID NO:199)	1.62	15		6	是	
184	异 戊 酸 -DTHFPCIKFEPRSKGCK-N H ₂ (SEQ ID NO:207)	2.12	8.16	36.9	16	是	是
181	异 戊 酸 -DTHFPCIKFEPRSKGWVC K-NH ₂ (SEQ ID NO:204)				15	是	

[1016] 除非另有说明, 否则所有化合物都皮下注射。注意化合物2是腹膜内注射的。

[1017] 实施例10

[1018] 所选肽二聚体的体外活性

[1019] 如实施例2中所述测试所选的本发明的肽二聚体的体外活性。

[1020] 测定表12中所示的肽单体和肽二聚体在1 μ M下的EC₅₀和活性%。通过在每一肽单体中存在的半胱氨酸残基之间的二硫单键将这些肽二聚体二聚。表12中示出了这些实验的结果。

[1021] 表12. 通过在半胱氨酸残基之间的二硫单键二聚的肽的体外活性

[1022]

化合物 编号	序列	EC ₅₀ (nM) (n=3)	在 1 μ M 下的活 性%	化合物 编号	序列	EC ₅₀ (nM) (n=3)	在 1 μ M 下的活 性%
1	Hy-DTHFPCIIF-N H ₂ (SEQ ID NO:28)	133	92	311	(Hy-DTHFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:338)	35	96
293	Hy-DTHFPCIIF-NH 2 (SEQ ID NO:316)	> 1 μ M	52	312	(Hy-DTHFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:339)	> 300 nM	51
297	Hy-DTHFPCIKFF- NH ₂ (SEQ ID NO:320)	> 300 nM	64	314	(Hy-DTHFPCIKFF- F-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:341)	130	100
299	Hy-LTHFPCIIF-N H ₂ (SEQ ID NO:322)	> 300 nM	64	315	(Hy-LTHFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:342)	35	97

[1023]

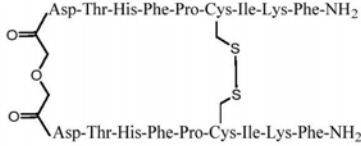
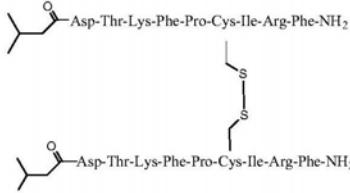
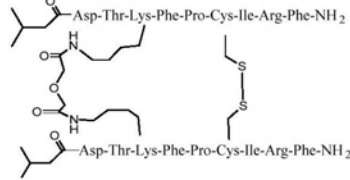
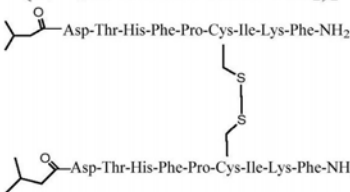
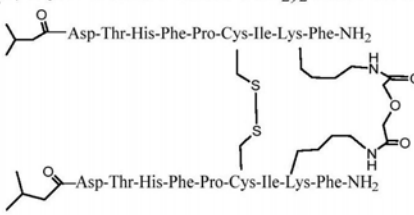
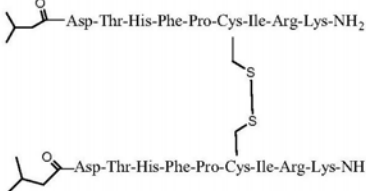
300	Hy-ETHFPCIIF-N H ₂ (SEQ ID NO:323)	> 300 nM	77	316	(Hy-ETHFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:343)	63	100
302	Hy-DTKFPCIIF-N H ₂ (SEQ ID NO:325)	> 1 μM	60	317	(Hy-DTKFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:344)	137	87
304	Hy-DTHFPCIIF-N H ₂ (SEQ ID NO:327)	> 1 μM	55	318	(Hy-DTHFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:345)	> 300 nM	49
305	Hy-DTHFPCIIF-N H ₂ (SEQ ID NO:328)	> 1 μM	62	319	(Hy-DTHFPCIIF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:346)	268	79
307	Hy-DTHFPCIVF-N H ₂ (SEQ ID NO:330)	> 300 nM	75	320	(Hy-DTHFPCIVF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:347)	50	93
308	Hy-DTHFPCILF-N H ₂ (SEQ ID NO:331)	> 300 nM	89	321	(Hy-DTHFPCILF- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:348)	83	94
309	Hy-DTHFPCILK- NH ₂ (SEQ ID NO:332)	> 300 nM	55	322	(Hy-DTHFPCILK- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:349)	> 300 nM	47
310	Hy-DTHFPCIEK- NH ₂ (SEQ ID NO:333)	> 1 μM	0	323	(Hy-DTHFPCIEK- NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:350)	> 1 μM	0
288	异戊酸 -DTHFPCIIF-NH ₂ (SEQ ID NO:311)	16	100	325	(异戊酸 -DTHFPCIIF-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:351)	4	100
291	异戊酸 -DTHFPCIKF-NH ₂ (SEQ ID NO:314)	7	100	326	(异戊酸 -DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:352)	3	100

[1024] 还测定具有表10中所示的序列的肽二聚体的EC₅₀值。将仅通过在两个肽单体之间的二硫键二聚的肽二聚体的活性与通过二硫键以及DIG连接部分两者二聚的相同单体的肽二聚体的活性相比。另外,考查通过与单体N端、单体C端或不同内部赖氨酸残基偶联的DIG连接部分二聚的肽二聚体的活性。表13中提供这些实验的结果。

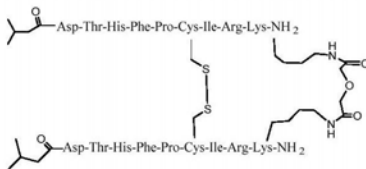
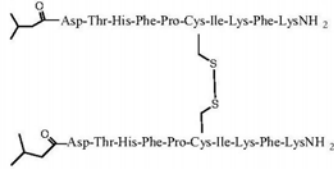
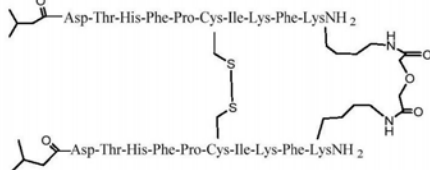
[1025] 表13. 所探索的二聚体位置 (DIG作为所探索的代表性连接子)

[1026]

化合物编号	序列	EC ₅₀ (nM) (n > 3)
327 (SEQ ID NO:353)	(DTHFPCIKF-NH ₂) ₂	193

	$\begin{array}{c} \text{Hy-Asp-Thr-His-Phe-Pro-Cys-Ile-Lys-Phe-NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{Hy-Asp-Thr-His-Phe-Pro-Cys-Ile-Lys-Phe-NH}_2 \end{array}$	
328 (SEQ ID NO:354)	DIG-(DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ DIG through N 端 	> 1000
329 (SEQ ID NO:355)	(异戊酸-DTKFPCIRF-NH ₂) ₂ 	9
340 (SEQ ID NO:356)	(异戊酸-DTKFPCIRF-NH ₂) ₂ DIG 至 K3 	212
326 (SEQ ID NO:357)	(异戊酸-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ 	3
342 (SEQ ID NO:358)	(异戊酸-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ DIG 至 K8 	10
343 (SEQ ID NO:359)	(异戊酸-DTHFPCIRK-NH ₂) ₂ 	11
344 (SEQ ID NO:360)	(异戊酸-DTHFPCIRK-NH ₂) ₂ DIG 至 K9 	45

[1027]

[1028]			
	345 (SEQ ID NO:361)	(异戊酸-DTHFPCIKFK-NH₂)₂ 	8
	346 (SEQ ID NO:362)	(异戊酸-DTHFPCIKFK-NH₂)₂ DIG 至 K10 	15

[1029] 测定包含不同连接部分的肽二聚体的EC₅₀值,并且将其与通过在两个肽单体之间的二硫桥实现的键联相比。

[1030] 测定包含不同连接部分的肽二聚体的EC₅₀值,并且将其与通过在两个肽单体(包括表14中所示的肽二聚体)之间的二硫桥实现的键联相比。当没有指定具体连接部分时,肽二聚体通过在肽二聚体的每一肽单体中存在的半胱氨酸残基之间的二硫桥二聚。表14中示出这个实验的结果,并且图7中示意性示出多种连接子类型。

[1031] 表14. 使用在不同位置的多种连接子的二聚化

化合物编号 No.	序列	稀释度对数
		EC ₅₀ (nM) (n > 3)
327	(Hy-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:353)	193
348	(Hy-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ -[IDA-(β-Ala)] (SEQ ID NO:363)	18
326	(异戊酸-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:357)	6
349	(异戊酸-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ -[IDA-(β-Ala)-Palm] (SEQ ID NO:364)	5
345	(异戊酸-DTHFPCIKFK-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:361)	8
346	(异戊酸-DTHFPCIKFK-NH ₂) ₂ -[DIG] DIG 至 K10 (SEQ ID NO:362)	15
327	(Hy-DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:353)	193
351	[PEG25]-(DTHFPCIKF-NH ₂) ₂ (SEQ ID NO:366)	> 1000

[1033] 在表14中,方括号表示连接子和任何连接子缀合物(如有的话),例如[连接子]。

[1034] 测定通过连接于肽链内赖氨酸残基的ε_N的二醇连接子二聚的肽二聚体的EC₅₀值,与肽单体相比。如表15中所示,肽二聚体的EC₅₀低于其相应的肽单体。在这种情况下,在通过使用DIG、通过赖氨酸的Nε酰基化进行二聚化之前,二硫键以分子内方式存在于每一肽(例如2号化合物和3号化合物)部分内。

[1035] 表15. 通过连接于肽链内赖氨酸的ε_N的二醇连接子进行的二聚化

[1036]	化合物编号	序列	稀释度对数 EC ₅₀ (nM) (n > 3)
	3	异戊酸-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂ (SEQ ID NO:30)	15
	352	(异戊酸-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH ₂) ₂ -[DIG] (SEQ ID NO:367)	5
	2	异戊酸-DTHFPICIFGPRSKGWVC-NH ₂ (SEQ ID NO:29)	4.1
	353	(异戊酸-DTHFPICIFGPRSKGWVC-NH ₂) ₂ -[DIG] (SEQ ID NO:368)	2.2

[1037] 所有在本说明书中提及和/或在申请数据页所列的上述美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利公布都整体以引用的方式并入本文中。

[1038] 因此在已经描述了本发明的示例性实施方案的情况下，本领域技术人员应注意，公开内容仅具有示例性，并且可以在本发明的范围内产生多种其它替代物、改适物和修改。因此，本发明不限于本文所说明的具体实施方案，但是仅受限于以下权利要求书。

序列表

<110> 领导医疗有限公司
<120> 铁调素类似物和其用途
<130> PRTH-001/01W0 321085-2001
<150> US 61/800,048
<151> 2013-03-15
<150> US 61/800,284
<151> 2013-03-15
<160> 375
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物基序

[0001]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Asp、Glu、Ala、Gly
Thr、Tyr、Leu、D-Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Thr、Ala、Arg、D-Thr、 α -氨基异丁酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = His、Lys、Ala或D-His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Phe、Ala、D-Phe、 β - β 二苯基丙氨酸或 β -高苯丙氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、
 β -高脯氨酸、4-氨基丁酸、肌氨酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

	<223>	Xaa = Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(7)..(7)
	<223>	Xaa = Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、D-Ile、D-Cys或(2,3-二氨基丙酸)
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(8)..(8)
	<223>	Xaa = Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或(2,3-二氨基丙酸)
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(9)..(9)
	<223>	Xaa = Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、β-高脯氨酸或D-Phe
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(10)..(10)
	<223>	Xaa = Lys、Phe或者不存在
	<400>	1
[0002]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
	1	5 10
	<210>	2
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa = Asp、Glu、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、β-高天冬氨酸或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(4)..(4)
	<223>	Xaa = Phe或(β,β-二苯基丙氨酸)
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(5)..(5)
	<223>	Xaa = Pro或β-高脯氨酸
	<220>	

<221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Ile、Cys或Arg

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Cys 、Ile、Leu或Val

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Lys、Phe或者不存在

 <400> 2

Xaa Thr His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa
 1 5 10

[0003]

<210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

 <220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Asp、Glu、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、
 β-高天冬氨酸或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = Phe或(β,β二苯基丙氨酸)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Pro或β-高脯氨酸

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Lys或者不存在

<400> 3

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Cys	Ile	Xaa	Phe	Xaa
1				5					10

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Asp、Glu或亚氨基二乙酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Pro或 β -高脯氨酸

[0004] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ile Lys或Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = 不存在

<400> 4

Xaa	Thr	His	Phe	Xaa	Cys	Ile	Xaa	Phe	Xaa
1				5					10

<210> 5
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或

不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Lys、Met、Arg、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在

[0005]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Trp、Lys、Gly、Ala Ile、Val或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Cys、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Arg、Met、Cys、Lys或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Arg、Lys、Ala或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = Arg、Cys、Lys、Val或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = Thr、Arg或者不存在

<400> 5

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10							15

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

[0006] <220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Pro、Ala或Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Arg、Ala、Lys或Trp

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = Ser、Gly或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Lys、Met、Arg或Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Gly、Arg或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Trp、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Val、Thr、Lys、Ala、Glu或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Met、Lys或者不存在

<400> 6

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10

[0007] <210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物基序

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Gly、Pro或D-Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Pro或Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Arg或Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Val或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)

<223> Xaa = Met、Lys或者不存在

<400> 7

Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Lys	Gly	Trp	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物基序

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Val、Ala或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Gly、Pro或者不存在

[0008]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = His、Trp或Tyr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Ser、Gly或Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Ile、Gly或Lys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Gly、Met或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = Tyr或Cys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Arg、Lys、Met或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12).. (12)
 <223> Xaa = Arg或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13).. (13)
 <223> Xaa = Cys或Val或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14).. (14)
 <223> Xaa = Cys、Lys、Pro、Arg、Thr或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15).. (15)
 <223> Xaa = Arg、Thr或者不存在

<400> 8

Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15

[0009]

<210> 9
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = Gly或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa = Ser或Pro;

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = Ile或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa = Gly或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)
 <223> Xaa = Arg或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = Cys或Val或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = Cys、Arg、Thr或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = Arg或者不存在

<400> 9

Val	Cys	Xaa	His	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15

<210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

[0010]

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Gly、Glu、Val或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Arg或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Arg或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Gly、Ser、Lys、Ile或Arg

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp或者不存在

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (8)..(8)
	<223> Xaa = Val、Thr、Asp、Glu或者不存在
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (10)..(10)
	<223> Xaa = Lys或者不存在
	<400> 10
	Xaa Pro Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
	1 5 10
	<210> 11
	<211> 10
	<212> PRT
	<213> 人造序列
	<220>
	<223> 铁调素肽类似物基序
	<220>
[0011]	<221> MISC_FEATURE
	<222> (1)..(1)
	<223> Xaa = Glu或Lys
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (3)..(3)
	<223> Xaa = Arg或Lys
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (5)..(5)
	<223> Xaa = Arg或Lys
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (6)..(6)
	<223> Xaa = Gly、Ser、Lys、Ile或Arg
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (7)..(7)
	<223> Xaa = Trp或者不存在
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (8)..(8)
	<223> Xaa = Val或者不存在
	<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Lys或者不存在

<400> 11

Xaa	Pro	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10

<210> 12
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Asp、Glu、Ala、Gly
 Thr、Tyr、Leu、D-Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在

[0012] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Thr、Ala、Arg、D-Thr、 α -氨基异丁酸或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = His、Lys、Ala或D-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = Phe、Ala、D-Phe、 β - β -二苯基丙氨酸或
 β -高苯丙氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、
 β -高脯氨酸、4-氨基丁酸、肌氨酸或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、
 Val、Ser或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、D-Ile、D-Cys或

(2, 3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、
D-Ile、D-Lys、D-Arg或(2, 3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、 β -高脯氨酸或D-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Lys、Phe或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或者
不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在

[0013]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa = Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = Lys、Met、Arg、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa = Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = Trp、Lys、Gly、Ala Ile、Val或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)

	<223>	Xaa = Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(19).. (19)
	<223>	Xaa = Cys、Tyr或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(20).. (20)
	<223>	Xaa = Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(21).. (21)
	<223>	Xaa = Arg、Met、Cys、Lys或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(22).. (22)
	<223>	Xaa = Arg、Lys、Ala或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(23).. (23)
	<223>	Xaa = Arg、Cys、Lys、Val或者不存在
[0014]	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(24).. (24)
	<223>	Xaa = Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(25).. (25)
	<223>	Xaa = Thr、Arg或者不存在
	<400>	12
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
	1	5 10 15
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
	20	25
	<210>	13
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp、亚氨基二乙酸、
焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr、 α -氨基异丁酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = His, Lys, Ala或D-His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Phe, Ala, D-Phe、 β - β -二苯基丙氨酸或
 β -高苯丙氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro、
 β -高脯氨酸、4-氨基丁酸、肌氨酸或者不存在

[0015]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys、
Val, Ser或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys或
(2,3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa =
Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg或(2,3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg、 β -高脯氨酸或D-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Lys, Phe或者不存在

	<400>	13
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
	1	5 10
	<210>	14
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa = Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(4)..(4)
	<223>	Xaa = Phe或(β , β 二苯基丙氨酸)
[0016]	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(5)..(5)
	<223>	Xaa = Pro或 β -高脯氨酸
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(6)..(6)
	<223>	Xaa = Ile、Cys或Arg
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(7)..(7)
	<223>	Xaa = Cys、Ile、Leu或Val
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(8)..(8)
	<223>	Xaa = Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(10)..(10)
	<223>	Xaa = Lys或者不存在
	<400>	14
	Xaa Thr His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa	
	1	5 10

	<210>	15
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa = Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、 β-高天冬氨酸或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(4)..(4)
	<223>	Xaa = Phe或 (β, β 二苯基丙氨酸)
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(5)..(5)
	<223>	Xaa = Pro或β-高脯氨酸
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(8)..(8)
[0017]	<223>	Xaa = Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(10)..(10)
	<223>	Xaa = Lys或者不存在
	<400>	15
	Xaa Thr His Xaa Xaa Cys Ile Xaa Phe Xaa	
	1	5 10
	<210>	16
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa = Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或 不存在
	<220>	

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Lys、Met、Arg、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Trp、Lys、Gly、Ala Ile、Val或者不存在

[0018]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或
不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Cys、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Arg、Met、Cys、Lys或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Arg、Lys、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (13).. (13)
 <223> Xaa = Arg、Cys、Lys、Val或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14).. (14)
 <223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15).. (15)
 <223> Xaa = Thr、Arg或者不存在

<400> 16

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10					15	

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

[0019] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = Gly、Ala、Lys、Pro或D-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa = Pro、Ala或Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = Arg、Ala、Lys或Trp

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = Ser、Gly或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = Lys、Met、Arg或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa = Gly、Arg或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp或Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Val、Thr、Lys、Ala或Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Met、Lys或者不存在

 <400> 17

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10

<210> 18
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

[0020] <220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Gly、Pro或D-Pro

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Pro或Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Arg或Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Val或Thr

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Met、Lys或者不存在

<400> 18

Xaa Xaa Xaa Ser Lys Gly Trp Xaa Cys Xaa
1 5 10

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物基序

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Val、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Gly、Pro或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = His、Trp或Tyr

[0021]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Ser、Gly或Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Ile、Gly或Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Gly、Met或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Tyr或Cys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Arg、Lys、Met或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Arg或Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = Cys或Val或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = Cys、Lys、Pro、Arg、Thr或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Arg、Thr或者不存在

<400> 19

Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> 人造序列

[0022]

<220>

<223> 铁调素肽类似物基序

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Gly或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Ser或Pro;

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Ile或Lys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Gly或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Arg或Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13).. (13)
 <223> Xaa = Cys或Val或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14).. (14)
 <223> Xaa = Cys、Arg、Thr或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15).. (15)
 <223> Xaa = Arg或者不存在

<400> 20

Val	Cys	Xaa	His	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15

<210> 21
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

[0023]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = Asp、Glu、Ala、Gly Thr、Tyr、Leu、D-Asp、亚氨基二乙酸、
 焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa = Thr、Ala、Arg、D-Thr、 α -氨基异丁酸或者不存在

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = His、Lys、Ala或D-His

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = Phe、Ala、D-Phe、 β - β -二苯基丙氨酸或
 β -高苯丙氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、
 β -高脯氨酸、4-氨基丁酸、肌氨酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6).. (6)
<223> Xaa = Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、Val、Ser或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7).. (7)
<223> Xaa = Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、D-Ile、D-Cys或(2,3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8).. (8)
<223> Xaa = Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、D-Ile、D-Lys、D-Arg或(2,3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9).. (9)
<223> Xaa = Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、 β -高脯氨酸或D-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10).. (10)
<223> Xaa = Lys、Phe或者不存在

[0024] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = Gly、Cys、Ala、Phe、Pro、Glu、Lys、D-Pro、Val、Ser或不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12).. (12)
<223> Xaa = Pro、Ala、Cys、Gly或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13).. (13)
<223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Gly、His、Ala、Trp或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14).. (14)
<223> Xaa = Ser、Arg、Gly、Trp、Ala、His、Tyr或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15).. (15)
<223> Xaa = Lys、Met、Arg、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16).. (16)
 <223> Xaa = Gly、Ser、Lys、Ile、Arg、Ala、Pro、Val或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17).. (17)
 <223> Xaa = Trp、Lys、Gly、Ala Ile、Val或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18).. (18)
 <223> Xaa = Val、Thr、Gly、Cys、Met、Tyr、Ala、Glu、Lys、Asp、Arg或
 不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19).. (19)
 <223> Xaa = Cys、Tyr或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20).. (20)
 <223> Xaa = Met、Lys、Arg、Tyr或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21).. (21)
 <223> Xaa = Arg、Met、Cys、Lys或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (22).. (22)
 <223> Xaa = Arg、Lys、Ala或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (23).. (23)
 <223> Xaa = Arg、Cys、Lys、Val或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24).. (24)
 <223> Xaa = Arg、Lys、Pro、Cys、Thr或者不存在

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25).. (25)
 <223> Xaa = Thr、Arg或者不存在

 <400> 21

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25

[0025]

- <210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列
- <220>
 <223> 铁调素肽类似物基序
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = Asp、Glu、Ala、Gly Thr、Tyr、Leu、D-Asp、亚氨基二乙酸、
 焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa = Thr、Ala、Arg、D-Thr、 α -氨基异丁酸或者不存在
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = His、Lys、Ala或D-His
- [0026] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = Phe、Ala、D-Phe、 β - β -二苯基丙氨酸或
 β -高苯丙氨酸
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、
 β -高脯氨酸、4-氨基丁酸、肌氨酸或者不存在
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa = Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、
 Val、Ser或Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、D-Ile、D-Cys或
 (2,3-二氨基丙酸)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa = Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、
 D-Ile、D-Lys、D-Arg或(2,3-二氨基丙酸)

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (9)..(9)
	<223> Xaa = Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、 β -高脯氨酸或D-Phe
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (10)..(10)
	<223> Xaa = Lys、Phe或者不存在
	<400> 22
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
	1 5 10
	<210> 23
	<211> 10
	<212> PRT
	<213> 人造序列
	<220>
	<223> 铁调素肽类似物基序
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (1)..(1)
[0027]	<223> Xaa = Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (4)..(4)
	<223> Xaa = Phe或(β , β 二苯基丙氨酸)
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (5)..(5)
	<223> Xaa = Pro或 β -高脯氨酸
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (6)..(6)
	<223> Xaa = Ile、Cys或Arg
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (7)..(7)
	<223> Xaa = Cys、Ile、Leu或Val
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (8)..(8)
	<223> Xaa = Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg
	<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Lys、Phe或者不存在

<400> 23

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Xaa
1				5					10

<210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 铁调素肽类似物基序

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、
 β -高天冬氨酸或者不存在

[0028] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = Phe或 (β , β 二苯基丙氨酸)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Pro或 β -高脯氨酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ile、Lys、Glu、Phe、Gln或Arg

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = Lys或者不存在

<400> 24

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Cys	Ile	Xaa	Phe	Xaa
1				5					10

<210> 25
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物基序

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Gly、Ala、Pro、Lys或D-Pro

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Pro、Ala或Gly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Arg、Lys、Ala或Trp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = Ser、Gly或Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = Lys、Met、Arg或Ala

[0029]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Gly、Arg或Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Trp、Ala或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val、Thr、Ala、Glu、Lys或者不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = Met、Lys或者不存在

<400> 25

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa = Gly、Pro或D-Pro
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(2)..(2)
	<223>	Xaa = Pro或Gly
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(3)..(3)
	<223>	Xaa = Arg或Lys
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(8)..(8)
	<223>	Xaa = Val或Thr
[0030]	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(10)..(10)
	<223>	Xaa = Met、Lys或者不存在
	<400>	26
	Xaa Xaa Xaa Ser Lys Gly Trp Xaa Cys Xaa	
	1 5 10	
	<210>	27
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物基序
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa = Asp、Glu、Ala、Gly Thr、Tyr、Leu、D-Asp、亚氨基二乙酸、焦谷氨酸、 β -高天冬氨酸或者不存在
	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(2)..(2)
	<223>	Xaa = Thr、Ala、Arg、D-Thr、 α -氨基异丁酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3).. (3)
<223> Xaa = His、Lys、Ala或D-His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4).. (4)
<223> Xaa = Phe、Ala、D-Phe、 β - β -二苯基丙氨酸或
 β -高苯丙氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5).. (5)
<223> Xaa = Pro、Glu、Ser、Gly、Arg、Lys、Val、Ala、D-Pro、
 β -高脯氨酸、4-氨基丁酸、肌氨酸或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6).. (6)
<223> Xaa = Ile、Cys、Arg、Leu、Lys、His、Glu、D-Ile、D-Arg、D-Cys、
Val、Ser或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7).. (7)
<223> Xaa = Cys、Ile、Ala、Leu、Val、Ser、Phe、D-Ile、D-Cys或
(2,3-二氨基丙酸)

[0031]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8).. (8)
<223> Xaa = Ile、Lys、Arg、Ala、Gln、Phe、Glu、Asp、Tyr、Ser、Leu、Val、
D-Ile、D-Lys、D-Arg或(2,3-二氨基丙酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9).. (9)
<223> Xaa = Phe、Ala、Ile、Tyr、Lys、Arg、 β -高脯氨酸或D-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10).. (10)
<223> Xaa = Lys、Phe或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = Gly、Ala、Pro、Lys或D-Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12).. (12)
<223> Xaa = Pro、Ala或Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
<223> Xaa = Arg、Lys、Ala或Trp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa = Ser、Gly或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = Lys、Met、Arg或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa = Gly、Arg或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = Trp、Ala或者不存在

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Xaa = Val、Thr、Ala、Glu、Lys或者不存在

[0032]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa = Met、Lys或者不存在

<400> 27

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Cys Xaa
20

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 28

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 29
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 29

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 30
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 30

[0033] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 31
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 31

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 32
<211> 19
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa为 β , β 苯基丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Xaa为 β -高脯氨酸

<400> 32

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1			5						10					15	

[0034]

Val Cys Met

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 33

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Phe	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 34

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Thr Cys Lys

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> Xaa为 β , β 苯基丙氨酸

[0035]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> Xaa为 β -高脯氨酸

<400> 35

Xaa Thr His Xaa Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 36

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 36

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 37
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 37

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Gln Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 38
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0036]

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 38

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 39
<211> 22
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 39

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Gly His Arg Ser Ile
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 40
<211> 23
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 40

Ala Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys
1 5 10 15

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 41
<211> 21
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 41

[0037]

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Ala Cys
20

<210> 42
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 42

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 43
<211> 19

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 43

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ala Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 44
<211> 23
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 44

Ala Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys
1 5 10 15

[0038]

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 45
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 45

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 46
<211> 22
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 46

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 47

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 47

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

[0039]

Val Cys Lys

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 48

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 49

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 49

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Ala Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 50

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met His
20

[0040]

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 51

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Gln Phe
1 5

<210> 52

<211> 23

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 52

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Gly His Arg Ser Lys
1 5 10 15

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg

20

<210> 53
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 53

Asp Thr His Phe Ala Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 54
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

[0041] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 54

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Trp Val Cys Met
20

<210> 55
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 55

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ala Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 56
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 56

Asp Thr His Phe Pro Ala Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 57
<211> 23
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 57

[0042] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Pro Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Val Cys Arg
20

<210> 58
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 58

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Ala Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 59
<211> 23
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 59

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Gly His Arg Gly Lys
1 5 10 15

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 60

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 60

Ala Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

[0043]

Val Cys Met

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 61

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Ala Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 62

<211> 21

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 62

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Ala Arg Cys
20

<210> 63

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 63

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

[0044]

<210> 64

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 64

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Ala Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 65

Asp Thr His Ala Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 66
<211> 21
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 66

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Cys
20

[0045]

<210> 67
<211> 22
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为焦谷氨酸

<400> 67

Xaa Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 68
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 68

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Met

<210> 69

<211> 24

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 69

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Val	Cys	Gly	His	Arg	Ser	Lys
1				5					10					15	

Gly	Cys	Tyr	Met	Arg	Cys	Lys	Thr
			20				

[0046]

<210> 70

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 70

Asp	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Met

<210> 71

<211> 21

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 71

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Arg
20

<210> 72
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 72

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

[0047]

<210> 73
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Xaa为 β -高天冬氨酸

<400> 73

Xaa Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 74
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 74

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Ala Cys Met

<210> 75

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<220>

<221> MOD_RES

[0048]

<222> (4)..(4)

<223> Xaa为 β , β 二苯基丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Xaa为 β -高脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa为 β 高苯丙氨酸

<400> 75

Xaa Thr His Xaa Xaa Arg Cys Arg Xaa Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 76

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Phe
1 5

<210> 77

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 77

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val
1 5 10 15

Cys Met

[0049]

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 78

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ala Phe
1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 79

Asp Ala His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 80

<211> 22

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 80

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Pro Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Cys Pro
20

<210> 81

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 81

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

[0050]

Val Cys Met

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 82

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Lys
1 5 10

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 83

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe Phe
1 5

<210> 84
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 84

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Lys Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 85
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0051] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 85

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Lys Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 86

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Pro Trp Gly Met Cys Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 87
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 87

Asp Thr Ala Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 88
<211> 22
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 88

[0052]

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys
1 5 10 15

Tyr Met Arg Cys Lys Thr
20

<210> 89
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 89

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Ala
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 90
<211> 19

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 90

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Ala Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 91
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 91

[0053] Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ala Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 92
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 92

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Ala Met

<210> 93
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 93

Asp Thr His Phe Pro Cys Arg Arg Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa为亚氨基二乙酸

[0054]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Xaa为 β -高脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Xaa为 β -高苯丙氨酸

<400> 94

Xaa Thr His Phe Xaa Cys Arg Arg Xaa Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<211> 22

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 96

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Trp Ala Val Cys
20

<210> 97

<211> 23

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 97

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

[0055]

Cys Tyr Trp Ala Val Cys Phe
20

<210> 98

<211> 24

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 98

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Trp Ala Val Cys Phe Trp
20

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 99

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa为 β , β 苯基丙氨酸

[0056]

<400> 101

Asp Thr His Xaa Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Xaa为 β -高脯氨酸

<400> 102

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 103
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 103

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Arg Cys Lys

<210> 104
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0057] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 104

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 105
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 105

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Arg Cys Lys

<210> 106
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 106

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 107
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

[0058]

<400> 107

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Val
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 108
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 108

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Tyr Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 109
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 109

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 110
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 110

[0059] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ala Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 111
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 111

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 112
<211> 19
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 112

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 113

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 113

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

[0060]

Val Cys Lys

<210> 114

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 114

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Lys Cys Lys

<210> 115

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 115

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Lys Cys Lys

<210> 116

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 116

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Leu	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

[0061]

<210> 117

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 117

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Val	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 118

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 118

Asp Thr His Phe Pro Cys Ser Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 119
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 119

Asp Thr His Phe Pro Cys Gln Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0062]

<210> 120
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 120

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 121
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 121

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 122

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

[0063] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 123

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 124
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 124

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ser Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 125
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 125

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

[0064] <400> 126

Glu	Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly
1				5					10					15	

Trp Val Cys Lys
20

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 128

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 129

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Ser Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 130

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

[0065]

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 130

Asp Thr His Phe Ser Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 131

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 131

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 132
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 132

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 133
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

[0066]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 133

Xaa Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 134
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 134

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 135
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 135

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Lys	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 136
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

[0067] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 136

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Cys Lys

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 137

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Val
1				5					10					15	

Cys

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 138

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0068]

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa为2,3-二氨基丙酸

<400> 140

Asp Thr His Phe Pro Cys Xaa Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Asp Cys Lys

<210> 141
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa为2,3-二氨基丙酸

<400> 141

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Xaa Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Asp Cys Lys

<210> 142
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa为2,3-二氨基丙酸

[0069]

<400> 142

Asp Thr His Phe Pro Cys Xaa Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 143
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa为2,3-二氨基丙酸

<400> 143

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Xaa Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp

1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 144
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 144

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

[0070]

<210> 145
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 145

Asp Thr His Phe Gly Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 146
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 146

Asp Thr His Phe Gly Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 147
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 147

Asp Thr His Phe Arg Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 148
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0071] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 148

Asp Thr His Phe Arg Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 149
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa为肌氨酸

<400> 149

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp

1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 150
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa为肌氨酸

<400> 150

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0072]

<210> 151
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa为 β -丙氨酸

<400> 151

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 152
<211> 19

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa为 β -丙氨酸

<400> 152

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 153
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0073] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 153

Asp Thr His Phe Lys Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 154
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 154

Asp Thr His Phe Lys Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 155
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 155

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val
1 5 10 15

Cys Met

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 156

[0074]

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys
1 5 10 15

Met

<210> 157
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 157

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys
1 5 10 15

Met

<210> 158
<211> 19

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 158

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ser Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 159
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 159

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

[0075]

Val Cys Met

<210> 160
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 160

Glu Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Trp Val Cys Met
20

<210> 161

<400> 161
000

<210> 162
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 162

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 163
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 163

[0076] Asp Thr His Phe Lys Cys Ile Glu Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 164
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 164

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Ala Cys Lys

<210> 165
<211> 19
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 165

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 166

<211> 22

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 166

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

[0077]

Val Cys Lys Lys Lys Lys
20

<210> 167

<211> 22

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 167

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys Lys Lys Lys
20

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 168

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys Lys
20

<210> 169

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 169

Asp Thr Ala Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0078]

<210> 170

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 170

Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 171

<211> 23

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 171

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Pro Lys Gly
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Val Cys Arg
20

<210> 172
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 172

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0079]

<210> 173
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 173

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 174
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 174

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 175
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 175

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 176
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0080] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 176

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 177
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 177

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Thr Cys Lys

<210> 178
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 178

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Thr Cys Lys

<210> 179
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

[0081]

<400> 179

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 180
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 180

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 181
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 181

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 182
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 182

[0082] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 183
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 183

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 184
<211> 19
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 184

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 185

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 185

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

[0083]

Val Cys Lys

<210> 186

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 186

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 187

Val Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys
20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 188

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

Trp Val Cys Lys
20

[0084]

<210> 189

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 189

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 190

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 190

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 191
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 191

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0085]

<210> 192
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 192

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 193
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 193

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 194
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 194

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Lys Cys Lys

<210> 195
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0086] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 195

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 196
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 196

Asp Thr His Phe Pro Cys Arg Arg Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 199

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

[0087]

<210> 200

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 200

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 201

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 201

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 202

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 202

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0088]

<210> 203

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 203

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 204

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 204

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp

1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 205
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 205

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Thr Cys Lys

[0089]

<210> 206
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 206

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 207

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 208
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 208

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Cys	Lys
1				5					10					15	

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 209

[0090] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 210
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 210

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Cys	Lys
1				5					10					15	

<210> 211
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 211

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 212

<211> 14

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 212

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Cys Lys
1 5 10

<210> 213

<211> 13

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

[0091]

<400> 213

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Cys Lys
1 5 10

<210> 214

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 214

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Cys Lys
1 5 10

<210> 215

<211> 11

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 215

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Cys Lys
1 5 10

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 216

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Cys
1 5 10

<210> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

[0092] <400> 217

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 218

<211> 20

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 218

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Ala Pro Arg Ser Lys Gly
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys
20

<210> 219

<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 219

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ala Ser Lys Gly
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys
20

<210> 220
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 220

[0093] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Ala Gly
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys
20

<210> 221
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 221

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys Ala
20

<210> 222
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 222

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 223

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 223

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0094]

<210> 224

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 224

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 225

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 226

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 226

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

[0095]

<210> 227

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 227

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 228

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 228

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 229
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 229

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

[0096]

<210> 230
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 230

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 231
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 231

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 232
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 232

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 233
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0097] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 233

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 234
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 234

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 235
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 235

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 236
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 236

[0098]

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 237
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 237

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Lys Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 238

<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 238

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 239
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 239

[0099] Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 240
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 240

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 241
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 241

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 242

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 242

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Cys
1				5					10					15	

[0100]

Lys

<210> 243

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 243

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Lys	Ser	Lys	Gly	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 244

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 245

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 245

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

Lys

[0101]

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 246

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 247

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 247

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys Lys

<210> 248
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 248

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

[0102]

<210> 249
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 249

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 250

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Lys Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 251
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 251

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 252
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

[0103] <220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 252

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

Lys

<210> 253
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 253

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Cys
1				5					10					15	

Lys Lys

<210> 254
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 254

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys Lys

<210> 255
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 255

[0104]

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 256
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 256

Ala Ala His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 257

<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 257

Ala Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 258
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 258

[0105] Asp Ala His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 259
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 259

Asp Thr His Ala Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 260
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 260

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Ala Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 261

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 261

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

[0106]

Val Cys Lys

<210> 262

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 262

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 263

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 264

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 264

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

[0107]

<210> 265

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 265

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Lys Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 266

<211> 19

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 266

Asp Thr His Ala Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 267
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 267

Xaa Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Lys Cys
1 5 10 15

[0108] Lys

<210> 268
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 268

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 269
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 269

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 270

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 270

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

[0109]

<210> 271

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 271

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 272

<211> 18

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 272

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 273
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 273

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

[0110]

<210> 274
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 274

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 275
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 275

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 276
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 276

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5				10						15	

Val Cys

<210> 277
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

[0111]

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 277

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5				10						15	

Val Cys Lys

<210> 278
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 278

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 279
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

[0112]

<400> 279

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 280
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 280

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 281
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 281

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

[0113]

<210> 282
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 282

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 283
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<400> 283

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1				5					10					15	

Val Cys Lys

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

[0114]

<400> 284

His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp	Val	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 285

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 285

His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp	Val	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 286

<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 286

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro His Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 287

[0115]

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile His Phe Glu Pro His Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 288

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro His Ser Lys Gly Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 289
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 289

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Glu Lys Glu Cys
1 5 10 15

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 290

Asp Thr Ala Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Glu Cys
1 5 10 15

<210> 291

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

[0116] <400> 291

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Cys Lys
1 5 10

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 292

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Ala Ala Gly Ile Cys Ile
1 5 10 15

<210> 293

<211> 14

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 293

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Ala Ala Ile Cys Ile
1 5 10

<210> 294
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 294

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Ala Ile Cys Ile
1 5 10

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 295

[0117]

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Ile Cys Ile
1 5 10

<210> 296
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 296

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Ile Cys Ile
1 5 10

<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 297

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Cys Ile
1 5 10

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 298

Asp Thr His Phe Pro Ile Ile Cys Ile
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 299

[0118] Asp Thr His Ile Cys Ile Ala Ile Phe
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 300

Asp Thr His Cys Pro Ile Ala Ile Phe
1 5

<210> 301
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 301

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Ala

	1	5
	<210>	302
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	302
	Asp Thr His Phe Pro Cys Ala Ile Phe	
	1	5
	<210>	303
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	303
[0119]	Asp Thr His Phe Ala Cys Ile Ile Phe	
	1	5
	<210>	304
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	304
	Asp Thr His Phe Ala Cys Ile Ile Phe	
	1	5
	<210>	305
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	305
	Asp Thr His Ala Pro Cys Ile Ile Phe	
	1	5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 306

Asp Thr Ala Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 307

Ala Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

[0120]

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa为亚氨基二乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa为 β -高脯氨酸

<400> 308

Xaa Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 309

	<400>	309
	000	
	<210>	310
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	310
	Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe	
	1	5
	<210>	311
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	311
[0121]	Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe	
	1	5
	<210>	312
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	312
	Asp Thr His Phe Pro Ala Ile Ile Phe	
	1	5
	<210>	313
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素肽类似物
	<400>	313
	Asp Thr His Phe Pro Ser Ile Ile Phe	
	1	5

<210> 314
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 314

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

<210> 315

<400> 315
000

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

[0122] <400> 316

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe
1 5

<210> 317

<400> 317
000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 320

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Phe
1 5 10

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 321

Tyr Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

[0123]

<400> 322

Leu Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 323

Glu Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 324

Asp Arg His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 325

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 325

Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

[0124] <400> 326

Asp Thr His Phe Glu Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 327

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Lys
1 5

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素肽类似物

<400> 328

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Arg
1 5

<210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 329

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe
1 5

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 330

[0125]

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Val Phe
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 331

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Phe
1 5

<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 332

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Lys
1 5

<210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 333

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Lys
1 5

<210> 334
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素肽类似物

<400> 334

[0126] Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Ala Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Met Cys

<210> 335
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
20 25

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 微铁调素肽的逆反物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)
<223> 所有氨基酸都为D立体同功异型体

<400> 337

Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
1 5

<210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

[0127]

<220>
<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫化单键二聚的肽

<220>
<221> DISULFID
<222> (6)..(6)
<223> 通过二硫键连接的二聚体

<400> 338

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 339
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>
<221> 二硫化物
<222> (6)..(6)

<400> 339

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe
1 5

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<211> 10

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6)..(6)

<400> 341

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Phe
1 5 10

[0128]

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6)..(6)

<400> 342

Leu Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 343

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 343

Glu Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

<210> 344

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 344

Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Ile Phe
1 5

[0129]

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 345

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Lys
1 5

<210> 346

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 346

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Arg

1

5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 347

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Val Phe

1

5

[0130]

<210> 348

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 348

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Phe

1

5

<210> 349

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 349

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Lys

1 5

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 350

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Lys

1 5

[0131]

<210> 351

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 351

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe

1 5

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 352

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 通过在半胱氨酸之间的二硫单键二聚的肽

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<400> 353

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

[0132]

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素二聚肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> 在Asp残基之间的二乙二醇键

<220>

<221> 二硫化物

<222> (6).. (6)

<223> 在Cys残基之间二硫键

<400> 354

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

<210> 355

	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素二聚肽
	<220>	
	<221>	二硫化物
	<222>	(6)..(6)
	<223>	在Cys残基之间二硫键
	<400>	355
	Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Arg Phe	
	1	5
	<210>	356
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素二聚肽
[0133]	<220>	
	<221>	MISC_FEATURE
	<222>	(3)..(3)
	<223>	二乙二醇键
	<220>	
	<221>	二硫化物
	<222>	(6)..(6)
	<400>	356
	Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Arg Phe	
	1	5
	<210>	357
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人造序列
	<220>	
	<223>	铁调素二聚肽
	<220>	
	<221>	二硫化物
	<222>	(6)..(6)
	<400>	357

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<220>
<221> 二硫化物
<222> (6)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 二乙二醇键

<400> 358

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

[0134]

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<220>
<221> 二硫化物
<222> (6)..(6)

<400> 359

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Lys
1 5

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<220>
<221> 二硫化物
<222> (6)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 二乙二醇键

<400> 360

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Lys
1 5

<210> 361
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<220>
<221> 二硫化物
<222> (6)..(6)

[0135]

<400> 361

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys
1 5 10

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<220>
<221> 二硫化物
<222> (6)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 二乙二醇键

<400> 362

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys
1 5 10

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<400> 363

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<400> 364

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

[0136]

<210> 365
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<400> 365

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys
1 5 10

<210> 366
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<400> 366

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe
1 5

<210> 367
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<400> 367

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 368
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素二聚肽

<400> 368

[0137] Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
1 5 10 15

Val Cys

<210> 369
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 铁调素类似物肽

<400> 369

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

Lys

<210> 370
<211> 17
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素类似物肽

<400> 370

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	His	Ser	Lys	Glu	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 371

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素类似物肽

<400> 371

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Lys	Glu	Pro	His	Ser	Lys	Glu	Cys
1				5					10					15	

[0138]

Lys

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素类似物肽

<400> 372

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	His	Ser	Lys	Glu	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 373

<211> 15

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素类似物肽

<400> 373

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Glu	Cys	Lys
1				5					10				15	

<210> 374

<211> 15

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素类似物肽

[0139] <400> 374

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	His	Glu	Cys	Lys
1				5					10				15	

<210> 375

<211> 14

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 铁调素类似物肽

<400> 375

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Cys	Lys
1				5					10				

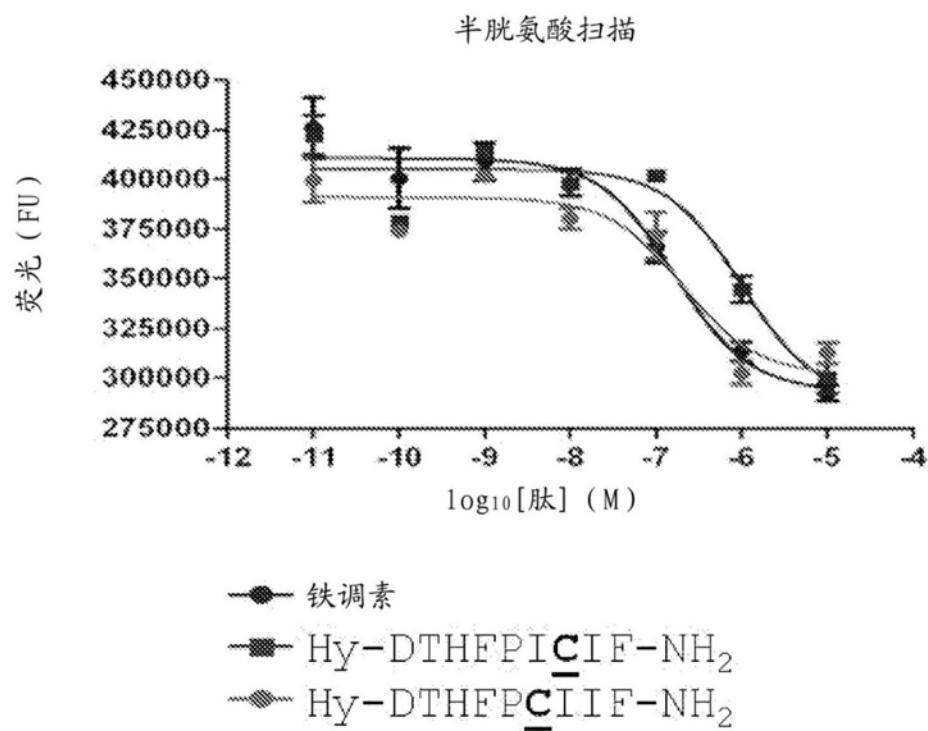


图1

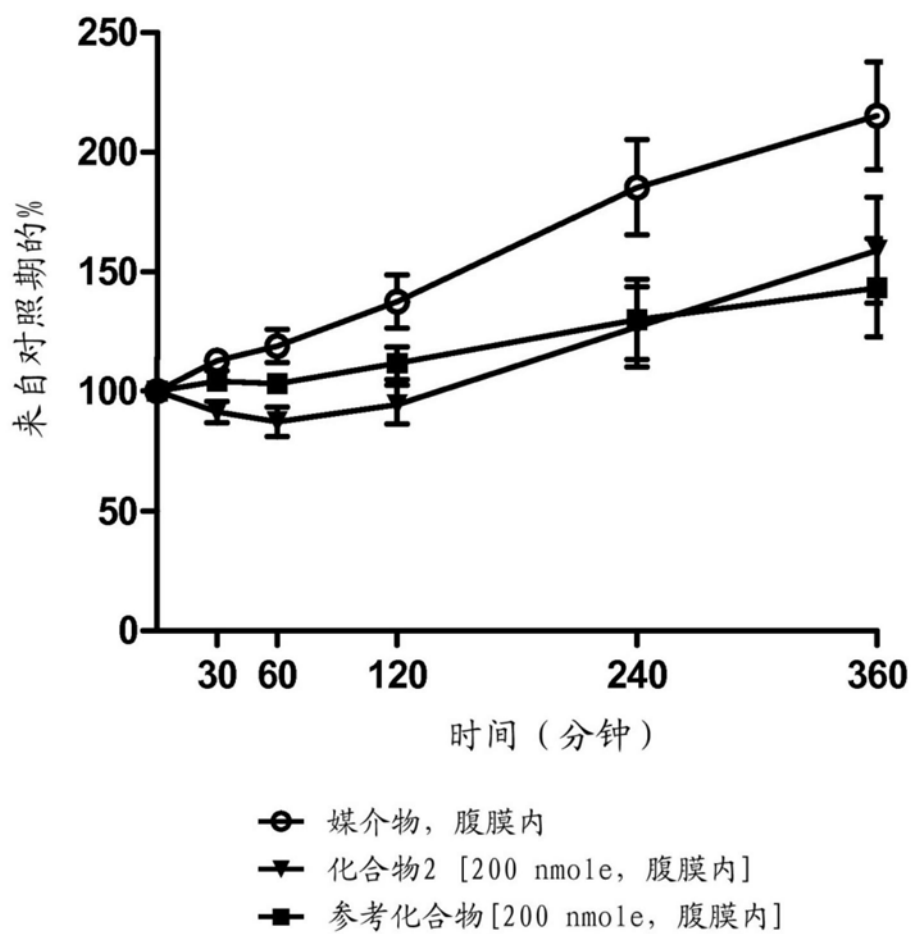


图2

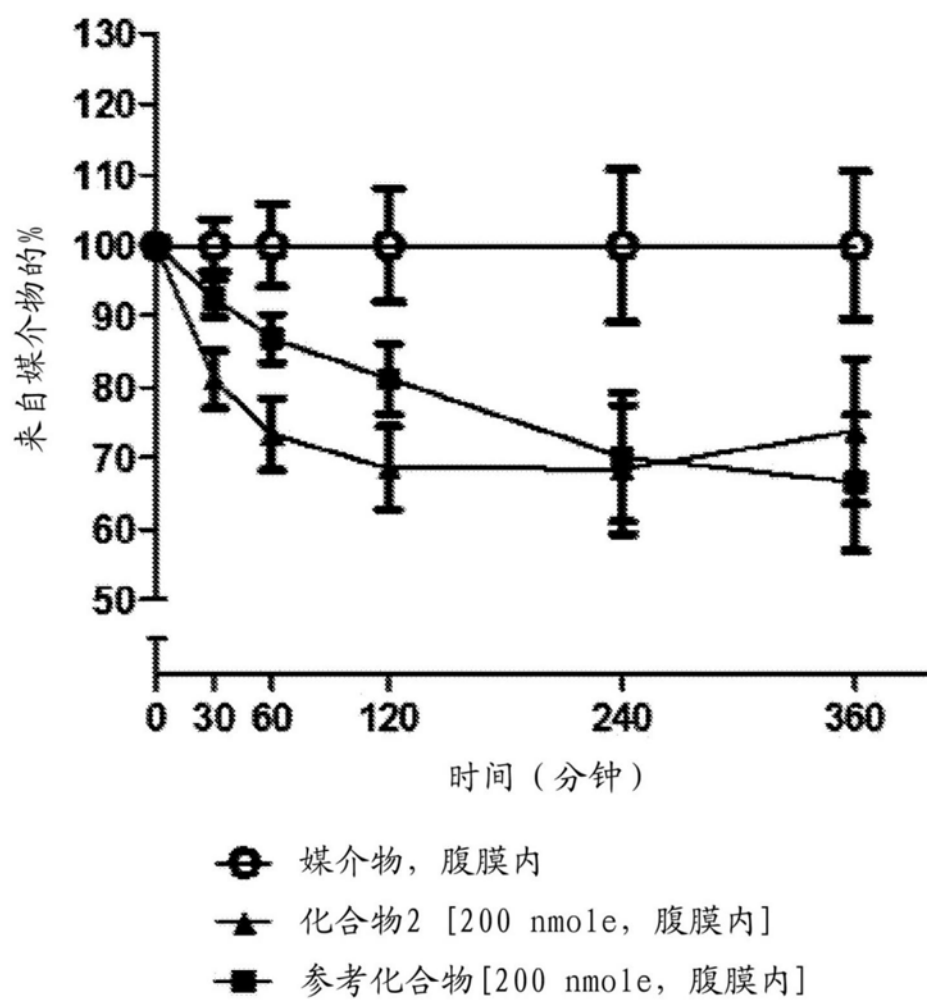


图3

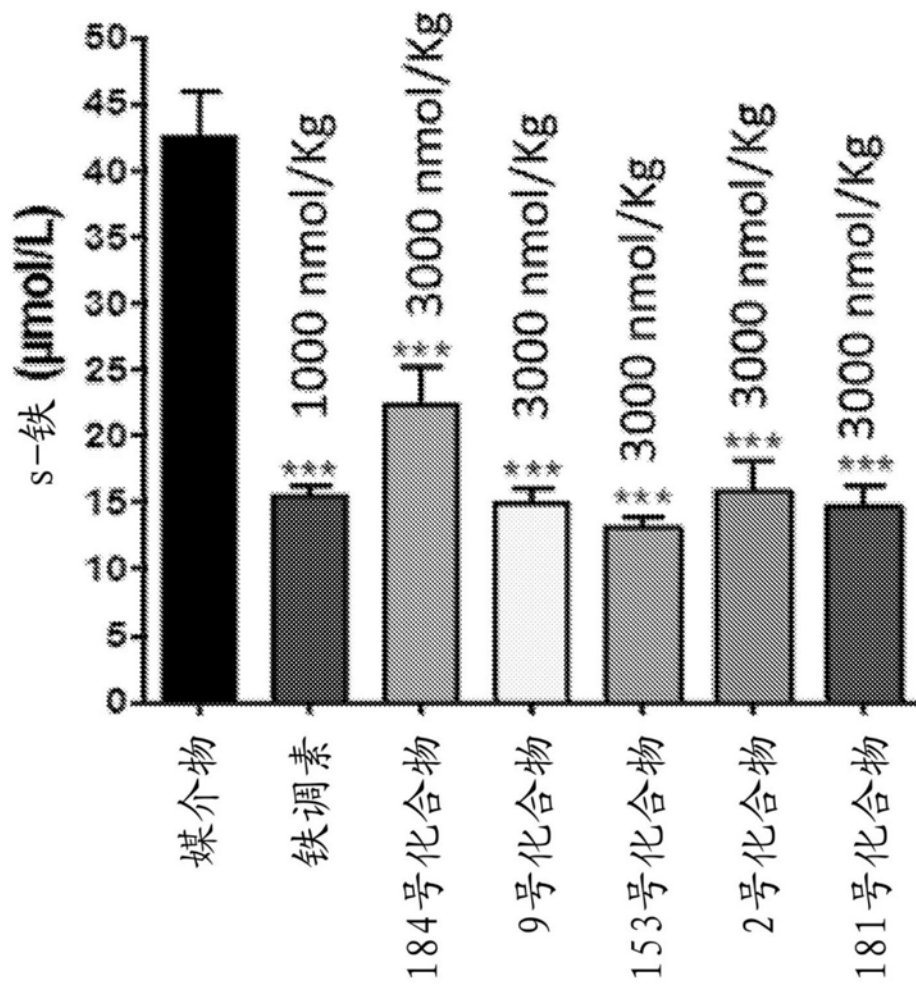


图4

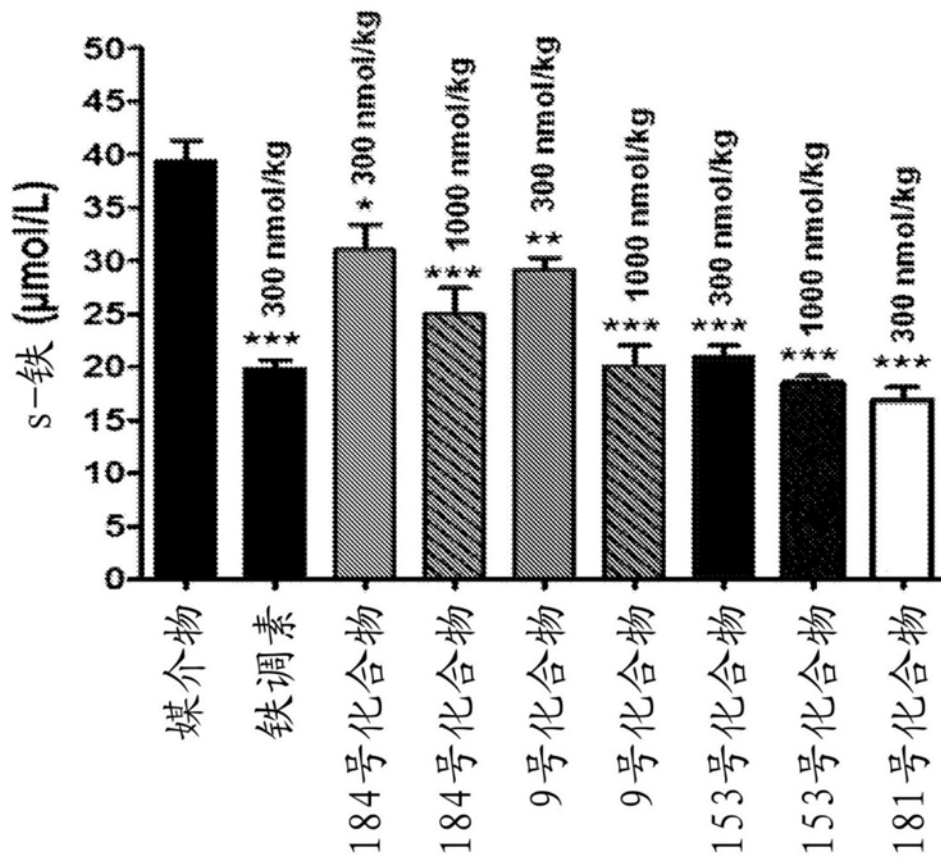


图5

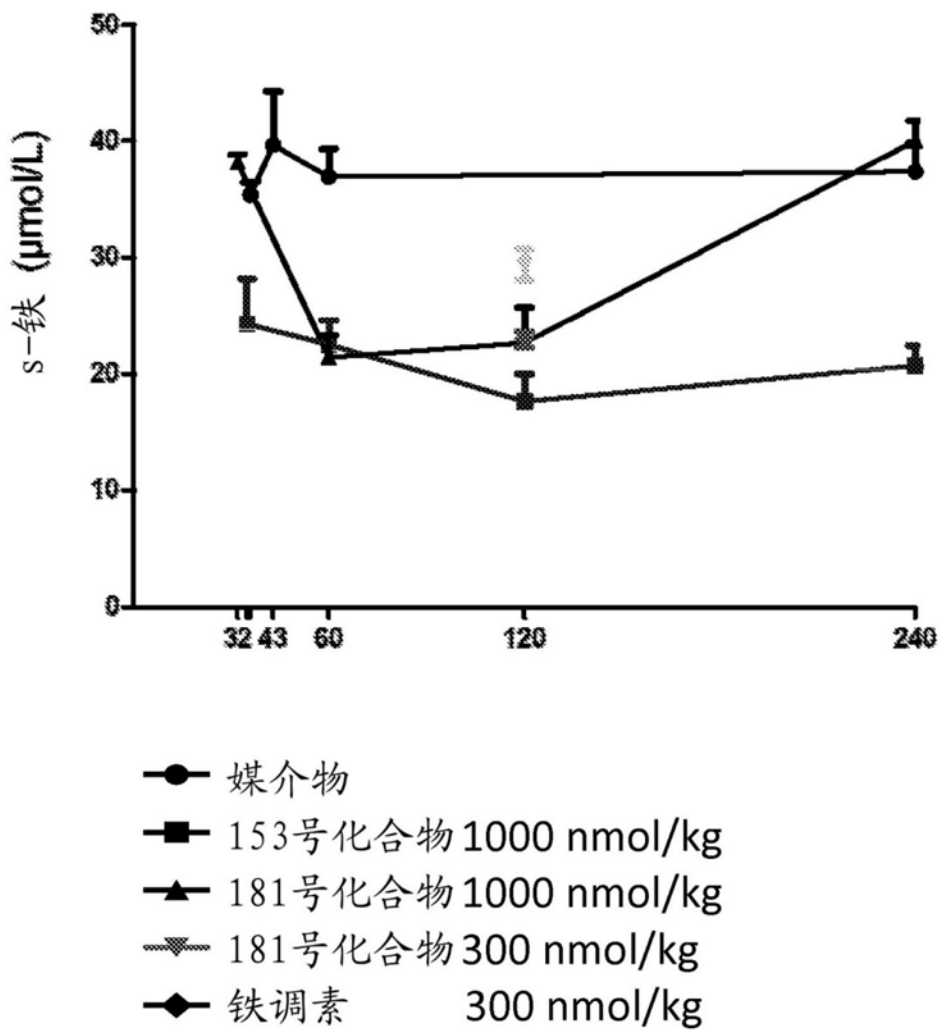


图6

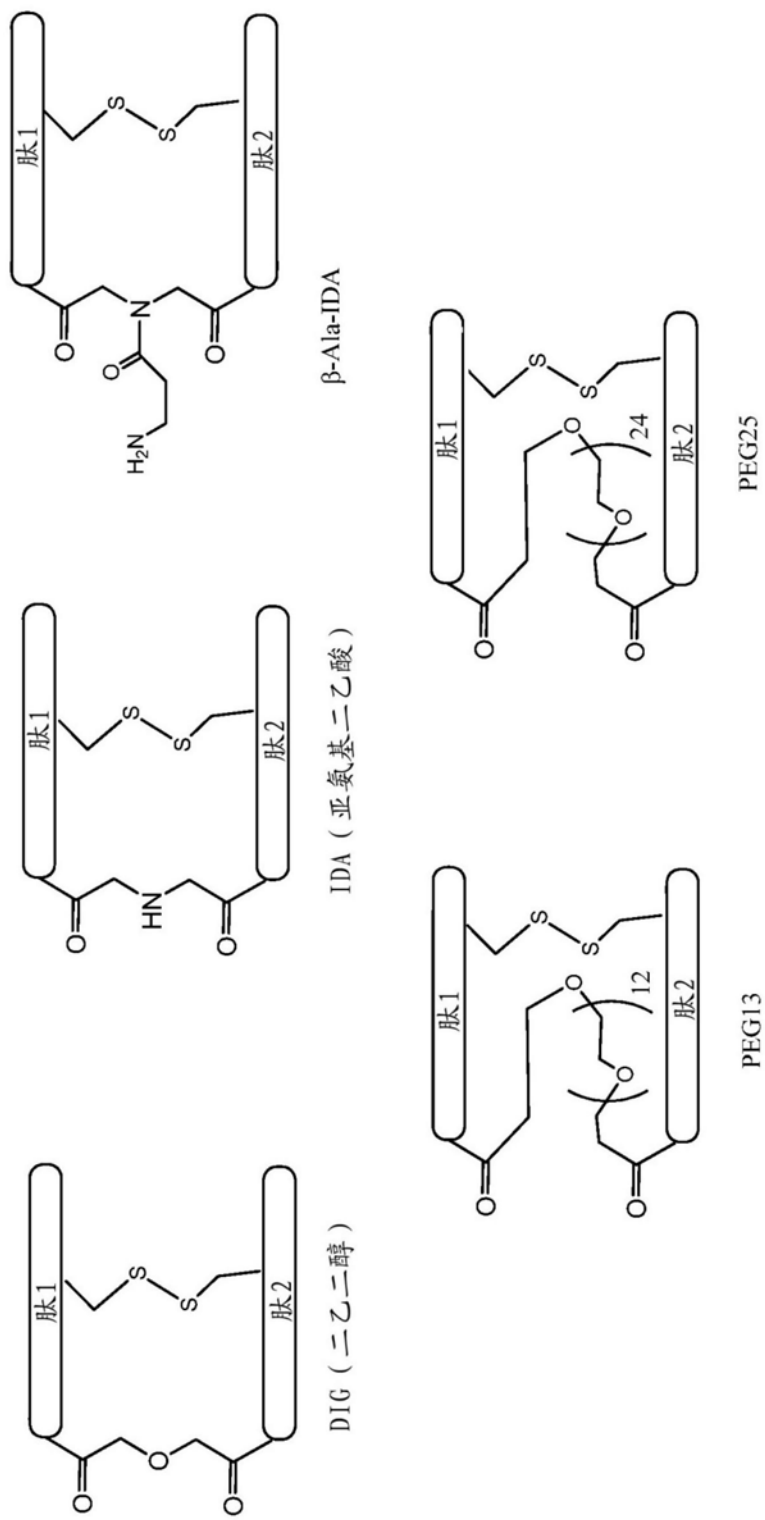


图7