



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110545834 B

(45) 授权公告日 2024. 02. 20

(21) 申请号 201880026723.5
(22) 申请日 2018.05.04
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 110545834 A
(43) 申请公布日 2019.12.06
(30) 优先权数据
 17169500.0 2017.05.04 EP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2019.10.22
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2018/061547 2018.05.04
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02018/202870 EN 2018.11.08
(73) 专利权人 富力卡姆股份公司
 地址 瑞典伦德
(72) 发明人 J·阿伦法尔 P·杜纳
 A·豪塔特尼尔森 B·瓦尔斯
(74) 专利代理机构 青岛联智专利商标事务所有
 限公司 37101
 专利代理师 阎斌斌 刘丹丹

A61K 38/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103930125 A, 2014.07.16
CN 106413734 A, 2017.02.15
EP 1637159 A1, 2006.03.22
WO 2009058379 A2, 2009.05.07
CN 101215324 A, 2008.07.09
CN 101932720 A, 2010.12.29
GB 201113770 D0, 2011.09.21
US 2003186325 A1, 2003.10.02
David W. Erikson et al..Secreted
Phosphoprotein 1 (SPP1, Osteopontin)
Binds to Integrin Alphavbeta6 on Porcine
Trophectoderm Cells and Integrin
Alphavbeta3 on Uterine Luminal Epithelial
Cells, and Promotes Trophectoderm Cell
Adhesion and Migration.《BIOLOGY OF
REPRODUCTION》.2009,第81卷第814-825页.

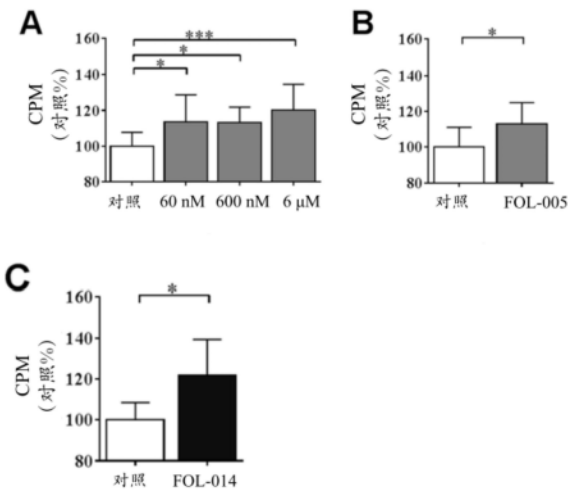
审查员 张范范

(51) Int.Cl.
A61K 38/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书39页
序列表63页 附图16页

(54) 发明名称
 用于治疗糖尿病的肽
(57) 摘要

 本发明涉及剂及其在治疗哺乳动物的内分泌、营养和/或代谢疾病中的用途。本发明还涉及新型肽。



1. 一种剂,其包含:
 - a) 肽或肽类似物,所述肽或肽类似物选自由以下各项构成的组:
 - i) 肽或肽类似物,所述肽或肽类似物由选自由以下各项构成的组的氨基酸序列构成:
VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:
138)、VDTYDGDGSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、
VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、
LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、
VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、
VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)、
V (β -D) TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO:167)、
VDTY (β -D) GDISVVYGLR (SEQ ID NO:168) 和
VDTYDG (β -D) ISVVYGLR (SEQ ID NO:169);
 - b) 表达时编码a) 的所述肽的多核苷酸;
 - c) 包含b) 的所述多核苷酸的载体;或者
 - d) 包含b) 的所述多核苷酸或c) 的所述载体的细胞。
2. 根据权利要求1所述的剂,其中,所述剂与部分缀合,所述部分选自由聚乙二醇(PEG)、单糖、荧光团、生色团、放射性化合物和细胞穿透肽构成的组。
3. 根据权利要求1所述的剂,其中,所述剂被进一步被糖基化、聚乙二醇化、酰胺化、酯化、酰化、乙酰化和/或烷基化修饰。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的剂,其中,所述剂包含串联重复序列,或由其构成。
5. 根据权利要求1-3中任一项所述的剂,其中,所述剂与另一多肽融合。
6. 根据权利要求1-3中任一项所述的剂,其中,所述剂与标签融合。
7. 根据权利要求6所述的剂,其中,所述标签是寡-组氨酸标签。
8. 根据权利要求1-3中任一项所述的剂,其中,所述剂是环状的。
9. 根据权利要求1-3中任一项所述的剂,其中,所述剂还包含可检测部分。
10. 根据权利要求9所述的剂,其中,所述可检测部分包含放射性同位素,或由放射性同位素构成。
11. 根据权利要求10所述的剂,其中,所述放射性同位素选自由 ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{72}As 、 ^{89}Zr 、 ^{123}I 和 ^{201}Tl 构成的组。
12. 根据权利要求9所述的剂,其中,所述可检测部分是通过成像技术而可检测的,所述成像技术选自SPECT、PET、MRI、光学成像和超声成像。
13. 根据权利要求1-3中任一项所述的剂,其中,所述剂包含第二或额外的活性成分,所述第二或额外的活性成分选自由以下各项构成的组的活性成分:胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、磺酰脲类、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮、美格列奈和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂。
14. 一种组合物,其包含根据前述权利要求中的任一项所述的剂。
15. 根据权利要求14所述的组合物,其中,所述组合物是药物组合物。
16. 剂在制备用于治疗哺乳动物疾病的药物中的用途,所述疾病选自由糖尿病、葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱、胰岛素抵抗综合征、糖耐量受损、高血糖症、高胰岛素血症及其任

何组合构成的组,其中所述剂包含:

a) 肽或肽类似物,其由选自以下各项构成的组的氨基酸序列构成:VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、VDTYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO:1)、VDTYDGDISVVYGL (SEQ ID NO:3)、VDTYDGDISVVY (SEQ ID NO:6)、GDISVVYGLR (SEQ ID NO:26)、VDTYDGDIS (SEQ ID NO:28)、VDTYDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:67)、VDVPNGDISLAYGLR (SEQ ID NO:69)、VDVPNGDISLAYGL (SEQ ID NO:71)、DVPNGDISLAYGLR (SEQ ID NO:72)、VDVPNGDISLAYG (SEQ ID NO:74)、PNGDISLAYGLR (SEQ ID NO:81)、VDVPNGDISLA (SEQ ID NO:83)、GDISLAYGLR (SEQ ID NO:94)、VDVPNGDIS (SEQ ID NO:96)、VDTYDGDGSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、

LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)、V(beta-D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO:167)、VDTY(beta-D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO:168)、VDTYDG(beta-D)ISVVYGLR (SEQ ID NO:169) 和 GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137);

b) 表达时编码a)的所述肽的多核苷酸;

c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;或者

d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述剂是环状的。

18. 根据权利要求16或17所述的用途,其中,所述剂包含第二或额外的活性成分。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述第二或额外的活性成分选自胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、磺酰脲类、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮、美格列奈和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂构成的组。

20. 根据权利要求16或17所述的用途,其中,所述哺乳动物是人。

21. 根据权利要求16或17所述的用途,其中,所述糖尿病选自1型糖尿病、2型糖尿病、营养失调相关的糖尿病、明示糖尿病和非明示糖尿病。

用于治疗糖尿病的肽

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗糖尿病和相关病症的肽。

背景技术

[0002] 由胰腺中的胰岛中的 β 细胞产生的肽激素胰岛素响应于血糖水平的升高而释放。因此,通过位于靶组织(例如,脂肪组织、骨骼肌和肝脏)的细胞膜中的葡萄糖转运蛋白的胰岛素依赖性刺激,从血液中除去葡萄糖。胰岛素通过结合并激活膜结合的胰岛素受体(IR)而发挥其生物学作用,从而启动细胞内信号传导事件的级联,以调节例如糖脂代谢的多种生物过程。

[0003] 目前,糖尿病(1型和2型糖尿病两者)的治疗主要依赖于胰岛素治疗。胰岛素治疗的补充物是长效胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂,即作用于与GLP-1相同的受体的衍生物。GLP-1是一种促进胰岛素分泌的代谢激素。除了以葡萄糖依赖性的方式增加胰腺的胰岛素分泌外,已知GLP-1增加 α -细胞和 β 细胞两者的胰岛素敏感性;增加 β 细胞质量和胰岛素表达、翻译后修饰和分泌;并减少胰腺的胰高血糖素分泌。用于辅助胰岛素治疗以降低血糖水平的其他药物包括DPP-IV抑制剂、二甲双胍、SGLT-2抑制剂和磺酰脲类。

[0004] 某些缺点如体重增加以及癌症和低血糖风险增加与长期使用胰岛素有关。因此,本领域对不仅能够通过解决胰岛素抗性和高血糖症来治疗糖尿病,而且还能减少相关和后续的并发症的新型非胰岛素化合物的需求日益增长。

[0005] 因此,识别能够恢复葡萄糖代谢并治疗糖尿病和相关病症的新化合物具有极大的意义。可以考虑多种方法,尽管这些方法对于本领域技术人员来说都不是显而易见的。

发明内容

[0006] 本发明人发现了刺激 β -细胞增殖、具有从糖中毒条件诱导的细胞凋亡中拯救 β 细胞的能力,以及刺激大鼠INS-1的 β -细胞和离体的小鼠胰岛分泌胰岛素的肽。此外,本发明人发现,在糖耐量测试中,肽降低了体内血糖水平并延迟BB 1yp/1yp大鼠(1型糖尿病的模式)中糖尿病疾病的发作。因此,本发明的肽适用于治疗内分泌、营养和代谢疾病和病症。

[0007] 在一个方面,本发明涉及一种剂,其包含或由以下构成:

[0008] a) 肽或肽类似物,其中,所述肽或肽类似物包含以下通式的氨基酸序列:

[0009] $KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LX_{12}YGIK$ (SEQ ID NO:140)

[0010] 其中,

[0011] X_2 是C、P或G;

[0012] X_5 是E或G;

[0013] X_6 是C、D或I;

[0014] X_7 是D、I、S或G;

[0015] X_8 是S、D或G;

[0016] X_{10} 是E或G;

- [0017] X_{12} 是S或T;
- [0018] 条件是,如果 X_{12} 是T,则所述肽包含不超过25个氨基酸;以及
- [0019] 条件是,如果 X_2 是P、 X_5 是E、 X_6 是I、 X_7 是D、 X_8 是S、 X_{10} 是E和 X_{12} 是S,则所述肽包含不超过85个氨基酸残基;
- [0020] 或所述肽或肽类似物的生物活性片段和/或变体,其中,所述生物活性片段和/或变体选自由以下构成的组:CLAEIDSC (SEQ ID NO:142)、CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO:143)、KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO:147)、KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、KCLAEIDSCIELSYGIK (SEQ ID NO:155)、和CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO:156);
- [0021] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;
- [0022] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及
- [0023] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。
- [0024] 在一个方面,本发明涉及一种剂,其包含:
- [0025] a) 肽或肽类似物,其包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列构成: GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137)、VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、和 VDTYDGDGSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)、V(β -D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO:167)、VDTY(β -D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO:168)、VDTYDG(β -D)ISVVYGLR (SEQ ID NO:169);
- [0026] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;
- [0027] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及
- [0028] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。
- [0029] 在一个方面,本发明涉及包含上述剂的组合物。
- [0030] 在一个方面,本发明涉及一种剂或包含所述剂的组合物,其用作药物。
- [0031] 在一个方面,本发明涉及一种剂,其包含:
- [0032] a) (i) 肽或肽类似物,其中,所述肽或肽类似物包含以下通式的氨基酸序列或由以下通式的氨基酸序列构成:
- [0033] $KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LX_{12}YGIK$ (SEQ ID NO:140)
- [0034] 其中,
- [0035] X_2 是C、P或G;
- [0036] X_5 是E或G;
- [0037] X_6 是C、D或I;
- [0038] X_7 是D、I、S或G;
- [0039] X_8 是S、D或G;
- [0040] X_{10} 是E或G;
- [0041] X_{12} 是S或T;
- [0042] 条件是,如果 X_{12} 是T,则所述肽包含不超过25个氨基酸残基;
- [0043] (ii) 肽,其中,所述肽包含以下通式的氨基酸序列:
- [0044] $VDZ_3Z_4Z_5GZ_7Z_8SZ_{10}Z_{11}YGLR$ (SEQ ID NO:68)
- [0045] 其中,

- [0046] Z_3 是T或V;
- [0047] Z_4 是Y或P;
- [0048] Z_5 是D或N;
- [0049] Z_7 是D或G;
- [0050] Z_8 是I或G;
- [0051] Z_{10} 是V或L;
- [0052] Z_{11} 是V或A;
- [0053] (iii) 肽,其中,所述肽包含选自由KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、CLAEIDSC (SEQ ID NO:142)、CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO:143)、KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO:155)和CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO:156)构成的组的氨基酸序列,或由其构成;
- [0054] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;
- [0055] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及
- [0056] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞;
- [0057] 所述剂用于治疗哺乳动物的内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病。
- [0058] 在一个方面,本发明涉及一种用于治疗内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的剂。
- [0059] 在一个方面,本发明涉及如本文所述的剂在制备用于治疗内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的药物中的应用。
- [0060] 在一个方面,本发明涉及一种延迟糖尿病发作的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的剂。
- [0061] 在一个方面,本发明涉及一种降低血糖水平的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的剂。
- [0062] 在一个方面,本发明涉及一种用于改善 β 细胞形态的方法,例如体外方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的剂。
- [0063] 在一个方面,本发明涉及一种用于改善 β 细胞活力的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的剂。
- [0064] 在一个方面,本发明涉及本文所述的剂在制备用于诊断个体中胰腺的疾病、病症或损伤的诊断组合物中的应用。

附图说明

- [0065] 图1.FOL-005和FOL-014诱导的 β 细胞的增殖
- [0066] 在溶液中加入浓度增加的FOL-005,48小时后诱导了INS-1细胞的增殖增加(图1A)。与仅用BSA涂覆的对照(ctrl)孔相比,用FOL-005涂覆并用牛血清白蛋白(BSA)封闭的孔诱导更多的 β -细胞的增殖(图1B)。与仅用BSA涂覆的孔相比,用FOL-014预涂覆并用BSA封闭的孔诱导更多的增殖(图1C)。数据表示为相对于未刺激的对照(ctrl)细胞的计数/分钟(CPM)。给出每组10-12个不同观察值的平均值 $\pm$ SD。
- [0067] 图2.FOL-005保护的 β 细胞对抗糖毒性
- [0068] 与在5mM葡萄糖中培养的细胞相比,在20mM葡萄糖中培养48小时的INS-1细胞显示

出更多的凋亡细胞(膜联蛋白V阳性)。与仅用20mM葡萄糖相比,向用20mM葡萄糖培养的细胞中加入FOL-005降低了凋亡细胞的水平(图2A)。与用5mM葡萄糖相比,在INS-1细胞中在20mM下通过Caspase-3活性测量的细胞凋亡增加。添加FOL-005降低了糖毒性诱导的Caspase-3活性的速率(图2B)。给出每组4-8个不同观察值的平均值 $\pm$ SD。

[0069] 图3.在FOL-005刺激后,胰岛和 β 细胞的胰岛素分泌增加

[0070] FOL-005刺激 β 细胞和胰岛的胰岛素分泌。与未刺激的对照(ctrl)和干扰的对照肽(FOL-015)相比,在不含葡萄糖的培养基中用FOL-005 (6 μ M) 刺激后INS-1细胞释放的胰岛素增加(图3A)。FOL-005在低(5mM)和高(20mM)的葡萄糖下刺激INS-1释放胰岛素(图3B)。与未刺激的对照胰岛相比,用FOL-005 (6 μ M) 或GLP-1 (100nM) 刺激的离体小鼠胰岛分泌更多的胰岛素(图3C)。给出每组5-6个不同观察值的平均值 $\pm$ SD。

[0071] 图4.在FOL-014刺激后,胰岛和 β 细胞的胰岛素分泌增加

[0072] FOL-014刺激 β 细胞和胰岛的胰岛素分泌。与未刺激的对照细胞相比,用FOL-014 (6 μ M) 刺激的INS-1细胞分泌更多的胰岛素(图4A)。与对照胰岛相比,用FOL-014 (6 μ M) 刺激的离体小鼠胰岛分泌更多的胰岛素(图4B)。加入GLP-1 (100nM) 或FOL-014 (0.6 μ M) 对胰岛素分泌没有影响。给出每组5-6个不同观察值的平均值 $\pm$ SD。

[0073] 图5.FOL-014对胰岛素分泌的影响是剂量依赖性的。通过增加剂量的FOL-014刺激INS-1细胞导致所有测试浓度的胰岛素分泌显著增加。在范围为0.6nM至60nM的FOL-014存在下,胰岛素分泌以线性方式增加。较高的浓度似乎导致对胰岛素分泌的影响不太明显。此外,FOL-014诱导的胰岛素分泌与100nM GLP-1的作用相当。条形表示平均值和平均值的标准误差(SEM)。

[0074] 图6.FOL-014对胰岛素分泌的影响是葡萄糖浓度依赖性的。在增加的葡萄糖浓度的存在下测量未处理的或暴露于FOL-014的INS-1细胞的胰岛素分泌。在葡萄糖水平为5.5mM或更高时,与未处理的对照细胞相比,FOL-014处理的细胞中的胰岛素分泌显著更高。条形表示平均值和平均值的标准误差(SEM)。

[0075] 图7.FOL-005和FOL-014与天然GLP-1合用引起对胰岛素分泌的累加效应。在将GLP-1分别与FOL-005和FOL-014(所有三种肽的浓度为100nM)组合处理后测量由INS-1细胞释放的胰岛素,并与单独的每种肽的作用进行比较。与单独的每种肽相比,GLP-1和FOL-014的组合显著增加了胰岛素分泌。FOL-005和GLP-1的组合也观察到了增加。条形表示平均值和平均值的标准误差(SEM)。

[0076] 图8.FOL-014对胰岛中的胰岛素和胰高血糖素分泌的影响。测试两种不同浓度的FOL-014对低浓度(2.8mM) (A、C)和高浓度(16.7mM) (B、D)的葡萄糖中的离体小鼠胰岛的作用,并与100nM GLP-1进行比较。在低葡萄糖样品中,与对照和GLP-1相比,FOL-014的存在不增加胰岛素分泌,但降低胰高血糖素分泌。在高葡萄糖样品中,600nM的FOL-014和GLP-1,但不是6 μ M的FOL-014,显著增加胰岛素分泌(B),并且GLP-1以及两种浓度的FOL-014均有效降低胰高血糖素分泌(d)。条形表示平均值和平均值的标准误差(SEM)。

[0077] 图9.葡萄糖注射后,FOL-014降低了体内的血糖水平。对野生型C57b1/6小鼠进行腹腔的葡萄糖糖耐受性测试(IPGTT)。与对照相比,以200nmol/kg给药的FOL-014在15分钟、30分钟和45分钟时显著降低了血糖水平($P=0.0027$)。在30nmol/kg剂量下,FOL-014在葡萄糖注射后45分钟时降低了葡萄糖水平,且具有显著的效果。虚线对应于平均非空腹葡萄糖

水平。数据代表平均值和平均值的标准误差 (SEM)。使用学生t检验进行统计分析。

[0078] 图10.FOL-014延迟BB 1yp/1yp大鼠中1型糖尿病的发作。用FOL-014处理的BB 1yp/1yp大鼠显示出糖尿病发作的显著延迟,定义为血浆葡萄糖<11.1mmol/l。在(A)中描绘了每只大鼠的糖尿病发病年龄,其中,未治疗组和治疗组之间存在显著差异。在(B)中描绘了每天发展的1型糖尿病的动物的百分比,且组之间具有显著差异。(A)中的误差条表示平均值的标准误差 (SEM)。

[0079] 图11.衍生自FOL-005或FOL-014的肽类似物对胰岛素分泌的影响。在两种单独的INS-1细胞系(A和B)中测试新型肽类似物在高葡萄糖(16.7mM)条件下诱导胰岛素分泌的能力。将该效果与天然GLP-1、FOL-005和FOL-014的效果以及单独的高葡萄糖的效果进行比较。诱导胰岛素释放低于高葡萄糖对照的平均值的类似物被认为是无功能的(未显示)。新型类似物的胰岛素分泌水平用黑色填充条表示,并且以对比图案用于比较。条形表示平均值和平均值的标准误差 (SEM)。

[0080] 图12.在小鼠注射FOL-005和FOL-014后显示出特定的分布图案。在皮下施用³H-FOL-005后,注射后1小时(A)和2小时(B)在胰腺和注射部位处存在最高的总体放射性水平。在肝脏、肾脏、唾液腺中也可见³H-FOL-005的累积。使用Pearl Trilogy小动物成像系统研究了经由皮下注射的Cy7.5标记的FOL-005(C)和FOL-014(D)在NMRI裸鼠中的体内生物分布和组织定位。在初始对照成像后,对每只小鼠施用10nmol的剂量,并在5分钟、20分钟、50分钟、60分钟、2小时、4小时、6小时、24小时和48小时进行实时成像。两种肽的高累积在胰腺区和注射部位都是明显的。

具体实施方式

[0081] 本发明如权利要求中所定义的。

[0082] 在一个方面,本发明涉及包含以下通式的氨基酸序列的肽或肽类似物:

[0083] a) $KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LX_{12}YGIK$ (SEQ ID NO:140)

[0084] 其中:

[0085] X_2 是C、P或G;

[0086] X_5 是E或G;

[0087] X_6 是C、D或I;

[0088] X_7 是D、I、S或G;

[0089] X_8 是S、D或G;

[0090] X_{10} 是E或G;

[0091] X_{12} 是S或T;

[0092] 条件是,如果 X_{12} 是T,则所述肽包含不超过25个氨基酸;以及

[0093] 条件是,如果 X_2 为P、 X_5 为E、 X_6 为I、 X_7 为D、 X_8 为S、 X_{10} 为E和 X_{12} 为S,则所述肽包含不超过85个氨基酸残基;

[0094] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;

[0095] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及

[0096] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。

[0097] 在一个实施方案中,本发明涉及包含以下通式的氨基酸序列的肽或肽类似物:

[0098] $KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LSYGIK$ (SEQ ID NO:162)

[0099] 其中:

[0100] X_2 是C、P或G;

[0101] X_5 是E或G;

[0102] X_6 是C、I或不存在;

[0103] X_7 是D、G或不存在;

[0104] X_8 是S、G或不存在;

[0105] X_{10} 是E或G;

[0106] 其中,不存在是指氨基酸 X_5 连接至氨基酸 X_{10} 。

[0107] 在一个实施方案中,本发明涉及包含以下通式的氨基酸序列的肽:

[0108] $KX_2LAX_5IX_{10}LSYGIK$ (SEQ ID NO:163)

[0109] 其中:

[0110] X_2 是C、P或G;

[0111] X_5 是E或G;

[0112] X_{10} 是E或G。

[0113] 在一个实施方案中,本发明涉及一种剂,其包含:

[0114] a) 肽,其中,所述肽是选自由以下构成的组:

[0115] i) 肽,包含以下氨基酸序列或由其构成:SEQ ID NO:136、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156;

[0116] ii) i)的任何一种肽的生物活性序列变体,其中,任何一种氨基酸已被改变为另一种蛋白氨基酸或非蛋白氨基酸,条件是不超过5个氨基酸被这样改变;

[0117] iii) i)或ii)中任何一种肽的生物活性片段,其中,所述片段包含i)或ii)中的任何一种的至少10个连续的氨基酸;

[0118] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;

[0119] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及

[0120] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。

[0121] 在一个实施方案中,本发明涉及一种剂,包含:

[0122] a) 肽,其中,所述肽包含选自由GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137)、VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、和VDTYDGDGSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)构成的组的氨基酸序列,或由其构成;

[0123] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;

[0124] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及

[0125] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。

[0126] 在一个实施方案中,本发明涉及一种肽,其包含以下通式的氨基酸序列:

[0127] $VDVPZ_5GDISLAYZ_{13}LR$ (SEQ ID NO:164),

[0128] 其中:

[0129] Z_5 为E或N;

[0130] Z_{13} 为R或G。

[0131] 在一个实施方案中,本发明涉及一种肽,其包含以下通式的氨基酸序列:

[0132] VDTYDGZ₇Z₈SVVYGLR (SEQ ID NO:165)

[0133] 其中:

[0134] Z_7 为D或G;

[0135] Z_8 为I或G。

[0136] 在一个实施方案中,本发明涉及一种肽,其包含以下通式的氨基酸序列:

[0137] GDPNZ₅Z₆Z₇Z₈Z₉SVVYGLR (SEQ ID NO:166)

[0138] 其中:

[0139] Z_5 是D或G;

[0140] Z_6 是D或G;

[0141] Z_7 是I或R;

[0142] Z_8 是G或不存在;

[0143] Z_9 是D或不存在。

[0144] 本文使用的术语“不存在”,例如,“ X_6 是C、I或不存在”应理解为与不存在的氨基酸直接相邻的氨基酸残基通过常规酰胺键彼此直接连接。

[0145] 本文所述的术语“肽类似物”是指包含非天然存在的肽的肽或由非天然存在的肽构成的肽。

[0146] 本文所用的术语“氨基酸”包括标准的20种遗传编码的氨基酸及其相应的‘D’型的立体异构体(与天然的‘L’型相比)、 ω -氨基酸和其他天然存在的氨基酸、非常规氨基酸(例如, α,α -二取代氨基酸、N-烷基氨基酸等)和化学衍生的氨基酸(见下文)。

[0147] 当特别列举氨基酸(例如‘丙氨酸’或‘Ala’或‘A’)时,该术语是指L-丙氨酸和D-丙氨酸两者,除非另有明确说明。其他非常规氨基酸也可以是本发明的肽的合适组分,只要肽保留所需的功能特性即可。对于所示的肽,在适当的情况下,每个编码的氨基酸残基由单个字母标记表示,对应于常规氨基酸的俗名。

[0148] 一种或多种氨基酸的化学衍生物可以通过与功能性侧基反应来实现。这些衍生物包括,例如,其中的可反应性(free)氨基被衍生化以形成胺的盐酸盐、对甲苯磺酰基、羧基苯甲氧基、叔丁氧基羰基、氯乙酰基或甲酰基的那些分子。可反应性羧基可以被衍生化以形成盐、甲酯和乙酯、或其他类型的酯和酰肼。可反应性羟基可以被衍生化以形成O-酰基或O-烷基衍生物。作为化学衍生物还包括含有二十种标准氨基酸的天然存在的氨基酸衍生物的那些肽。例如:4-羟基脯氨酸可以替换脯氨酸;5-羟基赖氨酸可以替换赖氨酸;3-甲基组氨酸可以替换组氨酸;高丝氨酸可以替换丝氨酸,鸟氨酸可以替换赖氨酸。衍生物还包括含有一个或多个添加或缺失的肽,只要保持必需的活性即可。其他包括的修饰是酰胺化、氨基末端酰化(例如乙酰化或巯基乙酸酰胺化)、末端羧基酰胺化(例如用氨或甲胺)等末端修饰。

[0149] 本发明的一些肽与天然存在的骨桥蛋白的亚区域具有氨基酸序列相似性。在一些实施方案中,所述肽可以被认为是天然存在的骨桥蛋白的活性片段或变体,例如片段的变体。

[0150] 本发明的一些肽与天然存在的肌腱蛋白的亚区域具有氨基酸序列相似性。在一些实施方案中,所述肽可以被认为是天然存在的肌腱蛋白的活性片段或变体,例如片段的变

体。

[0151] “片段”包括氨基酸序列的至少5个连续的氨基酸,例如氨基酸序列的至少6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或15个连续的氨基酸。因此,该片段的长度可以是15个或更少的氨基酸,例如长度为14、13、12、11、10、9、8、7、6或5个氨基酸。

[0152] 在一个实施方案中,所述肽的长度不超过85个,例如不超过80个、例如不超过75个、例如不超过70个、例如不超过65个、例如不超过60个、例如不超过55个、例如不超过50个、例如不超过45个、例如不超过40个的氨基酸、例如不超过35个、例如不超过30个、例如不超过28个、例如不超过26个、例如不超过24个、例如不超过22个、例如不超过20个、例如不超过19个、例如不超过18个、例如不超过17个、例如不超过16个、例如不超过15个、例如不超过14个、例如不超过13个、例如不超过12个、例如不超过11个、例如不超过10个的氨基酸。

[0153] 在另一实施方案中,所述肽的长度为5至30个、例如5至20个、例如8至20个、例如8至16个、例如10至15个的氨基酸。

[0154] 在另一实施方案中,所述片段包含长度为15个或更少的氨基酸,例如少于14个氨基酸、例如少于13个氨基酸、例如少于12个氨基酸、例如少于11个氨基酸、例如少于10个氨基酸、例如少于9个氨基酸、例如少于8个氨基酸、例如少于7个氨基酸、例如少于6个氨基酸、例如少于5个的氨基酸。

[0155] 术语“变体”是指与母体肽不具有100%氨基酸序列一致性的肽,即必须突变一个或多个氨基酸。“突变”是指改变母体肽中指定位置的氨基酸。例如,指定位置的氨基酸可以被删除、改变、替换或可以是插入/添加一个或多个氨基酸的位点。本领域技术人员将理解,替换可以是保守性的或非保守性的。

[0156] 在一个实施方案中,所述肽变体包含其中不超过5个氨基酸(例如不超过4个氨基酸、例如不超过3个氨基酸、例如不超过2个氨基酸、例如不超过1个氨基酸)被改变为另一种蛋白氨基酸或非蛋白氨基酸的序列,或由其构成。在一个实施方案中,可以保守性替换一个或多个氨基酸。“保守性替换”是指用另一种具有类似性质(尺寸、疏水性等)的氨基酸替换一种氨基酸,从而使得肽的功能不会显著改变。因此,“保守性替换”是指预期的组合,例如Gly、Ala;Val、Ile、Leu;Asp、Glu;Asn、Gln;Ser、Thr;Lys、Arg;和Phe、Tyr。

[0157] 在另一实施方案中,所述肽包含插入在序列的N-端和/或C-端和/或内部处的一个或多个额外的氨基酸,或由其构成。在一个实施方案中,插入至少2个额外的氨基酸,例如至少3个、例如至少4个、例如至少5个、例如至少6个、例如至少7个、例如至少8个、例如至少9个、例如至少10个、例如至少15个、或例如至少20个额外的氨基酸。额外的氨基酸可以是来自野生型人骨桥蛋白(SEQ ID NO:66)的相应位置的氨基酸或来自野生型鼠科骨桥蛋白(SEQ ID NO:134)的相应位置的氨基酸。术语野生型骨桥蛋白的“相应位置”是指额外的氨基酸与存在于上述野生型骨桥蛋白中的等同位置的氨基酸相同(如果人们想象SEQ ID NO:1的氨基酸序列替换SEQ ID NO:66中斜体下划线的序列)。

[0158] 在另一个实施方案中,肽选自以下构成的组:SEQ ID NO:1、136、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、61、62、63、64、65、67、69、70、71、72、73、74、75、76、77、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、104、105、106、107、

108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、135、137、138、139、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、167、168和169；

[0159] i. 15-氨基酸肽：

[0160]	VDTYDGD <u>ISV</u> VYGLR	SEQ ID NO: 1
	VDTYDGD <u>ISV</u> VYGLS	SEQ ID NO: 2

[0161] ii. 14-氨基酸肽：

	VDTYDGD <u>ISV</u> VYGL	SEQ ID NO: 3
[0162]	DTYDGD <u>ISV</u> VYGLR	SEQ ID NO: 4
	TYDGD <u>ISV</u> VYGLRS	SEQ ID NO: 5

[0163] iii. 13-氨基酸肽：

	VDTYDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 6
	DTYDGD <u>ISV</u> VYGL	SEQ ID NO: 7
[0164]	TYDGD <u>ISV</u> VYGLR	SEQ ID NO: 8
	YDGD <u>ISV</u> VYGLRS	SEQ ID NO: 9

[0165] iv. 12-氨基酸肽：

	VDTYDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 10
	DTYDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 11
[0166]	TYDGD <u>ISV</u> VYGL	SEQ ID NO: 12
	YDGD <u>ISV</u> VYGLR	SEQ ID NO: 13
	DGD <u>ISV</u> VYGLRS	SEQ ID NO: 14

[0167] v. 11-氨基酸肽：

	VDTYDGD <u>ISV</u> V	SEQ ID NO: 15
	DTYDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 16
	TYDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 17
[0168]	YDGD <u>ISV</u> VYGL	SEQ ID NO: 18
	DGD <u>ISV</u> VYGLR	SEQ ID NO: 19
	G <u>ISV</u> VYGLRS	SEQ ID NO: 20

[0169] vi. 10-氨基酸肽：

	VDTYDGD <u>ISV</u>	SEQ ID NO: 21
	DTYDGD <u>ISV</u> V	SEQ ID NO: 22
	TYDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 23
[0170]	YDGD <u>ISV</u> VY	SEQ ID NO: 24
	DGD <u>ISV</u> VYGL	SEQ ID NO: 25
	G <u>ISV</u> VYGLR	SEQ ID NO: 26
	<u>ISV</u> VYGLRS	SEQ ID NO: 27

[0171] vii. 9-氨基酸肽：

	<u>VDTYDGD</u> <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 28
	<u>DTYDGD</u> <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 29
	<u>TYDGD</u> <u>DISVV</u>	SEQ ID NO: 30
[0172]	<u>YDGD</u> <u>DISVVY</u>	SEQ ID NO: 31
	<u>DGD</u> <u>ISVVY</u> <u>G</u>	SEQ ID NO: 32
	<u>G</u> <u>DISVVY</u> <u>GL</u>	SEQ ID NO: 33
	<u>DISVVY</u> <u>GLR</u>	SEQ ID NO: 34
	<u>ISVVY</u> <u>GLRS</u>	SEQ ID NO: 35
[0173]	viii.8-氨基酸肽:	
	<u>VDTYDGD</u> <u>I</u>	SEQ ID NO: 36
	<u>DTYDGD</u> <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 37
	<u>TYDGD</u> <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 38
[0174]	<u>YDGD</u> <u>DISVV</u>	SEQ ID NO: 39
	<u>DGD</u> <u>ISVVY</u>	SEQ ID NO: 40
	<u>G</u> <u>DISVVY</u> <u>G</u>	SEQ ID NO: 41
	<u>DISVVY</u> <u>GL</u>	SEQ ID NO: 42
	<u>ISVVY</u> <u>GLR</u>	SEQ ID NO: 43
[0175]	ix.7-氨基酸肽:	
	<u>VDTYDGD</u>	SEQ ID NO: 44
	<u>DTYDGD</u> <u>I</u>	SEQ ID NO: 45
	<u>TYDGD</u> <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 46
[0176]	<u>YDGD</u> <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 47
	<u>DGD</u> <u>ISVV</u>	SEQ ID NO: 48
	<u>G</u> <u>DISVVY</u>	SEQ ID NO: 49
	<u>DISVVY</u> <u>G</u>	SEQ ID NO: 50
	<u>ISVVY</u> <u>GL</u>	SEQ ID NO: 51
[0177]	x.6-氨基酸肽:	
	<u>DTYDGD</u>	SEQ ID NO: 52
	<u>TYDGD</u> <u>I</u>	SEQ ID NO: 53
	<u>YDGD</u> <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 54
[0178]	<u>DGD</u> <u>ISV</u>	SEQ ID NO: 55
	<u>G</u> <u>DISVV</u>	SEQ ID NO: 56
	<u>DISVVY</u>	SEQ ID NO: 57
	<u>ISVVY</u> <u>G</u>	SEQ ID NO: 58
[0179]	xi.5-氨基酸肽:	

	TYDGD	SEQ ID NO: 59
	YDGD	SEQ ID NO: 60
	DGD	SEQ ID NO: 61
[0180]	GDISV	SEQ ID NO: 62
	DISV	SEQ ID NO: 63
	ISVY	SEQ ID NO: 64
	SVYG	SEQ ID NO: 65
[0181]	xii.16-氨基酸肽:	
[0182]	VDTYDGRGDSVYGLR	SEQ ID NO: 67
[0183]	xiii.15-氨基酸肽:	
[0184]	VDVPNGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 69
	DVPNGDISLAYGLRS	SEQ ID NO: 70
[0185]	xiv.14-氨基酸肽:	
	VDVPNGDISLAYGL	SEQ ID NO: 71
[0186]	DVPNGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 72
	VPNGDISLAYGLRS	SEQ ID NO: 73
[0187]	xv.13-氨基酸肽:	
	VDVPNGDISLAYG	SEQ ID NO: 74
	DVPNGDISLAYGL	SEQ ID NO: 75
[0188]	VPNGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 76
	PNGDISLAYGLRS	SEQ ID NO: 77
[0189]	xvi.12-氨基酸肽:	
	VDVPNGDISLAY	SEQ ID NO: 78
	DVPNGDISLAYG	SEQ ID NO: 79
[0190]	VPNGDISLAYGL	SEQ ID NO: 80
	PNGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 81
	NGDISLAYGLRS	SEQ ID NO: 82
[0191]	xvii.11-氨基酸肽:	
	VDVPNGDISLA	SEQ ID NO: 83
	DVPNGDISLAY	SEQ ID NO: 84
	VPNGDISLAYG	SEQ ID NO: 85
[0192]	PNGDISLAYGL	SEQ ID NO: 86
	NGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 87
	GDISLAYGLRS	SEQ ID NO: 88
[0193]	xviii.10-氨基酸肽:	

	<u>VDVPNGDISL</u>	SEQ ID NO: 89
	<u>DVPNGDISLA</u>	SEQ ID NO: 90
	<u>VPNGDISLAY</u>	SEQ ID NO: 91
[0194]	<u>PNGDISLAYG</u>	SEQ ID NO: 92
	<u>NGDISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 93
	<u>GDISLAYGLR</u>	SEQ ID NO: 94
	<u>DISLAYGLRS</u>	SEQ ID NO: 95
[0195]	xix.9-氨基酸肽:	
	<u>VDVPNGDIS</u>	SEQ ID NO: 96
	<u>DVPNGDISL</u>	SEQ ID NO: 97
	<u>VPNGDISLA</u>	SEQ ID NO: 98
[0196]	<u>PNGDISLAY</u>	SEQ ID NO: 99
	<u>NGDISLAYG</u>	SEQ ID NO: 100
	<u>GDISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 101
	<u>DISLAYGLR</u>	SEQ ID NO: 102
	<u>ISLAYGLRS</u>	SEQ ID NO: 103
[0197]	xx.8-氨基酸肽:	
	<u>VDVPNGDI</u>	SEQ ID NO: 104
	<u>DVPNGDIS</u>	SEQ ID NO: 105
	<u>VPNGDISL</u>	SEQ ID NO: 106
[0198]	<u>PNGDISLA</u>	SEQ ID NO: 107
	<u>NGDISLAY</u>	SEQ ID NO: 108
	<u>GDISLAYG</u>	SEQ ID NO: 109
	<u>DISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 110
	<u>ISLAYGLR</u>	SEQ ID NO: 111
[0199]	xxi.7-氨基酸肽:	
	<u>VDVPNGD</u>	SEQ ID NO: 112
	<u>DVPNGDI</u>	SEQ ID NO: 113
	<u>VPNGDIS</u>	SEQ ID NO: 114
[0200]	<u>PNGDISL</u>	SEQ ID NO: 115
	<u>NGDISLA</u>	SEQ ID NO: 116
	<u>GDISLAY</u>	SEQ ID NO: 117
	<u>DISLAYG</u>	SEQ ID NO: 118
	<u>ISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 119
[0201]	xxii.6-氨基酸肽:	

	DVPNGD	SEQ ID NO: 120
	VPNGDI	SEQ ID NO: 121
	PNGDIS	SEQ ID NO: 122
[0202]	NGDISL	SEQ ID NO: 123
	GDISLA	SEQ ID NO: 124
	DISLAY	SEQ ID NO: 125
	ISLAYG	SEQ ID NO: 126
[0203]	xxiii.5-氨基酸肽:	
	VPNGD	SEQ ID NO: 127
	PNGDI	SEQ ID NO: 128
	NGDIS	SEQ ID NO: 129
[0204]	GDISL	SEQ ID NO: 130
	DISLA	SEQ ID NO: 131
	ISLAY	SEQ ID NO: 132
	SLAYG	SEQ ID NO: 133
[0205]	xxiv.16-氨基酸肽:	
[0206]	KPLAEIDSIELSYGIK	SEQ ID NO: 136
	GDPNDGRGDSVYGLR	SEQ ID NO: 137
[0207]	xxv.15-氨基酸肽:	
[0208]	VDTYDGGISVYGLR	SEQ ID NO: 138
	VDTYDGDGSVYGLR	SEQ ID NO: 139
[0209]	xxvi.16-氨基酸肽:	
[0210]	KCLAECDSIELSYGIK	SEQ ID NO: 141
[0211]	xxvii.8-氨基酸肽:	
[0212]	CLAEIDSC	SEQ ID NO: 142
[0213]	xxviii.18-氨基酸肽:	
[0214]	CFKPLAEIDSIECSYGIK	SEQ ID NO: 143
[0215]	xxix.16-氨基酸肽:	
	KPLAEDISIELSYGIK	SEQ ID NO: 144
[0216]	KPLAEISDIELSYGIK	SEQ ID NO: 145
	KPLAEIGDIELSYGIK	SEQ ID NO: 146
[0217]	xxx.15-氨基酸肽:	
[0218]	KPLAEGDIELSYGIK	SEQ ID NO: 147
[0219]	xxxi.13-氨基酸肽:	
[0220]	KPLAEIELSYGIK	SEQ ID NO: 148
[0221]	xxxii.16-氨基酸肽:	

	KPLAEIDSIELTYGIK	SEQ ID NO: 149
	KPLAEIDGIELSYGIK	SEQ ID NO: 150
	KPLAEIDGIELTYGIK	SEQ ID NO: 151
[0222]	KPLAEIGSIELSYGIK	SEQ ID NO: 152
	KGLAEIDSIELSYGIK	SEQ ID NO: 153
	KPLAGIDSIGLSYGIK	SEQ ID NO: 154
	KCLAEIDSCELSYGIK	SEQ ID NO: 155
[0223]	xxxiii.13-氨基酸肽:	
[0224]	CFKPLAEIDSIEC	SEQ ID NO: 156
[0225]	xxxiv.15-氨基酸肽:	
[0226]	VDVPEGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 157
	LDGLVRAYDNISPVG	SEQ ID NO: 158
[0227]	xxxv.14-氨基酸肽:	
[0228]	GDPNGDISVVYGLR	SEQ ID NO: 159
[0229]	xxxvi.15-氨基酸肽:	
	VDVPNGDISLAYRLR	SEQ ID NO: 160
	VDVPEGDISLAYRLR	SEQ ID NO: 161
[0230]	V(β-D)TYDGDISVVYGLR	SEQ ID NO: 167
	VDTY(β-D)GDISVVYGLR	SEQ ID NO: 168
	VDTYDG(β-D)ISVVYGLR	SEQ ID NO: 169
[0231]	在一个实施方案中,所述肽衍生自骨桥蛋白,例如哺乳动物骨桥蛋白变体和/或片段。	
[0232]	在一个实施方案中,所述肽是非天然存在的,例如包含非蛋白氨基酸残基的肽。	
[0233]	在一些实施方案中,所述肽还与可以选自由PEG、单糖、荧光团、生色团、放射性化合物和细胞穿透肽构成的组的部分(moiety)缀合。在一个实施方案中,荧光团选自由以下构成的组:萤光黄、生物素、5,6-羧基四甲基罗丹明(TAMRA)、吖啶二碳菁(C5)、Alexa Fluor® 488、Alexa Fluor® 532、Alexa Fluor® 647、ATTO 488、ATTO 532、6-羧基荧光素(6-FAM)、Alexa Fluor® 350、DY-415、ATTO 425、ATTO 465、Bodipy® FL、异硫氰基荧光素、俄勒冈绿488号(Oregon Green® 488)、俄勒冈绿514号(Oregon Green® 514)、罗丹明绿™(Rhodamine Green™)、5'-四氯荧光素、ATTO 520、6-羧基-4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基荧光素、亚基马黄™(Yakima Yellow™)染料、Bodipy® 530/550、六氯荧光素、Alexa Fluor® 555、DY-549、Bodipy® TMR-X、花菁亚磷酰胺(花菁3、花菁3.5、花菁5、花菁5.5、花菁7.5)、ATTO 550、罗丹明红™(Rhodamine Red™)、ATTO 565、羧基-X-罗丹明、德克萨斯红(磺基罗丹明101酰基氯)、LightCycler® Red 610、ATTO 594、DY-480-XL、DY-610、ATTO 610、LightCycler® Red 640、Bodipy 630/650、ATTO 633、Bodipy 650/665、ATTO 647N、	

DY-649、LightCycler® Red 670、ATTO 680、LightCycler® Red 705、DY-682、ATTO 700、ATTO 740、DY-782、IRD 700、IRD 800、CAL Fluor® Gold 540nm、CAL Fluor® Gold 522nm、CAL Fluor® Gold 544nm、CAL Fluor® Orange 560nm、CAL Fluor® Orange 538nm、CAL Fluor® Orange 559nm、CAL Fluor® Red 590nm、CAL Fluor® Red 569nm、CAL Fluor® Red 591nm、CAL Fluor® Red 610nm、CAL Fluor® Red 590nm、CAL Fluor® Red 610nm、CAL Fluor® Red 635nm、Quasar® 570nm、Quasar® 548nm、Quasar® 566nm (Cy 3)、Quasar® 670nm、Quasar® 647nm、Quasar® 670nm、Quasar® 705nm、Quasar® 690nm、Quasar® 705nm (Cy 5.5)、Pulsar® 650Dyes、SuperRox® Dyes.)。

[0234] 在另一实施方案中,所述肽经进一步修饰,例如被糖基化,或通过PEG化、酰胺化、酯化、酰化、乙酰化和/或烷基化来修饰。

[0235] 在一个实施方案中,所述肽包含串联重复序列,或由串联重复序列构成,所述串联重复序列可以包含本文所述的任何一种或多种序列的氨基酸序列,或由其构成。

[0236] 在一个实施方案中,所述肽是环状的。可以通过任何合适的合成方法来实现环状结构。因此,杂环连接可以包括,但不限于,通过二硫化物、半胱氨酸、亚烷基或硫化物桥形成。

[0237] 在进一步的实施方案中,肽包含融合体或由其构成。例如,肽可包含SEQ ID NO:1或136的氨基酸序列的融合体。

[0238] 术语肽的“融合体”涉及对应于例如与任何其他肽融合的SEQ ID NO:1或136(或其片段或变体)的氨基酸序列。例如,所述肽可以与例如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)的多肽或蛋白A融合,以促进所述肽的纯化。这种融合的实例是本领域技术人员公知的。类似地,所述肽可以与寡-组氨酸标签(例如His6)融合,或与抗体识别的表位(例如公知的Myc标签表位)融合。与所述肽的任何变体或衍生物的融合体也包括在本发明的范围内。

[0239] 可选地,如本领域技术人员已知的,融合部分可以是能够促进多肽的细胞摄取 of 的亲脂性分子或肽结构域。

[0240] 新型肽

[0241] 在一个实施方案中,本发明涉及一种肽,其包含选自由以下构成的组的氨基酸序列、或其变体或片段,或由其构成:KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:136)、GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137)、VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、和VDTYDGDGSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)。

[0242] 在另一实施方案中,本发明涉及一种肽,其包含选自由以下构成的组的氨基酸序列、或其变体或片段,或由其构成:KCLAECDIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、CLAEIDSC (SEQ ID NO:142)、CFKPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:143)、KPLAEDIELSYGIK (SEQ ID NO:145)、KPLAEIGDIELSYGIK (SEQ ID NO:146)、KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO:147)、KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、KPLAEIDSIELTYGIK (SEQ ID NO:149)、KPLAEIDGIELSYGIK (SEQ ID NO:150)、KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO:151)、KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO:152)、

KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:153)、KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO:154)、KCLAEIDSCIELSYGIK (SEQ ID NO:155) 和 CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO:156)。

[0243] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:136)、或其变体或片段,或由其构成。

[0244] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO:154)、或其变体或片段,或由其构成。

[0245] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:153)、或其变体或片段,或由其构成。

[0246] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、或其变体或片段,或由其构成。

[0247] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO:151)、或其变体或片段,或由其构成。

[0248] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO:152)、或其变体或片段,或由其构成。

[0249] 在一个实施方案中,本发明涉及包含肽的剂,其中,所述肽包含氨基酸序列 KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、或其变体或片段,或由其构成。

[0250] 在一个实施方案中,本发明涉及一种剂,包含:

[0251] a) 肽或肽类似物,包括以下氨基酸序列或由其构成:GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137)、VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、和 VDTYDGDGDSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)、V(β -D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO:167)、VDTY(β -D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO:168)、VDTYDG(β -D)ISVVYGLR (SEQ ID NO:169);

[0252] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;

[0253] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及

[0254] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。

[0255] 在一些实施方案中,所述变体包含其中任何一个氨基酸已经被改变为另一种蛋白氨基酸或非蛋白氨基酸的序列,或由其构成,条件是这种改变不超过5个氨基酸,例如不超过4个氨基酸、例如不超过3个氨基酸、例如不超过2个氨基酸、例如不超过1个氨基酸。在一些实施方案中,保守性替换一个或多个氨基酸。

[0256] 在一些实施方案中,所述肽包含插入在序列的N-端和/或C-端和/或内部处的一个或多个额外的氨基酸,或由其构成。在一个实施方案中,可以插入至少2个额外的氨基酸,例如至少3个、例如至少4个、例如至少5个、例如至少6个、例如至少7个、例如至少8个、例如至少9个、例如至少10个、例如至少15个、或例如至少20个额外的氨基酸。

[0257] 在一些实施方案中,所述肽的长度不超过85个、例如不超过80个、例如不超过75个、例如不超过70个、例如不超过65个、例如不超过60个、例如不超过55个、例如不超过50个、例如不超过45个、例如不超过40个氨基酸、例如不超过35个、例如不超过30个、例如不超过28个、例如不超过26个、例如不超过24个、例如不超过22个、例如不超过20个、例如不超过19个、例如不超过18个、例如不超过17个、例如不超过16个、例如不超过15个、例如不超过14

个、例如不超过13个、例如不超过12个、例如不超过11个、例如不超过10个的氨基酸。

[0258] 在一些实施方案中,所述肽还与可以选自由PEG、单糖、荧光团、生色团、放射性化合物和细胞穿透肽构成的组的部分缀合。

[0259] 在一个实施方案中,所述肽经进一步修饰,例如被糖基化,或通过PEG化、酰胺化、酯化、酰化、乙酰化和/或烷基化来修饰。

[0260] 在一些实施方案中,所述肽包含串联重复序列或由串联重复序列构成,其中,所述串联重复序列可以包含上文所述的任何一种或多种序列的氨基酸序列或由其构成。

[0261] 在一个实施方案中,所述肽是环状的。可以通过任何合适的合成方法来实现环状结构。因此,杂环连接可以包括,但不限于,通过二硫化物、半胱氨酸、亚烷基或硫化物桥形成。

[0262] 适应症

[0263] 本发明的剂适用于治疗内分泌、营养和代谢疾病和病症。

[0264] 在一个实施方案中,需要治疗内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的哺乳动物是人。

[0265] 在一些实施方案中,内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病选自由糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、营养失调相关的糖尿病、葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱、胰岛素抵抗综合征、糖耐量受损、高血糖症、高胰岛素血症、及其任何组合构成的组。

[0266] 在一些实施方案中,内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病选自由糖尿病、甲状腺病症、葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱、内分泌腺病症、营养失调、营养缺乏、肥胖、营养过剩和代谢紊乱构成的组。

[0267] 在一个实施方案中,糖尿病选自由1型糖尿病、2型糖尿病、营养失调相关的糖尿病、明示(specified)糖尿病和未明示(unspecified)糖尿病构成的组。

[0268] 在一个实施方案中,葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱选自由非糖尿病性低血糖昏迷和胰腺内分泌紊乱构成的组。

[0269] 在一个实施方案中,肥胖和营养过剩的病症选自由局部肥胖症、营养过剩和营养过剩的后遗症构成的组。

[0270] 在一个实施方案中,营养缺乏的病症选自由芳香族氨基酸代谢紊乱,支链氨基酸代谢和脂肪酸代谢紊乱,氨基酸代谢紊乱,乳糖不耐症,碳水化合物代谢紊乱,鞘脂代谢紊乱,脂质储存紊乱的病症,糖胺聚糖代谢紊乱,糖蛋白代谢紊乱,脂蛋白代谢紊乱,脂质血症(lipidemias),嘌呤和嘧啶代谢紊乱,卟啉和胆红素代谢紊乱,矿物质代谢紊乱,囊性纤维化,淀粉样变性,血容量不足,体液、电解质和酸碱平衡紊乱,以及术后内分泌和代谢紊乱构成的组。

[0271] 组合物

[0272] 在一个方面,本发明涉及一种包含本文所述剂的组合物。

[0273] 在一个方面,本发明涉及一种选自由以下构成的组的剂:

[0274] a) 肽或肽类似物,选自由以下构成的组:

[0275] (i) 包含以下通式的氨基酸序列或由其构成的肽:

[0276] $KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LX_{12}YGIK$ (SEQ ID NO:140)

[0277] 其中,

- [0278] X_2 是C、P或G；
- [0279] X_5 是E或G；
- [0280] X_6 是C、D或I；
- [0281] X_7 是D、I、S或G；
- [0282] X_8 是S、D或G；
- [0283] X_{10} 是E或G；
- [0284] X_{12} 是S或T；
- [0285] 条件是,如果 X_{12} 是T,则所述肽包含不超过25个氨基酸;以及
- [0286] (ii) 包含以下通式的氨基酸序列或由其构成的肽:
- [0287] $VDZ_3Z_4Z_5GZ_7Z_8SZ_{10}Z_{11}YGLR$ (SEQ ID NO:68)
- [0288] 其中,
- [0289] Z_3 是T或V;
- [0290] Z_4 是Y或P;
- [0291] Z_5 是D或N;
- [0292] Z_7 是D或G;
- [0293] Z_8 是I或G;
- [0294] Z_{10} 是V或L;
- [0295] Z_{11} is V or A;以及
- [0296] (iii) 肽,包含选自由以下构成的组的氨基酸序列:KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、CLAEIDSC (SEQ ID NO:142)、CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO:143)、KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、KCLAEIDSCELSYGIK (SEQ ID NO:155) 和CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO:156),或由其构成;
- [0297] b) 表达时编码a) 的肽的多核苷酸;
- [0298] c) 包含b) 的所述多核苷酸的载体;以及
- [0299] d) 包含b) 的所述多核苷酸或c) 的所述载体的细胞;
- [0300] 所述剂用于治疗哺乳动物的内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病。
- [0301] 在一个方面,本发明涉及一种用于治疗内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的组合物,其包含本文所述的剂。在一个实施方案中,所述组合物是药物组合物。
- [0302] 在一个实施方案中,所述剂还包含第二活性成分。所述第二活性成分可以选自由胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、双胍类、毛喉素类化合物、磺酰脲类、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮、美格列定和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂构成的组。
- [0303] 其他方法
- [0304] 在一个方面,本发明涉及一种治疗内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的剂。
- [0305] 在一个方面,本发明涉及一种剂在制备用于治疗哺乳动物的内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的药物上的应用。
- [0306] 在一个方面,本发明涉及在表达时编码如本文所述的肽的多核苷酸。在一个方面,本发明涉及一种载体,其包含在表达时编码如本文所述的肽的所述多核苷酸。在一个方面,

本发明涉及一种细胞,其包含在表达时编码如本文所述的肽的所述多核苷酸或所述载体。

[0307] 在一个方面,本发明涉及一种用于增加胰岛素分泌的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的肽。在一个实施方案中,所述方法是体外方法。

[0308] 在一个方面,本发明涉及一种用于降低血糖水平的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的肽。在一个实施方案中,所述方法是体外方法。在一个实施方案中,胰岛素分泌增加。在另一个实施方案中,细胞对葡萄糖的摄取增加。在另一个实施方案中,胰岛素产生增加。在另一个实施方案中,胰高血糖素产生减少。

[0309] 在一个方面,本发明涉及一种用于改善 β -细胞形态的方法,例如,体外方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的肽。

[0310] 在一个方面,本发明涉及一种用于改善 β -细胞生存能力的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的肽。

[0311] 在一个方面,本发明涉及延迟糖尿病和糖尿病相关病症和疾病发作的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本文所述的肽。

[0312] 在本发明的一个实施方案中,剂还可以包含可检测部分。例如,可检测部分可以包含放射性同位素或由放射性同位素构成,其中,例如放射性同位素选自 ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{72}As 、 ^{89}Zr 、 ^{123}I 和 ^{201}Tl 构成的组。因此,该结合的部分可以连接至具有多成像能力(例如,SPECT、PET、MRI、光学或超声)的纳米颗粒。可选地,可检测部分可以包含顺磁同位素或由顺磁同位素构成,其中,例如顺磁同位素选自 ^{157}Gd 、 ^{55}Mn 、 ^{162}Dy 、 ^{52}Cr 和 ^{56}Fe 构成的组。

[0313] 在剂包含可检测部分的情况下,该可检测部分可以通过成像技术(例如SPECT、PET、MRI、光学或超声成像)可检测的。

[0314] 在一个方面,本发明涉及本文所述的剂在制备用于诊断个体中胰腺的疾病、病症或损伤的诊断组合物中的应用。

[0315] 项

[0316] 1.一种剂,包含:

[0317] a) 肽,其中,所述肽或所述肽类似物包含以下通式的氨基酸序列:

[0318] $\text{KX}_2\text{LAX}_5\text{X}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{IX}_{10}\text{LX}_{12}\text{YGIK}$ (SEQ ID NO:140)

[0319] 其中:

[0320] X_2 是C、P或G;

[0321] X_5 是E或G;

[0322] X_6 是C、D或I;

[0323] X_7 是D、I、S或G;

[0324] X_8 是S、D或G;

[0325] X_{10} 是E或G;

[0326] X_{12} 是S或T;

[0327] 条件是,如果 X_{12} 是T,则所述肽包含不超过25个氨基酸残基;以及

[0328] 条件是,如果 X_2 是P、 X_5 是E、 X_6 是I、 X_7 是D、 X_8 是S、 X_{10} 是E、和 X_{12} 是S,则所述肽包含不超过85个氨基酸残基;

[0329] 或SEQ ID NO:140的生物活性片段和/或变体;

[0330] b) 表达时编码a)的肽的多核苷酸;

- [0331] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及
- [0332] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。
- [0333] 2.一种剂,包含肽,其中,所述肽包含以下通式的氨基酸序列:
- [0334] VDVPZ₅GDISLAYZ₁₃LR (SEQ ID NO:164)
- [0335] 其中:
- [0336] Z₅是E或N;
- [0337] Z₁₃是R或G。
- [0338] 3.一种剂,包含肽,其中,所述肽包含以下通式的氨基酸序列:
- [0339] VDTYDGZ₇Z₈SVVYGLR (SEQ ID NO:165)
- [0340] 其中,
- [0341] Z₇是D或G;
- [0342] Z₈是I或G。
- [0343] 4.一种剂,包含肽,其中,所述肽包含以下通式的氨基酸序列:
- [0344] GDPNZ₅Z₆Z₇Z₈Z₉SVVYGLR (SEQ ID NO:166)
- [0345] 其中,
- [0346] Z₅是D或G;
- [0347] Z₆是D或G;
- [0348] Z₇是I或R;
- [0349] Z₈是G或不存在;
- [0350] Z₉是D或不存在。
- [0351] 5.根据项2-4所述的剂,其中,所述剂包含:
- [0352] a) 肽,其中,所述肽包含选自由以下构成的组的氨基酸序列:GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137)、VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、和VDTYDGDGDSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161),或由其构成;
- [0353] b) 表达后编码a)的肽的多核苷酸;
- [0354] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及
- [0355] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。
- [0356] 6.根据项1所述的剂,其中,所述剂包含以下通式的氨基酸序列,或由其构成:
- [0357] KX₂LAX₅X₆X₇X₈IX₁₀LSYGIK (SEQ ID NO:162)
- [0358] 其中,
- [0359] X₂是C、P或G;
- [0360] X₅是E或G;
- [0361] X₆是C、I或不存在;
- [0362] X₇是D、G或不存在;
- [0363] X₈是S、G或不存在;
- [0364] X₁₀是E或G。
- [0365] 7.根据项6所述的剂,其中,所述剂包含以下通式的氨基酸序列,或由其构成:

[0366] $KX_2LAX_5IX_{10}LSYGIK$ (SEQ ID NO:163)

[0367] 其中,

[0368] X_2 是C、P或G;

[0369] X_5 是E或G;

[0370] X_{10} 是E或G。

[0371] 8.一种剂,包含:

[0372] a) 肽或肽类似物,包含氨基酸序列GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO:137)、VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:138)、和VDTYDGDGSVVYGLR (SEQ ID NO:139)、VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO:157)、LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO:158)、GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO:159)、VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO:160)、VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO:161)、V(β -D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO:167)、VDTY(β -D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO:168)、VDTYDG(β -D)ISVVYGLR (SEQ ID NO:169),或由其构成;

[0373] b) 表达后编码a)的肽的多核苷酸;

[0374] c) 包含b)的所述多核苷酸的载体;以及

[0375] d) 包含b)的所述多核苷酸或c)的所述载体的细胞。

[0376] 9.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂包括非天然存在的(例如,非蛋白氨基酸)氨基酸残基。

[0377] 10.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂与部分缀合。

[0378] 11.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述部分选自聚乙二醇(PEG)、单糖、荧光团、生色团、放射性化合物和细胞穿透肽构成的组。

[0379] 12.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂被进一步修饰,例如被糖基化,或通过PEG化、酰胺化、酯化、酰化、乙酰化和/或烷基化来修饰。

[0380] 13.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂包含串联重复序列或由串联重复序列构成。

[0381] 14.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述串联重复序列包含前述项中所述的任何一种或多种序列的氨基酸序列,或由其构成。

[0382] 15.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂与另一种多肽融合。

[0383] 16.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述多肽选自谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和蛋白A构成的组。

[0384] 17.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂与标签融合。

[0385] 18.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述标签是寡-组氨酸标签。

[0386] 19.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述剂是环状的,例如其中所述肽是环状的。

[0387] 20.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述肽或肽类似物能够形成至少一个分子内半胱氨酸桥,例如,形成环状或部分环状的肽。

[0388] 21.根据前述项中任一项所述的剂,其中,所述肽或肽类似物包含选自由以下构成的组的氨基酸序列、或其变体或片段:KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、CLAEIDSC (SEQ ID NO:142)、CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO:143)、KPLAEDISIELSYGIK (SEQ ID NO:145)、KPLAEIGDIELSYGIK (SEQ ID NO:146)、KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO:147)、KPLAEIELSYGIK

(SEQ ID NO:148)、KPLAEIDSIELTYGIK (SEQ ID NO:149)、KPLAEIDGIELSYGIK (SEQ ID NO:150)、KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO:151)、KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO:152)、KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:153)、KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO:154)、KCLAEIDSCIELSYGIK (SEQ ID NO:155) 和CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO:156), 或由其构成。

[0389] 22. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:136)、或其变体或片段, 或由其构成。

[0390] 23. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO:154)、或其变体或片段, 或由其构成。

[0391] 24. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:153)、或其变体或片段, 或由其构成。

[0392] 25. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KCLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、或其变体或片段, 或由其构成。

[0393] 26. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO:151)、或其变体或片段, 或由其构成。

[0394] 27. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO:152)、或其变体或片段, 或由其构成。

[0395] 28. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含氨基酸序列 KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、或其变体或片段或, 由其构成。

[0396] 29. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述变体包含其中任何一个氨基酸已经改变为另一种蛋白氨基酸或非蛋白氨基酸的序列, 或由其构成, 条件是不超过5个氨基酸被这样改变。

[0397] 30. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述变体包含其中不超过5个氨基酸 (例如不超过4个氨基酸、例如不超过3个氨基酸、例如不超过2个氨基酸、例如不超过1个氨基酸) 已经改变为另一种蛋白氨基酸或非蛋白氨基酸的序列, 或由其构成。

[0398] 31. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 保守性替换一个或多个氨基酸。

[0399] 32. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含插入所述序列的 N-端和/或C-端和/或内部处的一个或多个额外的氨基酸, 或由其构成。

[0400] 33. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述肽或肽类似物包含与N-端或C-端缀合的1个额外的氨基酸。

[0401] 34. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述剂包含不超过85个, 例如不超过80个、例如不超过75、例如不超过70、例如不超过65个、例如不超过60个、例如不超过55个、例如不超过50个、例如不超过55个、例如不超过40个氨基酸、例如不超过35个、例如不超过30个、例如不超过28个、例如不超过26个、例如不超过24个、例如不超过22个、例如不超过20个、例如不超过19个、例如不超过18个、例如不超过17个、例如不超过16个、例如不超过15个、例如不超过14个、例如不超过13个、例如不超过12个、例如不超过11个、例如不超过10个氨基酸。

[0402] 35. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述剂包含与所述肽的N-端或C-端缀合的至少2个额外的氨基酸, 例如至少3个、例如至少4个、例如至少5个、例如至少6个、例如至少7个、例如至少8个、例如至少9个、例如至少10个、例如至少15个、或例如至少20个氨基酸。

- [0403] 36. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述剂还包含可检测部分。
- [0404] 37. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述可检测部分包含放射性同位素, 或由放射性同位素构成。
- [0405] 38. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述放射性同位素选自由^{99m}Tc、¹¹¹In、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁷²As、⁸⁹Zr、¹²³I和²⁰¹Tl构成的组。
- [0406] 39. 根据前述项中任一项所述的剂, 其中, 所述可检测部分是通过成像技术(例如SPECT、PET、MRI、光学或超声成像)可检测的。
- [0407] 40. 前述任一项所述的剂在制备用于诊断个体胰腺疾病、病症或损伤的诊断组合物中的应用。
- [0408] 41. 一种组合物, 包含根据前述任一项所述的剂。
- [0409] 42. 根据前述项中任一项所述的组合物, 其中, 所述组合物是药物组合物。
- [0410] 43. 根据前述项中任一项所述的剂或组合物, 其用作药物。
- [0411] 44. 一种剂, 选自由以下构成的组:
- [0412] a) 肽, 选自由以下构成的组:
- [0413] (i) 包含以下通式的氨基酸序列或由其构成的肽:
- [0414] $KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LX_{12}YGIK$ (SEQ ID NO:140)
- [0415] 其中:
- [0416] X_2 是C、P或G;
- [0417] X_5 是E或G;
- [0418] X_6 是C、D或I;
- [0419] X_7 是D、I、S或G;
- [0420] X_8 是S、D或G;
- [0421] X_{10} 是E或G;
- [0422] X_{12} 是S或T;
- [0423] 条件是, 如果 X_{12} 是T, 则所述肽包含不超过25个氨基酸残基;
- [0424] 或SEQ ID NO:140的生物活性片段和/或变体;
- [0425] (ii) 包含以下通式的氨基酸序列或由其构成的肽:
- [0426] $VDZ_3Z_4Z_5GZ_7Z_8SZ_{10}Z_{11}YGLR$ (SEQ ID NO:68)
- [0427] 其中:
- [0428] Z_3 是T或V;
- [0429] Z_4 是Y或P;
- [0430] Z_5 是D或N;
- [0431] Z_7 是D或G;
- [0432] Z_8 是I或G;
- [0433] Z_{10} 是V或L;
- [0434] Z_{11} 是V或A; 以及
- [0435] b) 表达时编码a) 的肽的多核苷酸;
- [0436] c) 包含b) 的所述多核苷酸的载体; 以及
- [0437] d) 包含b) 的所述多核苷酸或c) 的所述载体的细胞;

[0438] 其用于治疗哺乳动物的内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病。

[0439] 45. 根据项44所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述肽包含选自以下构成的组的氨基酸序列: KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO:141)、CLAIEDSC (SEQ ID NO:142)、CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO:143)、KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO:148)、KCLAIEDSCIELSYGIK (SEQ ID NO:155) 和CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO:156), 或由其构成。

[0440] 46. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述肽选自自由SEQ ID NO:141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155和156构成的组。

[0441] 47. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述肽选自自由SEQ ID NO:1、136、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、61、62、63、64、65、67、69、70、71、72、73、74、75、76、77、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、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、135、137、138、139、157、158、159、160、161、167、168和169构成的组。

[0442] 48. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述剂包含第二或额外的活性成分。

[0443] 49. 根据项48所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述第二或额外的活性成分选自自由胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、磺酰脲类、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮、美格列定和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂构成的组。

[0444] 50. 根据前述项中任一项所述的剂或组合物在治疗哺乳动物的内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病中的用途。

[0445] 51. 根据项50之用途的剂或组合物, 其中, 所述哺乳动物是人。

[0446] 52. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病选自自由糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、营养失调相关的糖尿病、葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱、胰岛素抵抗综合征、糖耐量受损、高血糖症、高胰岛素血症、及其任何组合构成的组。

[0447] 53. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病选自自由糖尿病、甲状腺病症、葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱、内分泌腺病症、营养失调、营养缺乏、肥胖、营养过剩和代谢紊乱构成的组。

[0448] 54. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 所述糖尿病选自自由1型糖尿病、2型糖尿病、营养失调相关的糖尿病、明示糖尿病和非明示糖尿病构成的组。

[0449] 55. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 葡萄糖调节和胰腺内分泌紊乱选自自由非糖尿病性低血糖昏迷和胰腺内分泌紊乱构成的组。

[0450] 56. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 肥胖和营养过剩的病症选自自由局部肥胖症、营养过剩、和营养过剩的后遗症构成的组。

[0451] 57. 根据前述项中任一项所述之用途的剂或组合物, 其中, 营养缺乏症选自自由芳香族氨基酸代谢紊乱, 支链氨基酸代谢和脂肪酸代谢紊乱, 氨基酸代谢紊乱, 乳糖不耐症, 碳水化合物代谢紊乱, 鞘脂代谢紊乱, 脂质储存紊乱, 糖胺聚糖代谢紊乱, 糖蛋白代谢紊乱, 脂

蛋白代谢紊乱,脂血症(lipiemias),嘌呤和嘧啶代谢紊乱,卟啉和胆红素代谢紊乱,矿物质代谢紊乱,囊性纤维化,淀粉样变性,血容量不足,体液、电解质和酸碱平衡紊乱,以及术后内分泌和代谢紊乱构成的组。

[0452] 58.一种治疗内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用根据前述项中任一项所述的剂。

[0453] 59.根据前述项中任一项所述的剂在制备用于治疗哺乳动物的内分泌疾病、营养疾病和/或代谢疾病的药物中的用途。

[0454] 60.一种延缓糖尿病及糖尿病相关病症和疾病发病的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述项中任一项中定义的剂。

[0455] 61.一种用于降低血糖水平的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述项中任一项所述的剂。

[0456] 62.根据项61所述的方法,其中,胰岛素的分泌增加。

[0457] 63.根据项61所述的方法,其中,细胞对葡萄糖的摄取增加。

[0458] 64.根据项61所述的方法,其中,胰岛素的产生增加。

[0459] 65.根据项61所述的方法,其中,胰高血糖素的产生降低。

[0460] 66.一种改善 β 细胞活力的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述项中任一项所述的剂。

[0461] 67.一种改善 β 细胞形态的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述项中任一项所述的剂。

[0462] 68.一种稳定或改善胰岛活力和/或形态的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的前述项中任一项所述的剂。

[0463] 实施例

[0464] 通过以下实施例进一步说明本发明,然而不应将其解释为限制本发明。这些实施例证明,本发明的示例性肽刺激 β -细胞增殖,并且具有保护和拯救 β -细胞免于由糖中毒的条件诱导的细胞凋亡的能力。还证明了示例性肽具有刺激大鼠 β -细胞以及离体小鼠的胰岛分泌胰岛素的能力,其中肽也被证明降低了胰高血糖素水平。此外,实施例证明在糖耐量测试中肽降低了体内的血糖水平,并且肽延迟BB 1yp/1yp大鼠中1型糖尿病的发作。

[0465] 实施例1:肽的设计

[0466] 在合理的结构活性研究后设计新型肽。对于FOL-005(SEQ ID NO:1),肽是围绕RGD位点设计的,但是发生了突变,以产生可能与不同的整合素相互作用的不同结构。在肌腱蛋白-C中的第三纤连蛋白III型重复的结构域(TNfn3)中识别出类似于FOL-005的序列,并发现其与FOL-005的突变RGD位点相当类似。从该序列设计肽,表示为FOL-014。分析了肌腱蛋白-3TNfn3结构域的X-射线晶体结构(PDB code 1TEN, Leahy et al. (1992) Science 258 (5084):987-91)。FOL-014(SEQ ID NO:136)序列跨越前一个 β -转角结构和整个第3 β -折叠层。FOL-014变体被设计为允许三维分子结构的结构修饰和稳定。具体地说,肽变体用暴露的侧链和一些环化变体覆盖 β -转角结构区域以保持几何结构。

[0467] 所有的肽都是由多个肽制造商通过固相多肽合成的。主要地,肽变体已由加利福尼亚州的生物肽公司提供。

[0468] 实施例2:FOL-005和FOL-014诱导INS-1细胞的增殖

[0469] 为了研究FOL-005和FOL-014是否可以诱导 β 细胞的增殖,我们使用了INS-1细胞。将大鼠INS-1细胞接种于含有补充物的RPMI培养基的96-孔板中,并且在2小时后,将培养基更换为不含补充物的RPMI。在增殖实验期间,将细胞在不同的测试条件下孵育(FOL-005, FOL-014, 包被或在溶液中, 48小时孵育),并且在培养期的最后20小时期间,用1 μ Ci/孔的[甲基-3H]胸苷脉冲细胞。然后使用FilterMate收集器将细胞收集到玻璃纤维过滤器上。过滤器被风干,并使用液体闪烁计数器测量结合放射性。为了研究FOL-005是否影响 β 细胞增殖,在48小时内用增加量的可溶性FOL-005(0.06-6 μ M)处理INS-1细胞,并用掺入新合成的DNA中的放射性标记的胸苷来测量增殖。FOL-005刺激INS-1细胞增殖(图1A)。与对照(ctrl1)包被的孔相比,在加入INS-1细胞之前用FOL-005或FOL-014包被并随后用牛血清白蛋白(BSA)封闭的孔也刺激增殖(图1B-C)。

[0470] 这证明FOL-005和FOL-014与 β -细胞相互作用并诱导增殖。

[0471] 实施例3:FOL-005保护 β 细胞免受糖毒性

[0472] 由于胰腺 β -细胞的糖毒性是2型糖尿病中公认的过程,因此我们接下来研究了FOL-005在糖中毒的条件下对 β -细胞的保护作用。首先,我们确认暴露48小时后的20mM葡萄糖诱导INS细胞中的细胞凋亡。与含有5mM葡萄糖的培养基孵育的细胞相比,含有RPMI培养基的高葡萄糖(20mM)在INS细胞中诱导更多的膜联蛋白V阳性细胞和更多的Caspase-3活性(图2A-B)。通过膜联蛋白V染色和Caspase-3活性来检测同时暴露于20mM葡萄糖和FOL-005的INS-1细胞降低了细胞凋亡(图2A-B)。用Caspase-3测定试剂盒,或具有7-AAD的膜联蛋白V凋亡检测试剂盒染色来测量INS-1细胞中的凋亡率。用380nm激发波长和440nm发射波长的荧光测量Caspase-3活性。然后将Caspase-3活性标准化为每个孔中的蛋白质浓度。使用CyAn ADP流式细胞仪进行膜联蛋白V染色细胞的测量,并用Summit V4.3软件进行分析。

[0473] 总之,众所周知,糖毒性诱导 β -细胞凋亡,然而在FOL-005存在下,糖毒性诱导的细胞凋亡减少。

[0474] 实施例4:FOL-005诱导INS-1细胞分泌胰岛素

[0475] 为了研究FOL-005对胰岛素分泌的刺激作用,在以下实验中使用INS-1 β -细胞。将细胞接种于cRPMI中过夜,然后用PBS洗涤,然后在补充有10mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白的Krebs-Ringer碳酸氢盐缓冲液(KRB)(pH 7.4)中在37 $^{\circ}$ C预孵育60分钟。预孵育后,更换缓冲液,INS-1细胞在不同的试验条件(0mM、5mM或20mM葡萄糖)下孵育,并用肽FOL-005或FOL-015(SEQ ID NO:158)刺激,或在37 $^{\circ}$ C60分钟内不处理。孵育后,立即取出等份的缓冲液并冷冻,随后用胰岛素放射免疫测定试剂盒测定胰岛素。

[0476] 结果表明,在没有葡萄糖的条件下,与未刺激的对照细胞相比,或与用FOL-015对照肽刺激的细胞相比,用FOL-005肽刺激的 β 细胞分泌更多的胰岛素(图3A)。经FOL-005肽(6 μ M)刺激后,经历葡萄糖(5mM或20mM)的INS-1 β -细胞响应于分泌胰岛素(图3B)。与用5mM葡萄糖孵育的FOL-005刺激的细胞相比,在20mM葡萄糖存在下用6 μ M FOL-005肽刺激的INS-1细胞分泌更多的胰岛素(图3B)。

[0477] 实施例5:FOL-005诱导小鼠胰岛分泌胰岛素

[0478] 从8周龄C57BL/6J雄性小鼠(Taconic)分离小鼠胰岛。通过过量的异氟醚和颈椎脱位处死小鼠。将3ml的0.9U/ml胶原酶P注入胰管以使胰腺充气。然后取出胰腺并在37 $^{\circ}$ C消化胶原19分钟。剧烈摇动样品以破坏组织。将消化液转移到冰冷的含Ca²⁺和Mg²⁺的Hank's平衡

盐溶液 (HBSS) 中。使悬浮液静置10分钟以使胰岛下沉,并将胰岛在新鲜的HBSS中洗涤四次。然后人工挑选胰岛并根据大小分类。将胰岛 (96孔板中,每孔 $n=3$) 在补充有10mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白的KRB缓冲液 (pH 7.4) 中于37℃预孵育10分钟。预孵育后,更换缓冲液,将胰岛在不同的测试条件下在含有0.1%牛血清白蛋白 (未处理的对照,FOL-005肽或GLP-1) 的新KRB缓冲液中于37℃孵育60分钟。孵育后立即取出等份的缓冲液并冷冻,以用于随后的胰岛素测定。

[0479] 结果表明,与未刺激的对照胰岛相比,用GLP-1 (100nM) 或FOL-005 (6 μ M) 刺激的离体小鼠的胰岛分泌更多的胰岛素 (图3C)。

[0480] 实施例6:FOL-014诱导INS-1细胞分泌胰岛素

[0481] INS-1 β 细胞用于研究FOL-014对胰岛素分泌的刺激作用。将细胞接种过夜,然后用PBS洗涤,然后在补充有10mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白的Krebs-Ringer碳酸氢盐缓冲液 (KRB) (pH 7.4) 中在37℃预孵育60分钟。预孵育后,更换缓冲液,并将INS-1细胞在补充有10mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白的新KRB缓冲液中孵育,并用肽FOL-014刺激或在60分钟内37℃不处理。孵育后立即取出等份的缓冲液并冷冻,以用于随后的胰岛素测定。

[0482] 结果表明,与未刺激的对照细胞相比,用FOL-014肽刺激的 β 细胞分泌更多的胰岛素 (图4A)。

[0483] 实施例7:FOL-014诱导小鼠胰岛分泌胰岛素

[0484] 如实施例5所述,从8周龄C57BL/6J雄性小鼠中分离小鼠胰岛。然后人工挑选胰岛,并根据大小分类。将胰岛 (96孔板中每孔 $n=5$) 在补充有10mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白的200 μ l KRB缓冲液 (pH 7.4) 中于37℃预孵育10分钟。预孵育后,更换缓冲液,并将胰岛在不同的测试条件下在含有0.1%牛血清白蛋白 (未处理的对照,FOL-005肽或GLP-1) 的新KRB缓冲液中于37℃孵育60分钟。孵育后立即取出等份的缓冲液并冷冻,以用于随后的胰岛素测定。

[0485] 结果显示,与未刺激的对照胰岛相比,用FOL-014 (6 μ M) 刺激的小鼠胰岛分泌更多的胰岛素 (图4B)。GLP-1 (100nM) 或FOL-014 (0.6 μ M) 不影响胰岛素分泌 (图4B)。

[0486] 实施例8-11:通过FOL-014、FOL-005和相关肽刺激INS-1细胞系分泌胰岛素

[0487] 材料和方法:将大鼠INS-1的 β -细胞 (第60-70代) 在37℃且在5%CO₂的cRPMI培养基 (补充10%胎牛血清、50IU/mL青霉素、50mg/L链霉素、10mM HEPES、2mM L-谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠和50 μ M β -巯基乙醇的RPMI 1640) 中培养,除非另有说明。将INS-1细胞接种于cRPMI培养基的96孔板 (2×10^3 细胞/孔) 中,并在孵育过夜后,在PBS中洗涤,然后在补充有10mM HEPES、0.1%牛血清白蛋白和2.8mM葡萄糖的Krebs-Ringer碳酸氢盐缓冲液 (pH 7.4) 中于37℃预孵育120分钟。预孵育后,如上所述用新鲜的Krebs-Ringer缓冲液更换该缓冲液,并补充特定的葡萄糖浓度和肽,以用于如下所述的各个实验。在37℃孵育60分钟后,立即取出等份的缓冲液并冷冻,以用于随后的胰岛素ELISA测定。

[0488] 实施例8.FOL-014诱导的胰岛素分泌呈非线性方式的剂量依赖性

[0489] 在暴露于增加浓度的FOL-014后测量INS-1细胞的胰岛素释放,并与高葡萄糖浓度 (16.7mM) 期间GLP-1和未处理对照的刺激作用进行比较。与未处理的对照相比,测试的所有浓度的FOL-014引起显著更高的胰岛素释放。在6nM或更高时,如100mM的GLP-1,FOL-014在相同范围内触发胰岛素释放。在浓度范围为0.6nM至60nM时,胰岛素分泌以与FOL-014浓度

增加相关的线性方式增加。暴露于FOL-014浓度 $\geq 600\text{nM}$ 不会增加胰岛素分泌(图5)。

[0490] 结果表明,FOL-014在体外以非线性剂量依赖性的方式显著增加INS-1 β -细胞的胰岛素分泌。

[0491] 实施例9.FOL-014诱导胰岛素分泌的能力是葡萄糖依赖的

[0492] 在增加的葡萄糖浓度下在暴露于60nM FOL-014后测量INS-1细胞释放的胰岛素。在未处理的对照样品中,在11.1mM葡萄糖或更高时,升高的葡萄糖浓度使胰岛素分泌增加。在FOL-014存在下,胰岛素分泌从5.5mM葡萄糖以葡萄糖依赖的方式显著增加(图6)。

[0493] 结果表明,FOL-014的存在以葡萄糖浓度依赖的方式显著增加体外INS-1 β -细胞的胰岛素分泌,并且FOL-014在葡萄糖水平略微升高时也有效。

[0494] 实施例10.与单独的肽相比,FOL-014或FOL-005与GLP-1组合增加了胰岛素分泌

[0495] 在暴露于FOL-005、FOL-014、GLP-1或其组合后测量INS-1细胞分泌的胰岛素,表示为未处理的对照的百分比。GLP-1和FOL-014的组合作用得到比单独的GLP-1或FOL-014显著更高的胰岛素释放。FOL-005和GLP-1的组合的累加效应不太明显,但与单独的GLP-1相比确实增加了胰岛素分泌。该实验在16.7mM葡萄糖存在下进行(图7)。

[0496] 结果表明,与每种单独的肽相比,GLP-1和FOL-014的组合可以进一步增强体外INS-1细胞分泌胰岛素。此外,FOL-005和GLP-1的组合使胰岛素分泌增加。

[0497] 实施例11.研究了新型的肽类似物在胰腺 β -细胞系中诱导胰岛素分泌的能力

[0498] 测试了衍生自FOL-005或FOL-014的新型肽类似物在16.7mM葡萄糖存在下在两种单独的INS-1细胞系中诱导胰岛素分泌的能力。在每个实验中包括FOL-005、FOL-014和GLP-1以及高葡萄糖(16.7mM)和低葡萄糖(2.8mM)对照(未示出),并且肽浓度为100nM。为了校正实验之间的差异,将所有值标准化为并表示为各个实验中高葡萄糖对照的平均值的百分比。随后根据性能对类似物进行归类(图11a和图11b)。引发低于高葡萄糖控制平均值的胰岛素反应的肽类似物被认为是无功能的,因此被排除(未示出)。

[0499] 结果表明,几种新型的多肽类似物在体外增强INS-1 β 细胞分泌胰岛素的能力。

[0500] 实施例12.FOL-014增加小鼠来源的胰岛的胰岛素分泌

[0501] 用异氟醚和颈椎脱位对12周龄雄性C57/b16小鼠实施安乐死。夹住肝管后,将3ml的0.9U/ml胶原酶P注入胆管以使胰腺充气。然后取出胰腺,并在37℃消化19分钟。剧烈摇动样品以破坏组织。将消化液快速转移到冰冷的含Ca²⁺和Mg²⁺的Hank's平衡盐溶液中。使悬浮液静置8分钟以使胰岛下沉,并以相同的方式洗涤胰岛四次。然后人工挑选胰岛并根据大小分类。

[0502] 将新鲜分离的胰岛以5个为一组接种在96孔板中,并在Krebs-Ringer碳酸氢盐缓冲液(pH 7.4)中于37℃预孵育1小时。将胰岛在补充有0.6 μM 或6 μM FOL-014或100nM GLP-1的Krebs-Ringer缓冲溶液中于37℃孵育1小时,或保留在未补充的缓冲液中用于对照。孵育后立即取出培养基,用Mercodia的ELISA试剂盒检测胰岛素和胰高血糖素。在低葡萄糖浓度(2.8mM;图8A和图8C)或高葡萄糖浓度(16.7mM,图8B和图8D)存在下测量FOL-014对离体小鼠胰岛的胰岛素(图8A和图8B)和胰高血糖素(图8C和图8D)分泌的影响。观察到FOL-014在存在高葡萄糖的情况下对胰岛素,以及在存在高葡萄糖和低葡萄糖的情况下对胰高血糖素的显著影响。FOL-014的作用不同于GLP-1的作用,GLP-1在低葡萄糖样品中也增强胰岛素分泌,但在低葡萄糖条件下不能抑制胰高血糖素分泌。

[0503] 结果表明,FOL-014增强胰岛分泌并抑制胰岛中的胰高血糖素分泌。

[0504] 实施例13.FOL-014降低小鼠腹膜内糖耐量试验(IPGTT)中的血糖水平

[0505] 从10周龄野生型雄性C57b1/6小鼠采集全血进行葡萄糖和胰岛素测量。禁食4小时后,将小鼠分成三组,并且经腹膜内注射(ip)生理盐水、30nmol/kg肽(图9A)或200nmol/kg肽(图9B)。在注射FOL-014或生理盐水(对照)后15分钟,给小鼠经腹膜内注射施用2g的葡萄糖/kg。在葡萄糖注射后5、15、30、45和60分钟测量血糖浓度。使用学生t检验进行统计学计算。当以曲线下面积来测量时,与对照组相比,以200nmol/kg给药的FOL-014显著降低血糖水平。此外,在15、30和45分钟时差异很显著。在30nmol/kg剂量下,FOL-014在葡萄糖注射后45分钟降低了血糖水平且具有显著效果。

[0506] 结果表明,在对健康野生型小鼠进行的糖耐量试验中,FOL-014可以降低血糖水平。

[0507] 实施例14.FOL-014延迟BB lyp/lyp大鼠中1型糖尿病的发作

[0508] 从第40天开始直至1型糖尿病发作,BB lyp/lyp大鼠随机接受3次/周的安慰剂(氯化钠,9mg/ml)或FOL-014治疗,1型糖尿病发作被定义为血糖水平 ≥ 11.1 mm。经皮下施用生理盐水中剂量为100nmol/kg的FOL-014肽或安慰剂(盐水),并且在超过临界血糖水平时立即终止动物。当表示为1型糖尿病发作的平均年龄(图10A)和当描述为每天发展的1型糖尿病的动物的百分比时,FOL-014治疗的动物和接受安慰剂治疗的动物之间的差异都是显著的(图10B)。

[0509] 结果表明,FOL-014治疗显著延迟了BB lyp/lyp大鼠中1型糖尿病的发作。

[0510] 实施例15.FOL-005和FOL-014在小鼠中显示器官特异性分布模式

[0511] 向C57B1/6小鼠皮下注射H³标记的FOL-005,并在注射后1小时(图12A)或2小时(图12B)安乐死。在全身切片后,可视化标记肽的分布。在胰腺和注射部位明显具有强结合。使用小动物荧光成像系统(Pearl Trilogy Small Animal Imaging System),研究了通过皮下注射在NMRI裸鼠中的两种Cy7.5标记的肽、FOL-005(图12C)和FOL-014(图12D)的体内生物分布和组织定位。胰腺组织区域中肽的高积累是明显的。在静脉(i.v.)给药之后出现了相同的分布模式(未示出)。每种肽的剂量为每只小鼠10nmol。在注射之前,在标记肽施用后5分钟、20分钟、50分钟、60分钟、2小时、4小时、6小时、24小时和48小时对小鼠进行成像。

[0512] 实施例16.用于诊断用途的组织特异性成像

[0513] 使用本领域技术人员已知的方法,通过与合适的成像探针或部分缀合来标记如上文所述的制备的剂。随后将缀合的肽-探针剂施用于受试者,并且随后在例如给药后48小时内监测生物分布。因此,缀合剂用作研究胰腺状态的诊断或预后工具。因此,缀合剂适用于检测、诊断或监测疾病、疾病过程和进展、易感性,以及确定治疗功效。该剂特别适用于监测受试者的糖尿病状况。缀合剂还用于监测和/或预测发展疾病,特别是糖尿病的风险。该测试单独使用或与本领域技术人员已知的其他测试(例如血液测试,基因测试,尿液测试和活组织检查)组合使用。

[0514] 实施例17:序列概述

[0515]

SEQ ID NO	序列	注释
1	VDTYDGDISVVYGLR	FOL-005
2	VDTYDGDISVVYGLS	
3	VDTYDGDISVVYGL	FOL-025
4	DTYDGDISVVYGLR	
5	TYDGDISVVYGLRS	
6	VDTYDGDISVVYG	FOL-024
7	DTYDGDISVVYGL	
8	TYDGDISVVYGLR	
9	YDGDISVVYGLRS	
10	VDTYDGDISVVY	
11	DTYDGDISVVYG	
12	TYDGDISVVYGL	
13	YDGDISVVYGLR	
14	DGDISVVYGLRS	
15	VDTYDGDISVV	
16	DTYDGDISVVY	
17	TYDGDISVVYG	
18	YDGDISVVYGL	
19	DGDISVVYGLR	
20	GDISVVYGLRS	

[0516]

21	VDTYDGDISV	
22	DTYDGDISVV	
23	TYDGDISVVY	
24	YDGDISVVYG	
25	DGDISVVYGL	
26	GDISVVYGLR	FOL-009h
27	DISVVYGLRS	
28	VDTYDGDIS	FOL-019h
29	DTYDGDISV	
30	TYDGDISVV	
31	YDGDISVVY	
32	DGDISVVYG	
33	GDISVVYGL	
34	DISVVYGLR	
35	ISVVYGLRS	
36	VDTYDGDI	
37	DTYDGDIS	
38	TYDGDISV	
39	YDGDISVV	
40	DGDISVVY	
41	GDISVVYG	
42	DISVVYGL	

[0517]

43	ISVVYGLR	
44	VDTYDGD	
45	DTYDGDI	
46	TYDGDIS	
47	YDGDISV	
48	DGDISVV	
49	GDISVVY	
50	DISVVYG	
51	ISVVYGL	
52	DTYDGD	
53	TYDGDI	
54	YDGDIS	
55	DGDISV	
56	GDISVV	
57	DISVVY	
58	ISVVYG	
59	TYDGD	
60	YDGDI	
61	DGDIS	
62	GDISV	
63	DISVV	
64	ISVVY	

[0518]

65	SVVYG	
66	MRIA VICFCLLGITCAIPVKQADS GSSEEKQLYNKYPD AVATWLNP DPSQKQNLLAPQTLPSKSNESH HMDDMDDEDDDDHVDSQDSIDS NDSDDVDDTDDSHQSDSHHSD ESDELVTDFPTDLPATEVFTPVVP <u>VD TYDGRGDSVVYGLR</u> SKSKFR RPDIQYPDATDEDITSHMESEELN GAYKAIPVAQDLNAPSDWDSRG KDSYETSQLDDQSAETHSHKQSR LYKRKANDESNEHSDVIDSQELS KVSREFHSHEFHSHEDMLVDPK SKEEDKHLKFRISHELDSASSEVN	野生型人骨桥蛋白，即 基因库： AAA59974.1
67	VD TYDGRGDSVVYGLR	FOL-002
68	VDZ ₃ Z ₄ Z ₅ GZ ₇ Z ₈ SZ ₁₀ Z ₁₁ YGLR	Z ₃ 是 T 或 V； Z ₄ 是 Y 或 P； Z ₅ 是 D 或 N； Z ₇ 是 D 或 G； Z ₈ 是 I 或 G； Z ₁₀ 是 V 或 L； Z ₁₁ 是 V 或 A
69	VDVPNGDISLAYGLR	FOL-004
70	DVPNGDISLAYGLRS	
71	VDVPNGDISLAYGL	FOL-016
72	DVPNGDISLAYGLR	FOL-007

[0519]

73	VPNGDISLAYGLRS	
74	VDVPNGDISLAYG	FOL-017
75	DVPNGDISLAYGL	
76	VPNGDISLAYGLR	
77	PNGDISLAYGLRS	
78	VDVPNGDISLAY	
79	DVPNGDISLAYG	
80	VPNGDISLAYGL	
81	PNGDISLAYGLR	FOL-008
82	NGDISLAYGLRS	
83	VDVPNGDISLA	FOL-018
84	DVPNGDISLAY	
85	VPNGDISLAYG	
86	PNGDISLAYGL	
87	NGDISLAYGLR	
88	GDISLAYGLRS	
89	VDVPNGDISL	
90	DVPNGDISLA	
91	VPNGDISLAY	
92	PNGDISLAYG	
93	NGDISLAYGL	
94	GDISLAYGLR	FOL-009

[0520]

95	DISLAYGLRS	
96	VDVPNGDIS	FOL-019
97	DVPNGDISL	
98	VPNGDISLA	
99	PNGDISLAY	
100	NGDISLAYG	
101	GDISLAYGL	
102	DISLAYGLR	
103	ISLAYGLRS	
104	VDVPNGDI	
105	DVPNGDIS	
106	VPNGDISL	
107	PNGDISLA	
108	NGDISLAY	
109	GDISLAYG	
110	DISLAYGL	
111	ISLAYGLR	
112	VDVPNGD	
113	DVPNGDI	
114	VPNGDIS	
115	PNGDISL	
116	NGDISLA	

[0521]

117	GDISLAY	
118	DISLAYG	
119	ISLAYGL	
120	DVPNGD	
121	VPNGDI	
122	PNGDIS	
123	NGDISL	
124	GDISLA	
125	DISLAY	
126	ISLAYG	
127	VPNGD	
128	PNGDI	
129	NGDIS	
130	GDISL	
131	DISLA	
132	ISLAY	
133	SLAYG	
134	MRLAVICFCLFGIASSLPVKVTD SGSSEEKLYSLHPDPIATWLVPD PSQKQNLLAPQNAVSSEEKDDF KQETLPSNSNESHDMDDDDDD DDDDGDHAESEDSVDSDESDES HHSDESDETVTASTQADTFTPIV PTVDVPNGRGDSLAYGLRSKSRSF QVSDEQYPDATDEDLTSHMKSG	野生型鼠类骨桥蛋白，即 NCBI 参考序列： NP_001191162.1

[0522]

	ESKESLDVIPVAQLLSMPSDQDN NGKGSHESSQLDEPSLETHRLEH SKESQESADQSDVIDSQASSKAS LEHQSHKFHSHKDKLVLDPKSK EDDRYLKFRISHELESSSSEVN	
135	VDVPNGRGDSLAYGLR	FOL-001
136	KPLAEIDSIELSYGIK	FOL-014
137	GDPNDGRGDSVVYGLR	FOL-003
138	VDTYDGGISVVYGLR	FOL-026
139	VDTYDGDGSVVYGLR	FOL-027
140	KX ₂ LAX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ IX ₁₀ LX ₁₂ YGIK	X ₂ 是 C、P 或 G; X ₅ 是 E 或 G; X ₆ 是 C、D 或 I; X ₇ 是 D、I、S 或 G; X ₈ 是 S、D 或 G; X ₁₀ 是 E 或 G; X ₁₂ 是 S 或 T;
141	KCLAECDSIELSYGIK (环状)	FOL-032
142	CLAEIDSC (环状)	FOL-033
143	CFKPLAEIDSIECSYGIK (环状)	FOL-036
144	KPLAEDISIELSYGIK	FOL-037
145	KPLAEISDIELSYGIK	FOL-038
146	KPLAEIGDIELSYGIK	FOL-039

[0523]

147	KPLAEGDIELSYGIK	FOL-040
148	KPLAEIELSYGIK	FOL-041
149	KPLAEIDSIELTYGIK	FOL-042
150	KPLAEIDGIELSYGIK	FOL-043
151	KPLAEIDGIELTYGIK	FOL-044
152	KPLAEIGSIELSYGIK	FOL-045
153	KGLAEIDSIELSYGIK	FOL-046
154	KPLAGIDSIGLSYGIK	FOL-047
155	环状 KCLAEIDSCIELSYGIK	FOL-034
156	环状 CFKPLAEIDSIEC	FOL-035
157	VDVPEGDISLAYGLR	FOL-010
158	LDGLVRAYDNISPVG	FOL-015
159	GDPNGDISVVYGLR	FOL-006
160	VDVPNGDISLAYRLR	FOL-011
161	VDVPEGDISLAYRLR	FOL-012
162	KX ₂ LAX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ IX ₁₀ LSYGIK	X₂ 是 C、P 或 G; X₅ 是 E 或 G; X₆ 是 C、I 或不 存在; X₇ 是 D、G 或不 存在; ₇ 是 D、G 或不 存在; X₈ 是 S、G 或不 存在;

[0524]

		X ₁₀ 是 E 或 G;
163	KX ₂ LAX ₅ IX ₁₀ LSYGIK	X ₂ 是 C、P 或 G; X ₅ 是 E 或 G; X ₁₀ 是 E 或 G。
164	VDVPZ ₅ GDISLAYZ ₁₃ LR	Z ₅ 是 E 或 N; Z ₁₃ 是 R 或 G。
165	VDTYDGZ ₇ Z ₈ SVVYGLR	Z ₇ 是 D 或 G; Z ₈ 是 I 或 G。
166	GDPNZ ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ SVVYGLR	Z ₅ 是 D 或 G; Z ₆ 是 D 或 G; Z ₇ 是 I 或 R; Z ₈ 是 G 或不存在; Z ₉ 是 D 或不存在。
167	VZ ₂ TYDGDISVVYGLR	Z ₂ 是 β D FOL-005 (2β-Asp)
168	VDTY Z ₅ GDISVVYGLR	Z ₅ 是 β D FOL-005 (5β-Asp)
169	VDTYDG Z ₇ ISVVYGLR	FOL-005 (7β-Asp) Z ₇ 是 β D

[0001] 序列表

[0002] <110> Follicum AB

[0003] <120> 用于治疗糖尿病的肽

[0004] <130> P4428PC00

[0005] <160> 169

[0006] <170> PatentIn version 3.5

[0007] <210> 1

[0008] <211> 15

[0009] <212> PRT

[0010] <213> 人工序列

[0011] <220>

[0012] <223> 合成序列

[0013] <220>

[0014] <221> MISC_FEATURE

[0015] <222> (1) .. (15)

[0016] <223> 肽, FOL-005

[0017] <400> 1

[0018] Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

[0019] 1 5 10 15

[0020] <210> 2

[0021] <211> 15

[0022] <212> PRT

[0023] <213> 人工序列

[0024] <220>

[0025] <223> 合成序列

[0026] <220>

[0027] <221> MISC_FEATURE

[0028] <222> (1) .. (15)

[0029] <223> 肽

[0030] <400> 2

[0031] Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Ser

[0032] 1 5 10 15

[0033] <210> 3

[0034] <211> 14

[0035] <212> PRT

[0036] <213> 人工序列

[0037] <220>

[0038] <223> 合成序列

[0039]	<220>
[0040]	<221> MISC_FEATURE
[0041]	<222> (1) .. (14)
[0042]	<223> 肽, FOL-025
[0043]	<400> 3
[0044]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0045]	1 5 10
[0046]	<210> 4
[0047]	<211> 14
[0048]	<212> PRT
[0049]	<213> 人工序列
[0050]	<220>
[0051]	<223> 合成序列
[0052]	<220>
[0053]	<221> MISC_FEATURE
[0054]	<222> (1) .. (14)
[0055]	<223> 肽
[0056]	<400> 4
[0057]	Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0058]	1 5 10
[0059]	<210> 5
[0060]	<211> 14
[0061]	<212> PRT
[0062]	<213> 人工序列
[0063]	<220>
[0064]	<223> 合成序列
[0065]	<220>
[0066]	<221> MISC_FEATURE
[0067]	<222> (1) .. (14)
[0068]	<223> 肽
[0069]	<400> 5
[0070]	Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
[0071]	1 5 10
[0072]	<210> 6
[0073]	<211> 13
[0074]	<212> PRT
[0075]	<213> 人工序列
[0076]	<220>
[0077]	<223> 合成序列

[0078] <220>
[0079] <221> MISC_FEATURE
[0080] <222> (1) .. (13)
[0081] <223> 肽, FOL-024
[0082] <400> 6
[0083] Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0084] 1 5 10
[0085] <210> 7
[0086] <211> 13
[0087] <212> PRT
[0088] <213> 人工序列
[0089] <220>
[0090] <223> 合成序列
[0091] <220>
[0092] <221> MISC_FEATURE
[0093] <222> (1) .. (13)
[0094] <223> 肽
[0095] <400> 7
[0096] Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0097] 1 5 10
[0098] <210> 8
[0099] <211> 13
[0100] <212> PRT
[0101] <213> 人工序列
[0102] <220>
[0103] <223> 合成序列
[0104] <220>
[0105] <221> MISC_FEATURE
[0106] <222> (1) .. (13)
[0107] <223> 肽
[0108] <400> 8
[0109] Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0110] 1 5 10
[0111] <210> 9
[0112] <211> 13
[0113] <212> PRT
[0114] <213> 人工序列
[0115] <220>
[0116] <223> 合成序列

[0117]	<220>
[0118]	<221> MISC_FEATURE
[0119]	<222> (1) .. (13)
[0120]	<223> 肽
[0121]	<400> 9
[0122]	Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
[0123]	1 5 10
[0124]	<210> 10
[0125]	<211> 12
[0126]	<212> PRT
[0127]	<213> 人工序列
[0128]	<220>
[0129]	<223> 合成序列
[0130]	<220>
[0131]	<221> MISC_FEATURE
[0132]	<222> (1) .. (12)
[0133]	<223> 肽
[0134]	<400> 10
[0135]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0136]	1 5 10
[0137]	<210> 11
[0138]	<211> 12
[0139]	<212> PRT
[0140]	<213> 人工序列
[0141]	<220>
[0142]	<223> 合成序列
[0143]	<220>
[0144]	<221> MISC_FEATURE
[0145]	<222> (1) .. (12)
[0146]	<223> 肽
[0147]	<400> 11
[0148]	Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0149]	1 5 10
[0150]	<210> 12
[0151]	<211> 12
[0152]	<212> PRT
[0153]	<213> 人工序列
[0154]	<220>
[0155]	<223> 合成序列

[0156]	<220>
[0157]	<221> MISC_FEATURE
[0158]	<222> (1) .. (12)
[0159]	<223> 肽
[0160]	<400> 12
[0161]	Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0162]	1 5 10
[0163]	<210> 13
[0164]	<211> 12
[0165]	<212> PRT
[0166]	<213> 人工序列
[0167]	<220>
[0168]	<223> 合成序列
[0169]	<220>
[0170]	<221> MISC_FEATURE
[0171]	<222> (1) .. (12)
[0172]	<223> 肽
[0173]	<400> 13
[0174]	Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0175]	1 5 10
[0176]	<210> 14
[0177]	<211> 12
[0178]	<212> PRT
[0179]	<213> 人工序列
[0180]	<220>
[0181]	<223> 合成序列
[0182]	<220>
[0183]	<221> MISC_FEATURE
[0184]	<222> (1) .. (12)
[0185]	<223> 肽
[0186]	<400> 14
[0187]	Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
[0188]	1 5 10
[0189]	<210> 15
[0190]	<211> 11
[0191]	<212> PRT
[0192]	<213> 人工序列
[0193]	<220>
[0194]	<223> 合成序列

[0195]	<220>
[0196]	<221> MISC_FEATURE
[0197]	<222> (1) .. (11)
[0198]	<223> 肽
[0199]	<400> 15
[0200]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
[0201]	1 5 10
[0202]	<210> 16
[0203]	<211> 11
[0204]	<212> PRT
[0205]	<213> 人工序列
[0206]	<220>
[0207]	<223> 合成序列
[0208]	<220>
[0209]	<221> MISC_FEATURE
[0210]	<222> (1) .. (11)
[0211]	<223> 肽
[0212]	<400> 16
[0213]	Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0214]	1 5 10
[0215]	<210> 17
[0216]	<211> 11
[0217]	<212> PRT
[0218]	<213> 人工序列
[0219]	<220>
[0220]	<223> 合成序列
[0221]	<220>
[0222]	<221> MISC_FEATURE
[0223]	<222> (1) .. (11)
[0224]	<223> 肽
[0225]	<400> 17
[0226]	Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0227]	1 5 10
[0228]	<210> 18
[0229]	<211> 11
[0230]	<212> PRT
[0231]	<213> 人工序列
[0232]	<220>
[0233]	<223> 合成序列

[0234]	<220>
[0235]	<221> MISC_FEATURE
[0236]	<222> (1) .. (11)
[0237]	<223> 肽
[0238]	<400> 18
[0239]	Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0240]	1 5 10
[0241]	<210> 19
[0242]	<211> 11
[0243]	<212> PRT
[0244]	<213> 人工序列
[0245]	<220>
[0246]	<223> 合成序列
[0247]	<220>
[0248]	<221> MISC_FEATURE
[0249]	<222> (1) .. (11)
[0250]	<223> 肽
[0251]	<400> 19
[0252]	Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0253]	1 5 10
[0254]	<210> 20
[0255]	<211> 11
[0256]	<212> PRT
[0257]	<213> 人工序列
[0258]	<220>
[0259]	<223> 合成序列
[0260]	<220>
[0261]	<221> MISC_FEATURE
[0262]	<222> (1) .. (11)
[0263]	<223> 肽
[0264]	<400> 20
[0265]	Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
[0266]	1 5 10
[0267]	<210> 21
[0268]	<211> 10
[0269]	<212> PRT
[0270]	<213> 人工序列
[0271]	<220>
[0272]	<223> 合成序列

[0273]	<220>
[0274]	<221> MISC_FEATURE
[0275]	<222> (1) .. (10)
[0276]	<223> 肽
[0277]	<400> 21
[0278]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
[0279]	1 5 10
[0280]	<210> 22
[0281]	<211> 10
[0282]	<212> PRT
[0283]	<213> 人工序列
[0284]	<220>
[0285]	<223> 合成序列
[0286]	<220>
[0287]	<221> MISC_FEATURE
[0288]	<222> (1) .. (10)
[0289]	<223> 肽
[0290]	<400> 22
[0291]	Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
[0292]	1 5 10
[0293]	<210> 23
[0294]	<211> 10
[0295]	<212> PRT
[0296]	<213> 人工序列
[0297]	<220>
[0298]	<223> 合成序列
[0299]	<220>
[0300]	<221> MISC_FEATURE
[0301]	<222> (1) .. (10)
[0302]	<223> 肽
[0303]	<400> 23
[0304]	Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0305]	1 5 10
[0306]	<210> 24
[0307]	<211> 10
[0308]	<212> PRT
[0309]	<213> 人工序列
[0310]	<220>
[0311]	<223> 合成序列

[0312]	<220>
[0313]	<221> MISC_FEATURE
[0314]	<222> (1) .. (10)
[0315]	<223> 肽
[0316]	<400> 24
[0317]	Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0318]	1 5 10
[0319]	<210> 25
[0320]	<211> 10
[0321]	<212> PRT
[0322]	<213> 人工序列
[0323]	<220>
[0324]	<223> 合成序列
[0325]	<220>
[0326]	<221> MISC_FEATURE
[0327]	<222> (1) .. (10)
[0328]	<223> 肽
[0329]	<400> 25
[0330]	Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0331]	1 5 10
[0332]	<210> 26
[0333]	<211> 10
[0334]	<212> PRT
[0335]	<213> 人工序列
[0336]	<220>
[0337]	<223> 合成序列
[0338]	<220>
[0339]	<221> MISC_FEATURE
[0340]	<222> (1) .. (10)
[0341]	<223> 肽, FOL-009h
[0342]	<400> 26
[0343]	Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0344]	1 5 10
[0345]	<210> 27
[0346]	<211> 10
[0347]	<212> PRT
[0348]	<213> 人工序列
[0349]	<220>
[0350]	<223> 合成序列

[0351] <220>
[0352] <221> MISC_FEATURE
[0353] <222> (1) .. (10)
[0354] <223> 肽
[0355] <400> 27
[0356] Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
[0357] 1 5 10
[0358] <210> 28
[0359] <211> 9
[0360] <212> PRT
[0361] <213> 人工序列
[0362] <220>
[0363] <223> 合成序列
[0364] <220>
[0365] <221> MISC_FEATURE
[0366] <222> (1) .. (9)
[0367] <223> 肽, FOL-019h
[0368] <400> 28
[0369] Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser
[0370] 1 5
[0371] <210> 29
[0372] <211> 9
[0373] <212> PRT
[0374] <213> 人工序列
[0375] <220>
[0376] <223> 合成序列
[0377] <220>
[0378] <221> MISC_FEATURE
[0379] <222> (1) .. (9)
[0380] <223> 肽
[0381] <400> 29
[0382] Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
[0383] 1 5
[0384] <210> 30
[0385] <211> 9
[0386] <212> PRT
[0387] <213> 人工序列
[0388] <220>
[0389] <223> 合成序列

[0390] <220>
[0391] <221> MISC_FEATURE
[0392] <222> (1) .. (9)
[0393] <223> 肽
[0394] <400> 30
[0395] Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
[0396] 1 5
[0397] <210> 31
[0398] <211> 9
[0399] <212> PRT
[0400] <213> 人工序列
[0401] <220>
[0402] <223> 合成序列
[0403] <220>
[0404] <221> MISC_FEATURE
[0405] <222> (1) .. (9)
[0406] <223> 肽
[0407] <400> 31
[0408] Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0409] 1 5
[0410] <210> 32
[0411] <211> 9
[0412] <212> PRT
[0413] <213> 人工序列
[0414] <220>
[0415] <223> 合成序列
[0416] <220>
[0417] <221> MISC_FEATURE
[0418] <222> (1) .. (9)
[0419] <223> 肽
[0420] <400> 32
[0421] Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0422] 1 5
[0423] <210> 33
[0424] <211> 9
[0425] <212> PRT
[0426] <213> 人工序列
[0427] <220>
[0428] <223> 合成序列

[0429] <220>
[0430] <221> MISC_FEATURE
[0431] <222> (1) .. (9)
[0432] <223> 肽
[0433] <400> 33
[0434] Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0435] 1 5
[0436] <210> 34
[0437] <211> 9
[0438] <212> PRT
[0439] <213> 人工序列
[0440] <220>
[0441] <223> 合成序列
[0442] <220>
[0443] <221> MISC_FEATURE
[0444] <222> (1) .. (9)
[0445] <223> 肽
[0446] <400> 34
[0447] Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0448] 1 5
[0449] <210> 35
[0450] <211> 9
[0451] <212> PRT
[0452] <213> 人工序列
[0453] <220>
[0454] <223> 合成序列
[0455] <220>
[0456] <221> MISC_FEATURE
[0457] <222> (1) .. (9)
[0458] <223> 肽
[0459] <400> 35
[0460] Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
[0461] 1 5
[0462] <210> 36
[0463] <211> 8
[0464] <212> PRT
[0465] <213> 人工序列
[0466] <220>
[0467] <223> 合成序列

[0468] <220>
[0469] <221> MISC_FEATURE
[0470] <222> (1) .. (8)
[0471] <223> 肽
[0472] <400> 36
[0473] Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile
[0474] 1 5
[0475] <210> 37
[0476] <211> 8
[0477] <212> PRT
[0478] <213> 人工序列
[0479] <220>
[0480] <223> 合成序列
[0481] <220>
[0482] <221> MISC_FEATURE
[0483] <222> (1) .. (8)
[0484] <223> 肽
[0485] <400> 37
[0486] Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser
[0487] 1 5
[0488] <210> 38
[0489] <211> 8
[0490] <212> PRT
[0491] <213> 人工序列
[0492] <220>
[0493] <223> 合成序列
[0494] <220>
[0495] <221> MISC_FEATURE
[0496] <222> (1) .. (8)
[0497] <223> 肽
[0498] <400> 38
[0499] Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
[0500] 1 5
[0501] <210> 39
[0502] <211> 8
[0503] <212> PRT
[0504] <213> 人工序列
[0505] <220>
[0506] <223> 合成序列

[0507] <220>
[0508] <221> MISC_FEATURE
[0509] <222> (1) .. (8)
[0510] <223> 肽
[0511] <400> 39
[0512] Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
[0513] 1 5
[0514] <210> 40
[0515] <211> 8
[0516] <212> PRT
[0517] <213> 人工序列
[0518] <220>
[0519] <223> 合成序列
[0520] <220>
[0521] <221> MISC_FEATURE
[0522] <222> (1) .. (8)
[0523] <223> 肽
[0524] <400> 40
[0525] Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0526] 1 5
[0527] <210> 41
[0528] <211> 8
[0529] <212> PRT
[0530] <213> 人工序列
[0531] <220>
[0532] <223> 合成序列
[0533] <220>
[0534] <221> MISC_FEATURE
[0535] <222> (1) .. (8)
[0536] <223> 肽
[0537] <400> 41
[0538] Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0539] 1 5
[0540] <210> 42
[0541] <211> 8
[0542] <212> PRT
[0543] <213> 人工序列
[0544] <220>
[0545] <223> 合成序列

[0546] <220>
[0547] <221> MISC_FEATURE
[0548] <222> (1) .. (8)
[0549] <223> 肽
[0550] <400> 42
[0551] Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0552] 1 5
[0553] <210> 43
[0554] <211> 8
[0555] <212> PRT
[0556] <213> 人工序列
[0557] <220>
[0558] <223> 合成序列
[0559] <220>
[0560] <221> MISC_FEATURE
[0561] <222> (1) .. (8)
[0562] <223> 肽
[0563] <400> 43
[0564] Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0565] 1 5
[0566] <210> 44
[0567] <211> 7
[0568] <212> PRT
[0569] <213> 人工序列
[0570] <220>
[0571] <223> 合成序列
[0572] <220>
[0573] <221> MISC_FEATURE
[0574] <222> (1) .. (7)
[0575] <223> 肽
[0576] <400> 44
[0577] Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp
[0578] 1 5
[0579] <210> 45
[0580] <211> 7
[0581] <212> PRT
[0582] <213> 人工序列
[0583] <220>
[0584] <223> 合成序列

[0585] <220>
[0586] <221> MISC_FEATURE
[0587] <222> (1) .. (7)
[0588] <223> 肽
[0589] <400> 45
[0590] Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile
[0591] 1 5
[0592] <210> 46
[0593] <211> 7
[0594] <212> PRT
[0595] <213> 人工序列
[0596] <220>
[0597] <223> 合成序列
[0598] <220>
[0599] <221> MISC_FEATURE
[0600] <222> (1) .. (7)
[0601] <223> 肽
[0602] <400> 46
[0603] Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser
[0604] 1 5
[0605] <210> 47
[0606] <211> 7
[0607] <212> PRT
[0608] <213> 人工序列
[0609] <220>
[0610] <223> 合成序列
[0611] <220>
[0612] <221> MISC_FEATURE
[0613] <222> (1) .. (7)
[0614] <223> 肽
[0615] <400> 47
[0616] Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
[0617] 1 5
[0618] <210> 48
[0619] <211> 7
[0620] <212> PRT
[0621] <213> 人工序列
[0622] <220>
[0623] <223> 合成序列

[0624] <220>
[0625] <221> MISC_FEATURE
[0626] <222> (1) .. (7)
[0627] <223> 肽
[0628] <400> 48
[0629] Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
[0630] 1 5
[0631] <210> 49
[0632] <211> 7
[0633] <212> PRT
[0634] <213> 人工序列
[0635] <220>
[0636] <223> 合成序列
[0637] <220>
[0638] <221> MISC_FEATURE
[0639] <222> (1) .. (7)
[0640] <223> 肽
[0641] <400> 49
[0642] Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0643] 1 5
[0644] <210> 50
[0645] <211> 7
[0646] <212> PRT
[0647] <213> 人工序列
[0648] <220>
[0649] <223> 合成序列
[0650] <220>
[0651] <221> MISC_FEATURE
[0652] <222> (1) .. (7)
[0653] <223> 肽
[0654] <400> 50
[0655] Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0656] 1 5
[0657] <210> 51
[0658] <211> 7
[0659] <212> PRT
[0660] <213> 人工序列
[0661] <220>
[0662] <223> 合成序列

[0663] <220>
[0664] <221> MISC_FEATURE
[0665] <222> (1) .. (7)
[0666] <223> 肽
[0667] <400> 51
[0668] Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
[0669] 1 5
[0670] <210> 52
[0671] <211> 6
[0672] <212> PRT
[0673] <213> 人工序列
[0674] <220>
[0675] <223> 合成序列
[0676] <220>
[0677] <221> MISC_FEATURE
[0678] <222> (1) .. (6)
[0679] <223> 肽
[0680] <400> 52
[0681] Asp Thr Tyr Asp Gly Asp
[0682] 1 5
[0683] <210> 53
[0684] <211> 6
[0685] <212> PRT
[0686] <213> 人工序列
[0687] <220>
[0688] <223> 合成序列
[0689] <220>
[0690] <221> MISC_FEATURE
[0691] <222> (1) .. (6)
[0692] <223> 肽
[0693] <400> 53
[0694] Thr Tyr Asp Gly Asp Ile
[0695] 1 5
[0696] <210> 54
[0697] <211> 6
[0698] <212> PRT
[0699] <213> 人工序列
[0700] <220>
[0701] <223> 合成序列

[0702] <220>
[0703] <221> MISC_FEATURE
[0704] <222> (1) .. (6)
[0705] <223> 肽
[0706] <400> 54
[0707] Tyr Asp Gly Asp Ile Ser
[0708] 1 5
[0709] <210> 55
[0710] <211> 6
[0711] <212> PRT
[0712] <213> 人工序列
[0713] <220>
[0714] <223> 合成序列
[0715] <220>
[0716] <221> MISC_FEATURE
[0717] <222> (1) .. (6)
[0718] <223> 肽
[0719] <400> 55
[0720] Asp Gly Asp Ile Ser Val
[0721] 1 5
[0722] <210> 56
[0723] <211> 6
[0724] <212> PRT
[0725] <213> 人工序列
[0726] <220>
[0727] <223> 合成序列
[0728] <220>
[0729] <221> MISC_FEATURE
[0730] <222> (1) .. (6)
[0731] <223> 肽
[0732] <400> 56
[0733] Gly Asp Ile Ser Val Val
[0734] 1 5
[0735] <210> 57
[0736] <211> 6
[0737] <212> PRT
[0738] <213> 人工序列
[0739] <220>
[0740] <223> 合成序列

[0741] <220>
[0742] <221> MISC_FEATURE
[0743] <222> (1) .. (6)
[0744] <223> 肽
[0745] <400> 57
[0746] Asp Ile Ser Val Val Tyr
[0747] 1 5
[0748] <210> 58
[0749] <211> 6
[0750] <212> PRT
[0751] <213> 人工序列
[0752] <220>
[0753] <223> 合成序列
[0754] <220>
[0755] <221> MISC_FEATURE
[0756] <222> (1) .. (6)
[0757] <223> 肽
[0758] <400> 58
[0759] Ile Ser Val Val Tyr Gly
[0760] 1 5
[0761] <210> 59
[0762] <211> 5
[0763] <212> PRT
[0764] <213> 人工序列
[0765] <220>
[0766] <223> 合成序列
[0767] <220>
[0768] <221> MISC_FEATURE
[0769] <222> (1) .. (5)
[0770] <223> 肽
[0771] <400> 59
[0772] Thr Tyr Asp Gly Asp
[0773] 1 5
[0774] <210> 60
[0775] <211> 5
[0776] <212> PRT
[0777] <213> 人工序列
[0778] <220>
[0779] <223> 合成序列

[0780] <220>
[0781] <221> MISC_FEATURE
[0782] <222> (1) .. (5)
[0783] <223> 肽
[0784] <400> 60
[0785] Tyr Asp Gly Asp Ile
[0786] 1 5
[0787] <210> 61
[0788] <211> 5
[0789] <212> PRT
[0790] <213> 人工序列
[0791] <220>
[0792] <223> 合成序列
[0793] <220>
[0794] <221> MISC_FEATURE
[0795] <222> (1) .. (5)
[0796] <223> 肽
[0797] <400> 61
[0798] Asp Gly Asp Ile Ser
[0799] 1 5
[0800] <210> 62
[0801] <211> 5
[0802] <212> PRT
[0803] <213> 人工序列
[0804] <220>
[0805] <223> 合成序列
[0806] <220>
[0807] <221> MISC_FEATURE
[0808] <222> (1) .. (5)
[0809] <223> 肽
[0810] <400> 62
[0811] Gly Asp Ile Ser Val
[0812] 1 5
[0813] <210> 63
[0814] <211> 5
[0815] <212> PRT
[0816] <213> 人工序列
[0817] <220>
[0818] <223> 合成序列

[0819] <220>
[0820] <221> MISC_FEATURE
[0821] <222> (1) .. (5)
[0822] <223> 肽
[0823] <400> 63
[0824] Asp Ile Ser Val Val
[0825] 1 5
[0826] <210> 64
[0827] <211> 5
[0828] <212> PRT
[0829] <213> 人工序列
[0830] <220>
[0831] <223> 合成序列
[0832] <220>
[0833] <221> MISC_FEATURE
[0834] <222> (1) .. (5)
[0835] <223> 肽
[0836] <400> 64
[0837] Ile Ser Val Val Tyr
[0838] 1 5
[0839] <210> 65
[0840] <211> 5
[0841] <212> PRT
[0842] <213> 人工序列
[0843] <220>
[0844] <223> 合成序列
[0845] <220>
[0846] <221> MISC_FEATURE
[0847] <222> (1) .. (5)
[0848] <223> 肽
[0849] <400> 65
[0850] Ser Val Val Tyr Gly
[0851] 1 5
[0852] <210> 66
[0853] <211> 300
[0854] <212> PRT
[0855] <213> 智人
[0856] <220>
[0857] <221> MISC_FEATURE

[0858]	<222> (1) .. (300)															
[0859]	<223> 野生型人骨桥蛋白															
[0860]	<400> 66															
[0861]	Met	Arg	Ile	Ala	Val	Ile	Cys	Phe	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Thr	Cys	Ala
[0862]	1				5					10					15	
[0863]	Ile	Pro	Val	Lys	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Glu	Lys	Gln	Leu
[0864]				20					25					30		
[0865]	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Pro	Asp	Ala	Val	Ala	Thr	Trp	Leu	Asn	Pro	Asp	Pro
[0866]				35				40					45			
[0867]	Ser	Gln	Lys	Gln	Asn	Leu	Leu	Ala	Pro	Gln	Thr	Leu	Pro	Ser	Lys	Ser
[0868]				50				55				60				
[0869]	Asn	Glu	Ser	His	Asp	His	Met	Asp	Asp	Met	Asp	Asp	Glu	Asp	Asp	Asp
[0870]	65					70				75					80	
[0871]	Asp	His	Val	Asp	Ser	Gln	Asp	Ser	Ile	Asp	Ser	Asn	Asp	Ser	Asp	Asp
[0872]					85				90					95		
[0873]	Val	Asp	Asp	Thr	Asp	Asp	Ser	His	Gln	Ser	Asp	Glu	Ser	His	His	Ser
[0874]				100					105					110		
[0875]	Asp	Glu	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	Thr	Asp	Phe	Pro	Thr	Asp	Leu	Pro	Ala
[0876]				115					120					125		
[0877]	Thr	Glu	Val	Phe	Thr	Pro	Val	Val	Pro	Thr	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly
[0878]				130					135					140		
[0879]	Arg	Gly	Asp	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser	Lys	Ser	Lys	Lys	Phe
[0880]	145					150					155				160	
[0881]	Arg	Arg	Pro	Asp	Ile	Gln	Tyr	Pro	Asp	Ala	Thr	Asp	Glu	Asp	Ile	Thr
[0882]					165					170				175		
[0883]	Ser	His	Met	Glu	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Gly	Ala	Tyr	Lys	Ala	Ile	Pro
[0884]				180						185				190		
[0885]	Val	Ala	Gln	Asp	Leu	Asn	Ala	Pro	Ser	Asp	Trp	Asp	Ser	Arg	Gly	Lys
[0886]				195						200				205		
[0887]	Asp	Ser	Tyr	Glu	Thr	Ser	Gln	Leu	Asp	Asp	Gln	Ser	Ala	Glu	Thr	His
[0888]				210					215					220		
[0889]	Ser	His	Lys	Gln	Ser	Arg	Leu	Tyr	Lys	Arg	Lys	Ala	Asn	Asp	Glu	Ser
[0890]	225					230					235				240	
[0891]	Asn	Glu	His	Ser	Asp	Val	Ile	Asp	Ser	Gln	Glu	Leu	Ser	Lys	Val	Ser
[0892]					245					250					255	
[0893]	Arg	Glu	Phe	His	Ser	His	Glu	Phe	His	Ser	His	Glu	Asp	Met	Leu	Val
[0894]				260					265					270		
[0895]	Val	Asp	Pro	Lys	Ser	Lys	Glu	Glu	Asp	Lys	His	Leu	Lys	Phe	Arg	Ile
[0896]				275					280					285		

[0897]	Ser His Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn
[0898]	290 295 300
[0899]	<210> 67
[0900]	<211> 16
[0901]	<212> PRT
[0902]	<213> 人工序列
[0903]	<220>
[0904]	<223> 合成序列
[0905]	<220>
[0906]	<221> MISC_FEATURE
[0907]	<222> (1) .. (16)
[0908]	<223> 肽, FOL-002
[0909]	<400> 67
[0910]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[0911]	1 5 10 15
[0912]	<210> 68
[0913]	<211> 15
[0914]	<212> PRT
[0915]	<213> 人工序列
[0916]	<220>
[0917]	<223> 合成序列
[0918]	<220>
[0919]	<221> MISC_FEATURE
[0920]	<222> (1) .. (15)
[0921]	<223> 肽
[0922]	<220>
[0923]	<221> MISC_FEATURE
[0924]	<222> (3) .. (3)
[0925]	<223> Z是T或V
[0926]	<220>
[0927]	<221> MISC_FEATURE
[0928]	<222> (4) .. (4)
[0929]	<223> Z是Y或P
[0930]	<220>
[0931]	<221> MISC_FEATURE
[0932]	<222> (5) .. (5)
[0933]	<223> Z是D或N
[0934]	<220>
[0935]	<221> MISC_FEATURE

[0936] <222> (7) .. (7)
 [0937] <223> Z是D或G
 [0938] <220>
 [0939] <221> MISC_FEATURE
 [0940] <222> (8) .. (8)
 [0941] <223> Z是I或G
 [0942] <220>
 [0943] <221> MISC_FEATURE
 [0944] <222> (10) .. (10)
 [0945] <223> Z是V或L
 [0946] <220>
 [0947] <221> MISC_FEATURE
 [0948] <222> (11) .. (11)
 [0949] <223> Z是V或A
 [0950] <400> 68
 [0951] Val Asp Glx Glx Glx Gly Glx Glx Ser Glx Glx Tyr Gly Leu Arg
 [0952] 1 5 10 15
 [0953] <210> 69
 [0954] <211> 15
 [0955] <212> PRT
 [0956] <213> 人工序列
 [0957] <220>
 [0958] <223> 合成序列
 [0959] <220>
 [0960] <221> MISC_FEATURE
 [0961] <222> (1) .. (15)
 [0962] <223> 肽, FOL-004
 [0963] <400> 69
 [0964] Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
 [0965] 1 5 10 15
 [0966] <210> 70
 [0967] <211> 15
 [0968] <212> PRT
 [0969] <213> 人工序列
 [0970] <220>
 [0971] <223> 合成序列
 [0972] <220>
 [0973] <221> MISC_FEATURE
 [0974] <222> (1) .. (15)

[0975]	<223>	肽																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									</
--------	-------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

[1014]	<223>	肽
[1015]	<400>	73
[1016]	Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser	
[1017]	1	5 10
[1018]	<210>	74
[1019]	<211>	13
[1020]	<212>	PRT
[1021]	<213>	人工序列
[1022]	<220>	
[1023]	<223>	合成序列
[1024]	<220>	
[1025]	<221>	MISC_FEATURE
[1026]	<222>	(1) .. (13)
[1027]	<223>	肽, FOL-017
[1028]	<400>	74
[1029]	Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly	
[1030]	1	5 10
[1031]	<210>	75
[1032]	<211>	13
[1033]	<212>	PRT
[1034]	<213>	人工序列
[1035]	<220>	
[1036]	<223>	合成序列
[1037]	<220>	
[1038]	<221>	MISC_FEATURE
[1039]	<222>	(1) .. (13)
[1040]	<223>	肽
[1041]	<400>	75
[1042]	Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu	
[1043]	1	5 10
[1044]	<210>	76
[1045]	<211>	13
[1046]	<212>	PRT
[1047]	<213>	人工序列
[1048]	<220>	
[1049]	<223>	合成序列
[1050]	<220>	
[1051]	<221>	MISC_FEATURE
[1052]	<222>	(1) .. (13)

[1053] <223> 肽
[1054] <400> 76
[1055] Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
[1056] 1 5 10
[1057] <210> 77
[1058] <211> 13
[1059] <212> PRT
[1060] <213> 人工序列
[1061] <220>
[1062] <223> 合成序列
[1063] <220>
[1064] <221> MISC_FEATURE
[1065] <222> (1) .. (13)
[1066] <223> 肽
[1067] <400> 77
[1068] Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser
[1069] 1 5 10
[1070] <210> 78
[1071] <211> 12
[1072] <212> PRT
[1073] <213> 人工序列
[1074] <220>
[1075] <223> 合成序列
[1076] <220>
[1077] <221> MISC_FEATURE
[1078] <222> (1) .. (12)
[1079] <223> 肽
[1080] <400> 78
[1081] Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
[1082] 1 5 10
[1083] <210> 79
[1084] <211> 12
[1085] <212> PRT
[1086] <213> 人工序列
[1087] <220>
[1088] <223> 合成序列
[1089] <220>
[1090] <221> MISC_FEATURE
[1091] <222> (1) .. (12)

[1092]	<223>	肽
[1093]	<400>	79
[1094]	Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly	
[1095]	1	5 10
[1096]	<210>	80
[1097]	<211>	12
[1098]	<212>	PRT
[1099]	<213>	人工序列
[1100]	<220>	
[1101]	<223>	合成序列
[1102]	<220>	
[1103]	<221>	MISC_FEATURE
[1104]	<222>	(1) .. (12)
[1105]	<223>	肽
[1106]	<400>	80
[1107]	Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu	
[1108]	1	5 10
[1109]	<210>	81
[1110]	<211>	12
[1111]	<212>	PRT
[1112]	<213>	人工序列
[1113]	<220>	
[1114]	<223>	合成序列
[1115]	<220>	
[1116]	<221>	MISC_FEATURE
[1117]	<222>	(1) .. (12)
[1118]	<223>	肽
[1119]	<400>	81
[1120]	Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg	
[1121]	1	5 10
[1122]	<210>	82
[1123]	<211>	12
[1124]	<212>	PRT
[1125]	<213>	人工序列
[1126]	<220>	
[1127]	<223>	合成序列
[1128]	<220>	
[1129]	<221>	MISC_FEATURE
[1130]	<222>	(1) .. (12)

[1131]	<223>	肽
[1132]	<400>	82
[1133]	Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser	
[1134]	1	5 10
[1135]	<210>	83
[1136]	<211>	11
[1137]	<212>	PRT
[1138]	<213>	人工序列
[1139]	<220>	
[1140]	<223>	合成序列
[1141]	<220>	
[1142]	<221>	MISC_FEATURE
[1143]	<222>	(1) .. (11)
[1144]	<223>	肽
[1145]	<400>	83
[1146]	Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala	
[1147]	1	5 10
[1148]	<210>	84
[1149]	<211>	11
[1150]	<212>	PRT
[1151]	<213>	人工序列
[1152]	<220>	
[1153]	<223>	合成序列
[1154]	<220>	
[1155]	<221>	MISC_FEATURE
[1156]	<222>	(1) .. (11)
[1157]	<223>	肽
[1158]	<400>	84
[1159]	Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr	
[1160]	1	5 10
[1161]	<210>	85
[1162]	<211>	11
[1163]	<212>	PRT
[1164]	<213>	人工序列
[1165]	<220>	
[1166]	<223>	合成序列
[1167]	<220>	
[1168]	<221>	MISC_FEATURE
[1169]	<222>	(1) .. (11)

[1170] <223> 肽
[1171] <400> 85
[1172] Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
[1173] 1 5 10
[1174] <210> 86
[1175] <211> 11
[1176] <212> PRT
[1177] <213> 人工序列
[1178] <220>
[1179] <223> 合成序列
[1180] <220>
[1181] <221> MISC_FEATURE
[1182] <222> (1) .. (11)
[1183] <223> 肽
[1184] <400> 86
[1185] Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
[1186] 1 5 10
[1187] <210> 87
[1188] <211> 11
[1189] <212> PRT
[1190] <213> 人工序列
[1191] <220>
[1192] <223> 合成序列
[1193] <220>
[1194] <221> MISC_FEATURE
[1195] <222> (1) .. (11)
[1196] <223> 肽
[1197] <400> 87
[1198] Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
[1199] 1 5 10
[1200] <210> 88
[1201] <211> 11
[1202] <212> PRT
[1203] <213> 人工序列
[1204] <220>
[1205] <223> 合成序列
[1206] <220>
[1207] <221> MISC_FEATURE
[1208] <222> (1) .. (11)

[1209] <223> 肽
[1210] <400> 88
[1211] Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser
[1212] 1 5 10
[1213] <210> 89
[1214] <211> 10
[1215] <212> PRT
[1216] <213> 人工序列
[1217] <220>
[1218] <223> 合成序列
[1219] <220>
[1220] <221> MISC_FEATURE
[1221] <222> (1) .. (10)
[1222] <223> 肽
[1223] <400> 89
[1224] Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu
[1225] 1 5 10
[1226] <210> 90
[1227] <211> 10
[1228] <212> PRT
[1229] <213> 人工序列
[1230] <220>
[1231] <223> 合成序列
[1232] <220>
[1233] <221> MISC_FEATURE
[1234] <222> (1) .. (10)
[1235] <223> 肽
[1236] <400> 90
[1237] Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
[1238] 1 5 10
[1239] <210> 91
[1240] <211> 10
[1241] <212> PRT
[1242] <213> 人工序列
[1243] <220>
[1244] <223> 合成序列
[1245] <220>
[1246] <221> MISC_FEATURE
[1247] <222> (1) .. (10)

[1248] <223> 肽
[1249] <400> 91
[1250] Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
[1251] 1 5 10
[1252] <210> 92
[1253] <211> 10
[1254] <212> PRT
[1255] <213> 人工序列
[1256] <220>
[1257] <223> 合成序列
[1258] <220>
[1259] <221> MISC_FEATURE
[1260] <222> (1) .. (10)
[1261] <223> 肽
[1262] <400> 92
[1263] Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
[1264] 1 5 10
[1265] <210> 93
[1266] <211> 10
[1267] <212> PRT
[1268] <213> 人工序列
[1269] <220>
[1270] <223> 合成序列
[1271] <220>
[1272] <221> MISC_FEATURE
[1273] <222> (1) .. (10)
[1274] <223> 肽
[1275] <400> 93
[1276] Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
[1277] 1 5 10
[1278] <210> 94
[1279] <211> 10
[1280] <212> PRT
[1281] <213> 人工序列
[1282] <220>
[1283] <223> 合成序列
[1284] <220>
[1285] <221> MISC_FEATURE
[1286] <222> (1) .. (10)

[1287] <223> 肽, FOL-009
[1288] <400> 94
[1289] Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
[1290] 1 5 10
[1291] <210> 95
[1292] <211> 10
[1293] <212> PRT
[1294] <213> 人工序列
[1295] <220>
[1296] <223> 合成序列
[1297] <220>
[1298] <221> MISC_FEATURE
[1299] <222> (1) .. (10)
[1300] <223> 肽
[1301] <400> 95
[1302] Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser
[1303] 1 5 10
[1304] <210> 96
[1305] <211> 9
[1306] <212> PRT
[1307] <213> 人工序列
[1308] <220>
[1309] <223> 合成序列
[1310] <220>
[1311] <221> MISC_FEATURE
[1312] <222> (1) .. (9)
[1313] <223> 肽
[1314] <220>
[1315] <221> MISC_FEATURE
[1316] <222> (1) .. (9)
[1317] <223> 肽, FOL-019
[1318] <400> 96
[1319] Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser
[1320] 1 5
[1321] <210> 97
[1322] <211> 9
[1323] <212> PRT
[1324] <213> 人工序列
[1325] <220>

[1326] <223> 合成序列
[1327] <220>
[1328] <221> MISC_FEATURE
[1329] <222> (1) .. (9)
[1330] <223> 肽
[1331] <400> 97
[1332] Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu
[1333] 1 5
[1334] <210> 98
[1335] <211> 9
[1336] <212> PRT
[1337] <213> 人工序列
[1338] <220>
[1339] <223> 合成序列
[1340] <220>
[1341] <221> MISC_FEATURE
[1342] <222> (1) .. (9)
[1343] <223> 肽
[1344] <400> 98
[1345] Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
[1346] 1 5
[1347] <210> 99
[1348] <211> 9
[1349] <212> PRT
[1350] <213> 人工序列
[1351] <220>
[1352] <223> 合成序列
[1353] <220>
[1354] <221> MISC_FEATURE
[1355] <222> (1) .. (9)
[1356] <223> 肽
[1357] <400> 99
[1358] Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
[1359] 1 5
[1360] <210> 100
[1361] <211> 9
[1362] <212> PRT
[1363] <213> 人工序列
[1364] <220>

[1365] <223> 合成序列
[1366] <220>
[1367] <221> MISC_FEATURE
[1368] <222> (1) .. (9)
[1369] <223> 肽
[1370] <400> 100
[1371] Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
[1372] 1 5
[1373] <210> 101
[1374] <211> 9
[1375] <212> PRT
[1376] <213> 人工序列
[1377] <220>
[1378] <223> 合成序列
[1379] <220>
[1380] <221> MISC_FEATURE
[1381] <222> (1) .. (9)
[1382] <223> 肽
[1383] <400> 101
[1384] Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
[1385] 1 5
[1386] <210> 102
[1387] <211> 9
[1388] <212> PRT
[1389] <213> 人工序列
[1390] <220>
[1391] <223> 合成序列
[1392] <220>
[1393] <221> MISC_FEATURE
[1394] <222> (1) .. (9)
[1395] <223> 肽
[1396] <400> 102
[1397] Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
[1398] 1 5
[1399] <210> 103
[1400] <211> 9
[1401] <212> PRT
[1402] <213> 人工序列
[1403] <220>

[1404] <223> 合成序列
[1405] <220>
[1406] <221> MISC_FEATURE
[1407] <222> (1) .. (9)
[1408] <223> 肽
[1409] <400> 103
[1410] Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser
[1411] 1 5
[1412] <210> 104
[1413] <211> 8
[1414] <212> PRT
[1415] <213> 人工序列
[1416] <220>
[1417] <223> 合成序列
[1418] <220>
[1419] <221> MISC_FEATURE
[1420] <222> (1) .. (8)
[1421] <223> 肽
[1422] <400> 104
[1423] Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile
[1424] 1 5
[1425] <210> 105
[1426] <211> 8
[1427] <212> PRT
[1428] <213> 人工序列
[1429] <220>
[1430] <223> 合成序列
[1431] <220>
[1432] <221> MISC_FEATURE
[1433] <222> (1) .. (8)
[1434] <223> 肽
[1435] <400> 105
[1436] Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser
[1437] 1 5
[1438] <210> 106
[1439] <211> 8
[1440] <212> PRT
[1441] <213> 人工序列
[1442] <220>

[1443] <223> 合成序列
[1444] <220>
[1445] <221> MISC_FEATURE
[1446] <222> (1) .. (8)
[1447] <223> 肽
[1448] <400> 106
[1449] Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu
[1450] 1 5
[1451] <210> 107
[1452] <211> 8
[1453] <212> PRT
[1454] <213> 人工序列
[1455] <220>
[1456] <223> 合成序列
[1457] <220>
[1458] <221> MISC_FEATURE
[1459] <222> (1) .. (8)
[1460] <223> 肽
[1461] <400> 107
[1462] Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
[1463] 1 5
[1464] <210> 108
[1465] <211> 8
[1466] <212> PRT
[1467] <213> 人工序列
[1468] <220>
[1469] <223> 合成序列
[1470] <220>
[1471] <221> MISC_FEATURE
[1472] <222> (1) .. (8)
[1473] <223> 肽
[1474] <400> 108
[1475] Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
[1476] 1 5
[1477] <210> 109
[1478] <211> 8
[1479] <212> PRT
[1480] <213> 人工序列
[1481] <220>

[1482]	<223> 合成序列
[1483]	<220>
[1484]	<221> MISC_FEATURE
[1485]	<222> (1) .. (8)
[1486]	<223> 肽
[1487]	<400> 109
[1488]	Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
[1489]	1 5
[1490]	<210> 110
[1491]	<211> 8
[1492]	<212> PRT
[1493]	<213> 人工序列
[1494]	<220>
[1495]	<223> 合成序列
[1496]	<220>
[1497]	<221> MISC_FEATURE
[1498]	<222> (1) .. (8)
[1499]	<223> 肽
[1500]	<400> 110
[1501]	Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
[1502]	1 5
[1503]	<210> 111
[1504]	<211> 8
[1505]	<212> PRT
[1506]	<213> 人工序列
[1507]	<220>
[1508]	<223> 合成序列
[1509]	<220>
[1510]	<221> MISC_FEATURE
[1511]	<222> (1) .. (8)
[1512]	<223> 肽
[1513]	<400> 111
[1514]	Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
[1515]	1 5
[1516]	<210> 112
[1517]	<211> 7
[1518]	<212> PRT
[1519]	<213> 人工序列
[1520]	<220>

[1521] <223> 合成序列
[1522] <220>
[1523] <221> MISC_FEATURE
[1524] <222> (1) .. (7)
[1525] <223> 肽
[1526] <400> 112
[1527] Val Asp Val Pro Asn Gly Asp
[1528] 1 5
[1529] <210> 113
[1530] <211> 7
[1531] <212> PRT
[1532] <213> 人工序列
[1533] <220>
[1534] <223> 合成序列
[1535] <220>
[1536] <221> MISC_FEATURE
[1537] <222> (1) .. (7)
[1538] <223> 肽
[1539] <400> 113
[1540] Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile
[1541] 1 5
[1542] <210> 114
[1543] <211> 7
[1544] <212> PRT
[1545] <213> 人工序列
[1546] <220>
[1547] <223> 合成序列
[1548] <220>
[1549] <221> MISC_FEATURE
[1550] <222> (1) .. (7)
[1551] <223> 肽
[1552] <400> 114
[1553] Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser
[1554] 1 5
[1555] <210> 115
[1556] <211> 7
[1557] <212> PRT
[1558] <213> 人工序列
[1559] <220>

[1560] <223> 合成序列
[1561] <220>
[1562] <221> MISC_FEATURE
[1563] <222> (1) .. (7)
[1564] <223> 肽
[1565] <400> 115
[1566] Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu
[1567] 1 5
[1568] <210> 116
[1569] <211> 7
[1570] <212> PRT
[1571] <213> 人工序列
[1572] <220>
[1573] <223> 合成序列
[1574] <220>
[1575] <221> MISC_FEATURE
[1576] <222> (1) .. (7)
[1577] <223> 肽
[1578] <400> 116
[1579] Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
[1580] 1 5
[1581] <210> 117
[1582] <211> 7
[1583] <212> PRT
[1584] <213> 人工序列
[1585] <220>
[1586] <223> 合成序列
[1587] <220>
[1588] <221> MISC_FEATURE
[1589] <222> (1) .. (7)
[1590] <223> 肽
[1591] <400> 117
[1592] Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
[1593] 1 5
[1594] <210> 118
[1595] <211> 7
[1596] <212> PRT
[1597] <213> 人工序列
[1598] <220>

[1599] <223> 合成序列
[1600] <220>
[1601] <221> MISC_FEATURE
[1602] <222> (1) .. (7)
[1603] <223> 肽
[1604] <400> 118
[1605] Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
[1606] 1 5
[1607] <210> 119
[1608] <211> 7
[1609] <212> PRT
[1610] <213> 人工序列
[1611] <220>
[1612] <223> 合成序列
[1613] <220>
[1614] <221> MISC_FEATURE
[1615] <222> (1) .. (7)
[1616] <223> 肽
[1617] <400> 119
[1618] Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
[1619] 1 5
[1620] <210> 120
[1621] <211> 6
[1622] <212> PRT
[1623] <213> 人工序列
[1624] <220>
[1625] <223> 合成序列
[1626] <220>
[1627] <221> MISC_FEATURE
[1628] <222> (1) .. (6)
[1629] <223> 肽
[1630] <400> 120
[1631] Asp Val Pro Asn Gly Asp
[1632] 1 5
[1633] <210> 121
[1634] <211> 6
[1635] <212> PRT
[1636] <213> 人工序列
[1637] <220>

[1638] <223> 合成序列
[1639] <220>
[1640] <221> MISC_FEATURE
[1641] <222> (1) .. (6)
[1642] <223> 肽
[1643] <400> 121
[1644] Val Pro Asn Gly Asp Ile
[1645] 1 5
[1646] <210> 122
[1647] <211> 6
[1648] <212> PRT
[1649] <213> 人工序列
[1650] <220>
[1651] <223> 合成序列
[1652] <220>
[1653] <221> MISC_FEATURE
[1654] <222> (1) .. (6)
[1655] <223> 肽
[1656] <400> 122
[1657] Pro Asn Gly Asp Ile Ser
[1658] 1 5
[1659] <210> 123
[1660] <211> 6
[1661] <212> PRT
[1662] <213> 人工序列
[1663] <220>
[1664] <223> 合成序列
[1665] <220>
[1666] <221> MISC_FEATURE
[1667] <222> (1) .. (6)
[1668] <223> 肽
[1669] <400> 123
[1670] Asn Gly Asp Ile Ser Leu
[1671] 1 5
[1672] <210> 124
[1673] <211> 6
[1674] <212> PRT
[1675] <213> 人工序列
[1676] <220>

[1677] <223> 合成序列
[1678] <220>
[1679] <221> MISC_FEATURE
[1680] <222> (1) .. (6)
[1681] <223> 肽
[1682] <400> 124
[1683] Gly Asp Ile Ser Leu Ala
[1684] 1 5
[1685] <210> 125
[1686] <211> 6
[1687] <212> PRT
[1688] <213> 人工序列
[1689] <220>
[1690] <223> 合成序列
[1691] <220>
[1692] <221> MISC_FEATURE
[1693] <222> (1) .. (6)
[1694] <223> 肽
[1695] <400> 125
[1696] Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
[1697] 1 5
[1698] <210> 126
[1699] <211> 6
[1700] <212> PRT
[1701] <213> 人工序列
[1702] <220>
[1703] <223> 合成序列
[1704] <220>
[1705] <221> MISC_FEATURE
[1706] <222> (1) .. (6)
[1707] <223> 肽
[1708] <400> 126
[1709] Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
[1710] 1 5
[1711] <210> 127
[1712] <211> 5
[1713] <212> PRT
[1714] <213> 人工序列
[1715] <220>

[1716] <223> 合成序列
[1717] <220>
[1718] <221> MISC_FEATURE
[1719] <222> (1) .. (5)
[1720] <223> 肽
[1721] <400> 127
[1722] Val Pro Asn Gly Asp
[1723] 1 5
[1724] <210> 128
[1725] <211> 5
[1726] <212> PRT
[1727] <213> 人工序列
[1728] <220>
[1729] <223> 合成序列
[1730] <220>
[1731] <221> MISC_FEATURE
[1732] <222> (1) .. (5)
[1733] <223> 肽
[1734] <400> 128
[1735] Pro Asn Gly Asp Ile
[1736] 1 5
[1737] <210> 129
[1738] <211> 5
[1739] <212> PRT
[1740] <213> 人工序列
[1741] <220>
[1742] <223> 合成序列
[1743] <220>
[1744] <221> MISC_FEATURE
[1745] <222> (1) .. (5)
[1746] <223> 肽
[1747] <400> 129
[1748] Asn Gly Asp Ile Ser
[1749] 1 5
[1750] <210> 130
[1751] <211> 5
[1752] <212> PRT
[1753] <213> 人工序列
[1754] <220>

[1755] <223> 合成序列
[1756] <220>
[1757] <221> MISC_FEATURE
[1758] <222> (1) .. (5)
[1759] <223> 肽
[1760] <400> 130
[1761] Gly Asp Ile Ser Leu
[1762] 1 5
[1763] <210> 131
[1764] <211> 5
[1765] <212> PRT
[1766] <213> 人工序列
[1767] <220>
[1768] <223> 合成序列
[1769] <220>
[1770] <221> MISC_FEATURE
[1771] <222> (1) .. (5)
[1772] <223> 肽
[1773] <400> 131
[1774] Asp Ile Ser Leu Ala
[1775] 1 5
[1776] <210> 132
[1777] <211> 5
[1778] <212> PRT
[1779] <213> 人工序列
[1780] <220>
[1781] <223> 合成序列
[1782] <220>
[1783] <221> MISC_FEATURE
[1784] <222> (1) .. (5)
[1785] <223> 肽
[1786] <400> 132
[1787] Ile Ser Leu Ala Tyr
[1788] 1 5
[1789] <210> 133
[1790] <211> 5
[1791] <212> PRT
[1792] <213> 人工序列
[1793] <220>

[1794] <223> 合成序列
 [1795] <220>
 [1796] <221> MISC_FEATURE
 [1797] <222> (1) .. (5)
 [1798] <223> 肽
 [1799] <400> 133
 [1800] Ser Leu Ala Tyr Gly
 [1801] 1 5
 [1802] <210> 134
 [1803] <211> 294
 [1804] <212> PRT
 [1805] <213> Mus musculus
 [1806] <220>
 [1807] <221> MISC_FEATURE
 [1808] <222> (1) .. (294)
 [1809] <223> 野生鼠骨桥蛋白
 [1810] <400> 134
 [1811] Met Arg Leu Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Phe Gly Ile Ala Ser Ser
 [1812] 1 5 10 15
 [1813] Leu Pro Val Lys Val Thr Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Leu Tyr
 [1814] 20 25 30
 [1815] Ser Leu His Pro Asp Pro Ile Ala Thr Trp Leu Val Pro Asp Pro Ser
 [1816] 35 40 45
 [1817] Gln Lys Gln Asn Leu Leu Ala Pro Gln Asn Ala Val Ser Ser Glu Glu
 [1818] 50 55 60
 [1819] Lys Asp Asp Phe Lys Gln Glu Thr Leu Pro Ser Asn Ser Asn Glu Ser
 [1820] 65 70 75 80
 [1821] His Asp His Met Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Gly Asp
 [1822] 85 90 95
 [1823] His Ala Glu Ser Glu Asp Ser Val Asp Ser Asp Glu Ser Asp Glu Ser
 [1824] 100 105 110
 [1825] His His Ser Asp Glu Ser Asp Glu Thr Val Thr Ala Ser Thr Gln Ala
 [1826] 115 120 125
 [1827] Asp Thr Phe Thr Pro Ile Val Pro Thr Val Asp Val Pro Asn Gly Arg
 [1828] 130 135 140
 [1829] Gly Asp Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Arg Ser Phe Gln
 [1830] 145 150 155 160
 [1831] Val Ser Asp Glu Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Leu Thr Ser
 [1832] 165 170 175

[1833]	His Met Lys Ser Gly Glu Ser Lys Glu Ser Leu Asp Val Ile Pro Val
[1834]	180 185 190
[1835]	Ala Gln Leu Leu Ser Met Pro Ser Asp Gln Asp Asn Asn Gly Lys Gly
[1836]	195 200 205
[1837]	Ser His Glu Ser Ser Gln Leu Asp Glu Pro Ser Leu Glu Thr His Arg
[1838]	210 215 220
[1839]	Leu Glu His Ser Lys Glu Ser Gln Glu Ser Ala Asp Gln Ser Asp Val
[1840]	225 230 235 240
[1841]	Ile Asp Ser Gln Ala Ser Ser Lys Ala Ser Leu Glu His Gln Ser His
[1842]	245 250 255
[1843]	Lys Phe His Ser His Lys Asp Lys Leu Val Leu Asp Pro Lys Ser Lys
[1844]	260 265 270
[1845]	Glu Asp Asp Arg Tyr Leu Lys Phe Arg Ile Ser His Glu Leu Glu Ser
[1846]	275 280 285
[1847]	Ser Ser Ser Glu Val Asn
[1848]	290
[1849]	<210> 135
[1850]	<211> 16
[1851]	<212> PRT
[1852]	<213> 人工序列
[1853]	<220>
[1854]	<223> 合成序列
[1855]	<220>
[1856]	<221> MISC_FEATURE
[1857]	<222> (1) .. (16)
[1858]	<223> 肽, FOL-001
[1859]	<400> 135
[1860]	Val Asp Val Pro Asn Gly Arg Gly Asp Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
[1861]	1 5 10 15
[1862]	<210> 136
[1863]	<211> 16
[1864]	<212> PRT
[1865]	<213> 人工序列
[1866]	<220>
[1867]	<223> 合成序列
[1868]	<220>
[1869]	<221> MISC_FEATURE
[1870]	<222> (1) .. (16)
[1871]	<223> 肽, FOL-014

[1872]	<400>	136
[1873]	Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[1874]	1	5 10 15
[1875]	<210>	137
[1876]	<211>	16
[1877]	<212>	PRT
[1878]	<213>	人工序列
[1879]	<220>	
[1880]	<223>	合成序列
[1881]	<220>	
[1882]	<221>	MISC_FEATURE
[1883]	<222>	(1) .. (16)
[1884]	<223>	肽, FOL-003
[1885]	<400>	137
[1886]	Gly Asp Pro Asn Asp Gly Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg	
[1887]	1	5 10 15
[1888]	<210>	138
[1889]	<211>	15
[1890]	<212>	PRT
[1891]	<213>	人工序列
[1892]	<220>	
[1893]	<223>	合成序列
[1894]	<220>	
[1895]	<221>	MISC_FEATURE
[1896]	<222>	(1) .. (15)
[1897]	<223>	肽, FOL-026
[1898]	<400>	138
[1899]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Gly Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg	
[1900]	1	5 10 15
[1901]	<210>	139
[1902]	<211>	15
[1903]	<212>	PRT
[1904]	<213>	人工序列
[1905]	<220>	
[1906]	<223>	合成序列
[1907]	<220>	
[1908]	<221>	MISC_FEATURE
[1909]	<222>	(1) .. (15)
[1910]	<223>	肽, FOL-027

[1911]	<400> 139
[1912]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Gly Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[1913]	1 5 10 15
[1914]	<210> 140
[1915]	<211> 16
[1916]	<212> PRT
[1917]	<213> 人工序列
[1918]	<220>
[1919]	<223> 合成序列
[1920]	<220>
[1921]	<221> MISC_FEATURE
[1922]	<222> (1) .. (16)
[1923]	<223> 肽
[1924]	<220>
[1925]	<221> MISC_FEATURE
[1926]	<222> (2) .. (2)
[1927]	<223> X是C、P或G
[1928]	<220>
[1929]	<221> MISC_FEATURE
[1930]	<222> (5) .. (5)
[1931]	<223> X是E或G
[1932]	<220>
[1933]	<221> MISC_FEATURE
[1934]	<222> (6) .. (6)
[1935]	<223> X是C、D或I
[1936]	<220>
[1937]	<221> MISC_FEATURE
[1938]	<222> (7) .. (7)
[1939]	<223> X是D、I、S或G
[1940]	<220>
[1941]	<221> MISC_FEATURE
[1942]	<222> (8) .. (8)
[1943]	<223> X是S、D或G
[1944]	<220>
[1945]	<221> MISC_FEATURE
[1946]	<222> (10) .. (10)
[1947]	<223> X是E或G
[1948]	<220>
[1949]	<221> MISC_FEATURE

[1950]	<222>	(12) .. (12)
[1951]	<223>	X是S或T
[1952]	<400>	140
[1953]	Lys Xaa Leu Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Leu Xaa Tyr Gly Ile Lys	
[1954]	1	5 10 15
[1955]	<210>	141
[1956]	<211>	16
[1957]	<212>	PRT
[1958]	<213>	人工序列
[1959]	<220>	
[1960]	<223>	合成序列
[1961]	<220>	
[1962]	<221>	MISC_FEATURE
[1963]	<222>	(1) .. (16)
[1964]	<223>	肽
[1965]	<400>	141
[1966]	Lys Cys Leu Ala Glu Cys Asp Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[1967]	1	5 10 15
[1968]	<210>	142
[1969]	<211>	8
[1970]	<212>	PRT
[1971]	<213>	人工序列
[1972]	<220>	
[1973]	<223>	合成序列
[1974]	<220>	
[1975]	<221>	MISC_FEATURE
[1976]	<222>	(1) .. (8)
[1977]	<223>	肽
[1978]	<400>	142
[1979]	Cys Leu Ala Glu Ile Asp Ser Cys	
[1980]	1	5
[1981]	<210>	143
[1982]	<211>	18
[1983]	<212>	PRT
[1984]	<213>	人工序列
[1985]	<220>	
[1986]	<223>	合成序列
[1987]	<220>	
[1988]	<221>	MISC_FEATURE

[1989]	<222> (1) .. (18)
[1990]	<223> 肽
[1991]	<400> 143
[1992]	Cys Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Cys Ser Tyr Gly
[1993]	1 5 10 15
[1994]	Ile Lys
[1995]	<210> 144
[1996]	<211> 16
[1997]	<212> PRT
[1998]	<213> 人工序列
[1999]	<220>
[2000]	<223> 合成序列
[2001]	<220>
[2002]	<221> MISC_FEATURE
[2003]	<222> (1) .. (16)
[2004]	<223> 肽
[2005]	<400> 144
[2006]	Lys Pro Leu Ala Glu Asp Ile Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
[2007]	1 5 10 15
[2008]	<210> 145
[2009]	<211> 16
[2010]	<212> PRT
[2011]	<213> 人工序列
[2012]	<220>
[2013]	<223> 合成序列
[2014]	<220>
[2015]	<221> MISC_FEATURE
[2016]	<222> (1) .. (16)
[2017]	<223> 肽
[2018]	<400> 145
[2019]	Lys Pro Leu Ala Glu Ile Ser Asp Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
[2020]	1 5 10 15
[2021]	<210> 146
[2022]	<211> 16
[2023]	<212> PRT
[2024]	<213> 人工序列
[2025]	<220>
[2026]	<223> 合成序列
[2027]	<220>

[2028]	<221>	MISC_FEATURE
[2029]	<222>	(1) .. (16)
[2030]	<223>	肽
[2031]	<400>	146
[2032]	Lys Pro Leu Ala Glu Ile Gly Asp Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2033]	1	5 10 15
[2034]	<210>	147
[2035]	<211>	15
[2036]	<212>	PRT
[2037]	<213>	人工序列
[2038]	<220>	
[2039]	<223>	合成序列
[2040]	<220>	
[2041]	<221>	MISC_FEATURE
[2042]	<222>	(1) .. (15)
[2043]	<223>	肽
[2044]	<400>	147
[2045]	Lys Pro Leu Ala Glu Gly Asp Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2046]	1	5 10 15
[2047]	<210>	148
[2048]	<211>	13
[2049]	<212>	PRT
[2050]	<213>	人工序列
[2051]	<220>	
[2052]	<223>	合成序列
[2053]	<220>	
[2054]	<221>	MISC_FEATURE
[2055]	<222>	(1) .. (13)
[2056]	<223>	肽
[2057]	<400>	148
[2058]	Lys Pro Leu Ala Glu Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2059]	1	5 10
[2060]	<210>	149
[2061]	<211>	16
[2062]	<212>	PRT
[2063]	<213>	人工序列
[2064]	<220>	
[2065]	<223>	合成序列
[2066]	<220>	

[2067] <221> MISC_FEATURE
[2068] <222> (1) .. (16)
[2069] <223> 肽
[2070] <400> 149
[2071] Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys
[2072] 1 5 10 15
[2073] <210> 150
[2074] <211> 16
[2075] <212> PRT
[2076] <213> 人工序列
[2077] <220>
[2078] <223> 合成序列
[2079] <220>
[2080] <221> MISC_FEATURE
[2081] <222> (1) .. (16)
[2082] <223> 肽
[2083] <400> 150
[2084] Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Gly Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
[2085] 1 5 10 15
[2086] <210> 151
[2087] <211> 16
[2088] <212> PRT
[2089] <213> 人工序列
[2090] <220>
[2091] <223> 合成序列
[2092] <220>
[2093] <221> MISC_FEATURE
[2094] <222> (1) .. (16)
[2095] <223> 肽
[2096] <400> 151
[2097] Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Gly Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys
[2098] 1 5 10 15
[2099] <210> 152
[2100] <211> 16
[2101] <212> PRT
[2102] <213> 人工序列
[2103] <220>
[2104] <223> 合成序列
[2105] <220>

[2106]	<221>	MISC_FEATURE
[2107]	<222>	(1) .. (16)
[2108]	<223>	肽
[2109]	<400>	152
[2110]	Lys Pro Leu Ala Glu Ile Gly Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2111]	1	5 10 15
[2112]	<210>	153
[2113]	<211>	16
[2114]	<212>	PRT
[2115]	<213>	人工序列
[2116]	<220>	
[2117]	<223>	合成序列
[2118]	<220>	
[2119]	<221>	MISC_FEATURE
[2120]	<222>	(1) .. (16)
[2121]	<223>	肽
[2122]	<400>	153
[2123]	Lys Gly Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2124]	1	5 10 15
[2125]	<210>	154
[2126]	<211>	16
[2127]	<212>	PRT
[2128]	<213>	人工序列
[2129]	<220>	
[2130]	<223>	合成序列
[2131]	<220>	
[2132]	<221>	MISC_FEATURE
[2133]	<222>	(1) .. (16)
[2134]	<223>	肽
[2135]	<400>	154
[2136]	Lys Pro Leu Ala Gly Ile Asp Ser Ile Gly Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2137]	1	5 10 15
[2138]	<210>	155
[2139]	<211>	16
[2140]	<212>	PRT
[2141]	<213>	人工序列
[2142]	<220>	
[2143]	<223>	合成序列
[2144]	<220>	

[2145]	<221>	MISC_FEATURE
[2146]	<222>	(1) .. (16)
[2147]	<223>	肽
[2148]	<400>	155
[2149]	Lys Cys Leu Ala Glu Ile Asp Ser Cys Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys	
[2150]	1	5 10 15
[2151]	<210>	156
[2152]	<211>	13
[2153]	<212>	PRT
[2154]	<213>	人工序列
[2155]	<220>	
[2156]	<223>	合成序列
[2157]	<220>	
[2158]	<221>	MISC_FEATURE
[2159]	<222>	(1) .. (13)
[2160]	<223>	肽
[2161]	<400>	156
[2162]	Cys Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Cys	
[2163]	1	5 10
[2164]	<210>	157
[2165]	<211>	15
[2166]	<212>	PRT
[2167]	<213>	人工序列
[2168]	<220>	
[2169]	<223>	合成序列
[2170]	<220>	
[2171]	<221>	MISC_FEATURE
[2172]	<222>	(1) .. (15)
[2173]	<223>	肽
[2174]	<400>	157
[2175]	Val Asp Val Pro Glu Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg	
[2176]	1	5 10 15
[2177]	<210>	158
[2178]	<211>	15
[2179]	<212>	PRT
[2180]	<213>	人工序列
[2181]	<220>	
[2182]	<223>	合成序列
[2183]	<220>	

[2184]	<221>	MISC_FEATURE
[2185]	<222>	(1) .. (15)
[2186]	<223>	肽
[2187]	<400>	158
[2188]	Leu Asp Gly Leu Val Arg Ala Tyr Asp Asn Ile Ser Pro Val Gly	
[2189]	1	5 10 15
[2190]	<210>	159
[2191]	<211>	14
[2192]	<212>	PRT
[2193]	<213>	人工序列
[2194]	<220>	
[2195]	<223>	合成序列
[2196]	<220>	
[2197]	<221>	MISC_FEATURE
[2198]	<222>	(1) .. (14)
[2199]	<223>	肽
[2200]	<400>	159
[2201]	Gly Asp Pro Asn Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg	
[2202]	1	5 10
[2203]	<210>	160
[2204]	<211>	15
[2205]	<212>	PRT
[2206]	<213>	人工序列
[2207]	<220>	
[2208]	<223>	合成序列
[2209]	<220>	
[2210]	<221>	MISC_FEATURE
[2211]	<222>	(1) .. (15)
[2212]	<223>	肽
[2213]	<400>	160
[2214]	Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Arg Leu Arg	
[2215]	1	5 10 15
[2216]	<210>	161
[2217]	<211>	15
[2218]	<212>	PRT
[2219]	<213>	人工序列
[2220]	<220>	
[2221]	<223>	合成序列
[2222]	<220>	

[2223]	<221> MISC_FEATURE
[2224]	<222> (1) .. (15)
[2225]	<223> 肽
[2226]	<400> 161
[2227]	Val Asp Val Pro Glu Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Arg Leu Arg
[2228]	1 5 10 15
[2229]	<210> 162
[2230]	<211> 16
[2231]	<212> PRT
[2232]	<213> 人工序列
[2233]	<220>
[2234]	<223> 合成肽
[2235]	<220>
[2236]	<221> MISC_FEATURE
[2237]	<222> (1) .. (16)
[2238]	<223> 肽
[2239]	<220>
[2240]	<221> MISC_FEATURE
[2241]	<222> (2) .. (2)
[2242]	<223> X是C、P或G
[2243]	<220>
[2244]	<221> MISC_FEATURE
[2245]	<222> (5) .. (5)
[2246]	<223> X是E或G
[2247]	<220>
[2248]	<221> MISC_FEATURE
[2249]	<222> (6) .. (6)
[2250]	<223> X是C、I或不存在
[2251]	<220>
[2252]	<221> MISC_FEATURE
[2253]	<222> (7) .. (7)
[2254]	<223> X是D、G或不存在
[2255]	<220>
[2256]	<221> MISC_FEATURE
[2257]	<222> (8) .. (8)
[2258]	<223> X是S、G或不存在
[2259]	<220>
[2260]	<221> MISC_FEATURE
[2261]	<222> (10) .. (10)

[2262]	<223> X是E或G
[2263]	<400> 162
[2264]	Lys Xaa Leu Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
[2265]	1 5 10 15
[2266]	<210> 163
[2267]	<211> 13
[2268]	<212> PRT
[2269]	<213> 人工序列
[2270]	<220>
[2271]	<223> 合成肽
[2272]	<220>
[2273]	<221> MISC_FEATURE
[2274]	<222> (1) .. (13)
[2275]	<223> 肽
[2276]	<220>
[2277]	<221> MISC_FEATURE
[2278]	<222> (2) .. (2)
[2279]	<223> X是C、P或G
[2280]	<220>
[2281]	<221> MISC_FEATURE
[2282]	<222> (5) .. (5)
[2283]	<223> X是E或G
[2284]	<220>
[2285]	<221> MISC_FEATURE
[2286]	<222> (10) .. (10)
[2287]	<223> X是E或G
[2288]	<400> 163
[2289]	Lys Xaa Leu Ala Xaa Ile Xaa Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
[2290]	1 5 10
[2291]	<210> 164
[2292]	<211> 15
[2293]	<212> PRT
[2294]	<213> 人工序列
[2295]	<220>
[2296]	<223> 合成肽
[2297]	<220>
[2298]	<221> MISC_FEATURE
[2299]	<222> (1) .. (15)
[2300]	<223> 肽

[2301]	<220>
[2302]	<221> MISC_FEATURE
[2303]	<222> (1) .. (5)
[2304]	<223> Z是E或N
[2305]	<220>
[2306]	<221> MISC_FEATURE
[2307]	<222> (5) .. (5)
[2308]	<223> Z是E或N
[2309]	<220>
[2310]	<221> MISC_FEATURE
[2311]	<222> (13) .. (13)
[2312]	<223> Z是R或G
[2313]	<400> 164
[2314]	Val Asp Val Pro Glx Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Glx Leu Arg
[2315]	1 5 10 15
[2316]	<210> 165
[2317]	<211> 15
[2318]	<212> PRT
[2319]	<213> 人工序列
[2320]	<220>
[2321]	<223> 合成肽
[2322]	<220>
[2323]	<221> MISC_FEATURE
[2324]	<222> (1) .. (15)
[2325]	<223> 肽
[2326]	<220>
[2327]	<221> MISC_FEATURE
[2328]	<222> (7) .. (7)
[2329]	<223> Z是D或G
[2330]	<220>
[2331]	<221> MISC_FEATURE
[2332]	<222> (8) .. (8)
[2333]	<223> Z是I或G
[2334]	<400> 165
[2335]	Val Asp Thr Tyr Asp Gly Glx Glx Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
[2336]	1 5 10 15
[2337]	<210> 166
[2338]	<211> 16
[2339]	<212> PRT

[2379]	<223>	肽
[2380]	<220>	
[2381]	<221>	MISC_FEATURE
[2382]	<222>	(2) .. (2)
[2383]	<223>	Z是beta D
[2384]	<400>	167
[2385]	Val Glx Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg	
[2386]	1	5 10 15
[2387]	<210>	168
[2388]	<211>	15
[2389]	<212>	PRT
[2390]	<213>	人工序列
[2391]	<220>	
[2392]	<223>	合成肽
[2393]	<220>	
[2394]	<221>	MISC_FEATURE
[2395]	<222>	(1) .. (15)
[2396]	<223>	肽
[2397]	<220>	
[2398]	<221>	MISC_FEATURE
[2399]	<222>	(5) .. (5)
[2400]	<223>	Z是beta D
[2401]	<400>	168
[2402]	Val Asp Thr Tyr Glx Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg	
[2403]	1	5 10 15
[2404]	<210>	169
[2405]	<211>	15
[2406]	<212>	PRT
[2407]	<213>	人工序列
[2408]	<220>	
[2409]	<223>	合成肽
[2410]	<220>	
[2411]	<221>	MISC_FEATURE
[2412]	<222>	(1) .. (15)
[2413]	<223>	肽
[2414]	<220>	
[2415]	<221>	MISC_FEATURE
[2416]	<222>	(7) .. (7)
[2417]	<223>	Z是beta D

[2418]	<400> 169													
[2419]	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Glx	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu Arg
[2420]	1				5					10				15

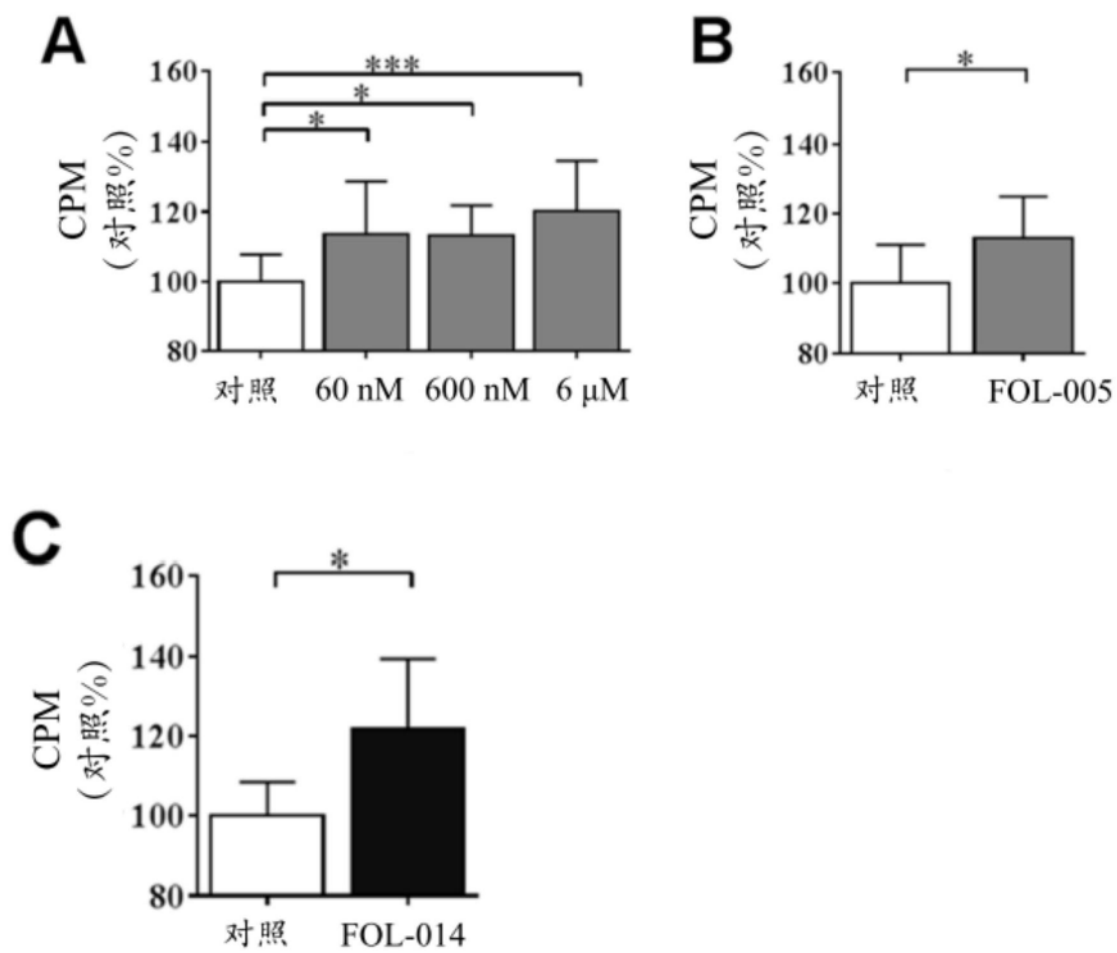


图1

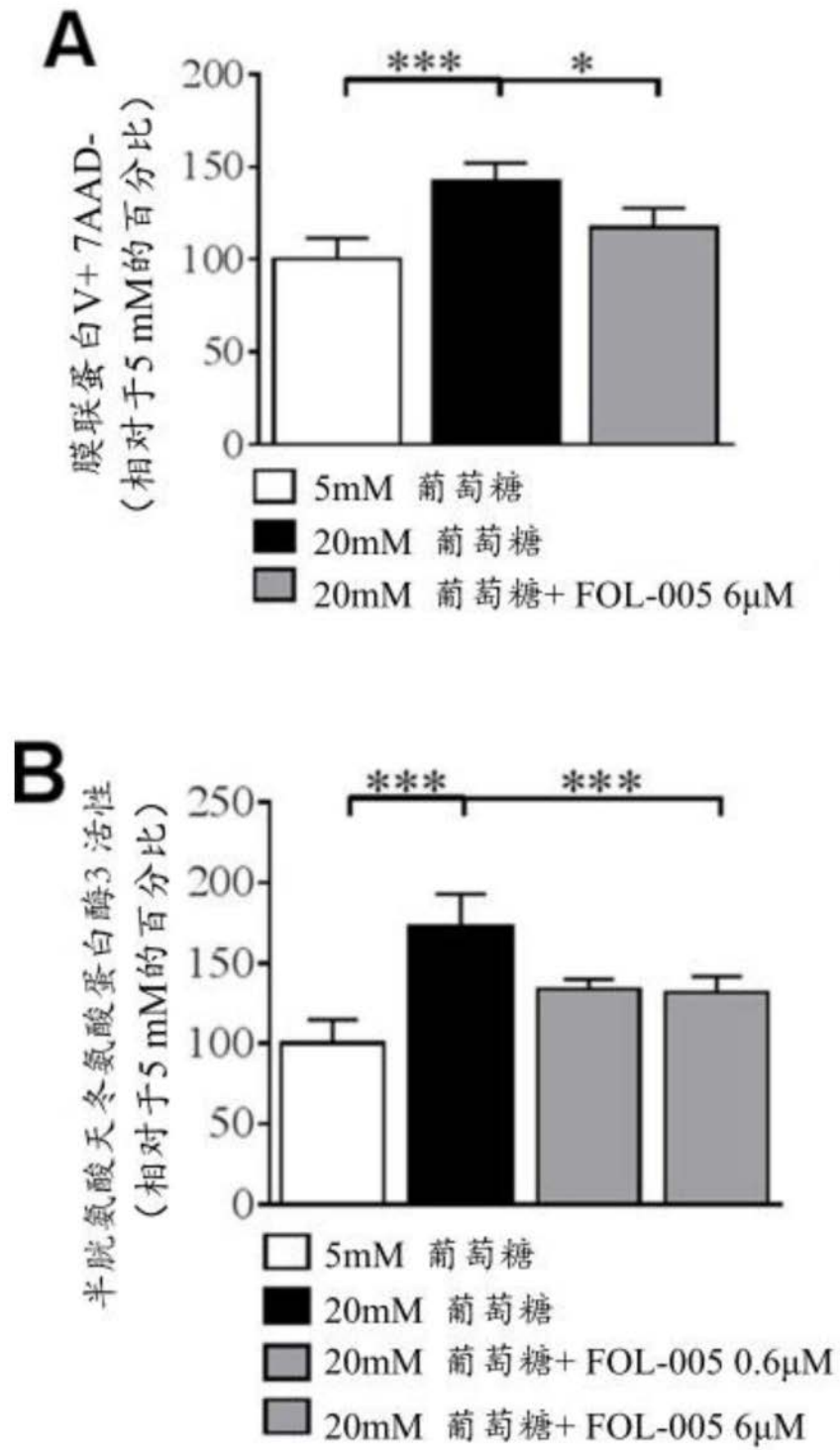


图2

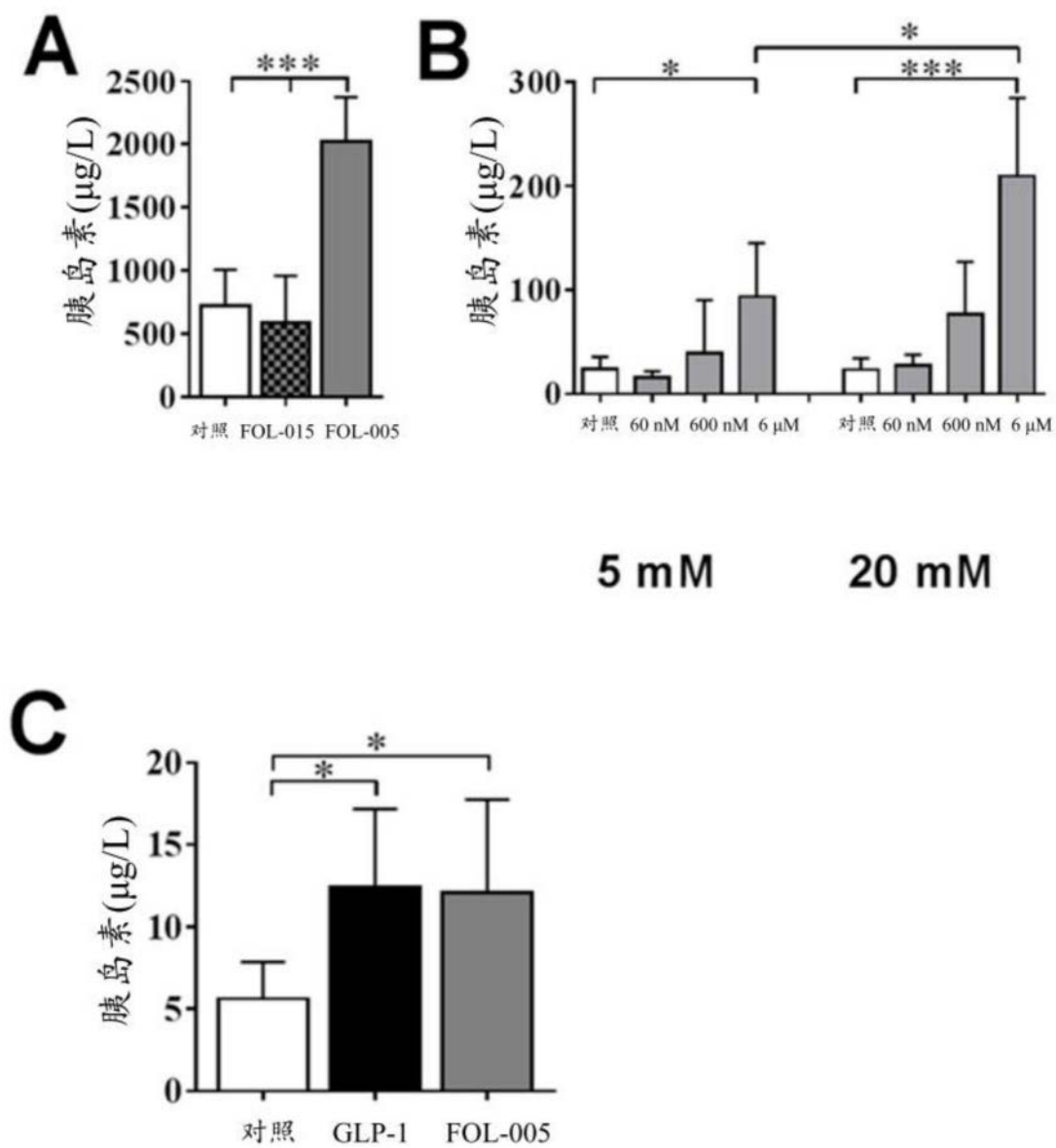


图3

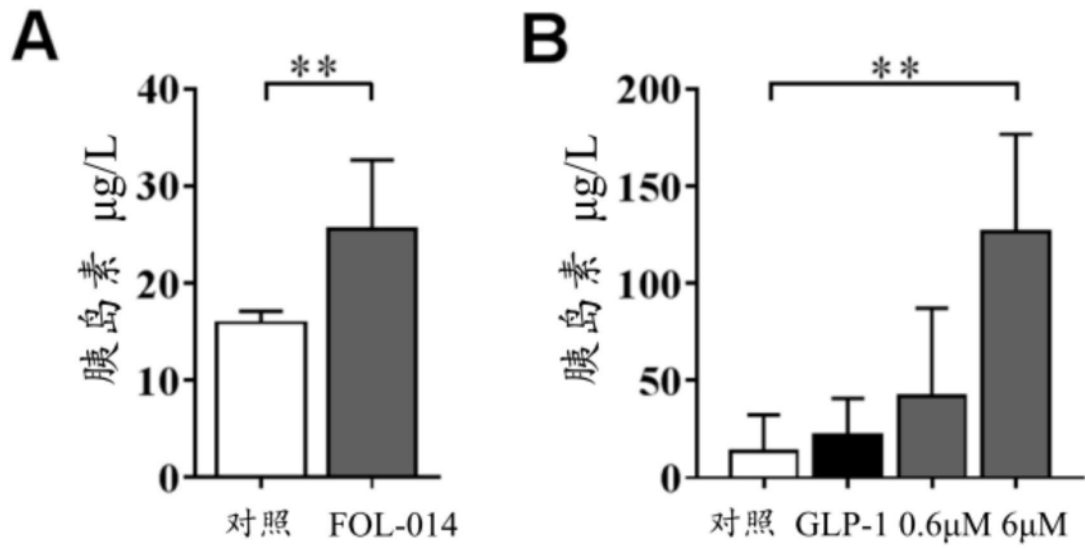


图4

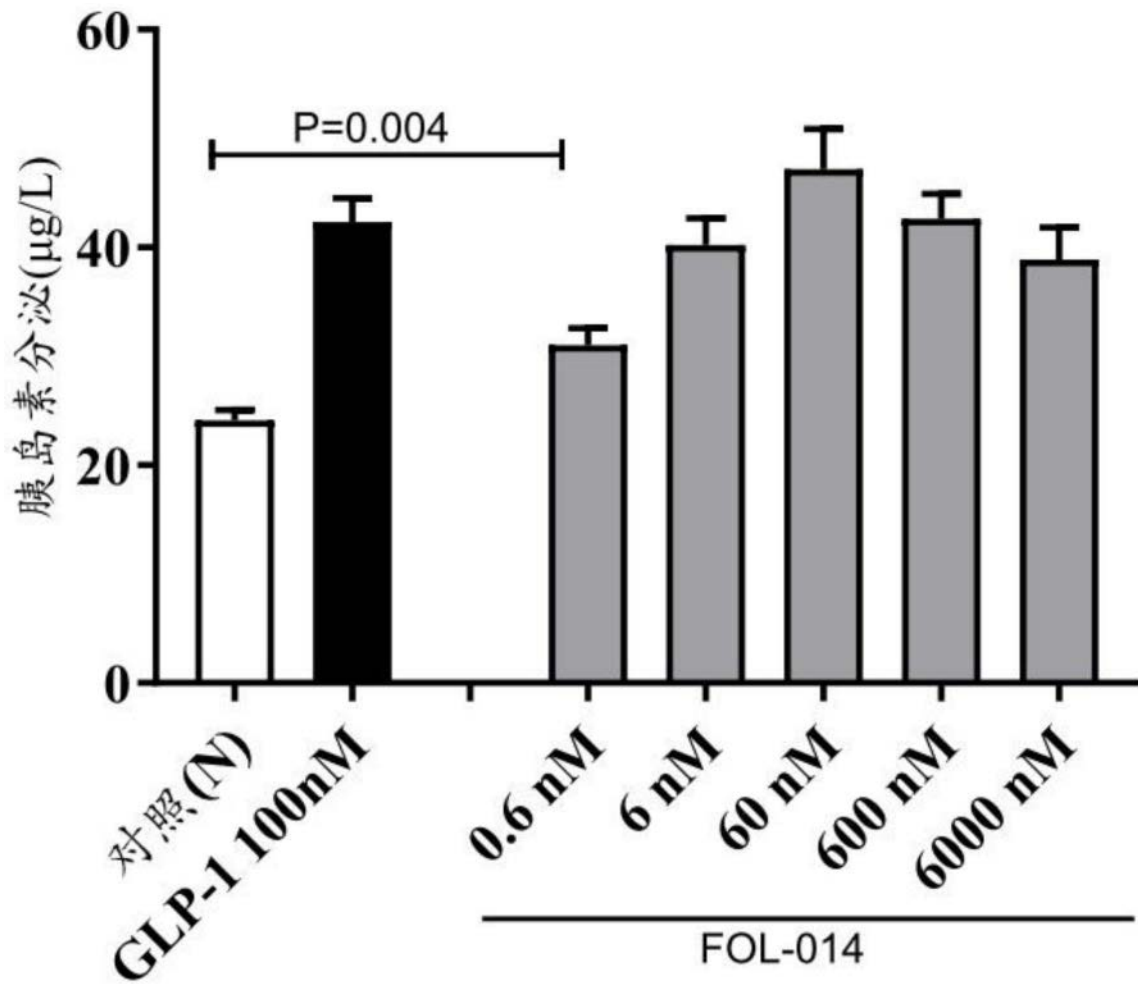


图5

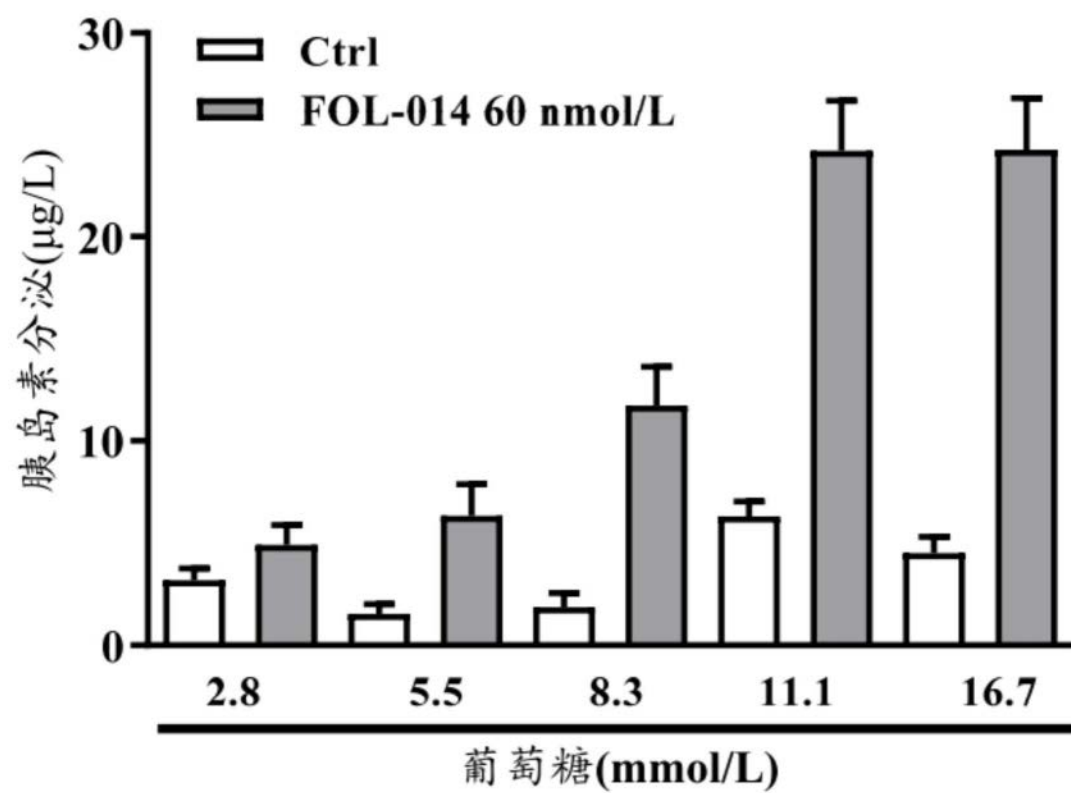


图6

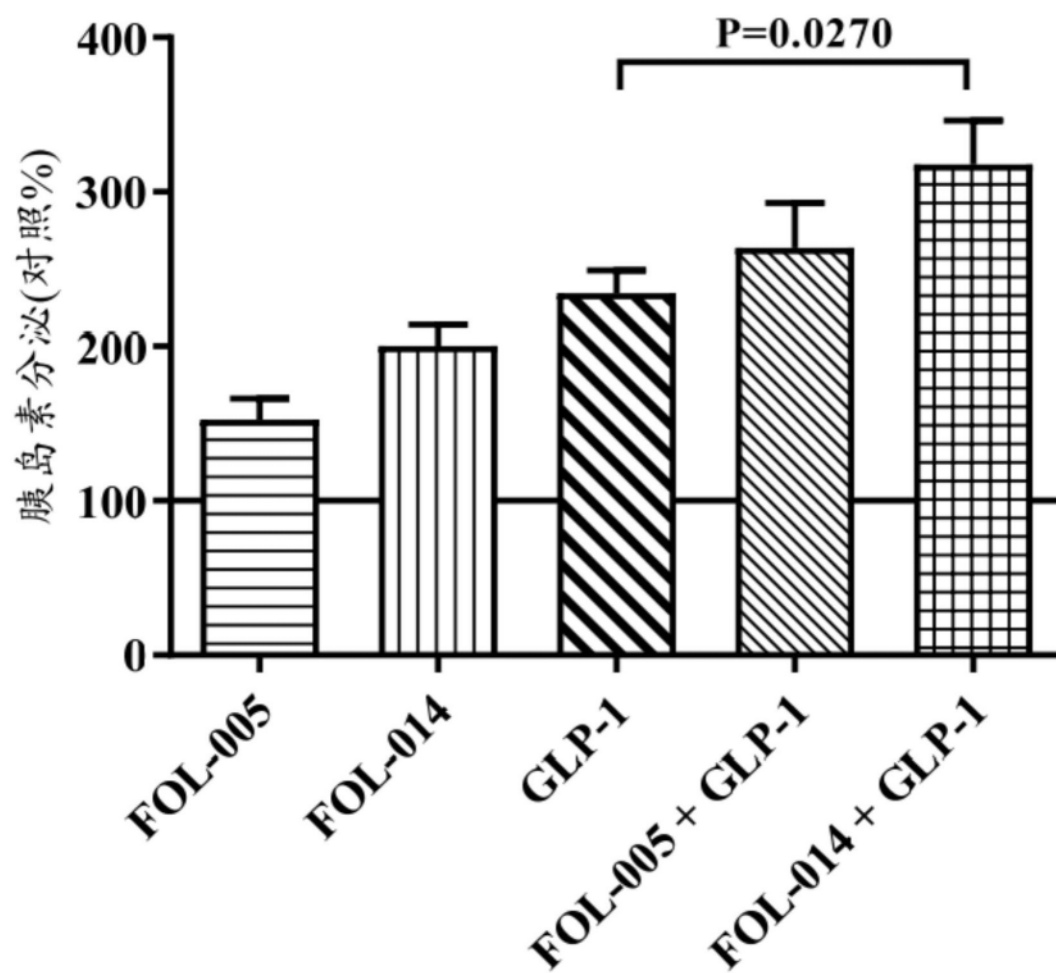


图7

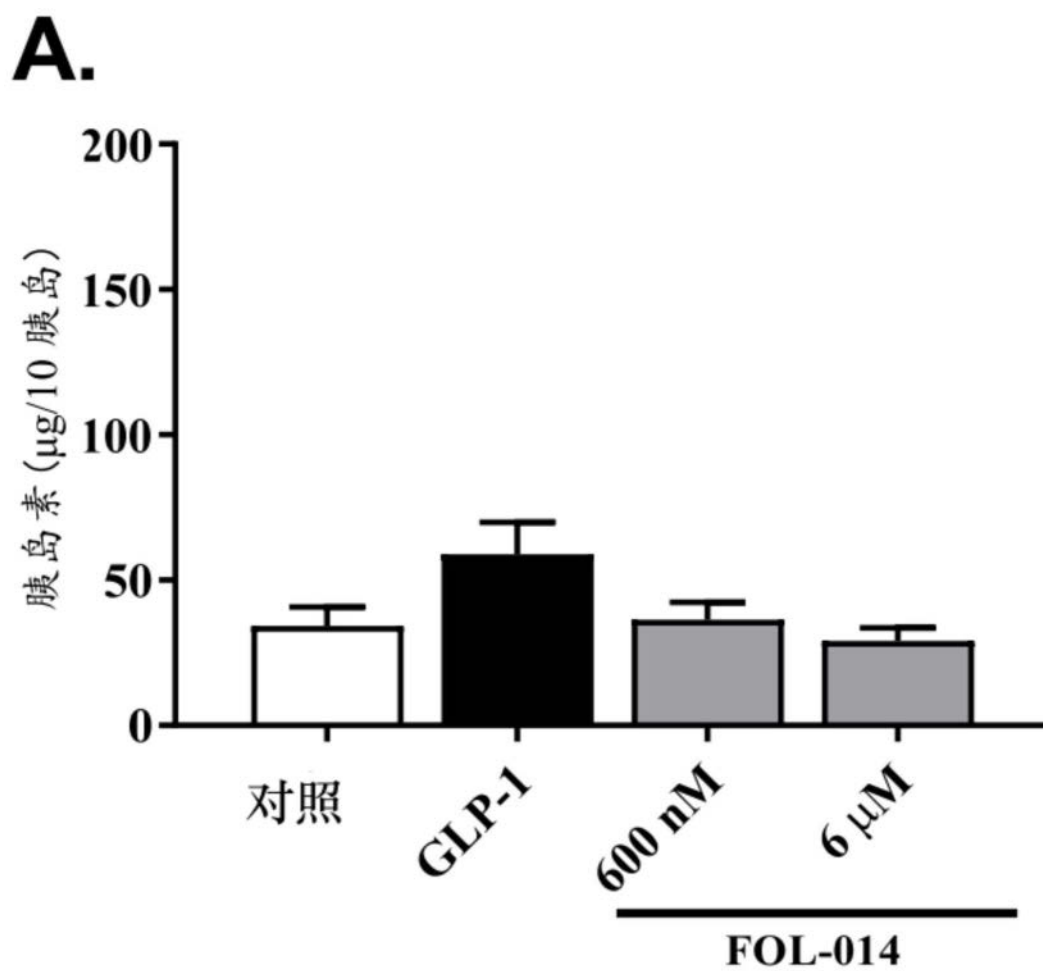


图8

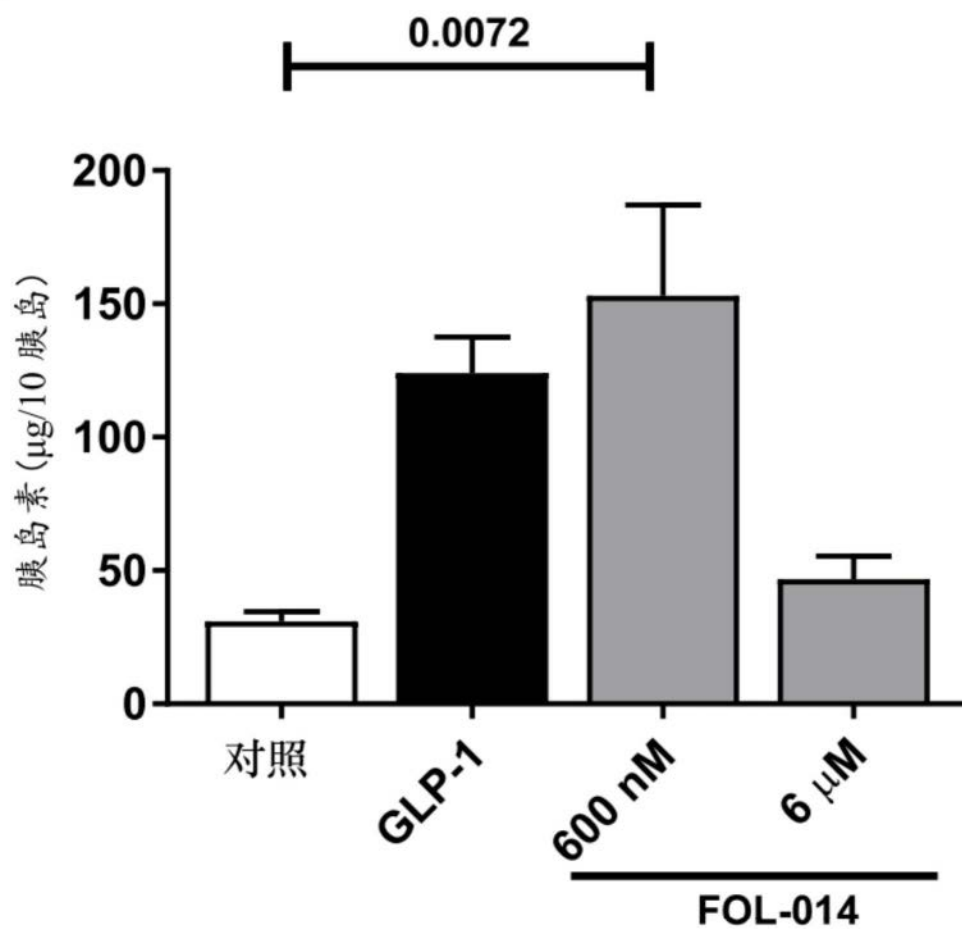
B.

图8续

C.

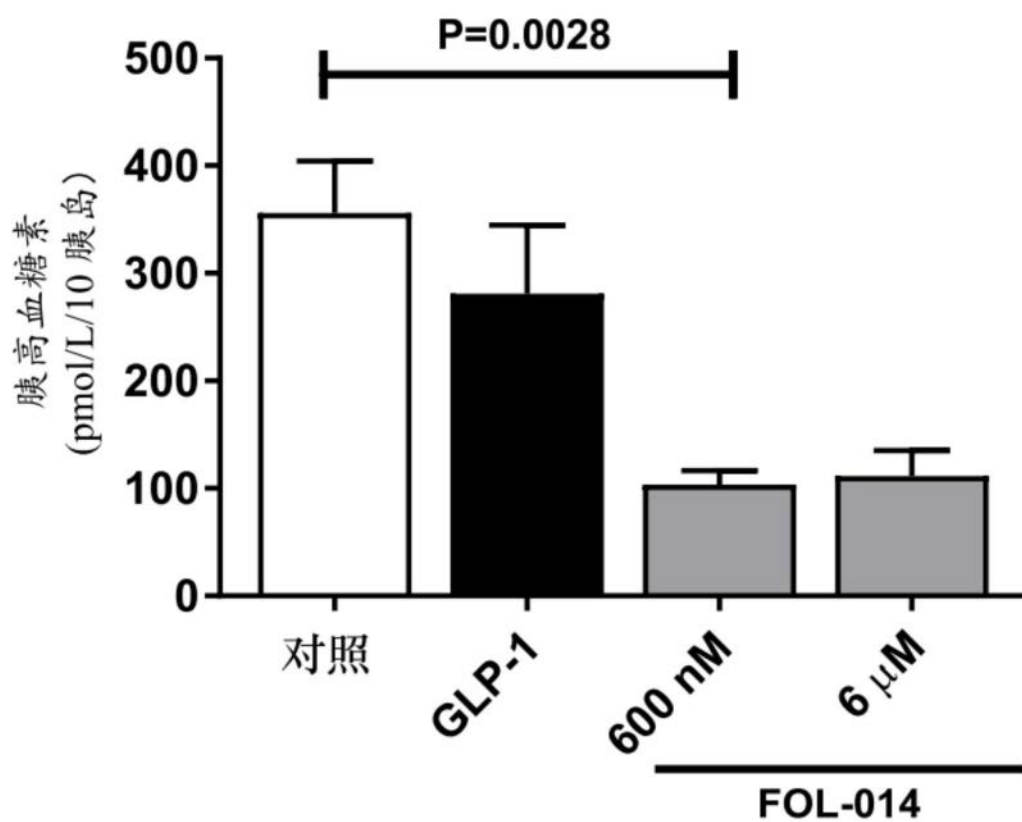


图8续

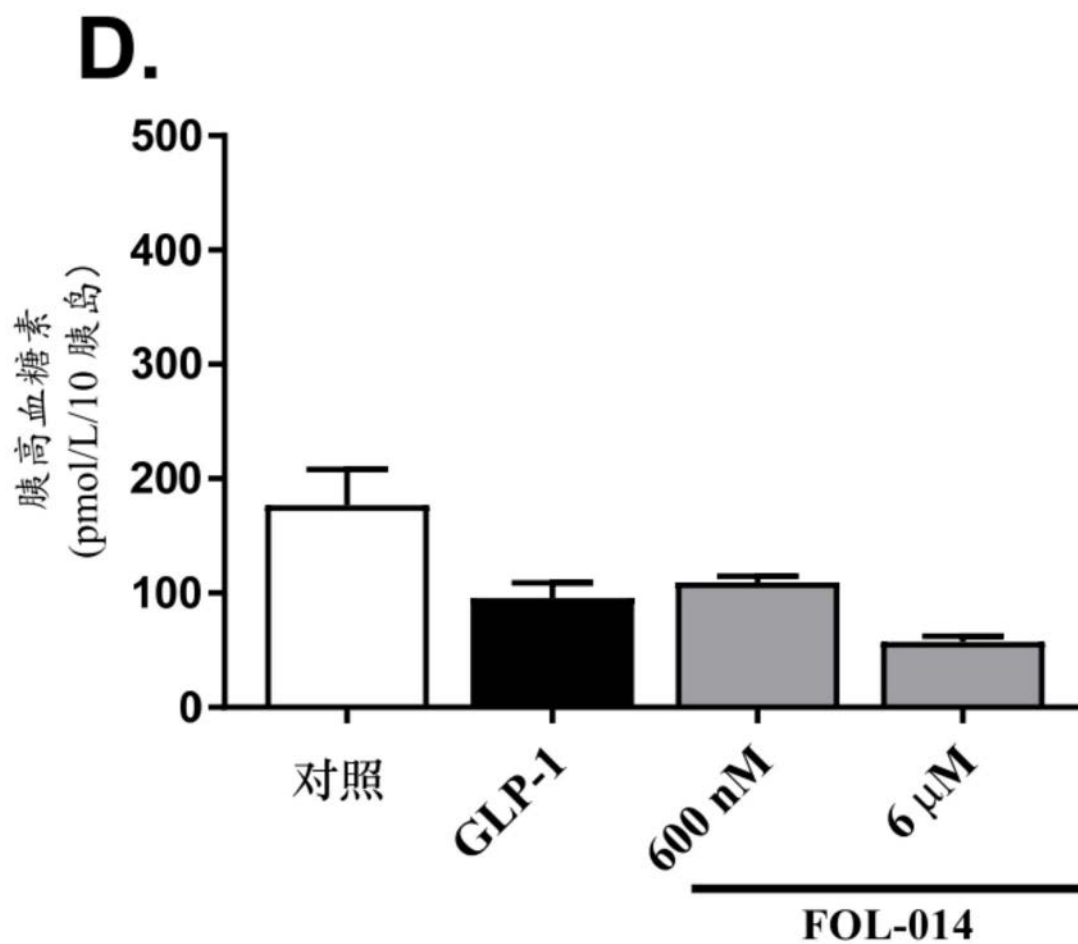


图8续

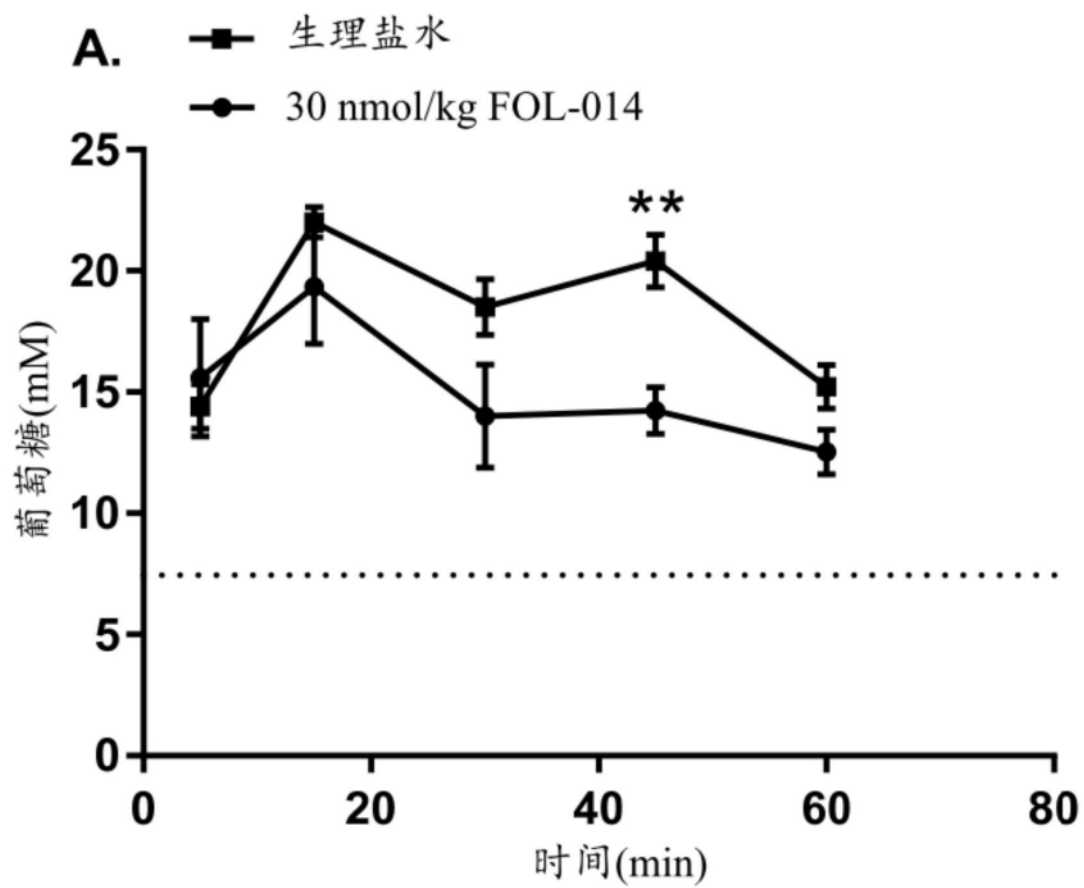


图9

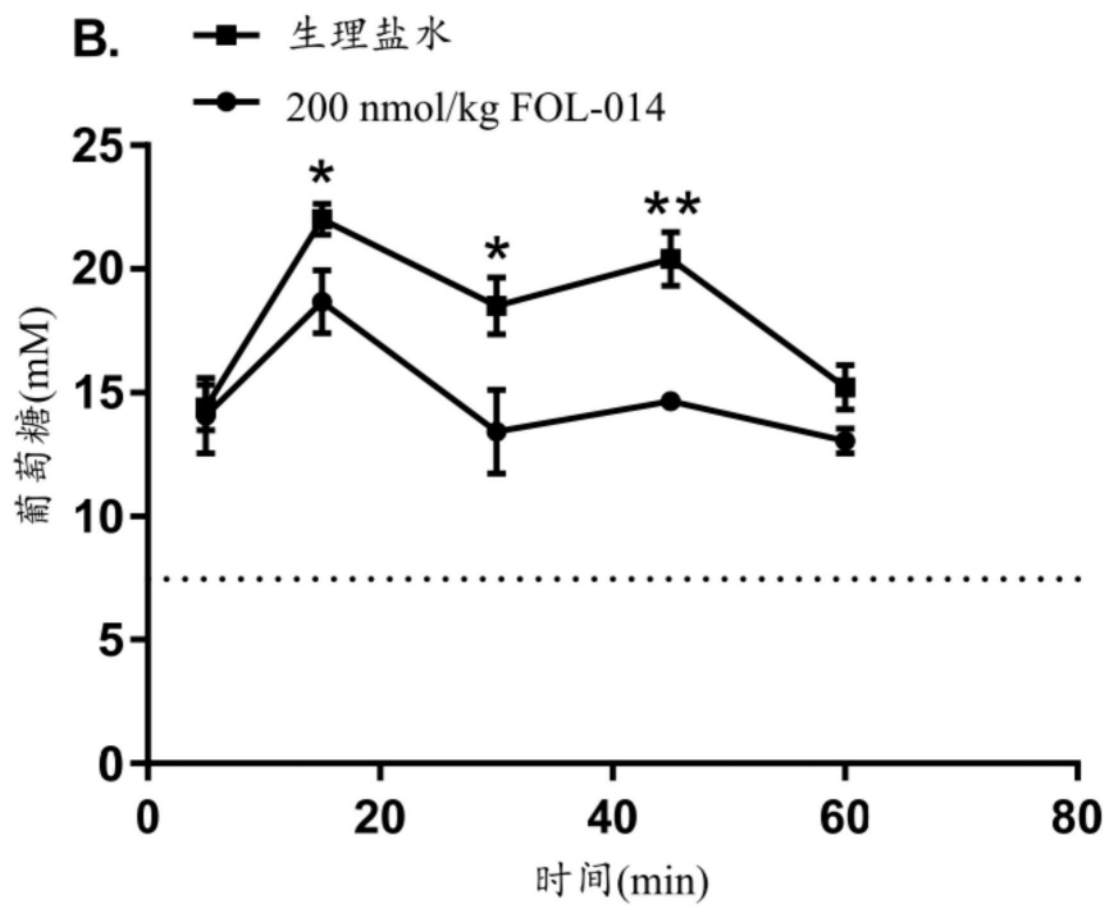


图9续

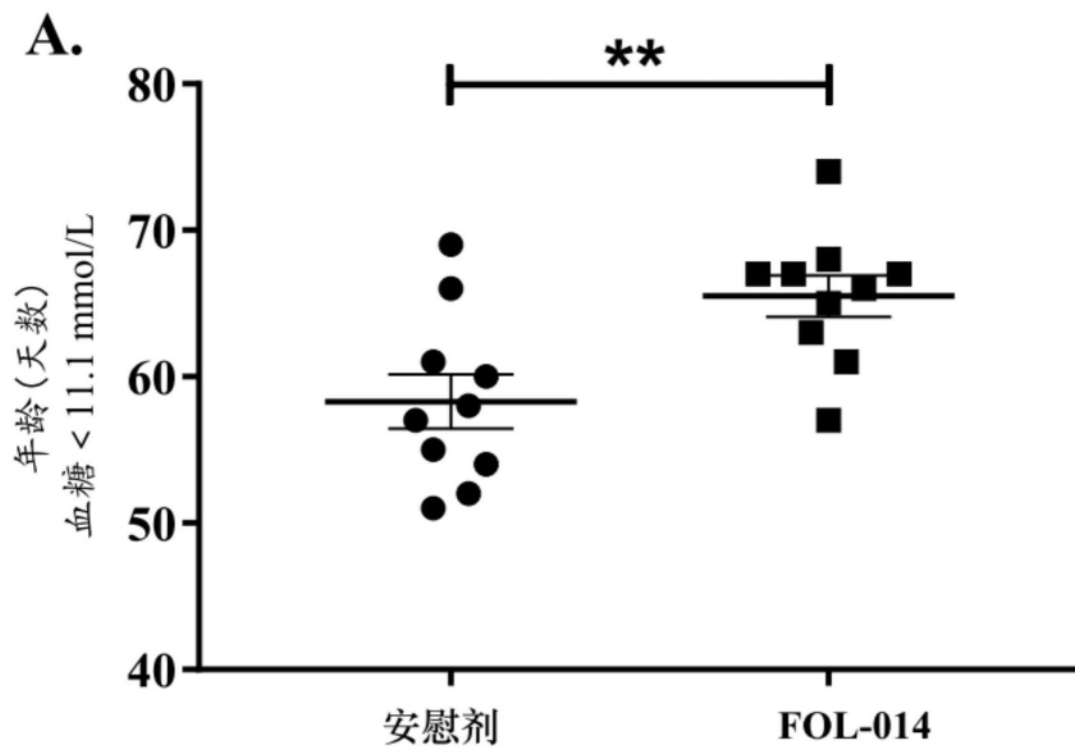


图10

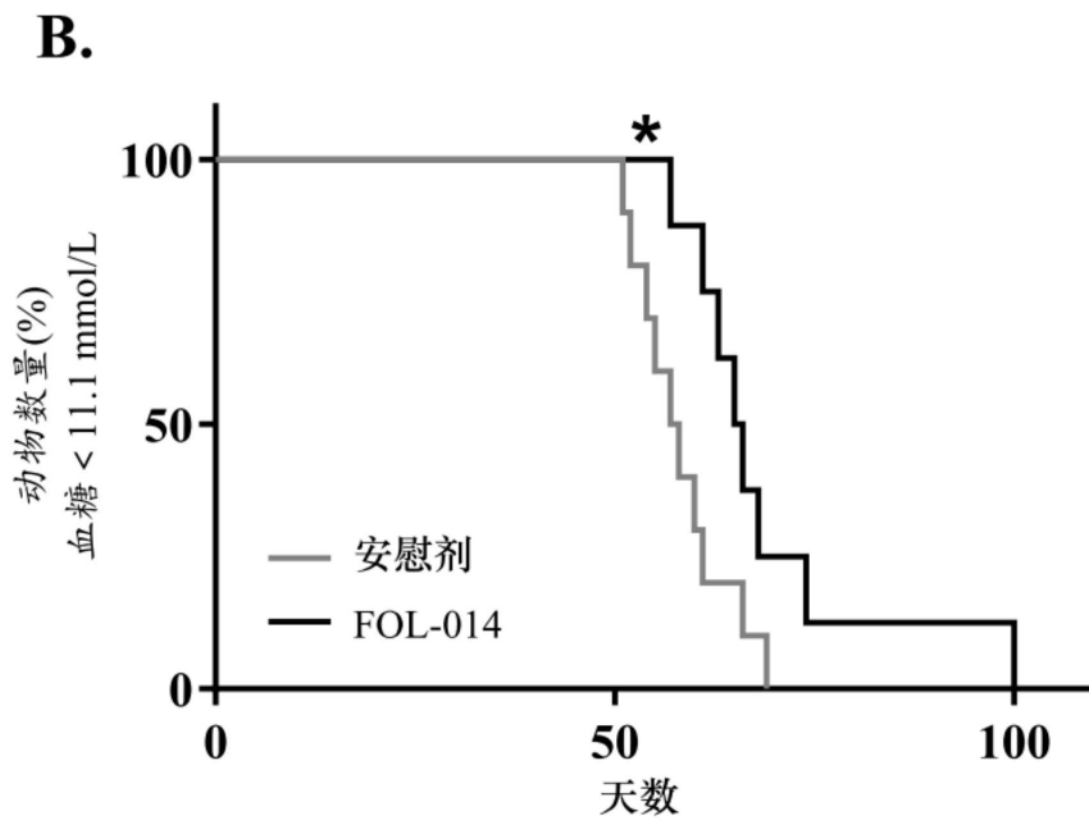


图10续

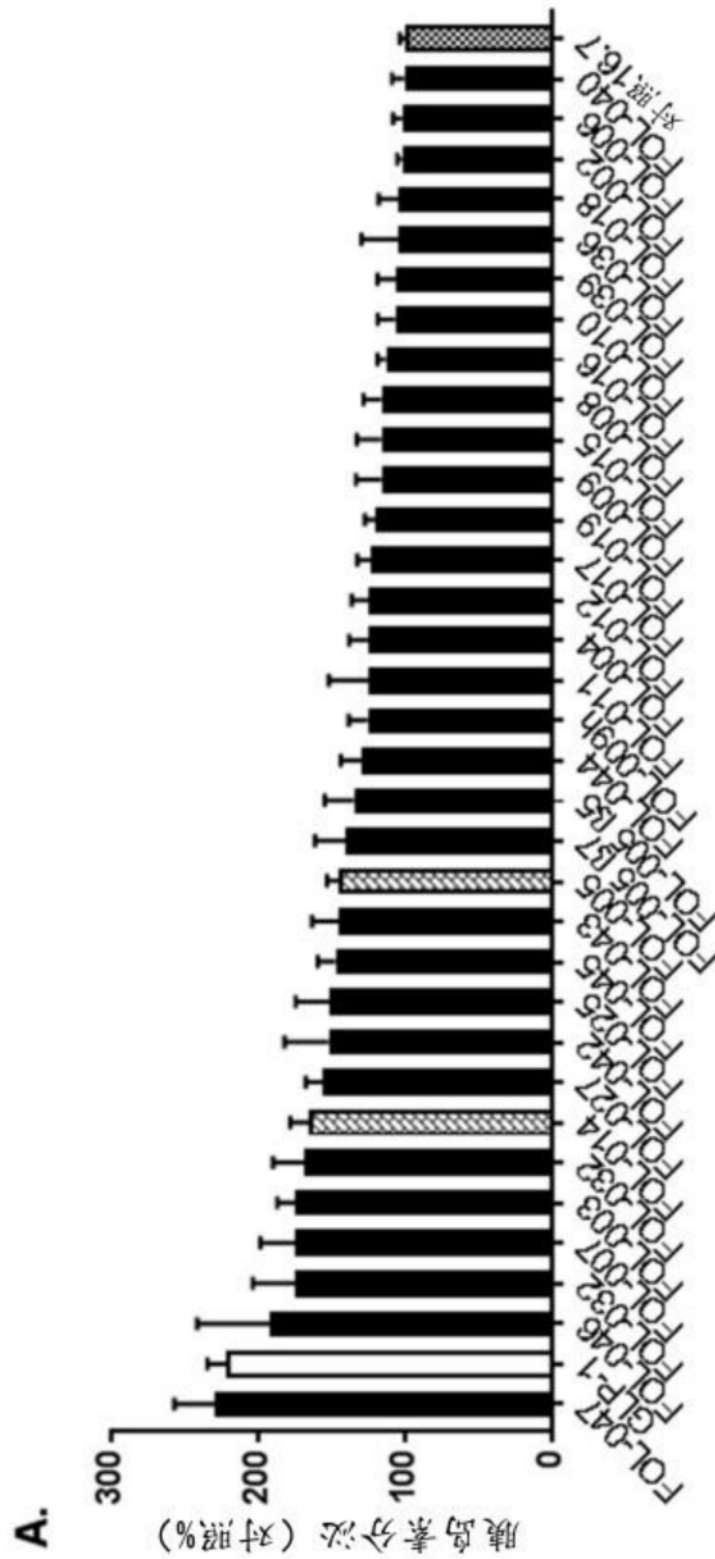


图11

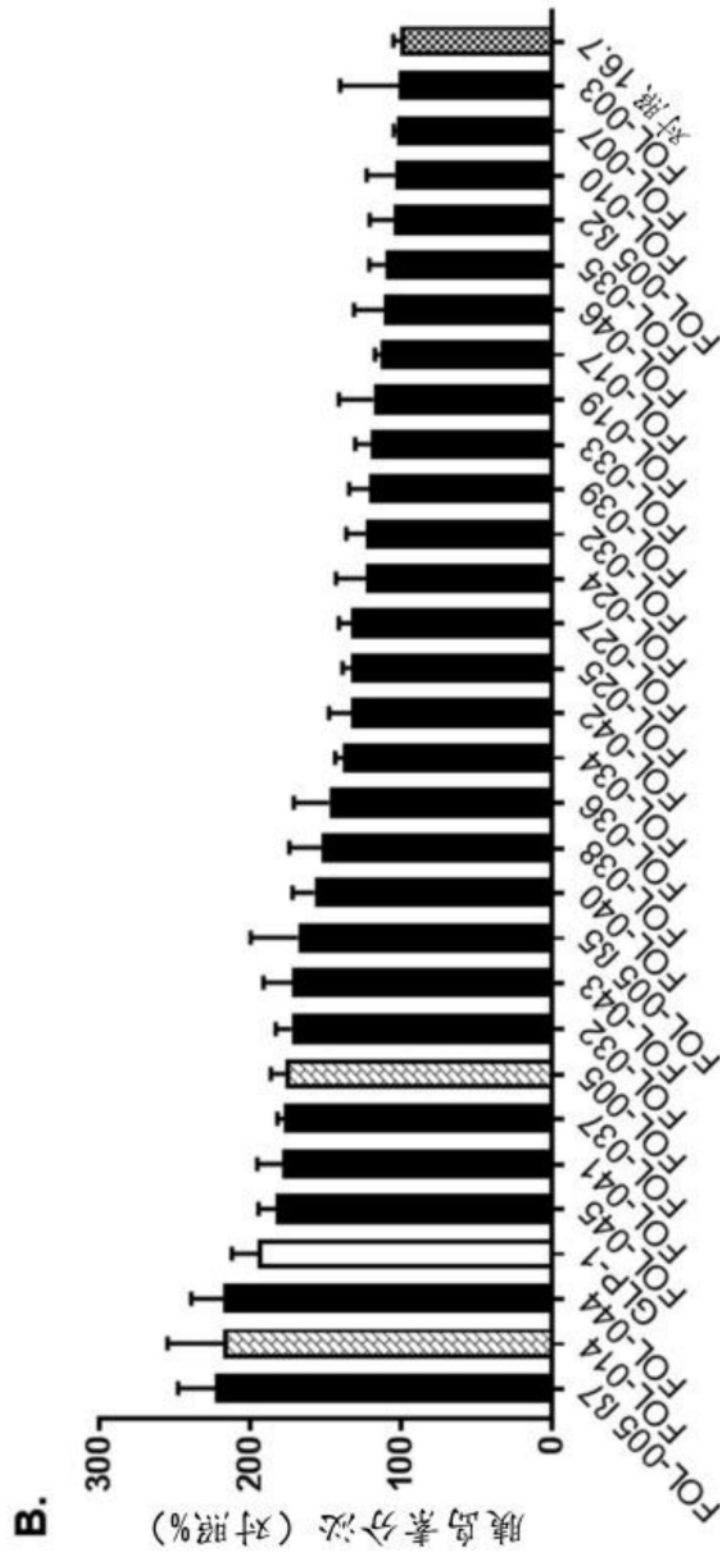


图11续

