



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 26 300 T2** 2006.11.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 105 409 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 26 300.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/13576**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 936 023.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/069900**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **23.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 1/107** (2006.01)

C07K 14/135 (2006.01)

C07K 14/16 (2006.01)

C07K 14/46 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

C07K 14/605 (2006.01)

C07K 14/645 (2006.01)

C07K 14/655 (2006.01)

C12N 9/68 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

134406 P **17.05.1999** **US**

153406 P **10.09.1999** **US**

159783 P **15.10.1999** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Conjuchem, Inc., Montreal, Quebec, CA

(72) Erfinder:

**BRIDON, P., Dominique, Outremont, Quebec H2V
2B2, CA; EZRIN, M., Alan, Moraga, CA 94556, US;
MILNER, G., Peter, Los Altos Hills, CA 94022, US;
HOLMES, L., Darren, Montreal, Quebec H3G 1T3,
CA; THIBAUDEAU, Karen, Montreal, Quebec H3W
2L5, CA**

(54) Bezeichnung: **SCHUTZ ENDOGENER, THERAPEUTISCH AKTIVER PEPTIDE VOR PEPTIDASEAKTIVITÄT
DURCH KONJUGATION AN BLUTBESTANDTEILE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Bereich der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft modifizierte therapeutische Peptide. Insbesondere betrifft diese Erfindung den Schutz von endogenen therapeutischen Peptiden vor Peptidaseaktivität durch eine Modifikation welche das Peptid in die Lage versetzt, selektiv an Blutkomponenten zu binden, wodurch das Peptid vor Peptidaseaktivität geschützt wird und die Wirkdauer des therapeutischen Peptids für die Behandlung verschiedener Krankheiten verlängert wird. Genauer gesagt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Synthese solcher modifizierter therapeutischer Peptide.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Viele endogene Peptide wurden als wichtige Elemente biologischer Prozesse beschrieben. Manche dieser Peptide sind als wesentliche therapeutische Wirkstoffe für die Behandlung verschiedener Krankheiten identifiziert worden. Im allgemeinen sind endogene Peptide als therapeutische Wirkstoffe wünschenswerter als synthetische Peptide mit nicht-nativen Sequenzen, da sie infolge ihrer endogenen Natur keine Immunantwort hervorrufen. Zusätzlich sind endogene Peptide hochspezifisch für ihre Zielrezeptoren und können leicht synthetisiert und hergestellt werden. Eine erhebliche Schwierigkeit bei der Verabreichung solcher therapeutischen Peptide ist jedoch ihre kurze Plasma-Halbwertszeit, vor allem infolge schneller Entfernung aus dem Serum und proteolytische Degradation durch die Wirkung von Peptidasen.

[0003] Peptidasen spalten eine Peptidbindung in Peptiden durch Einfügen von einem Wassermolekül in die Bindung. Im allgemeinen werden die meisten Peptide im Körper durch Peptidasen innerhalb einiger Minuten oder weniger gespalten. Zusätzlich sind manche Peptidasen spezifisch für bestimmte Arten von Peptiden, wodurch ihr Abbau noch schneller wird. Somit wird, wenn ein Peptid als therapeutischer Wirkstoff verwendet wird, seine Aktivität im allgemeinen reduziert, da das Peptid im Körper schnell infolge der Wirkung von Peptidasen abgebaut wird.

[0004] Eine Möglichkeit diesem Nachteil zu begegnen ist, dem Patienten große Dosen des therapeutischen Peptids von Interesse zu verabreichen, so daß, selbst wenn ein Teil des Peptids abgebaut wird, genug überbleibt, um therapeutisch effektiv zu sein. Diese Methode ist jedoch ziemlich unkomfortabel für den Patienten. Da die meisten therapeutischen Peptide nicht oral verabreicht werden können, müßte das therapeutische Peptid entweder dauernd infundiert werden, häufig durch intervenöse Injektion verabreicht werden, oder häufig durch die unangenehme Route der subkutanen Injektion verabreicht werden. Die Notwendigkeit der häufigen Verabreichung bewirkt auch, daß viele potentielle Peptid-Therapeutika unakzeptabel hohe veranschlagte Kosten pro Behandlung aufweisen. Das Vorhandensein von großen Mengen abgebauten Peptids kann ebenfalls unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen.

[0005] Die unangenehme Verabreichung und hohe Kosten sind zwei Gründe warum viele therapeutische Peptide mit attraktiven Bioaktivitätsprofilen nicht als Wirkstoffkandidaten entwickelt werden. Statt dessen werden diese therapeutischen Peptide als Vorlagen für die Entwicklung von peptiomimetischen Verbindungen verwendet um die therapeutischen Peptide zu ersetzen. Biotechnologische und große pharmazeutische Firmen unternehmen häufig langwierige und teure Optimierungsprogramme um zu versuchen, nicht-peptidische, organische Verbindungen zu entwickeln, welche die Aktivität, die mit therapeutischen Peptiden beobachtet wurde, nachzuahmen ohne ein unakzeptables Nebenwirkungsprofil hervorzurufen. Zum Beispiel haben cyclische Peptide, Peptidomimetika und small molecules, die aus teuren SAR (Structure Activity Relationship) und molekularen Modellierungsstudien hervorgingen zur Entwicklung einer unglaublichen Anzahl von Peptidmimetika geführt. Diese Peptidmimetika spiegeln jedoch in keinster Weise die exakte ursprüngliche biologische Natur der therapeutischen Peptide wider und sind so gegenüber den endogenen therapeutischen Peptiden als therapeutische Wirkstoffe minderwertig.

[0006] Eine Alternative zum Herstellen von Peptidmimetika ist das Blockieren der Peptidasenaktivität um den Abbau der therapeutischen Peptide zu verhindern, oder die therapeutische Peptide in einer solchen Weise zu modifizieren, daß ihr Abbau verlangsamt wird, während sie ihre biologische Aktivität noch aufrechterhalten. Solche Verfahren umfassen Konjugation mit Polymermaterialien wie Dextranen, Polyvinylpyrrolidon, Glycopeptiden, Polyethylenglykol und Polyaminosäuren, Konjugation mit Adroitinsulfaten sowie Konjugation mit Polysacchariden, Verbindungen mit geringem Molekulargewicht wie Aminolecithin, Fettsäuren, Vitamin B₁₂ und Glycosiden. Diese Konjugate sind jedoch oft immer noch anfällig gegenüber Proteaseaktivität. Zusätzlich ist die therapeutische Aktivität dieser Peptide oft durch das Hinzufügen des polymerischen Materials verringert.

Letztlich besteht das Risiko, daß diese Konjugate eine Immunantwort hervorrufen, wenn das Material in vivo injiziert wird. Verschiedene Verfahren umfassen ex vivo-Konjugation mit Trägerproteinen, was in der Herstellung von randomisierten Konjugaten resultiert. Da Konjugate schwierig herzustellen sind, und ihr Interesse durch die kommerzielle Verfügbarkeit der Träger begrenzt ist, sowie durch ihre schlechten Pharmakoökonomie.

[0007] Somit besteht ein Bedarf für neue Verfahren, therapeutische Peptide zu modifizieren, um sie vor Peptidaseaktivität zu schützen und eine längere Wirkdauer in vivo zur Verfügung zu stellen, während eine geringe Toxizität beibehalten wird, jedoch die therapeutischen Vorteile der modifizierten Peptide beibehalten werden.

Stand der Technik

US 5,654,276

[0008] Beschrieben werden Peptide und Peptidmimetika, welche an den IL-Rezeptor binden. Solche Peptide und Peptidmimetika sind nützlich in Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, die eine unangebrachte Produktion von oder Antwort auf IL-5 umfassen und/oder die Produktion und Akkumulation von Eosinophilen, wie Asthma, sowie in diagnostischen Verfahren die markierte Peptide und Peptidmimetika einsetzen.

WO 99/24462

[0009] Konjugate werden hergestellt aus RGD-enthaltenden Peptiden, durch Kombinieren besagter Peptide oder Analoga mit einem Material, das eine funktionell reaktive Gruppe zur Verfügung stellt, welche in der Lage ist, mit einem Blutbestandteil (vorzugsweise einer mobilen Blutzelle oder einem endogenen Protein) zu reagieren. Die Konjugate können an einen Patienten verabreicht werden, um Antiplättchen- oder Antiadhäsionseigenschaften durch die Inhibierung der Bindung von Fibrinogen an den GPIIb/IIIa-Rezeptor zur Verfügung zu stellen, und können auch als Sonden zum Testen der Rezeptoraktivität verwendet werden. Die Verabreichung an den Patienten kann entweder in vivo oder ex vivo erfolgen und kann durchgeführt werden durch entweder Einführen des RGD-enthaltenden Peptids, umfassend die reaktiven funktionelle Gruppe in das vaskuläre System des Patienten oder externes Herstellen eines Konjugats und Einführen des Konjugats in das vaskuläre System des Patienten.

WO 99/48536

[0010] Verfahren und Zusammensetzungen für die lokalisierte Verabreichung von therapeutischen Wirkstoffen welche in der Lage sind kovalente Bindungen mit einer Stelle von Interesse zu bilden werden offenbart. In der Erfindung nützliche therapeutische Wirkstoffe umfassen Wundheilungsmittel, Antibiotika, antiinflammatorische Mittel, Antioxidantien, antiproliferative Mittel, Immunsuppressiva, Antiinfektiva und Antikrebsmittel.

WO 95/10302

[0011] Neue bifunktionale Reagentien, die nützlich sind im Zurverfügungstellen von verlängerten in vivo-Halbwertszeiten von physiologisch aktiven Agentien werden zur Verfügung gestellt. Die Reagentien umfassen Konjugate aus einem ersten Bindungselement, welches spezifisch ist für ein Ziel in einem Säugerwirt, wie ein Toxin, eine Droge, Mikroben, autoreaktive Immunzellen, infizierte- oder Tumorzellen, Antigen-präsentierende Zellen oder dgl., verbunden mit einem zweiten Bindungselement, welches spezifisch ist für eine langlebige Blutkomponente, umfassend Zellen, wie Erythrozyten, Plättchen oder endotheliale Zellen, und Plasmaproteine. Diese Konjugate finden eine Verwendung durch Verlängern der Halbwertszeit und Verfügbarkeit des Zielbindungselements zum Binden des Ziels und der Blutkomponente und dadurch Reduzieren der Konzentration des freien Ziels, Verändern des Verteilungsvolumens des Ziels, Anreichern des Ziels an Stellen von verstärkter Immunantwort, Erleichtern der Entfernung des Ziels aus dem Blutstrom, oder Verlängern der Stimulation eines Immunogens.

WO 99/24075

[0012] Verfahren und Zusammensetzungen werden zur Verfügung gestellt zur Identifizierung von Substanzen, die eine Affinität oder Komplementarität zu einem Zielmolekül aufweisen. Substanzen gemäß der Erfindung können beschrieben werden durch die Formel E-Ca-R-Cb-A, worin E ein therapeutisches oder diagnostisches Mittel ist, R eine reaktive Gruppe ist, Ca und Cb Verbindungsgruppen zwischen E und R bzw. zwischen R und A sind, und A eine Gruppe mit Affinität für humanes Serumalbumin ist, worin die Affinitätsgruppe A eine

Sequenz von Aminosäure-Resten -O1-O2-X1-X2-B umfaßt, in welcher die Aminosäure-Reste unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe von allen 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren. Verbindungen gemäß der Erfindung können verwendet werden zum Markieren des Zielmoleküls, insbesondere wo das Zielmolekül natürlicherweise in einer komplexen Mischung gefunden wird, wie eine physiologische Flüssigkeit, wie Blut. Durch Affinitätsmarkierung in vivo kann die Halbwertszeit von physiologisch aktiven Einheiten wesentlich verlängert werden durch Bindung an langlebige Blutbestandteile. Die kovalent gebundene Einheit kann auch als Antagonist oder Agonist eines bestimmten Bindungsproteins oder als Enzyminhibitor wirken.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Diese Erfindung betrifft die Bewältigung des Problems des Peptidabbaus im Körper durch Modifizieren des therapeutischen Peptids von Interesse und sein Anheften an Proteinträger, so daß die Wirkung von Peptidasen verhindert oder verlangsamt wird.

[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft die Modifizierung und das Anfügen von therapeutischen Peptiden an Proteinträger, vorzugsweise als Albumin, durch ex vivo-Technologie um die Wirkung von Peptidasen zu verhindern oder reduzieren durch eine synthetische Modifikation am ersten zu spaltenden Rest. Therapeutische Peptide sind üblicherweise an dem N-terminalen Teil, am C-terminalen Teil oder in einem inneren Teil der Peptidkette aktiv. Unter Verwendung der Technologie dieser Erfindung wird eine andere Stelle als der aktive Teil des therapeutischen Peptids mit bestimmten reaktiven Gruppen modifiziert. Diese reaktiven Gruppen sind in der Lage, kovalente Bindungen mit Funktionalitäten, die auf Blutbestandteilen vorhanden sind, zu bilden. Die reaktiven Gruppen sind an einer Stelle plaziert, so daß, wenn das therapeutische Peptid an den Blutbestandteil gebunden ist, das Peptid einen wesentlichen Teil der Aktivität der Ausgangssubstanz beibehält.

[0015] Die Modifizierung des therapeutischen Peptids durch die chemische Modifikation, die in der Erfindung verwendet wird, wird durchgeführt in einer solchen Weise, daß die gesamte oder die meiste Peptidspezifität erhalten bleibt, trotz der Bindung an einen Blutbestandteil. Dieser therapeutische Peptid-Blutbestandteilkomplex ist nun in der Lage zu verschiedenen Regionen des Körpers zu wandern ohne durch Peptidasen abgebaut zu werden, wobei das Peptid seine therapeutische Aktivität noch beibehält. Die Erfindung ist anwendbar auf alle bekannten therapeutischen Peptide und kann leicht unter physiologischen Bedingungen getestet werden durch den direkten Vergleich der pharmakokinetischen Parameter des freien und des modifizierten therapeutischen Peptids.

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Synthetisieren eines modifizierten therapeutischen Peptids, das in der Lage ist, ein Peptidase-stabilisiertes therapeutisches Peptidkonjugat zu bilden. Das Peptid ist zusammengesetzt aus zwischen 3 und 50 Aminosäuren. Das Peptid hat eine Carboxy-terminale Aminosäure, eine Amino-terminale Aminosäure, eine therapeutisch aktive Region von Aminosäuren und eine weniger therapeutisch aktive Region von Aminosäuren. Das Peptid umfaßt eine reaktive Gruppe, welche mit Amino-Gruppen, Hydroxy-Gruppen oder Thiol-Gruppen auf Blutbestandteilen reagiert, um eine stabile kovalente Bindung zu bilden und bildet dadurch das Peptidase-stabilisierte therapeutische Peptid. In dem Peptid der Erfindung wird die reaktive Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Succinimidyl- und Maleimido-Gruppen und die reaktive Gruppe wird an eine Aminosäure, die in der weniger therapeutisch aktiven Region von Aminosäuren gelegen ist, angefügt.

[0017] In einer Ausführungsform umfaßt die therapeutische aktive Region des Peptids die Carboxy-terminale Aminosäure und die reaktive Gruppe ist an besagte Amino-terminale Aminosäure angefügt.

[0018] In einer anderen Ausführungsform umfaßt die therapeutisch aktive Region des Peptids die Amino-terminale Aminosäure und die reaktive Gruppe ist an die Carboxy-terminale Aminosäure angefügt.

[0019] In einer anderen Ausführungsform umfaßt die therapeutisch aktive Region des Peptids die Carboxy-terminale Aminosäure und die reaktive Gruppe ist an eine Aminosäure angefügt, die zwischen der Amino-terminalen Aminosäure und der Carboxy-terminalen Aminosäure gelegen ist.

[0020] In einer weiteren Ausführungsform umfaßt die therapeutische aktive Region die Amino-terminale Aminosäure und die reaktive Gruppe ist angefügt an eine Aminosäure, die zwischen der Amino-terminalen Aminosäure und der Carboxy-terminalen Aminosäure gelegen ist.

[0021] Das vorliegende erfindungsgemäße Verfahren zur Synthese des modifizierten therapeutischen Peptids umfaßt die folgenden Schritte;

- a) Auswählen einer Position innerhalb der weniger therapeutisch aktiven Region;
- b) wenn das therapeutische Peptid kein Cystein enthält, wird das Peptid von der Carboxy-terminalen Aminosäure her synthetisiert und die reaktive Gruppe wird an die Carboxy-terminale Aminosäure hinzugefügt;

oder wenn das therapeutische Peptid nur ein Cystein enthält, wird das Cystein durch eine Schutzgruppe vor dem Hinzufügen der reaktiven Gruppe an eine Aminosäure in der weniger therapeutisch aktiven Region des Peptids geschützt;

oder wenn das therapeutische Peptid zwei Cysteine als Disulfidbrücke enthält, dann werden die zwei Cysteine oxidiert und die reaktive Gruppe wird an die Amino-terminale Aminosäure hinzugefügt, oder an die Carboxy-terminale Aminosäure, oder an eine Aminosäure die zwischen der Carboxy-terminalen Aminosäure und der Amino-terminalen Aminosäure des therapeutischen Peptids gelegen ist;

oder wenn das therapeutische Peptid mehr als zwei Cysteine als Disulfidbrücken enthält, werden die Cysteine nacheinander in den Disulfidbrücken oxidiert und das Peptid wird vor dem Hinzufügen der reaktiven Gruppen an die Carboxy-terminale Aminosäure aufgereinigt;

c) Bilden einer stabilen kovalenten Bindung zwischen der reaktiven Gruppe und einer Amino-Gruppe, Hydroxy-Gruppe oder Thio-Gruppe in Albumin in vivo oder ex vivo und zur Verfügungstellen eines Peptid-Albumin-Konjugats, dadurch Herstellen des Peptidase-stabilisierten therapeutischen Peptids, während die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids beibehalten wird, wobei das Peptid-Albumin-Konjugat eine höhere Stabilität gegenüber Peptidase-Abbau aufweist als das therapeutische Peptid; und

d) Analysieren der therapeutischen Aktivität des Peptid-Albumin-Konjugats und der Stabilität des Peptid-Albumin-Konjugats gegenüber Peptidase-Abbau; Bestätigen, daß das Peptid-Albumin-Konjugat eine höhere Stabilität als das therapeutische Peptid aufweist; Bestätigen daß das Peptid-Albumin-Konjugat die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids beibehält, und Bestätigen der ausgewählten Position innerhalb besagter weniger therapeutisch aktiver Region. Alternativ wird ein terminales Lysin an die Carboxy-terminale Aminosäure hinzugefügt und die reaktive Gruppe wird auf das terminale Lysin hinzugefügt.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Schützen eines therapeutischen Peptids vor Peptidaseaktivität in vivo, wobei das Peptid aus zwischen 3 und 50 Aminosäuren zusammengesetzt ist und eine therapeutisch aktive Region von Aminosäuren und eine weniger therapeutisch aktive Region von Aminosäuren aufweist. Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte:

- (a) Bestimmen der therapeutisch aktiven Region von Aminosäuren;
- (b) Modifizieren des Peptids an einer Aminosäure, enthalten in der weniger therapeutischen aktiven Region von Aminosäuren durch Hinzufügen einer reaktiven Gruppe an die Aminosäure um ein modifizierte Peptid zu bilden, so daß das modifizierte Peptid therapeutische Aktivität aufweist und in der Lage ist in vivo eine kovalente Bindung mit einer reaktiven Funktionalität auf einem Blutbestandteil, wie Albumin, zu bilden;
- (c) Bilden einer kovalenten Bindung zwischen der reaktiven Einheit und einer reaktiven Funktionalität auf Albumin, um ein Peptid-Albumin-Konjugat zu bilden, dadurch Schützen des Peptids vor Peptidaseaktivität während die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids beibehalten wird; und
- (d) Analysieren der therapeutischen Aktivität des Peptid-Albumin-Konjugats und der Stabilität des Peptid-Albumin-Konjugats gegenüber Peptidase-Abbau; bestätigen daß das Peptid-Albumin-Konjugat eine höhere Stabilität als das therapeutische Peptid aufweist und Bestätigen, daß das Peptid-Albumin-Konjugat die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids beibehält.

[0023] Diese Schritte werden ex vivo durchgeführt.

[0024] Die Peptide, die in den Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung nützlich sind umfassen, sind jedoch nicht limitiert auf die Peptide, dargestellt in SEQ ID NO: 1 bis SEQ ID NO: 1617.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Definitionen

[0025] Um das vollständige Verstehen der Erfindung sicherzustellen, werden die folgenden Definitionen zur Verfügung gestellt:

Reaktive Gruppen: Reaktive Gruppen sind Einheiten, die in der Lage sind, kovalente Bindungen zu bilden. Solche reaktive Gruppen sind an ein therapeutisches Peptid von Interesse gebunden oder gekoppelt. Reaktive Gruppen werden im allgemeinen in einer wäßrigen Umgebung stabil sein und werden üblicherweise Carboxy, Phosphoryl, oder geeignete Acyl-Gruppe, entweder als ein Ester als ein gemischtes Anhydrid, oder ein Imidat, sein, wodurch sie fähig sind, eine kovalente Bindung mit Funktionalitäten wie einer Amino-Gruppe, einer Hydroxy- oder Thio-Gruppe auf der Zielseite auf einer mobilen Blutkomponente zu bilden. Zum größten Teil wer-

den die Ester phenolische Verbindungen umfassen, oder Thiolester, Alkylester, Phosphatester oder dgl. sein. Reaktive Gruppen umfassen Succimidyl- und Maleimido-Gruppen.

Funktionalitäten: Funktionalitäten sind Gruppen auf Blutbestandteilen, umfassend mobile und fixierte Proteine, mit welchen reaktive Gruppen auf modifizierten therapeutischen Peptiden reagieren, um kovalente Bindungen zu bilden. Funktionalitäten umfassen üblicherweise Hydroxy-Gruppen zur Bindung an Ester-reaktive Gruppen, Thiol-Gruppen zur Bindung an Maleimide, Imidate und Thioester-Gruppen, Amino-Gruppen zur Bindung an aktiviertes Carboxy, Phosphoryl oder eine beliebige andere Acyl-Gruppen auf reaktiven Gruppen.

Blutbestandteile: Blutbestandteile können entweder fixiert oder mobil sein. Fixierte Blutbestandteile sind nicht-mobile Blutbestandteile und umfassen Gewebe, Membran-Rezeptoren, interstitielles Protein, Fibrinprotein, Collagene, Plättchen, Endothelialzellen, Epithelialzellen und die damit assoziierten Membranen und membranösen Rezeptoren, somatische Körperzellen, Zellen der Skelett- und der glatten Muskulatur, neuronale Komponenten, Osteozyten und Osteoklasten und alle Körpergewebe, insbesondere jene die mit dem zirkulatorischen und lymphatischen System assoziiert sind. Mobile Blutbestandteile sind Blutbestandteile, die keinen fixierten Standort für eine ausgedehnte Zeitdauer haben, im allgemeinen weniger als 5 Minuten, meistens eine Minute. Diese Blutbestandteile sind nicht Membran-assoziiert und liegen im Blut für ausgedehnte Zeitdauern vor und liegen in einer minimalen Konzentration von zumindest 0,1 µg/ml vor. Mobile Blutkomponenten umfassen Serumalbumin, Transferrin, Ferritin und Immunglobuline wie IgM und IgG. Die Halbwertszeit von mobilen Blutkomponenten beträgt mindestens 12 Stunden.

Schutzgruppen: Schutzgruppen sind chemische Einheiten, die verwendet werden, um Peptid-Derivate davor zu bewahren mit sich selbst zu reagieren. Verschiedene Schutzgruppe werden hierin und in US 5,493,007 offenbart, welches hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird. Solche Schutzgruppen umfassen Acetyl, Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-Butyloxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Cbz) und dgl. Die spezifischen geschützten Aminosäuren werden in Tabelle 1 gezeigt.

Verbindungsgruppen: Verbindungsgruppen sind chemische Einheiten, die reaktive Gruppen an therapeutische Peptide binden oder anfügen. Verbindungsgruppen können eine oder mehrer Alkyl-Gruppen, Alkoxy-Gruppen, Alkenyl-Gruppen, Alkynyl-Gruppen oder Amino-Gruppen, substituiert durch Alkyl-Gruppen, Cycloalkyl-Gruppen, polycyclische Gruppen, Aryl-Gruppen, Polyaryl-Gruppen, substituierte Aryl-Gruppen, heterocyclische Gruppen und substituierte heterocyclische Gruppen umfassen. Verbindungsgruppen können auch Polyethoxyaminosäuren wie AEA ((2-Amino)ethoxyessigsäure) oder eine bevorzugte Verbindungsgruppe AEEA ([2-(2-Amino)ethoxy]ethoxyessigsäure) umfassen. Eine bevorzugte Verbindungsgruppe ist Aminoethoxyethoxyessigsäure (AEEA).

Sensitive funktionale Gruppe: Eine sensitive funktionale Gruppe ist eine Gruppe von Atomen, die eine potentielle Reaktionsstelle auf einem therapeutischen Peptid darstellt. Wenn vorhanden, kann eine sensitive funktionale Gruppe ausgewählt werden als der Anbringungspunkt für die Modifikation durch eine Verbindungs- und eine reaktive Gruppe. Sensitive funktionale Gruppen umfassen, sind jedoch nicht limitiert auf Carboxy-, Amino-, Thiol- und Hydroxy-Gruppen.

Modifizierte therapeutische Peptide: Ein modifiziertes therapeutisches Peptid ist ein therapeutisches Peptid, das modifiziert wurde, durch Hinzufügen einer reaktiven Gruppe und in der Lage ist, ein Peptidase-stabilisiertes Peptid durch Konjugation an Blutkomponenten zu bilden. Die reaktive Gruppe kann an das therapeutische Peptid entweder durch eine Verbindungsgruppe oder wahlweise ohne Verwendung einer Verbindungsgruppe angebracht werden. Es wird auch in Betracht gezogen, daß eine oder mehrere zusätzliche Aminosäuren an das therapeutische Peptid hinzugefügt werden, um das Anbringen der reaktiven Gruppe zu erleichtern. Modifizierte Peptide können in vivo verabreicht werden, so daß Konjugation mit Blutkomponenten in vivo auftritt, oder sie können zuerst an Blutbestandteile in vitro konjugiert werden und das resultierende Peptidase-stabilisierte Peptid (wie unten definiert) wird in vivo verabreicht. Die Begriffe "modifiziertes therapeutisches Peptid" und "modifiziertes Peptid" können in dieser Anmeldung wechselweise verwendet werden.

Peptidase-stabilisierte therapeutische Peptide: Ein Peptidase-stabilisiertes therapeutisches Peptid ist ein modifiziertes Peptid, welches über eine kovalente Bindung an eine Blutkomponente konjugiert worden ist, gebildet zwischen der reaktiven Gruppe des modifizierten Peptids und einer Funktionalität der Blutkomponente mit oder ohne einer Verbindungsgruppe. Peptidase-stabilisierte Peptide sind stabiler in der Gegenwart von Peptidasen in vivo als ein nicht-stabilisiertes Peptid. Ein Peptidase-stabilisiertes therapeutisches Peptid hat im allgemeinen eine verlängerte Halbwertszeit von mindestens 10–50% im Vergleich zu einem nicht-stabilisierten Peptid identischer Sequenz. Peptidase-Stabilität wird bestimmt durch Vergleichen der Halbwertszeit des nicht-modifizierten therapeutischen Peptids in Serum oder Blut zu der Halbwertszeit eines modifizierten Gegenstücks des therapeutischen Peptids in Serum oder Blut. Die Halbwertszeit wird bestimmt durch Entnahme von Serum- oder Blutproben nach Verabreichung des modifizierten und nicht-modifizierten Peptids und Bestimmen der Aktivität der Peptide. Zusätzlich zur Bestimmung der Aktivität kann auch die Länge der therapeutischen Peptide bestimmt werden.

Therapeutische Peptide: Wie in dieser Erfindung verwendet, sind therapeutische Peptide Aminosäureketten von zwischen 2–50 Aminosäuren mit therapeutischer Aktivität wie nachfolgend definiert. Jedes therapeutische

Peptid hat einen Amino-Terminus (auch als N-Terminus oder Amino-terminale Aminosäure bezeichnet), einen Carboxy-Terminus (auch als C-Terminus oder Carboxy-terminale Aminosäure bezeichnet) und interne Aminosäuren, die zwischen dem Amino-Terminus und dem Carboxy-Terminus gelegen sind. Der Amino-Terminus wird definiert durch die einzige Aminosäure in der therapeutischen Peptidkette mit einer freien α -Amino-Gruppe. Der Carboxy-Terminus wird definiert durch die einzige Aminosäure in der therapeutischen Peptidkette mit einer freien α -Carboxy-Gruppe.

[0026] Therapeutische Peptide, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, enthalten eine therapeutische aktive Region, im allgemeinen am Amino-Terminus, am Carboxy-Terminus oder an einer internen Aminosäure gelegen. Die therapeutisch aktive Region kann identifiziert werden unter Verwendung von blinder oder Strukturaktivitätsverhältnis (SAR)-motivierter Substitution, wie im größeren Detail in dieser Anwendung definiert wird. SAR ist eine Analyse, die das Verhältnis zwischen der Struktur eines Moleküls und seiner pharmakologischen Aktivität für eine Reihe von Verbindungen definiert. Alternativ kann die therapeutisch aktive Region durch Bezug auf Referenzen wie wissenschaftliche Journale erhalten werden, wenn die therapeutisch aktive Region bereits definiert worden ist und in der Literatur erhältlich ist. Kenntnis der Lage der therapeutisch aktiven Region des Peptids ist wichtig für das Modifizieren des therapeutischen Peptids wie detaillierter nachfolgend beschrieben.

[0027] Therapeutische Peptide, die in der Erfindung verwendet werden, enthalten auch eine weniger therapeutische aktive Region, im allgemeinen gelegen am Amino-Terminus, am oder nahe dem Carboxy-Terminus oder am oder nahe einer internen Aminosäure. Die therapeutisch weniger aktive Region ist eine Region von Aminosäuren, die nicht mit der therapeutisch aktiven Region des therapeutischen Peptids zusammenfällt. Die therapeutisch weniger aktive Region ist im allgemeinen entfernt von der therapeutisch aktiven Region gelegen, so daß Modifikation an der weniger therapeutisch aktiven Region die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids nicht wesentlich beeinträchtigt. Zum Beispiel wird, wenn die therapeutisch aktive Region am Amino-Terminus gelegen ist, das therapeutische Peptid an entweder dem Carboxy-Terminus oder an einer internen Aminosäure modifiziert werden. Alternativ, wenn die therapeutisch aktive Region am Carboxy-Terminus gelegen ist, wird das therapeutische Peptid an entweder dem Amino-Terminus oder an einer internen Aminosäure modifiziert werden. Letztlich wird, wenn die therapeutisch aktive Region an einer internen Stelle gelegen ist, das therapeutische Peptid an entweder dem Amino-Terminus oder dem Carboxy-Terminus modifiziert werden.

[0028] "Therapeutische Aktivität" ist jede Aktivität, die auf das Heilen oder Ausheilen einer biologischen Krankheit in einem Patienten gerichtet ist. Beispiele besagter therapeutischer Peptide umfassen Hypophysenhormone wie Vasopressin, Oxytocin, Melanozyten-stimulierendes Hormone, adrenocorticotrophes Hormone, Wachstumshormone, hypothalamische Hormone wie Wachstumshormon-Releasingfaktor, Corticotropin-Releasingfaktor, Prolactin-Releasingpeptide, Gonadotropin-Releasinghormon und seine assoziierten Peptide, luteinisierendes Hormon-Releasinghormone, Thyrotropin-Releasinghormon, Orexin und Somatostatin, Schilddrüsenhormone wie Calcitonin, Calcitoninvorläufer und Calcitoningen-verwandte Peptide, Nebenschilddrüsenhormone und ihre verwandten Proteine, Bauchspeicheldrüsenhormone wie Insulin und Insulin-ähnliche Peptide, Glucagon, Somatostatin, Pankreas-Polypeptide, Amylin, Peptid YY und Neuropeptid Y; Verdauungshormone wie Gastrin, Gastrin-Releasingpeptide, Gastrin-hemmende Peptide, Cholecystokin, Secretin, Motilin, und vasoaktive intestinale Peptide; natriuretische Peptide wie atriumnatriuretische Peptide, hirnnatriuretische Peptide und C-Typ-natriuretische Peptide; Neurokinine wie Neurokinin A, Neurokinin B und Substanz P; Renin-verwandte Peptide wie Renin-Substrate und Inhibitoren und Angiotensine; Endotheline, umfassend großes Endothelin, Endothelin A-Rezeptorantagonisten, und Sarafotoxinpeptide; und andere Peptide wie Adrenomedulinpeptide, Allatostatinpeptide, Amyloid-beta-Proteinfragmente, antibiotische und antimikrobielle Peptide, Apoptose-verwandte Peptide, Sackzellenpeptide, Bombesin, Knochen-Gla-Proteinpeptide, CART-Peptide, chemotaktische Peptide, Cortistatinpeptide, Fibronektinfragmente und Fibrin-verwandte Peptide, FMRF und analoge Peptide, Galanin und verwandte Peptide, Wachstumsfaktoren und verwandte Peptide, G-therapeutische Peptid-bindende Proteinfragmente, Guanylin und Uroguanylin, Inhibinpeptide, Interleukin und Interleukin-Rezeptorproteine, Laminin-Fragmente, Leptin-Fragmentpeptide, Leucokinine, Mastzellen-degranulierende Peptide, Hypophysenadenylatcyclase-aktivierende Polypeptide, Pancreastatin, Peptid T, Polypeptide, Virus-verwandte Peptide, signaltransduzierende Reagentien, Toxine, und verschiedene Peptide wie Adjuvanspeptid-Analoga, alpha-mating-Faktor, antiarrhythmisches Peptid, Antifreeze-Polypeptid, anorexigenes Peptid, Rinderpineal-antireproduktives Peptid, Bursin, C3-Peptid P16, Tumornekrosefaktor, Cadherinpeptid, Chromogranin A-Fragment, kontrazeptives Tetrapeptid, Conantokin G, Conantokin T, Crustaceankardioaktive Peptide, C-Telozeptid, Cytochrom b588-Peptid, Decorsin, deliciosus Peptid, delta-Schlaf-induzierendes Peptid, Diazepambindungsinhibitorisches Fragment, NO-Synthase-hemmendes Peptid, OVA-Peptid, Plättchen-Calpaininhibitor (P1), Plasminogenaktivatorinhibitor 1, Rigin, Schizophrenie-assoziertes Peptid, Serumthymusfaktor, Na-

triumkaliumtherapeutischer Peptidase-Inhibitor 1, Speract, Spermien-aktivierendes Peptid, Systemin, Thrombin-Rezeptoragonist, Thymus-humoraler gamma2-Faktor, Thymopentin, Thymosin-alpha 1, Thymusfaktor, Tuftsin, adipokinetisches Hormon, uremisches Pentapeptid und andere therapeutische Peptide.

[0029] Unter Berücksichtigung dieser Definitionen ist der Schwerpunkt dieser Erfindung therapeutische Peptide zu modifizieren um sie vor Peptidaseaktivität in vivo zu schützen und dadurch die effektive therapeutische Lebensspanne der fraglichen therapeutischen Peptide im Vergleich zur Verabreichung der Peptide als solche an einen Patienten zu verlängern.

1. In der vorliegenden Erfindung verwendete therapeutische Peptide

[0030] Ausgewählte Peptid-Fragmente aus den bestimmten Aminosäuresequenzen eines therapeutischen Peptids, zur Verfügung gestellt in dem beigefügten SEQUENCE LISTING, stellen den Ausgangspunkt in der Entwicklung, umfassend die vorliegende Erfindung, dar. Die Peptide umfassen 2 bis 50 Aminosäure in Länge. Die austauschbaren Begriffe "Peptid-Fragment" und "Peptid-Einheit" umfassen sowohl synthetische als auch natürlich vorkommende Aminosäuresequenzen, die ableitbar sind von einer natürlich vorkommenden Aminosäure-Sequenz.

[0031] In einer Ausführungsform werden Peptide und Peptid-Fragmente durch konventionelle Mittel synthetisiert, entweder durch Bench-Top-Verfahren oder durch automatisierte Peptidsynthesemaschinen, wie in Detail nachstehend beschrieben. Es ist jedoch auch möglich, Fragmente der Peptide zu erhalten durch Fragmentierung der natürlich vorkommenden Aminosäuresequenz, unter Verwendung von zum Beispiel einem proteolytischen Enzym. Des weiteren ist es möglich, die erwünschten Fragmente des therapeutischen Peptids durch Verwendung rekombinanter DNA-Technologie zu erhalten, wie in Maniatis T. et al., Molecular Biology: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York (1982) beschrieben, welches durch Bezugnahme inkorporiert wird. Die Verwendung anderer neuer Modifikationen von bestehenden Verfahren wird auch in Erwägung gezogen.

[0032] Die vorliegende Erfindung umfaßt Peptide, welche ableitbar sind von den natürlich vorkommenden Sequenzen der therapeutischen Peptide. Ein Peptid ist "ableitbar von einer natürlich vorkommenden Aminosäuresequenz" wenn es erhalten werden kann durch Fragmentierung einer natürlich vorkommenden Sequenz, oder wenn es synthetisiert werden kann, basierend auf der Kenntnis der Sequenz der natürlich vorkommenden Aminosäuresequenz oder des genetischen Materials (DNA oder RNA), welches diese Sequenz codiert. Die vorliegende Erfindung umfaßt solche Moleküle, welche als "Derivate" eines Peptids bezeichnet werden. Solch ein "Derivat" hat die folgenden Eigenschaften: (1) es zeigt wesentliche Homologie mit dem therapeutischen Peptid oder eine Fragment des Peptids ähnlicher Größe und (2) es ist in der Lage, mit derselben therapeutischen Aktivität wie das Peptid zu funktionieren.

[0033] Ein Derivat eines Peptids zeigt "wesentliche Homologie" mit dem Peptid wenn die Aminosäuresequenz des Derivats zumindest 80%, und vorzugsweise zumindest 90%, und am bevorzugtesten zumindest 95% gleich ist mit entweder dem Peptid oder einem Fragment des Peptids, das dieselbe Anzahl an Aminosäure-Resten wie das Derivat hat.

[0034] Die Derivate der vorliegenden Erfindung umfassen Fragmente, welche zusätzlich zu einer Sequenz, welche im wesentlichen homolog zu der eines natürlich vorkommenden therapeutischen Peptids eine oder mehrere zusätzliche Aminosäuren an ihren Amino- und/oder Carboxy-Termini enthalten, wie im folgenden im Detail beschrieben. So umfaßt die Erfindung Polypeptid-Fragmente des therapeutischen Peptids, welche eine oder mehrere Aminosäuren enthalten können, die in der natürlich vorkommenden therapeutischen Peptidsequenz nicht vorhanden sind, vorausgesetzt, daß solche Fragmente eine therapeutische Aktivität aufweisen, welche größer ist als jene des therapeutische Peptids.

[0035] In ähnlicher Weise umfaßt die Erfindung Polypeptid-Fragmente, welche, obwohl sie eine Sequenz enthalten, die im wesentlichen homolog ist zu der eines natürlich vorkommenden therapeutischen Peptids, eine oder mehrere zusätzliche Aminosäuren an ihren Amino- und/oder Carboxy-Terminus, welche natürlicherweise in dem therapeutischen Peptid gefunden werden, nicht aufweisen. So umfaßt die Erfindung Polypeptid-Fragmente des therapeutischen Peptids, in denen eine oder mehr Aminosäuren, welche normalerweise in der natürlich vorkommenden Peptidsequenz vorhanden sind, fehlen, vorausgesetzt daß solche Polypeptid eine therapeutische Aktivität aufweisen, die höher ist als jene des therapeutischen Peptids.

[0036] Die Erfindung umfaßt auch die naheliegenden oder trivialen Variationen der oben beschriebenen Frag-

mente, welche folgenlose Aminosäuresubstitutionen haben (und daher Aminosäuresequenzen aufweisen, welche sich von der natürlichen Sequenz unterscheidet), vorausgesetzt, daß solche Varianten eine Aktivität aufweisen, welche im wesentlichen gleich ist zu jener der oben beschriebenen Derivate. Beispiele von nahe-liegenden oder trivialen Substitutionen umfassen die Substitution eines basischen Restes durch einen anderen (d.h. Arg für Lys), die Substitution eines hydrophoben Restes durch einen anderen (d.h. Leu für Ile), oder die Substitution eines aromatischen Rests durch einen anderen (d.h. Phe für Tyr), etc.

[0037] Wie dem Fachmann bekannt ist, können die Aminosäure-Reste in ihrer geschützten oder ungeschützten Form vorliegen, unter Verwendung von geeigneten Amino- oder Carboxy-Schutzgruppen wie nachfolgend im Detail beschrieben. Die Peptide unterschiedlicher Länge können in der Form des freien Amins (am N-Terminus) oder als Säureadditionssalz davon vorliegen. Geläufige Säureadditionssalze sind hydrohaline Säuresalze, d.h. HBr, HI oder vorzugsweise HCl. Geeignete Kationen sind Alkali oder Erdalkalimetallkationen (d.h. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium, Barium, etc.) oder Aminkationen (d.h. Tetraalkylammonium, Trialkylammonium, worin Alkyl C_1C_{12} sein kann).

[0038] Ein jegliches Peptid mit therapeutischer Aktivität kann in dieser Erfindung verwendet werden. Die folgende Liste von Peptiden stellt Beispiele von Peptiden, die in der Erfindung verwendet werden können zur Verfügung, ist jedoch nicht abschließend und limitiert die Anzahl oder Art der Peptide, die in der Erfindung verwendet werden können in keinsten Weise. Diese therapeutischen Peptide und Fragmente, die aus diesen Peptiden hergestellt wurden, können gemäß der vorliegenden Erfindung modifiziert werden und therapeutisch im Körper verwendet werden.

A. Hypophysenhormone (SEQ ID NOS: 1–72)

[0039] Adrenocorticotrophes Hormon (ACTH, aka-Corticotropin) (SEQ ID NO: 1–22) – Die endokrinen Funktionen der Nebennierenrinde werden durch ein Hormon der vorderen Hypophyse, ACTH, reguliert. ACTH, ein 39-Aminosäurepeptid wird in corticotrophen Zellen der vorderen Hypophyse hergestellt unter der Kontrolle von Corticotropin-Releasingfaktor. ACTH wird durch posttranslationale Modifikation von einem 241-Aminosäurevorläufer, der als Proopiomelanocortin (POMC) bekannt ist, abgeleitet.

[0040] Die biologische Funktion von ACTH ist es, die Menge und Lebensfähigkeit der Nebennierenrinde aufrechtzuerhalten und die Produktion von Nebennierenrinden-Steroiden, insbesondere Cortison und Corticosteron anzuregen. Der Wirkmechanismus von ACTH umfaßt Binden an den ACTH-Rezeptor, gefolgt von Aktivierung von Adenylatcyclase, Erhöhung von cyclischem AMP (cAMP) und erhöhter Proteinkinase A (PKA)-Aktivität des Gewebes der Nebennierenrinde. Der Haupteffect dieser Vorgänge ist es, die Aktivität eines Seitenketten-spaltenden Enzyms zu erhöhen, welches Cholesteron in Pregnenolon umwandelt. Infolge der Verteilung von Enzymen in den verschiedenen Nebennierenrinden-Untereinheiten ist der primäre physiologische Effect von ACTH die Herstellung von Glucocorticosteroiden.

[0041] Neben seiner Funktion der Kontrolle der Aktivität der Nebennierenrinde scheint ACTH verschiedene biologische Funktionen aufzuweisen, umfassend die Modulation von endokrinen und exokrinen Drüsen, Temperaturregulation und Einflüsse auf Nervenregeneration und -entwicklung. Zusätzlich beeinflussen ACTH und seine Fragmente die Motivation, Lernen und Verhalten. Die Verwendung von ACTH als therapeutischer Wirkstoff kann so dazu beitragen, die Funktionen zu kontrollieren. Die ACTH-Freisetzung aus der vorderen Hypophyse wird durch Corticotropin-Releasingfaktor (CRF) vermittelt.

[0042] Wachstumshormonpeptide (SEQ ID NOS: 23–24,45) – Menschliches plazentales Lactogen (hPL), Wachstumshormone und Prolactin (Prl) stellen die Wachstumshormonfamilie dar. Alle haben etwa 200 Aminosäuren, 2 Disulfidbrücken und keine Glycosylierung. Obwohl jedes spezielle Rezeptoren und einzigartige Aktivitätseigenschaften aufweist, verfügen sie alle über wachstumsstimulierende und lactogene Aktivität. Reifes GH (22 000 Daltons) wird in acidophilen somatotrophen Zellen der Hypophyse als einzelne Polypeptidkette synthetisiert. Infolge von alternativem RNA-Spleißing wird eine geringe Menge einer etwas kleineren molekularen Form ebenfalls sekretiert.

[0043] Eine Reihe von genetischen Mangelerscheinungen sind mit GH assoziiert. Kleinwüchsigen mit einem GH-Defekt fehlt die Fähigkeit GH zu synthetisieren oder zu sekretieren, und diese Individuen von kleiner Statur sprechen gut auf die GH-Therapie an. Pygmäen fehlt die IGF-1-Antwort auf GH, nicht jedoch seine metabolischen Effekte, somit ist in Pygmäen der Defekt dem Rezeptor nachgelagert. Letztlich haben Laron-Kleinwüchsige normale oder erhöhte Plasmalevel von GH, es fehlen ihnen jedoch Leber-GH-Rezeptoren und sie haben geringe Spiegel von zirkulierendem IGF-1. Der Defekt in diesen Individuen steht in einem klaren Bezug zu der

Unfähigkeit auf GH mit der Produktion von IGF-1 zu reagieren. Die Produktion von zu hohen Mengen von GH vor der Schließung der Epiphyse der Röhrenknochen führt zu Riesenwuchs und wenn nach der Schließung der Epiphysen zu viel GH vorliegt, führt akrales Knochenwachstum zu den charakteristischen Merkmalen der Akromegalie. Die Verwendung GH als therapeutischen Wirkstoff würde in der Behandlung dieser Krankheiten helfen, und würde möglicherweise das Wachstum in anderen Fällen von Kleinwüchsigkeit mit niedrigen oder normalen GH-Niveaus stimulieren.

[0044] Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH) (SEQ ID NOS: 25–39) – Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) wird in der mittleren Hypophyse unter der Kontrolle von Dopamin produziert. MSH dürfte eine wichtige physiologische Rolle in der Kontrolle von vertebraten Pigmentzellmelanogenese, neuronaler Funktion in bezug auf Lernen und Verhalten, und die fötale Entwicklung haben. Siehe Sawyer, T. K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 1751 (1982).

[0045] Oxytocin (SEQ ID NOS: 40–44) – Oxytocin spielt eine Rolle in der Verstärkung der Milchbildung, Kontraktion des Uterus und Entspannung des Muttermundes vor der Geburt. Die Oxytocin-Sekretion in stillenden Frauen wird direkt durch neuronales Feedback stimuliert, welches durch die Stimulation der Brustwarzen während des Saugens erhalten wird. Seine physiologischen Effekte umfassen die Kontraktion der myoepithelialen Zellen der Brustdrüse, welche das Ausstoßen von Milch aus den Brustdrüsen induziert, und die Stimulation der Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus, welche zur Geburt führt. Oxytocin führt zur Kontraktion von myoepithelialen Zellen, die die sekretorischen Azini von Brustdrüsen umgeben, wodurch Milch durch Ducte gedrückt wird. Zusätzlich stimuliert es die Freisetzung von Prolactin und Prolactin wirkt trophisch auf die Brust und stimuliert azinöse Milchbildung. Ein konjugiertes Oxytocin könnte so verwendet werden um Milchbildung zu unterstützen und dazu beizutragen, den Muttermund vor der Geburt zu entspannen. Es könnte auch verwendet werden um Blutungen des Uterus nach der Geburt zu verhindern.

[0046] Vasopressin (ADH) (SEQ ID NOS: 46–72) – Vasopressin ist auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bekannt, da es der Hauptregulator der Osmolarität von Körperflüssigkeiten ist, welcher Antidiurese und eine Erhöhung des Blutdrucks verursacht. Vasopressin bindet an Plasmamembranrezeptoren und wirkt durch G-Proteine um das cyclische AMP/Proteinkinase A (cAMP/PKA) regulatorisches System zu aktivieren. Die Sekretion von Vasopressin wird im Hypothalamus durch Osmorezeptoren reguliert, welche die Wasserkonzentration wahrnehmen und erhöhte Vasopressinsekretion stimulieren, wenn die Plasmaosmolarität ansteigt. Das sekretierte Vasopressin erhöht die Reabsorptionsrate von Wasser in den Nierentubuluszellen, was die Exkretion von Urin verursacht, welcher bezüglich Na^+ konzentriert ist, und so einen Nettoabfall der Osmolarität der Körperflüssigkeiten ergibt. Vasopressindefizienz führt zu wäßrigem Urin und Polydipsie, ein Zustand der als Diabetes insipidus bekannt ist. Die Verwendung von konjugiertem Vasopressin oder Vasopressin-Fragmenten würde so diese Krankheiten verhindern und die übliche Beibehaltung der Körperosmolarität ermöglichen.

B. Hypothalamische Hormone (Releasingfaktoren)

[0047] Corticotropin-Releasingfaktor (CRF) und verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 73–102) – Corticotropin-Releasingfaktor (CRF), ein 41-Aminosäurepeptid, spielt eine wichtige Rolle in der Koordinierung der allgemeinen Antwort auf Stress durch seine Wirkungen sowohl im Hirn als auch in der Peripherie. Im Hirn wird CRF primär von parvocellulären Neuronen des paraventriculären hypothalamischen Nukleus produziert und sekretiert. Von dort projizieren die CRF-enthaltenden Neuronen zu der portalen kapillaren Zone der Eminencia mediana und bewirken die Stimulierung der Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), beta-Endorphin, und anderen Proopiomelanocortin (POMC)-abgeleiteten Peptiden aus der Hypophyse. Die folgende ACTH-induzierte Freisetzung von Nebennierenglucocorticoiden stellt die letzte Stufe der Hypothalamushypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA) dar, welche die endokrine Antwort auf Stress vermittelt. Neben seiner neuroendokrinen Rollen funktioniert CRF auch als Neurotransmitter und Neuromodulator, um ein breites Spektrum von autonomen, Verhaltens- und Immuneffekten auf physiologische, pharmakologische und pathologische Reize hervorzurufen.

[0048] Klinische Studien zeigen, daß CRF-Hypersekretion assoziiert ist mit verschiedenen Krankheiten wie schwere Depression, angstähnliche Krankheiten, Eßstörungen sowie entzündliche Krankheiten. Niedrige Spiegel von CRF wurden in Alzheimer, Demenzen, Fettleibigkeit und vielen endokrinen Krankheiten gefunden. Daher wird die Verwendung von CRF als therapeutischer Wirkstoff um den Effekten, die mit hohen oder niedrigen Niveaus von CRF assoziiert sind entgegenzuwirken, eine Basis für die Behandlung von Krankheiten darstellen, die assoziiert sind mit abnormalen CRF-Niveaus. Verschiedene Peptidantagonisten und Nicht-Peptidantagonisten sind entdeckt und verbreitet studiert worden, umfassend α -helikales CRF(9–41), Astressin, D-PheCRF(12–41) (Peptidantagonist) und CP-154526 (Nicht-Peptidantagonist). Diese CRF-Antagonisten

können möglicherweise einen neuen Wirkstoff für die Behandlung von Depression, Angst und anderen Krankheiten, die mit CRF verbunden sind, darstellen. Konjugierte CRF-Peptide könnten so verwendet werden um die Gesundheit und Lebensfähigkeit der Nebenniere während langfristiger Steroidgabe oder als antiinflammatorische Wirkstoffe verwendet werden.

[0049] Gonadotropin-Releasinghormon-assoziierte Peptide (GAP) (SEQ ID NOS: 103–110) – GAP ist in dem Vorläufermolekül für Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) enthalten. GAP hat Prolactin-inhibierende Eigenschaften. Gn-Rh ist ein Hormon, das durch den Hypothalamus sekretiert wird, welches die Freisetzung von gonadotrophen Hormonen, Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Gelbkörperhormon (LH) stimuliert. Niedrige Niveaus von zirkulierenden Geschlechtshormonen reduzieren die Feedback-Inhibition der GnRH-Synthese, was zu erhöhten Niveaus von FSH und LH führt. Die letzteren Peptidhormone binden an Keimdrüsengewebe, was in der Produktion von Geschlechtshormonen via cyclischem AMP (cAMP) und Proteinkinase A (PKA) mediierten Signalwegen führt. Ein konjugiertes GnRM könnte verwendet werden um die Fruchtbarkeit zu unterstützen, oder als ein Kontrazeptivum in Männern oder Frauen. Dieser Wirkstoff würde sowohl in Tieren als auch Menschen Verwendung finden.

[0050] Wachstumshormon-Releasingfaktor (GRF) (SEQ ID NOS: 111–134) – GRF ist ein Hypothalamuspeptid, das eine kritische Rolle in der Kontrolle der Synthese und Sekretion von Wachstumshormon in der vorderen Hypophyse spielt. Von einigen strukturell unverwandten kurzen Peptiden ist auch berichtet worden, daß sie Wachstumshormonsekretion durch einen anderen Mechanismus hervorrufen.

[0051] Unter dem Einfluß von GRF wird Wachstumshormon in die systemische Zirkulation freigesetzt, wodurch das Zielgewebe IGF-1 sekretiert. Wachstumshormon hat auch andere, direktere metabolische Effekte, es wirkt sowohl hyperglykämisch als auch lipolytisch. Die wichtigste Quelle von systemischem IGF-1 ist die Leber, obwohl die meisten anderen Gewebe IGF-1 sekretieren und zum systemischen IGF-1 beitragen. Leber-IGF-1 wird als der wichtigste Regulator von Gewebewachstum angesehen. Insbesondere wird angenommen, daß das von der Leber sekretierte IGF-1 das Wachstum im gesamten Körper synchronisiert, was in einer Homöostase der Gewebegröße und Masse resultiert. Es wird im allgemeinen angenommen, daß IGF-1, welches durch periphere Gewebe sekretiert wird, autokrin oder parakrin in seiner biologischen Wirkung ist. Die Verwendung eines konjugierten GRF als therapeutischer Wirkstoff um GH-Freisetzung zu erhöhen, könnte dann dazu beitragen, Krankheiten, die durch GRF regulierte Wachstumsfunktionen involvieren, zu behandeln.

[0052] Gelbkörper-freisetzendes Hormon (LH-RH) (SEQ ID NOS: 135–161) – Gelbkörper-Releasinghormon ist der wesentliche Mediator in der Neuroregulation der Sekretion der Gonadotropine, Gelbkörperhormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH). LH-RH kann Geschlechtsverhalten modifizieren durch Regulation von Plasmagonadotropin und Geschlechtssteroidniveaus. Siehe Vale, W. W. et al., *Peptides, Structure and Biological Function, Proceedings of the Sixth American Peptide Symposium*, Gross, E. und Meienhofer, M., Hrsg., 781 (1979). Ein konjugierter LH-RH-Wirkstoff könnte verwendet werden um die Ovulation in Menschen oder Tieren als Unterstützung der Fruchtbarkeit zu stimulieren.

[0053] Orexine (SEQ ID NOS: 162–164) – Orexine sind eine Familie von Neuropeptiden aus dem Hypothalamus welche kürzlich entdeckt und charakterisiert worden sind. Orexine stimulieren Appetit und Nahrungsaufnahme. Ihre Gene werden bilateral und symmetrisch im lateralen Hypothalamus exprimiert, welcher schon früher als das "Nahrungsaufnahmezentrum" des Hypothalamus bestimmt worden war. Im Gegensatz dazu liegt das sogenannte Sättigungszentrum im ventromedialen Hypothalamus und wird von dem Leptin-regulierten Neuropeptidnetzwerk dominiert.

[0054] Prolactin-Releasingpeptide (SEQ ID NOS: 65–170) – Prolactin wird hergestellt durch azidophile lactotrope Zellen der Hypophyse. Prolactin-Releasingpeptide wirken auf Lactotrope um Prolactin freizusetzen. PRL initiiert und erhält die Milchproduktion in Säugern, jedoch üblicherweise nur in Milchdrüsengewebe, welches mit östrogenen Geschlechtshormonen gepriimt wurde. Ein konjugiertes PRP könnte verwendet werden, um die Milchbildung in Menschen und Tieren zu erhöhen.

[0055] Somatostatin (SEQ ID NOS: 171–201) – Auch als Wachstumshormon-Release-inhibierende Faktoren (GIF) bekannt, ist Somatostatin ein 14-Aminosäurepeptid, das sowohl vom Hypothalamus als auch von d-Zellen der Bauchspeicheldrüse sekretiert wird (die Bauchspeicheldrüsenversion wird nachfolgend diskutiert). Es ist berichtet worden, daß Somatostatin physiologische Funktionen an verschiedenen Stellen, umfassend die Hypophyse, Bauchspeicheldrüse, Darm und Hirn moduliert. Es hemmt die Freisetzung von Wachstumshormon, Insulin und Glucagon. Es hat viele biologische Funktionen umfassend: Inhibition der basalen und stimulierten Hormonsekretion aus endokrinen und exokrinen Zellen, einen Effekt auf die Bewegungsaktivität und

kognitive Funktion und möglicherweise therapeutischen Wert in Kleinzell-Lungenkrebs. Siehe Reubi, J. C. et al., *Endocrinology*, 110, 1049 (1982). Ein konjugiertes Somatostatin könnte verwendet werden, um Riesenwuchs in Kindern oder Akromegalie in Erwachsenen zu behandeln.

[0056] Thyrotropin-Releasinghormon (THR) und Analoge (SEQ ID NOS: 202–214) – THR stimuliert die Produktion von Schilddrüsen-stimulierendem Hormon (TSH, auch als Thyrotropin bekannt) und die Sekretion von Prolactin. In Erwachsenen ist TSH verantwortlich für die Hochregulierung von allgemeiner Proteinsynthese und induziert einen Zustand einer positiven Stickstoffbalance. Im Embryo ist es für die normale Entwicklung nötig. Schilddrüsenunterfunktion im Embryo ist verantwortlich für Cretinismus, welcher gekennzeichnet ist durch multiple kongenitale Defekte und geistige Retardation. Ein konjugiertes THR könnte als ein therapeutischer Wirkstoff verwendet werden in der Behandlung dieser Krankheiten. Es könnte auch verwendet werden um durch die Hypophyse verursachte Insuffizienz der Schilddrüse zu behandeln oder in der Diagnose von menschlichen Tumoren der Schilddrüse.

C. Schilddrüsenhormone

[0057] Calcitonine (CT) und Calcitonin-Vorläuferpeptide (SEQ ID NOS: 215–224) – Calcitonin (CT) ist ein 32-Aminosäurepeptid, das von C-Zellen der Schilddrüse sekretiert wird. Calcitonin wird therapeutisch eingesetzt, um die Symptome der Osteoporose zu behandeln, obwohl die Details seines Wirkmechanismus ungeklärt bleiben. Jedoch wurde beobachtet, daß CT die Synthese von Nebenschilddrüsenhormon (PTH) in isolierten Zellen induziert, welches in vivo zu erhöhten Plasma Ca^{2+} Spiegeln führt. Zusätzlich ist gezeigt worden, daß CT die Synthese von Osteoponin (Opn) reduziert, ein Protein, das von Osteoclasten hergestellt wird und das verantwortlich ist für das Anheften von Osteoclasten an Knochen. So würde die Verwendung von konjugiertem CT als therapeutisches Peptid die Plasmaspiegel von Ca^{2+} erhöhen durch die Induktion von PTH und die Knochenreabsorption durch Verringerung der Osteoclastenbindung an Knochen reduzieren.

[0058] Calcitonin-genverwandtes Peptid (CGRP) (SEQ ID NOS: 225–253) – CGRP ist ein 37 Aminosäurepeptid, welches aus dem alternativen Spleißing von Calcitonin-Gentranskripten hervorgeht. Es existiert in zumindest zwei Formen: alpha-CGRP (oder CGRP-I) und beta-CGRP (oder CGRP-II). CGRP hat eine erhebliche Homologie mit Amylin und Adrenomedullin und ist sowohl zentral als auch peripher in Organen weitverbreitet, umfassend die Haut, das Herz, die Bauchspeicheldrüse, die Lungen und die Nieren. CGRP hat viele biologische Funktionen, und beeinflusst das Nerven- und Kreislaufsystem, Inflammation und Metabolismus.

D. Nebenschilddrüsenhormone und verwandte Proteine

[0059] Nebenschilddrüsenhormone (PTH) (SEQ ID NOS: 254–293) – Nebenschilddrüsenhormon (PTH) wird hergestellt und sekretiert durch Hauptzellen der Nebenschilddrüse in Antwort auf systemische Ca^{2+} -Spiegel. Es spielt eine Hauptrolle in der Modulation von Serum Ca^{2+} -Konzentration und beeinflusst dadurch die Physiologie des Mineral- und Knochenstoffwechsels. Der Ca^{2+} -Rezeptor auf der Nebenschilddrüse antwortet auf Ca^{2+} durch erhöhte intrazelluläre Spiegel von PKC, Ca^{2+} und IP_3 , diesem Stadium folgt, nach einer Periode der Proteinsynthese, die PTH-Sekretion. Die Synthese und Sekretion von PTH in Chefzellen ist konstitutiv, aber Ca^{2+} reguliert den Spiegel von PTH in Chefzellen (und dadurch seine Sekretion) durch Erhöhung der PTH-Proteolyse, wenn Plasma Ca^{2+} -Spiegel ansteigen, und durch Verringerung der Proteolyse von PTH wenn Ca^{2+} -Spiegel fallen. Die Rolle von PTH ist es, die Ca^{2+} -Konzentration in extrazellulären Flüssigkeiten zu regulieren. Die Feedbackschleife, die die PTH-Sekretion reguliert, involviert daher die Nebenschilddrüsen, Ca^{2+} und die Zielgewebe, die unten stehend beschrieben werden.

[0060] PTH wirkt durch Bindung von cAMP-gekoppelten Plasmamembranrezeptoren, wodurch eine Kaskade von Reaktionen initiiert wird, welche in der biologischen Antwort münden. Die Antwort des Körpers auf PTH ist komplex, zielt jedoch in allen Geweben auf Erhöhung der Ca^{2+} -Spiegel in extrazellulären Flüssigkeiten. PTH induziert die Auflösung von Knochen durch Stimulation der Osteoclastenaktivität, welches zu erhöhtem Plasma- Ca^{2+} und Phosphat führt. In der Niere reduziert PTH Nieren- Ca^{2+} -Ausscheidung durch Stimulation seiner Reabsorption, zur selben Zeit reduziert PTH die Reabsorption von Phosphat und erhöht dadurch seine Ausscheidung. Letztlich wirkt PTH auf die Leber, Niere und Eingeweide, um die Produktion des Steroidhormons 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), welches verantwortlich ist für Ca^{2+} -Absorption in den Eingeweiden, zu stimulieren. Ein konjugiertes PTH könnte verwendet werden um die Calciumhomöostase in Patienten mit Nebenschilddrüsenhormondefizienz zu regulieren. Inhibitoranaloge könnten verwendet werden, um die PTH-Wirkung bei Nierenversagen oder in Patienten mit erhöhten PTH-Spiegeln zu blockieren.

[0061] Nebenschilddrüsenhormon-verwandte Proteine (PTHrP) (SEQ ID NOS: 294–309) – Nebenschilddrü-

sen-verwandtes Protein (PTHrP) hat Aufmerksamkeit auf sich gezogen als physiologischer Regulator, welcher Chondrozytendifferenzierung verringert und apoptotischen Zelltod verhindert. PTHrP wurde ursprünglich als Tumor-abgeleitetes, sekretorisches Protein mit strukturellen Ähnlichkeiten zum Nebenschilddrüsenhormon (PTH) identifiziert, dem Hauptregulator der Calciumhomöostase. PTH und PTHrP binden an einen gemeinsamen G-Protein-gekoppelten Zelloberflächenrezeptor (PTH/PTHrP- oder PTH-1-Rezeptor), welcher den N-terminalen (1–34)-Bereich dieser Peptide erkennt. Dadurch aktiviert aus dem Tumor stammendes PTHrP, wenn es in den Kreislauf eintritt, Rezeptoren in klassischen PTH-Zielorganen, wie dem Knochen oder der Niere und ruft PTH-ähnliche Bioaktivität hervor. Durch Fördern der Knochenresorption und Hemmen der Calciumexkretion verursacht zirkulierendes PTHrP das weitverbreitete paraneoplastische Syndrom der Bösartigkeit-assoziierten humoralen Hypercalcämie.

[0062] Obwohl es ursprünglich in Tumoren entdeckt wurde, wurde anschließend gezeigt daß PTHrP in einer erstaunlichen Vielzahl normaler Gewebe, umfassend das fötale und erwachsene Skelett, exprimiert wird, wo es im Zusammenspiel mit seinem aminoterminalen PTH-1-Rezeptor dazu dient, Zellwachstum und -differenzierung zu regulieren. Die anabolischen Effekte von unterbrochener PTH-Verabreichung auf Knochen und sein therapeutisches Potential in Osteoporose wurden intensiv untersucht. Mit der Erkenntnis daß PTHrP der endogene Ligand für PTH/PTHrP-Rezeptor in Osteoblasten ist, wurde seine Verwendung als anabolisches Mittel auch untersucht. Modifiziertes PTHrP-Peptide könnten verwendet werden für ähnliche Indikationen wie PTH.

E. Bauchspeicheldrüsenhormone –

[0063] Die primäre Rolle der Bauchspeicheldrüsenhormone ist die Regulierung des Gesamtkörper-Energie-metabolismus, primär durch Regulierung der Konzentration und Aktivität verschiedener Enzym, die im Katabolismus und Anabolismus der Hauptenergiequellen der Zellen involviert sind.

[0064] Amylin (SEQ ID NOS: 310–335) – Das Bauchspeicheldrüsen-beta-Zellhormon Amylin ist ein 37-Aminosäurepeptid, das mit CGRP und Calcitonin verwandt ist. Es wird mit Insulin von Bauchspeicheldrüsen beta-Zellen co-sekretiert. Amylin fehlt im Typ 1-Diabetes mellitus. Amylin scheint zusammen mit Insulin zu wirken, um Plasmaglukose-Konzentrationen im Blut zu regulieren, die posttherapeutische peptiderandiale Sekretion von Glucagon zu supprimieren und die Rate der Magenentleerung zu verringern. Menschen mit Diabetes haben einen Mangel an Amylin-Sekretion, der einhergeht mit dem Mangel an Insulin-Sekretion, der zu einem exzessiven Einfluß von Glucose in das Blut während der posttherapeutischen peptiderandialen Periode führt.

[0065] Während Insulin-Ersatztherapie ein Eckpunkt der Diabetesbehandlung ist, könnte das Ersetzen der Funktion von sowohl Amylin als auch Insulin eine komplettere Wiederherstellung der normalen Physiologie der Glucosekontrolle ermöglichen. Typ 2-Diabetes wird gekennzeichnet durch Inselamyloid-Ablagerungen, welche primär aus der amyloidogenen humanen Form des Inselamyloidpolypeptids zusammengesetzt sind. Ein konjugiertes Amylin könnte in der Behandlung von Diabetes verwendet werden um die Hyperglykämie nach der Nahrungsaufnahme zu limitieren.

[0066] Glucagon (SEQ ID NOS: 336–376) – Glucagon ist ein 29-Aminosäurehormon, das von den Zellen der Langerhans-Inseln synthetisiert wird als ein viel längeres Proglucagon-Molekül. Wie Insulin fehlt Glucagon ein Plasmaträgerprotein, und wie bei Insulin beträgt seine Halbwertszeit im Blutkreislauf etwa 5 Minuten. Als Konsequenz der letzteren Eigenschaft wirkt Glucagon primär auf die Leber, welche das erste Gewebe ist, das von Blut perfundiert wird, welches Bauchspeicheldrüsensekretion enthält. Glucagon bindet an Plasmamembranrezeptoren und wird durch G-Proteine an Adenylatcyclase gekoppelt. Die resultierende Zunahme in cAMP und PKA kehrt alle oben beschriebenen Effekte, die Insulin auf die Leber hat, um. Die Zunahmen führen auch zu einer deutlichen Erhöhung der zirkulierenden Glucose, wobei die Glucose aus Lebergluconeogenese und Leberglycogenolyse stammt. Ein konjugiertes Glucagonkonstrukt könnte verwendet werden um spröde Diabetes mit wiederkehrender Hyperglykämie zu behandeln oder um iatrogene Hyperglykämie zu behandeln oder zu verhindern.

[0067] Insulin und Insulin-ähnliche Peptide (SEQ ID NOS: 377–382) – Unter diesen Hormonen ist Insulin das am frühesten entdeckte, ein Disulfid-gebundenes Dipeptid von 21 und 30 Aminosäuren, hergestellt von der Bauchspeicheldrüse, dessen Hauptfunktion es ist, dem Zusammenspiel einer Anzahl von Hyperglykämie-heraufführenden Hormonen entgegenzuwirken und niedrige Blutglukosewerte beizubehalten. Insulin ist ein Mitglied der Familie der strukturell und funktionell ähnlichen Moleküle, die IGF-1, IGF-2 und Relaxin umfassen. Die tertiäre Struktur aller 4 Moleküle ist ähnlich und alle haben wachstumsfördernde Eigenschaften, aber die dominante Rolle von Insulin ist metabolisch, während die dominanten Rollen der IGFs und Relaxin die Regulation von Zellwachstum und Differenzierung sind.

[0068] Insulin wird als Preprohormon in den beta-Zellen der Langerhansschen Inseln synthetisiert. Sein Signalpeptid wird in den Zisternen des endoplasmatischen Retikulums entfernt und es wird in sekretorische Vesikel im Golgi-Apparat verpackt, in seine natürliche Struktur gefaltet und in dieser Konformation festgelegt durch die Bildung von zwei Disulfidbrücken. Spezifische Proteaseaktivität spaltet das zentrale Drittel des Moleküls, welches als C-Peptid dissoziiert, wodurch das aminoterminal B-Peptid, durch Disulfidbrücken gebunden an das Carboxy-terminale A-Peptid, zurückbleibt.

[0069] Insulin generiert seine intrazellulären Effekte durch Bindung an einen Plasmamembranrezeptor, welcher in allen Zellen der gleiche ist. Der Rezeptor ist ein Disulfid-gebundenes Glycoprotein. Eine Funktion von Insulin (neben seiner Rolle in der Signaltransduktion) ist es den Glucosetransport im Gewebe außer der Leber zu erhöhen durch Erhöhung der Anzahl von Glucose-Transportmolekülen in der Plasmamembran. Glucose-transporter befinden sich in einem kontinuierlichen Zustand der Umsetzung. Erhöhungen im Plasmamembrangehalt der Transporter stammen aus einer Erhöhung der Rate des Eintretens neuer Transporter in die Plasmamembran, welche aus einem speziellen Pool von vorgeformten Transportern der in Cytoplasma lokalisiert ist, abstammen.

[0070] Zusätzlich zu seiner Rolle in der Regulation des Glucosemetabolismus (und seiner therapeutischen Verwendung in der Behandlung von Diabetes), stimuliert Insulin die Lipogenese, reduziert Lypolyse, und erhöht den Transport von Aminosäuren in Zellen. Insulin moduliert auch die Transkription, wodurch der Zellgehalt von zahlreichen mRNAs verändert wird. Es stimuliert Wachstum, DNA-Synthese und Zellreplikation, Effekte die es mit den IGFs und Relaxin gemeinsam hat. Ein konjugiertes Insulin könnte so verwendet werden, um Diabetes zu behandeln.

[0071] Neuropeptid Y (SEQ ID NOS: 383–389) – Neuropeptid Y (NPY), ein Peptid mit 36 Aminosäure-Resten, ist eines der am weitesten verbreiteten Neuropeptide in sowohl dem peripheren als auch zentralen Nervensystem. Es gehört zur Bauchspeicheldrüsen-Polypeptidfamilie von Peptiden. Wie seine Verwandten Peptid YY (PYY) und Bauchspeicheldrüsenpolypeptid (PP), ist NPY in eine Haarnadelkonfiguration gebogen, welche wichtig ist um die freien Enden des Moleküls für die Rezeptorbindung zusammenzubringen.

[0072] NPY übt ein weites Spektrum an Effekten auf das zentrale Nervensystem (ZNS) und die Peripherie aus. Seine ZNS-Effekte umfassen wesentliche Effekte auf Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch, und Veränderungen der Herzrate, des Blutdrucks, des Wachheitszustands und der Stimmung. In der Peripherie verursacht NPY Vasokonstriktion und Hypertension, es wird auch in dem gastrointestinalen und urogenitalen Trakt gefunden, was seine Funktionen durch Wirkung auf gastrointestinale und Nierenziele nahelegt. In rezenten Studien wurde gefunden, daß Hypothalamus-NPY eine grundlegende Rolle in der Entwicklung der Merkmale von Fettleibigkeit spielt, es ist ein Hauptübermittler in den Wegen die Körperfett an den Hypothalamus melden, und in der Regulation des Körperfettgehalts. Es wurde gefunden, daß Leptin, ein Produkt des Fettgens, die NPY-Genexpression im fetten (ob/ob)-Mäusen unterdrückt. Insulin und Corticosteroide sind auch in der Regulation der Hypothalamus-NPY-Synthese involviert, wobei Insulin die NPY-Expression verringert und Corticosteroide dieselbe erhöht. Ein konjugiertes NPY könnte verwendet werden um Fettleibigkeit und MODM (Typ II DM) in fettleibigen Patienten zu behandeln.

[0073] Bauchspeicheldrüsen-Polypeptide (PP) (SEQ ID NOS: 390–396) – Bauchspeicheldrüsen-Polypeptid (PP) ist ein 36 Aminosäure-Hormon, hergestellt von F-Zellen in den Bauchspeicheldrüseninseln und der exokrinen Bauchspeicheldrüse. Es ist ein Mitglied der PP-Faltungsfamilie regulatorischer Peptide und erhöht die Glykogenolyse und reguliert gastrointestinale Aktivität. Ein konjugiertes Bauchspeicheldrüsen-Polypeptid könnte somit verwendet werden um die Absorption um den Metabolismus von Nahrungsmitteln zu verändern.

[0074] Peptid YY (SEQ ID NOS: 397–400) – PYY ist ein 36 Aminosäure langes Peptid, das als erstes aus Eingeweidegewebe von Schweinen isoliert wurde und hauptsächlich in Eingeweide-endokrinen Zellen lokalisiert ist. Es hat viele biologische Aktivitäten, umfassend eine Reihe von Aktivitäten innerhalb des Verdauungstrakts und die wirkungsvolle Hemmung der intestinalen Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion.

[0075] Somatostatin (SEQ ID NOS: 171–201) – Das Somatostatin, das von d-Zellen der Bauchspeicheldrüse sekretiert wird, ist ein 14 Aminosäurepeptid, welches identisch ist mit Somatostatin, das vom Hypothalamus sekretiert wird. Im neuralen Gewebe inhibiert Somatostatin GH-Sekretion und hat somit systemische Effekte. In der Bauchspeicheldrüse wirkt Somatostatin als parakriner Inhibitor anderer Bauchspeicheldrüsenhormone und hat somit ebenfalls systemische Effekte. Es ist spekuliert worden, daß Somatostatin-Sekretion primär auf Blutglucosespiegel antwortet, und ansteigt sowie die Blutglucosespiegel steigen, und somit zur Herunterregulation der Glucagon-Sekretion führt. Ein konjugiertes Somatostatin könnte dann verwendet werden um zur Be-

handlung von Diabetes beizutragen.

F. Verdauungshormone

[0076] Cholecystokin (CCK) & verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 401–416) – CCK ist ein Polypeptid von 33 Aminosäuren das ursprünglich aus dem Dünndarm von Schweinen isoliert wurde, welches die Gallenblasenkontraktion und den Gallenfluß stimuliert und die Sekretion von Verdauungsenzymen aus der Bauchspeicheldrüse erfüllt. Es existiert in vielerlei Formen, umfassend CCK-4 und CCK-8, wobei das Octapeptid die dominante molekulare Spezies darstellt, welche die höchste Aktivität zeigt. Es gehört zu der CCK/Gastrin-Peptidfamilie und ist zentral im Nervensystem und peripher im gastrointestinalen System verteilt. Es hat viele biologische Funktionen, umfassend die Stimulation der Bauchspeicheldrüsensekretion, Kontraktion der Gallenblase und Darmmobilität im Gastrointestinaltrakt sowie möglicherweise die Vermittlung von Sättigungs- und Schmerz Reizen. Ein konjugiertes CCK könnte verwendet werden in diagnostischen Studien der Gallenblase oder in chronischer Cholecystitis.

[0077] Gastrin-Releasing-Peptid (GRP) (SEQ ID NOS: 417–429) – GRP ist ein 27-Aminosäurepeptid das ursprünglich aus nicht-antralem Magengewebe des Schweins isoliert wurde und ist das Homolog des Froschhautpeptids mit dem Namen Bombesin-growth. Es ist sowohl zentral als auch peripher weitverbreitet in Geweben umfassend Hirn, Lunge und dem Gastrointestinaltrakt. Es reguliert eine Vielzahl von physiologischen Zellprozessen umfassend Sekretion, Kontraktion glatter Muskulatur, Neurotransmission und Zellwachstum. Ein konjugiertes GRP könnte verwendet werden in der Behandlung von adynamischem Ileus oder Verstopfung bei älteren Leuten.

[0078] Gastrin & verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 417–429) – Gastrin ist ein Polypeptid von 17 Aminosäuren, hergestellt durch das Antrum des Magens, welches Säure und Pepsinsekretion stimuliert. Gastrin stimuliert auch die Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Multiple aktive Produkte werden aus Gastrin-Vorläufern hergestellt und es existieren vielzählige Kontrollpunkte in der Gastrinbiosynthese. Biosynthetische Vorläufer und Zwischenprodukte (Progastrin und Gly-Gastrine) sind möglicherweise Wachstumsfaktoren, ihre Produkte, die amidierten Gastrine, regulieren Epithelialzellwachstum, die Differenzierung von säureproduzierenden Parietalzellen und Histamin-sekretierenden Enterochromaffin-ähnlichen Zellen (ECL) und die Expression von Genen, die mit Histaminsynthese und Speicherung in ECL-Zellen assoziiert sind, sowie die unmittelbare Stimulation der Säuresekretion. Gastrin stimuliert auch die Produktion von Mitgliedern der Familie von epidermalem Wachstumsfaktor (EGF), welche wiederum die Funktion der Parietalzellen hemmen, jedoch das Wachstum von Oberflächenepithelialzellen stimulieren. Plasmagastrin-Konzentrationen sind in Individuen mit *Helicobacter pylori* erhöht, welche dafür bekannt sind, ein erhöhtes Risiko für Zwölffingerdarmgeschwüre und Magenkrebs aufzuweisen. Die Verwendung von Gastrin oder Gastrin-Antagonisten als therapeutische Wirkstoffe kann daher dazu beitragen die wesentlichen oberen Gastrointestinaltrakterkrankungen zu behandeln.

[0079] Gastrin-inhibitorische Peptide (SEQ ID NOS: 417–429) – Gastrin-inhibitorisches Gastrin ist ein Polypeptid mit 43 Aminosäuren, das die Sekretion von Gastrin inhibiert. Ein konjugiertes GIP könnte zur Behandlung von schweren peptidischen Geschwückerkrankungen verwendet werden.

[0080] Motilin (SEQ ID NOS: 430–433) – Motilin ist ein Polypeptid von 22 Aminosäuren welches gastrointestinale Muskeln kontrolliert. Motilinproduzierende Zellen sind im Zwölffingerdarm, dem oberen Jejunum und kolorektalen Adenokarzinomen sowie Mitteldarmkarzinoiden verteilt. Motilin stimuliert Darmmotilität.

[0081] Secretin (SEQ ID NOS: 434–441) – Secretin ist ein Polypeptid von 27 Aminosäuren, das vom Zwölffingerdarm bei pH-Werten unter 4,5 freigesetzt wird, das Bauchspeicheldrüsen-acinare Zellen stimuliert um Bicarbonat und Wasser freizusetzen. Secretin ist ein Neurotransmitter (ein chemischer Botenstoff) in der Neuropeptidgruppe. Es ist eines der Hormone, das Verdauung kontrolliert (Gastrin und Cholecystokin sind die anderen). Es ist ein Polypeptid das aus 27 Aminosäuren zusammengesetzt ist und durch Zellen des Verdauungssystems sekretiert wird wenn der Magen sich entleert. Secretin stimuliert die Bauchspeicheldrüse, um Verdauungsflüssigkeiten auszustoßen, die reich an Bicarbonat sind, welches den sauren pH der Eingeweide neutralisiert, den Magen dazu anregt Pepsin herzustellen (ein Enzym das die Verdauung von Protein unterstützt) und die Leber anregt, Galle zu produzieren.

[0082] Secretin könnte nützlich sein in der Behandlung von Autismus. In einer Studie wurden Kinder mit Erkrankungen des autistischen Spektrums einer oberen gastrointestinalen Endoskopie und intravenöser Verabreichung von Secretin unterworfen, um Bauchspeicheldrüsen/Gallensekretion zu stimulieren. Alle drei hatten eine erhöhte Sekretionsantwort der Bauchspeicheldrüse/Galle im Vergleich zu nicht-autistischen Patienten

(7,5 bis 10 ml/min versus 1 bis 2 ml/min). Innerhalb von 5 Wochen der Secretin-Infusion wurde eine signifikante Verbesserung der gastrointestinalen Symptome der Kinder beobachtet, sowie eine dramatische Verbesserung ihres Verhaltens, ausgedrückt durch verbesserten Augenkontakt, Wachsamkeit und Ausweitung von expressiver Sprache. Diese klinischen Beobachtungen legen eine Assoziation zwischen gastrointestinaler und Hirnfunktion in Patienten mit autistischem Verhalten nahe.

[0083] Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 442–464) – VIP ist ein Polypeptid mit 28 Resten, hergestellt vom Hypothalamus und dem Gastrointestinaltrakt. Es entspannt den Gastrointestinaltrakt, inhibiert Säure und Pepsin-Sekretion, wirkt als Neurotransmitter im peripheren autonomen Nervensystem und erhöht die Sekretion von Wasser und Elektrolyten aus der Bauchspeicheldrüse und dem Darm. Es wurde ursprünglich in der Lunge und Eingeweiden entdeckt und kann auch in Geweben gefunden werden, umfassend Hirn, Leber, Bauchspeicheldrüse, glatte Muskulatur und Lymphozyten. Es ist strukturell verwandt mit einer Familie von Peptiden, welche PACAP, PHI, Secretin und Glucagon enthalten. Es hat ein breites Spektrum von biologischen Funktionen, umfassend Vasodilatation, Elektrolytensekretion, Modulation von Immunfunktion und Neurotransmission. Ein konjugiertes VIP kann nützlich sein in der Behandlung von Achlorhydria, ischämischer Kolitis und Reizdarmsyndrom (IBS).

G. Natriuretische Peptide –

[0084] Es gibt drei Mitglieder in der Familie der natriuretischen Peptidhormone, atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP, Hirn-natriuretisches Peptid), und C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), welche in der Regulation von Blut- und Flüssigkeitshomöostase involviert sind.

[0085] Atriale natriuretische Peptide (ANP) (SEQ ID NOS: 465–507) – ANP ist ein 28 Aminosäure-Peptidhormon, das eine Disulfidbrücke enthält. Es übt natriuretische, diuretrische und vasorelaxierende Effekte aus und spielt eine wichtige Rolle in der Homöostase des Blutvolumens und Blutdrucks des Körpers. Siehe Smith, F. G. et al., J. Dev. Physiol. 12, 55 (1989). Die Mechanismen, die ANP-Freisetzung kontrollieren, sind intensiv studiert worden und werden nun einigermaßen gut verstanden. Die Hauptdeterminante der ANP-Sekretion ist die Dehnung von Myozyten. Obwohl viel weniger bekannt ist über die Faktoren, die BNP-Freisetzung aus dem Herz regulieren, ist berichtet worden, daß Myozytendehnung auch die BNP-Freisetzung von sowohl dem Atrium als auch den Ventrikeln stimuliert. Es ist jedoch nicht etabliert worden ob die Wanddehnung direkt wirkt oder über Faktoren wie Endothelin-1, NO oder Angiotensin II, welche in Antwort auf die Dehnung freigesetzt werden. Rezente Studien zeigen, daß Endothelin durch die Stimulierung von Endothelin Typ A-Rezeptoren eine wichtige physiologische Rolle als ein Mediator der akuten Volumen-Last-induzierten ANP-Sekretion aus atrialen Myozyten in wachen Tieren spielt. Tatsächlich scheinen endogene parakrine/autokrine Faktoren, die in Antwort auf atriale Wanddehnung freigesetzt werden, eher als die direkte Dehnung verantwortlich zu sein für die Aktivierung von ANP-Sekretion in Antwort auf Volumenlast, wie belegt wird durch die beinahe vollständige Blockierung von ANP-Sekretion während der kombinierten Inhibition von Endothelin Typ A/B und Angiotensin II-Rezeptoren. Des weiteren können unter bestimmten experimentellen Bedingungen Angiotensin II und NO auch einen signifikanten modulatorischen Effekt auf dehnungsaktivierte ANP-Sekretion ausüben. Die molekularen Mechanismen, durch welche Endothelin-1, Angiotensin II und NO die dehnungsaktivierte ANP-Freisetzung synergistisch regulieren, sind bis jetzt unklar. Abstract Volume 75 Issue 11/12 (1997), S. 876–885, Journal of Molecular Medicine. Ein konjugiertes wäre nützlich in der Behandlung von maligner Hypertension oder schwerer Hypertension und Nierenversagen.

[0086] Hirn-natriuretische Peptide (BNP) (SEQ ID NOS: 507–516) – Hirnnatriuretisches Peptid (BNP), ein Mitglied der Familie der natriuretischen Peptide, wird hergestellt und freigesetzt aus Herzventrikeln. BNP reguliert das Körperflüssigkeitsvolumen, den Blutdruck und die Gefäßspannung durch den A-Typus Guanylat-Cyclase-gekoppelten Rezeptor. BNP spielt eine Rolle in der Elektrolyt-Flüssigkeitshomöostase, wie das atriale natriuretische Peptid (ANP). Ein konjugiertes BNP könnte nützlich sein in der Behandlung von Herzversagen.

[0087] C-Typ-natriuretische Peptide (CNP) (SEQ ID NOS: 517–524) – C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), das dritte Mitglied der Familie der natriuretischen Peptide, wird hergestellt in vaskulären endothelialen Zellen (ECs) und wirkt als ein Endothel-abgeleitetes relaxierendes Peptid. Obwohl atriale und Hirn-natriuretische Peptide bekannterweise in der Regulation von kardiovaskulären und endokrinen Funktionen als zirkulierende Hormone involviert sind, bleibt die Rolle des C-Typ-natriuretischen Peptids (CNP) unbekannt.

[0088] CNP wird primär im zentralen Nervensystem und in vaskulären Endothelialzellen gefunden, während ANP und BNP Herz hormone sind. ANP wird hauptsächlich in Atrien des normalen erwachsenen Herzens synthetisiert, während BNP sowohl von Atrien als auch Ventrikeln produziert wird.

H. Tachykinine (SEQ ID NOS: 525–627) –

[0089] Eine Familie von Peptiden, umfassend Neurokinin A und Substanz P, welche eine gemeinsame C-terminale Sequenz, (F-X-GLM-NH₂), welche für die vollständige biologische Aktivität benötigt wird, umfassen Neurokinin A, B und Substanz P.

[0090] Neurokinin A – Neurokinin A ist ein Decapeptid, das früher als Substanz K bekannt war. Es ist ein Mitglied der Tachykinin-Familie von Neuropeptiden, welche Substanz P und Neurokinin B umfaßt. Es weist eine Vielzahl von Aktivitäten, bezogen auf Kontraktion der glatten Muskulatur, Schmerzleitung, Verengung der Bronchien, Vasodilatation und Modulation des Immunsystems auf.

[0091] Neuromedin – Neuromedine, glatte Muskulatur stimulierende Peptide, werden im allgemeinen in vier Gruppen eingeteilt: Bombesin-ähnliche, Kassinin-ähnliche, Neurotensin-ähnliche und Neuromedine U. Diese Neuropeptide und ihre Rezeptoren sind auf allen Elementen der HPA-Hypothalamus-Hypophysen-Achse lokalisiert, die einzige Ausnahme scheint Neurokinin B zu sein, welches nicht in der Adenohypophyse detektiert wird. Neuromedine entfalten eine Vielzahl von Effekten auf die HPA-Achse, und ihre Wirkung auf die Nebenniere legen ihre Beteiligung an der Regulation von Wachstum, Struktur und Funktion der Nebennierenrinde nahe. Neuromedine üben sowohl direkte als auch indirekte Effekte auf die Nebennierenrinde aus. Direkte Effekte sind nachgewiesen durch die Stimulation von Mineralo- und Glucocorticoid-therapeutischen Peptiden durch isolierte oder kultivierte Nebennierenrindenzellen und durch Mobilisierung von intrazellulärem [Ca²⁺]. Indirekte Effekte können auf der anderen Seite vermittelt werden durch ACTH, Arginin-Vasopressin, Angiotensin II, Catecholaminen oder durch andere regulatorische Substanzen medullären Ursprungs.

[0092] Substanz P und verwandte Peptide – Substanz P ist ein 11-Aminosäurepeptid, das ursprünglich aus Hirn und Eingeweide isoliert wurde. Es ist als Neuromodulator der in der Schmerzleitung im Rückenmark involviert ist, vorgeschlagen worden. Es beeinflusst auch die Kontraktion glatter Muskulatur, die Reduktion des Blutdrucks, Stimulation von sekretorischem Gewebe, und die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen.

I. Renin-verwandte Peptide

[0093] Angiotensine (SEQ ID NOS: 628–677) – Angiotensin ist ein 10-Aminosäure-Peptid, abgeleitet durch enzymatische Spaltung von einem α 2-Globin durch das Nierenenzym Renin. Die C-terminalen 2 Aminosäuren werden dann freigesetzt um Angiotensin I zu ergeben, welches verantwortlich ist für essentielle Hypertension durch stimulierte Synthese und Freisetzung von Aldosteron aus Nebennierenzellen. Es ist ein multifunktionales Hormon, das Blutdruck, Plasmavolumen, die neuronale Funktion Durst und Wasseraufnahme reguliert.

[0094] Angiotensin II ist ein Oktapeptid, welches abgeleitet ist aus Angiotensin I durch das Angiotensin-konvertierende Enzym, und ist weitverbreitet sowohl zentral als auch peripher in Organen wie dem Herz, den Nieren und der Leber. Angiotensin IV ist das terminale Hexapeptid-Fragment von Angiotensin II, metabolisch gebildet durch proteolytische Spaltung von entweder Angiotensin I oder Angiotensin II. Es spielt eine Rolle in der vaskulären Kontrolle, Herzwachstum, Nierenblutfluß und Gedächtnisfunktion.

[0095] Angiotensin II ist ein wesentliches Peptidhormon, das die Spannung der vaskulären glatten Muskulatur, den Blutdruck, die Aufnahme von freiem Wasser und die Natriumretention reguliert. Es kontrolliert die vaskuläre Homöostase, die für den Verlust von intravaskulärem Volumen kompensiert durch Stimulieren eines erhöhten vasospastischen Tonus, Erhöhung der Natriumretention und Erhöhung der Aufnahme freien Wassers.

[0096] Renin-Substrate und Inhibitoren (SEQ ID NOS: 678–684) – Renin ist eine sehr spezifische aspartische Protease, welche synthetisiert und freigesetzt wird durch differenzierte glatte Muskelzellen in Blutgefäßen der Niere, die granuläre Epithelzellen genannt werden. Renin ist für sein Substrat, Angiotensinogen, spezifisch, welches es spezifisch an der Leu¹⁰-Val¹¹-Bindung spaltet, um das Decapeptid Angiotensin I (AI) zu bilden. Das Renin-Angiotensin-System ist involviert in der Kontrolle von Flüssigkeit und Mineralstoffbalance in allen Vertebraten. Renin kann in Säugern, Vögeln, Reptilien, Amphibien, Knochenfischen, Knorpelfischen und Agnathan gefunden werden. Spezifische Renin-Inhibitoren können auch entworfen werden, mit therapeutischen Anwendungen zur Behandlung von zum Beispiel Hypertension und kongestives Herzversagen (Blundell et al., 1987).

J. Endotheline und verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 685–744) –

[0097] Die Endothelin-Peptidfamilie besteht aus den 21 Aminosäure-Isoformen Endothelin-1, Endothelin-2, Endothelin-3, Sarafotoxin (ein Schlangengift) und Skorpiongift.

[0098] Endotheline (ET) und große Endotheline – Endotheline werden in einer großen Vielzahl von Organsystemen auf Endothelialzellen gefunden. Beispiele von Pathologien und physiologischen Prozessen, die mit Veränderungen in Endothelinspiegeln und -synthesen assoziiert sind umfassen: Atherosklerose und Hypertension, koronaren Vasospasmus, akutes Nierenversagen, Veränderungen in intrazellulären Ca^{2+} -Spiegeln, und Effekte auf das Renin-Angiotensin-System. Endotheline werden in Antwort auf Veränderungen von Angiotensin II, Vasopressin und Cytokinen (z.B. TGF- β m, TNF- α , IL- β), Spiegel sowie anderen physiologischen Ereignissen, umfassend erhöhten Blutfluß, freigesetzt.

[0099] Die Endothelin-Peptidfamilie besteht aus hochwirksamen endogenen Vasokonstriktoren, welche ursprünglich aus Endothelialzellüberstand isoliert worden waren. Sie regulieren den Blutfluß zu Organen durch das Ausüben eines vasokonstriktiven Effekts auf Arterien. Endotheline sind abgeleitet von big-Endothelin, welches durch eine einzigartige Membrangebundene Metalloprotease, Endothelin-converting enzyme, in die 21-Aminosäure-bioaktiven Formen (ET-1, ET-2 und ET-3) gespalten wird.

[0100] Von den drei Isoformen (ET-1, ET-2, ET-3) ist Endothelin-1 die Hauptisoform und spielt eine wichtige Rolle für die Regulation der vaskulären Funktion. Endogene Endothelin-Peptide und ihre Rezeptoren sind unterschiedlich verteilt durch viele Gewebe aus glatter Muskulatur, umfassend Blutgefäße, Uterus, Blase und Eingeweide. Durch diese weite Verbreitung und Lokalisation üben sie biologische Funktionen in der Regulation des Gefäßtonus aus und verursachen Mitogenese. ETs und ihre Rezeptorsubtypen sind auch in verschiedenen endokrinen Organen vorhanden. Es scheint als Modulator der Sekretion von Prolactin, Gonadotropine GH und TSH, zu wirken. Endothelin könnte auch ein Krankheitsmarker oder ein etiologischer Faktor in ischämischer Herzerkrankung, Atherosklerose, kongestiven Herzversagen, Nierenversagen, systemischen Bluthochdruck, pulmonärem Bluthochdruck, und zerebralem Vasospasmus sein.

[0101] Es ist gezeigt worden, daß exogen verabreichtes Endothelin-1 den peripheren Widerstand und Blutdruck in einer dosisabhängigen Weise erhöht. Während der ersten Minuten der intravenösen Verabreichung verringern Endotheline jedoch auch den peripheren Widerstand und Blutdruck, möglicherweise infolge der Freisetzung von vasodilatorischen Substanzen, wie NO, Prostacyclin und atriales natriuretisches Peptid.

[0102] ET(A) Rezeptorantagonisten – Endothelin-Rezeptoren existieren als zwei Arten: A (ET-A) und B (ET-B1 und ET-B2). ET-A-Rezeptoren sind verantwortlich für, während ET-B1 bzw. ET-B2 Vasorelaxation bzw. Vasokonstriktion vermitteln.

[0103] Sarafotoxin-Peptide – Wie bereits beschrieben, sind Endothelin (ET)-Peptide wirkungsvolle Wachstumsfaktoren, die an G-Protein gekoppelte Rezeptoren binden. Sarafotoxine (S6), isoliert aus *Atractaspis engaddensis* sind hochgradig homolog zu Endothelinen. Sarafotoxin-Peptide haben eine ausgeprägte vasokonstriktive Aktivität und sind verantwortlich für den Verlust von Gliedmaßen infolge von Ischämie nach Schlangen- oder Skorpionbissen. Sie könnten therapeutisch verwendet werden als Peptidase-stabilisiertes Peptid als eine vasopressive Wirksubstanz in Schock und Sepsis.

K. Opioid-Peptide (SEQ ID NOS: 745–927) –

[0104] Opioide sind eine große Klasse von Wirksubstanzen, die klinisch als Schmerzmittel eingesetzt werden, welche sowohl von Pflanzen abstammende und synthetische Alkaloide und endogen vorkommende Peptide des Säugetierhirns umfassen. während die von Pflanzen abstammenden Alkaloide seit Tausenden von Jahren bekannt waren und verwendet wurden, wurden die endogenen Opioid-Peptide erst Mitte der 70iger Jahre entdeckt.

[0105] Opioide umfassen Casomorphin-Peptide, Demorphine, Endorphine, Enkephaline, Deltorphine, Dynorphine und Analoge und Derivate davon.

[0106] Casomorphin-Peptide – Casomorphin-Peptide sind neue Opioid-Peptide, abgeleitet von Casein (β -Casomorphine). β -Casomorphine sind die am intensivsten studierten Opioid-Peptide, die von Nahrungsmittelproteinen (β -Caseinen) herkommen. Sie wurden ursprünglich aus Rinder- β -Casein isoliert, dieselben Sequenzen treten in Ovinen und Büffel- β -Caseinen auf.

[0107] Dermorphine – Dermorphin ist ein 7-Aminosäure-Peptid, ursprünglich isoliert aus *Phyllomedusa sauvagei*-Froschhaut. Es ist ein Ligand, welcher mit hoher Affinität an den μ -Opioid-Rezeptor bindet, und viele biologische Funktionen hat, umfassend Analgesie, endokrine Modulation, Immunmodulation, erhöhte K^+ -Leitfähigkeit und Inhibition von Aktionspotentialen.

[0108] Dynorphin/neue Endorphin-Vorläufer-verwandte Peptide – Dynorphine sind eine Klasse von endogenen Opioiden, welche in vielerlei Formen im zentralen Nervensystem existieren. Dynorphine sind abgeleitet aus dem Vorläufer Prodynorphin (Proenkephalin B). Dynorphin, auch bekannt als Dynorphin A1-17, ist ein wohlbekanntes Opioid, welches die Sequenz Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu²-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro¹⁰-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp¹⁵-Asn-Gln SEQ ID NO: 1 hat. Eine Anzahl von Derivaten und Analogen von Dynorphin sind bekannt, umfassend Dyn A1-13, SEQ ID NO: 2, Dyn A2-13, SEQ ID NO: 3, Dyn A1-12, Dyn A2-12 und Dyn A2-17, sowie Amid-Analoga, wie jene die im US-Patent 4,462,941 von Lee et al. erwähnt werden, N-Terminus verkürzte Dynorphin-Analoga wie jene die in der internationalen Patentanmeldung WO 96/06626 von Lee et al. beschrieben werden und des-Tyr oder des-Tyr-Gyl-Analoga wie jene die in der internationalen Patentanmeldung WO 93/25217, ebenfalls von Lee et al., offenbart werden. Die Dynorphine sind hochwirksame Opiode und zeigen eine selektive Affinität für den kappa-Rezeptor. Siehe Goldstein, A., Peptides, Structure and Function, Proceedings of the 8th Amercian Peptides Symposium, Hruby, V. J. und Rich, D. H., Hrsg., 409 (1983).

[0109] Endorphine – Die Endorphine sind abgeleitet von dem Vorläuferprotein Lipotropin. Es ist gefunden worden, daß sie verschiedene biologische Reaktionen wie Analgesie, Verhaltensveränderungen und Wachstumshormon-Freisetzung hervorrufen. Siehe Akil, H. et al., Ann. Rev. Neurosci. 7, 223 (1984).

[0110] Enkephaline und verwandte Peptide – Enkephaline und Endorphine sind Neurohormone, die die Transmission von Schmerzimpulsen blockieren. Die Aktivität von Neuronen in sowohl dem zentralen als auch peripheren Nervensystem wird beeinflusst von einer großen Anzahl von Neurohormonen, welche in einer erheblichen Entfernung von der Stelle ihrer Freisetzung auf Zellen wirken. Neurohormone können die Fähigkeit von Nervenzellen auf synaptische Neurotransmitter zu Antworten modifizieren. Verschiedene kleine Peptide mit ausgeprägten Effekten auf das Nervensystem sind vor kurzem entdeckt worden, zum Beispiel die Enkephaline (z.B. Met-Enkephalin und Leu-Enkephalin) und Endorphine (z.B. β -Endorphin). Diese drei enthalten eine gemeinsame Tetrapeptidsequenz (Tyr-Gly-Gly-Phe), welche für ihre Funktionen wesentlich ist. Enkephaline und Endorphine funktionieren als natürliche Schmerzmittel oder Opiate und verringern die Schmerzantwort im zentralen Nervensystem. Siehe auch Akil H, et al., Ann. Rev. Neurosci., 7, 223 (1984).

L. Thymuspeptide (SEQ ID NOS: 928–934) –

[0111] Es wird angenommen, daß der Thymus verantwortlich ist für Entwicklung und Regulation von T-Zellimmunität in sowohl Neugeborenen als auch Erwachsenen. Der Thymus scheint seine regulatorische Funktion durch die Sekretion verschiedener nicht-zellulärer, hormonähnlicher Produkte durch seine Epithelialzellen, die Thymuspeptide genannt werden, auszuüben.

[0112] Es ist berichtet worden, daß Thymuspeptide viele Effekte auf T-Zellen haben. Verschiedene Studien zeigten, daß Thymuspeptide die Entwicklung von unreifen Vorläuferzellen in vollständig kompetente T-Zellen unterstützen können. Thymuspeptide scheinen die Expression von verschiedenen Cytokin- und Monokin-Rezeptoren auf T-Zellen zu regulieren und induzieren die Sekretion von IL-1, Interferon-alpha und Interferon-gamma (krankheitsbekämpfende Substanzen) wenn das Immunsystem herausgefordert wird. Es gibt Berichte, daß die Verwendung von Thymushormonen in Kindern mit Immundefizienzen, verursacht durch Chemotherapie, zu einem Anstieg an zirkulierenden T-Zellen, Normalisierung der T-Zellsubsets, und Wiederherstellung von verzögerter Hypersensitivitätsreaktionen führte.

[0113] Thymopoietin – Thymopoietin ist das größte der bekannten Thymushormone und besteht aus 49 Aminosäuren.

[0114] Thymulin – Früher bekannt als Thymusserumfaktor, ist Thymulin das kleinste der chemisch charakterisierten Thymushormone und besteht aus 9 Aminosäuren. Thymulin ist das Hormon, das verantwortlich ist für die Stimulation und die Herstellung von Immunsystem-T-Zellen.

[0115] Thymopentin – Thymopentin ist ein kleiner, synthetisierter Thymuspeptid-Wirkstoff, auch bekannt als therapeutisches Peptid 5 oder Timunox. In den USA wird es als AIDS-Therapie vom Immunobiology Research Institute entwickelt. Thymopentin ist intensiver studiert worden als die meisten anderen Thymuspeptidwirkstoffe. Zumindest eine Studie hat eine signifikante Zunahme an T-Zellen und eine geringe klinische Verbesserung in jenen Patienten, die Thymopentin 3-mal die Woche erhielten, im Vergleich zu unbehandelten Kontrollteilnehmern, behauptet. Verglichen zu den 14 unbehandelten Kontrollteilnehmern zeigten jene, die den Wirkstoff nahmen, eine größere "immunologische Stabilität" sowie eine gewisse klinische Verbesserung.

[0116] Thymosin – Thymosin ist eine Mischung von 15 oder mehr Proteinen. Eines dieser Proteine ist Thymosin-alpha-1, welches aus 28 Aminosäuren besteht. Thymosin hat eine therapeutische Verwendung für die Behandlung von primären Immundefizienzen und als ein Booster für Grippeimpfung in Nierendialysepatienten. Es wird auch in laufenden klinischen Versuchen getestet für seine Aktivität gegen chronische Hepatitis B und C, HIV-Infektion und bestimmte Arten von Krebs.

[0117] Thymushumoraler Faktor (THF) – THF ist ein Thymuspeptid, das derzeit als eine Anti-HIV-Behandlung untersucht wird. In präklinischen Studien in Ratten mit CMV-Immunsuppression, stellte THF die Immunkompetenz durch Modulation von T-Zellen wieder her. Zusätzlich könnte es eine therapeutische Verwendung in der Behandlung von Herpes haben, und bewirkt (zumindest in einer Studie) den schnellen Rückgang der Virusinfektion und eine Zunahme an T-Zell-Populationen.

L. Andere Peptide

Adrenomedullin-Peptide (AM) (SEQ ID NO: 935–945)

[0118] Adrenomedullin ist ein wirkungsvolles vasodilatives Peptid, das wesentliche Effekte auf kardiovaskuläre Funktionen ausübt. Seine systemische Verabreichung verursacht einen schnellen und ausgeprägten Abfall im Blutdruck und verstärkt den pulmonären Blutfluß. Seine weiteren Wirkungen sind Bronchodilatation, die Inhibition von Trinkverhalten und die Inhibition von Angiotensin-induzierter Aldosteronsekretion. Siehe *The Journal of Biological Chemistry*, Bd. 270, Nr. 43, S. 25344–25347, 1995 und in den darin zitierten Referenzen.

[0119] Allatostatin-Peptide (SEQ ID NOS: 946–949) – Allatostatine sind 6 bis 18 Aminosäurepeptide, die von Insekten synthetisiert werden, um die Produktion des Juvenilhormons zu kontrollieren, welches wiederum Funktionen, umfassend Metamorphose und Eiproduktion, reguliert. Während Neuropeptide der Allostatinfamilie in vitro die Produktion von juvenilem Hormon inhibieren, welches Aspekte der Entwicklung und Reproduktion in der Schabe, *Diploptera punctata*, moduliert, sind sie anfällig gegenüber Inaktivierung von Peptidasen in der Hämolyse, dem Darm und gebunden an interne Gewebe.

[0120] Amyloid-beta-Proteinfragmente (A β -Fragmente) (SEQ ID NOS: 950–1010) – Diese sind im Grunde Komponenten der Amyloid-Plaques, welche intrazellulär und extrazellulär in den neuritischen Plaques im Hirn in der Alzheimer'schen Erkrankung akkumulieren. A β ist ein 4,5 kD-Protein, etwa 40 bis 42 Aminosäuren lang, das vom C-Terminus des amyloiden Vorläuferproteins (APP) abgeleitet ist. APP ist ein transmembranes Glycoprotein, welches, im normalen Prozessierungsweg, innerhalb des A β -Proteins gespalten wird um α -sAPP, eine sekretierte Form von APP, herzustellen. Die Bildung von α -sAPP schließt die Bildung von A β aus. Es ist vorgeschlagen worden, daß A β infolge einer abnormalen Prozessierung von APP akkumuliert, so daß Substanzen, die die Aktivität von Enzymen hemmen, die verantwortlich sind für die A β -Produktion, gesucht werden. Siehe z.B. Wagner et al. *Biotech. Report* (1994/1995), S. 106–107; und Seikoe (1993) *TINS* 16: 403–409. Unter bestimmten Bedingungen aggregieren A β -Peptide zuerst und werden dann als gefaltete β -Sheet-Strukturen abgelagert, die charakteristisch sind für Amyloid-Fibrillen. β -Amyloid (1–42) bildet Aggregate mit einer signifikant höheren Rate und zu einem größeren Ausmaß als β -Amyloid (1–40).

[0121] Antimikrobielle Peptide (SEQ ID NOS: 1011–1047) – Antimikrobielle Peptide sind wesentliche Komponenten des angeborenen Immunsystems der meisten mehrzelligen Organismen, und sind aktiv gegen einen oder mehrere Mikroorganismus wie Bakterien, Pilze, Protozoen, Hefe und Mycobakterien. Beispiele solcher Peptide umfassen Defensin, Cecropin, Buforin und Magainin. Trotz breiter Divergenzen in Sequenz und Taxonomie teilen die meisten antimikrobiellen Peptide einen gemeinsamen Wirkmechanismus, d.h. Membranpermeabilisierung des Pathogens. Sie werden in zwei große Gruppen klassifiziert: linear und cyclisch. Bei den linearen antimikrobiellen Peptiden gibt es zwei Untergruppen: lineare Peptide die dazu tendieren eine α -helikale amphipathische Konformation anzunehmen und lineare Peptide von ungewöhnlicher Zusammensetzung, reich an Aminosäuren wie Pro, Arg oder Trp. Die cyclische Gruppe umfaßt alle Cystein-enthaltenden Peptide und kann weiter unterteilt werden in zwei Subgruppen, die korrespondieren zu einfachen oder mehrfachen Disulfidstrukturen.

[0122] Die meisten antimikrobiellen Peptide rufen eine Zunahme an Plasmamembranpermeabilität hervor. Es gibt auch Anzeichen anderer Mechanismen, wie Inhibierung von spezifischen Membranproteinen, Synthese von Streßproteinen, Anhalten der DNA-Synthese, Bruch von einfachsträngiger DNA durch Defensine, Interaktion mit DNA (ohne Anhalten der Synthese) durch Buforine oder Herstellen von Hydrogenperoxid. Antimikrobielle Peptide können auch durch das Auslösen von selbstzerstörerischen Mechanismen wie Apoptose in eukaryontischen Zellen und Autolyse in bakteriellen Zielen wirken. Antimikrobielle Peptide sind auch bekannt da-

für als Inhibitoren von Enzymen, die von pathogenen Organismen hergestellt werden, zu wirken, entweder dadurch, daß sie als Pseudosubstrate dienen oder durch enge Bindung an das aktive Zentrum, welche das Hintertreten des Substrats stört.

[0123] Erhöhte Spiegel von antimikrobiellen Peptiden sind für verschiedene Tier- und Menscheninfektionen berichtet worden, zum Beispiel für α -Defensine in Mycobacterium-, Pasteurella- oder Cryptosporidium-Infektionen und für eine Vielzahl von Peptiden in Blasen- und Wundflüssigkeit. Inflammatorische Situationen oder Stimuli sind ebenfalls assoziiert mit einer Induktion von antibiotischen Peptiden.

[0124] Verringerte Spiegel von antimikrobiellen Peptiden sind mit verschiedenen Pathologien assoziiert. So leiden Patienten mit spezifischen Granulo-Defizienzsyndrom, denen α -Defensine vollständig fehlen, unter häufigen und schweren bakteriellen Infektionen. Geringe Spiegel von Histaminen im Speichel von HIV-Patienten sind korreliert worden mit einer höheren Inzidenz von oraler Candidiasis und Pilzinfektionen. Vielleicht die beeindruckendste Darstellung der Auswirkungen von antimikrobiellen Peptiden in der menschlichen Pathologie stammt von der cystischen Fibrose, einer genetischen Erkrankung die mit wiederkehrenden bakteriellen Infektionen der Luftwege assoziiert ist. Der defekte Chloridkanal, der die Krankheit verursacht, steigert die Salinität der alveolären Flüssigkeit, und behindert dadurch die bakterizide Wirkung von β -Defensinen, welche Salzsensitiv sind. Andreu D., (Hrsg.) (1998) "Antimicrobial peptides" Biopolymers (Peptide Science) Bd. 47, Nr. 6, S. 413–491. A. Andreu, L. Rivas (1998), Animal Antimicrobial Peptides: An Overview, Biopolymers (Pep. Sci.) 47: S. 415–433.

[0125] Antioxidanspeptide (SEQ ID NOS: 1048–1050) – Antioxidantien sind Wirkstoffe, die oxidative Schädigung des Gewebes verhindern. Säugerzellen sind ständig reaktiven Sauerstoffmolekülen wie Superoxid, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikal und Singulett-Sauerstoff ausgesetzt. Die reaktiven Sauerstoffzwischenprodukte werden in vivo von Zellen generiert in Antwort auf aeroben Metabolismus, Katabolismus von Wirkstoffen und anderen Xenobiotika, ultravioletter und Röntgenstrahlung und der oxidativen Stoffwechselspitze (respiratory burst) von phagozytischen Zellen (wie weißen Blutzellen), um eindringende Bakterien, wie jene die durch Wunden eingebracht werden, zu töten. Wasserstoffperoxid wird zum Beispiel während der Atmung von den meisten lebenden Organismen hergestellt, insbesondere von gestreßten und verletzten Zellen.

[0126] Ein Beispiel eines antioxidativen Peptids ist der natürliche Tötungsverstärkungsfaktor B (natural killer-enhancing factor B (NKEF-B), welcher zur einer hochkonservierten Familie von kürzlich entdeckten Antioxidativen gehört. Natural killer-enhancing factor (NKEF) wurde identifiziert und kloniert auf der Basis seiner Fähigkeit NK-Cytotoxizität zu verstärken. Zwei Gene, NKEF-A und -B, codieren NKEF-Proteine und die dargestellte Sequenzanalyse legte nahe, daß jedes zu einer hochkonservierten Familie von Antioxidantien gehört. Die Rolle von NKEF-B als Antioxidans ist demonstriert worden durch den Schutz von transfizierten Zellen gegenüber oxidativem Schaden durch Wasserstoffperoxid. NKEF-B hat antioxidative Wirkungen gegenüber Prooxidantien wie Alkylhydroperoxid und MeHg. Zusammen mit seiner antioxidativen Aktivität zeigt die Induktion von NKEF-B durch HP das NKEF-B ein wichtiges oxidative Streßprotein ist, das Schutz gegenüber einer Vielzahl von xenobiotischen giftigen Wirkstoffen zur Verfügung stellt.

[0127] Apoptose-verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 1051–1075) – Tierische Zellen können sich selbst zerstören durch ein intrinsisches Zelltodprogramm (Steller, 1995). Apoptose ist eine Form des programmierten Zelltods der gekennzeichnet ist durch spezifische morphologische und biochemische Eigenschaften (Wyllie et al., 1980). Morphologisch ist Apoptose charakterisiert durch eine Serie von strukturellen Veränderungen der sterbenden Zellen. Blasenbildung (blebbing) der Plasmamembran, Kondensation des Cytoplasmas und des Nukleus, und celluläre Fragmentation in Membranapoptotische Körper (Steller, 1995; Wyllie et al. 1980).

[0128] Biochemisch ist Apoptose charakterisiert durch den Abbau von Chromatin, zunächst in große Fragmente von 50 bis 300 Kilobasen und anschließend in kleinere Fragmente, die Monomere und Multimere von 200 Basen sind (Oberhammer et al., 1993; Wyllie, 1980). Andere biochemische Indikatoren von Apoptose sind induzierte oder erhöhte Spiegel des Proteins Clusterin (Pearse et al., 1992), auch bekannt als TRPM-2 oder SGP-2, und Aktivierung des Enzyms Typelltransglutaminase, welches Proteine quervernetzt um die apoptotischen Körper einzuhüllen (Fesus et al., 1991). Apoptose ist ein komplexes Phänomen von verwandten morphologischen und biochemischen Prozessen, die mit dem Gewebe und Zelltyp variieren können (Zakeri et al., 1995).

[0129] Das Ausführen der Apoptose minimiert das Austreten von zellulären Bestandteilen aus sterbenden Zellen (Apoptose verursacht, daß sich die Zelle in sich zusammenzieht). Zum Beispiel könnten Proteasen benachbarte Zellen beschädigen oder eine Entzündungsreaktion stimulieren. Dieses kardinale Merkmal von Apo-

ptose unterscheidet sie von der Nekrose, welche üblicherweise das Ergebnis von Trauma ist, welches das Schwellen und Lysieren der verletzten Zellen verursacht, die das cytoplasmatische Material freisetzen, welches eine entzündliche Reaktion stimuliert (Steller, 1995; Wyllie et al., 1980).

[0130] Sackzellpeptide (bag cell peptides, BCP) (SEQ ID NOS: 1076–1080) – Die neuropeptidergen Sackzellen des marinen Mollusken *Aplysia californica* sind in dem Eilegeverhalten der Tiere involviert. Die neurosekretorischen Zellen synthetisieren ein Eilegehormon (ELH)-Vorläuferprotein, das vielfältige bioaktive Peptide ergibt, umfassend ELH, verschiedene Sackzellpeptide (BCP) und azidisches Peptid (AP). Die Sackzellen des marinen Mollusken *Aplysia californica* sind gut charakterisierte neuroendochrine Zellen, die das Eierlegen initiieren. Im Laufe der sexuellen Reifung entwickeln diese Zellen (Sackzellneurone) die Fähigkeit Hormone zu speichern, die während Phasen der Nervensystemstimulation freigesetzt werden. Die Hormone sind wichtig im Vorgang des Eierlegens und dürfen daher nicht freigesetzt werden bevor das Tier sexuell reif ist. alpha-Sackzellpeptide gehören zu einer kleinen Familie von strukturell verwandten Peptiden, die Sackzellaktivität in vitro hervorrufen können.

[0131] Bombesin (SEQ ID NOS: 1081–1090) – Bombesin ist ein bioaktives Tetradecapeptid-Neuropeptid, das zu einer Familie von Peptiden gehört, die eine gemeinsame C-terminale Sequenz, Trp-Ala-X-Gly-His-Met-NH₂, und den N-terminalen Bereich teilen. Es hat eine modulatorische Rolle, die in Nerven des Hirns und der Eingeweide gefunden wird, welche Verletzung des Magens durch die Freisetzung von endogenem Gastrin verhindert. Das Säugerhomolog von Bombesin ist Gastrin-freisetzendes Peptid (GRP).

[0132] Knochen-Gla-Proteinpeptide (SEQ ID NOS: 1091–1097) – Osteocalcin (Knochen-Gla-Protein oder BGP) wird hergestellt und sekretiert von Osteoblasten im Vorgang der Knochenbildung. Wie Collagen ist dieses Protein ein Bestandteil der Knochenmatrix. Serumosteocalcin steigt an wenn die Knochenbildungsrate ansteigt. Spiegel sind hoch während der Pubertät wenn das Knochenwachstum am schnellsten ist. Vielfach sind die Spiegel auch hoch in Krankheiten mit einem hohen Knochenumsatz, wie Hyperparathyroidismus und Hyperthyroidismus. In postmenopausaler Osteoporose sind Osteocalcin-Spiegel manchmal erhöht, was den erhöhten Umsatz von Knochen, sekundär zu schneller Knochenresorption, widerspiegelt. In seniler Osteoporose, die in älteren Individuen auftritt, ist es wahrscheinlicher, daß Osteocalcinspiegel niedrig sind, was die reduzierten Raten von Knochenumsatz und Knochenbildung widerspiegelt. Ein Behandlungsregime, welches die Knochenbildung erhöht, erhöht auch die Serumspiegel von Osteocalcin.

[0133] CART-Peptide (SEQ ID NOS: 1098–1100) – Kokain und Amphetamin reguliertes Transkriptpeptid (CART) ist ein vor kurzem entdecktes hypothalamisches Peptid mit starker Appetit-unterdrückender Aktivität. In der Ratte codiert das CART-Gen ein Peptid von entweder 129 oder 116 Aminosäure-Resten, wohingegen in Menschen nur die kurze Form existiert. Die vorausgesagte Signalsequenz umfaßt 27 Aminosäure-Reste, was in einem Prohormon von 102 oder 89 Resten resultiert. Es wird angenommen, daß das C-terminale Ende von CART, bestehend aus 48 Aminosäure-Resten und 3 Disulfidbrücken, einen biologisch aktiven Teil des Moleküls darstellt.

[0134] Im zentralen Nervensystem ist CART in vielen hypothalamischen Nuclei hoch exprimiert, von welchen manche in der Regulation von Nahrungsaufnahmeverhalten involviert sind. Die CART-mRNA wird durch Leptin reguliert, und das exprimierte CART ist ein wirkungsvoller Inhibitor von Nahrungsaufnahme der selbst die Nahrungsaufnahmeantwort, die durch Neuropeptid Y induziert wird, unterdrückt. Der mögliche CART-Rezeptor ist daher ein mögliches therapeutisches Ziel für einen Wirkstoff gegen Fettleibigkeit. Siehe CART, a new anorectic peptide Thim L.; Kristensen P.; Larsen P. J.; Wulff B. S. Int. J. Biochem. Cell Biol., 30(12): 1281–4 Dez. 1998.

[0135] Zelladhäsionspeptide (SEQ ID NO: 1101) – Zelluläre Adhäsionspeptide sind direkt in der zellulären Antwort auf externe Stimuli involviert. Zum Beispiel müssen während einer entzündlichen Antwort Leukozyten das Plasmakompartiment verlassen und zu dem Punkt der antigenischen Verletzung wandern. Der Mechanismus dieses Wanderungsereignisses ist ein komplexes Zusammenspiel zwischen löslichen Mediatoren und Membran-gebundenen zellulären Adhäsionsmolekülen. Lösliche zelluläre chemotaktische Faktoren, welche in dem geschädigten Gewebe von einer Vielzahl von residenten Zellen gebildet werden, erzeugen einen chemischen Konzentrationsgradient hinaus bis zum Plasmakompartiment. Interaktion dieser Faktoren mit ihren Rezeptoren auf Leukozyten führt zu einer gerichteten Migration der Leukozyten in Richtung ansteigender Konzentrationen des chemotaktischen Faktors. Simultan dazu werden verschiedene Adhäsionspeptide auf den Leukozyten hochreguliert, welche das anfängliche Rollen auf dem endothelialen Gewebe, das Binden an einen spezifischen Liganden auf dem aktivierten endothelialen Gewebe und letztlich das Wandern zwischen den endothelialen Zellen in das Gewebe medieren. Die Schritte dieser Kaskade von Ereignissen werden durch die Interaktion von spezifischen Zelloberflächenproteinen, die "Zelladhäsionsmoleküle" genannt werden mediert,

wie E-Selectin (ELAM-1, endotheliales Leukozytenadhäsionsmolekül-1), ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1) und VCAM-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1).

[0136] Chemotaktische Peptide (SEQ ID NOS: 1102–1113) – Chemotaktische Peptide sind Peptide die die Wanderung von weißen Blutkörperchen, Leukozyten und Makrophagen in Gewebe an der Stelle einer Infektion oder Verletzung stimulieren, oder alternativ die Wanderung dieser selben Zellen weg von diesen Stellen verhindern.

[0137] Komplementinhibitoren (SEQ ID NOS: 1114–1120) – Inhibition der Komplementattacke auf Xenotransplantate kann erreicht werden durch die Verwendung von Komplementinhibitoren. Die Abstoßung von transplantierten Organen kann sowohl eine extrem rasche hyperakute Abstoßungsphase (HAR) und eine langsamere zelluläre Abstoßungsphase umfassen. HAR von Xenotransplantaten wird initiiert durch vorgeformte "natürliche" Antikörper, die an das Spenderorgan-Endothel binden und eine Komplementattacke durch das Empfängerimmunsystem aktivieren. Aktivierung von Komplement führt zur Bildung von Flüssigphase (C3a, C5a) und Membran-gebundenen (C3b und C5b-9, d.h. C5b, C6, C7, C8 und C9) Proteinen mit chemotaktischen, blutgerinnungsfördernden, proinflammatorischen, adhäsiven und zytolytischen Eigenschaften. Komplementinhibitoren inhibieren diesen Prozeß.

[0138] Cortistatinpeptide (SEQ ID NOS: 1121–1124) – Cortistatin, dessen mRNA während Schlafentzug akkumuliert, scheint dadurch zu wirken, daß es die Effekte von Acetylcholin auf die kortikale Erregbarkeit antagonisiert, wodurch die Synchronisation von langsamen Hirnwellen verursacht wird. Cortistatin-14 (CST-14) teilt 11 seiner 14 Reste mit Somatostatin-14 (SRIF-14), jedoch sind seine Effekte auf Schlafphysiologie, motorisches Verhalten und hippocampale Funktion recht unterschiedlich von jenen des Somatostatin.

[0139] Fibronectin-Fragmente und Fibrin-verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 1125–1174) – Fibronectin ist ein großes Glycoprotein, das aus Blöcken von drei Arten sich wiederholender homologer Peptidsequenzen zusammengesetzt ist. Verschiedene dieser homologen Blöcke bilden funktionelle Domänen, auf welche oft Bezug genommen wird, durch eine der Substanzen die in dieser Region binden, zum Beispiel das Heparin-bindende Fragment, das Fibrin-bindende Fragment und das Zell-bindende Fragment. In unterschiedlichen Zelltypen interagiert die Arg-Gly-Asp (RGD)-Sequenz in der zellbindenden Domäne von Fibronectin mit einem Zelloberflächenglycoprotein, das als IIb/IIIa bezeichnet wird. Fibronectin bindet auch an extrazelluläre und Basalmembran-komponenten, an das Envelope-Glycoprotein von Viren, an eine Vielzahl von Bakterien, umfassend Staphylococcen und Streptococcen und an Parasiten wie Trypanosoma cruzi und Leishmania-Arten.

[0140] Fibronectin hat verschiedene adhäsive Funktionen, zum Beispiel-Zell-an-Zelladhäsion, Zell-an-Basalmembranbefestigung, und Blutgerinnselstabilisierung. Zusätzlich fördert Fibronectin die Embryogenese, Nervenregeneration, Fibroblastenmigration, Makrophagenfunktion und Pathogenbindung (Virus, Pilz, Bakterien und Protozon) an Säugerzellen und die extrazelluläre Matrix. So ist Fibronectin involviert in der Pathogenese von Infektionen von dem Beginn der Infektion bis zu den letzten Stadien der Wundheilung. Siehe Proctor, R. A., Rev. Infect. Dis. 9, 317 (1987).

[0141] FMRF und analoge Peptide (SEQ ID NOS: 1175–1187) – FMRF sind Neuropeptide, die vom FMRF-Amidgen codiert werden und haben ein gemeinsames C-terminales FMRF-Amid jedoch unterschiedliche N-terminale Extensionen. FMRF-Amid-verwandte Peptide (FaRPs) sind im gesamten Tierreich vorhanden und beeinflussen sowohl neurale als auch gastrointestinale Funktionen. Organismen haben verschiedene Gene, die zahlreiche FaRPs mit einer gemeinsamen C-terminalen Struktur aber unterschiedlichen N-terminalen Aminosäureerweiterungen codieren.

[0142] Galanin und verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 1188–1208) – Galanin ist ein 29 bis 30-Aminosäurepeptid, das ursprünglich aus dem Dünndarm von Schweinen isoliert wurde. Es wird in zwei biologisch aktiven Formen gefunden: GAL (1–19) und GAL (1–30), eine nicht-amidierte Form. Es hat viele biologische Funktionen umfassend: die Hemmung der Freisetzung von biogenen Aminen im Hypothalamus, die pre- und postsynaptische Hemmung der cholinergen Funktion, die Beibehaltung der gastrointestinalen Homöostase und die Regulation von Insulin und Glucagonsekretion.

[0143] Wachstumsfaktoren und verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 1209–1240) – Wachstumsfaktoren sind eine Familie von Proteinen die Zellteilung regulieren. Manche Wachstumsfaktoren sind zelltypspezifisch, und stimulieren die Teilung von nur jenen Zellen mit geeigneten Rezeptoren. Andere Wachstumsfaktoren haben allgemeinere Effekte. Es gibt auch extrazelluläre Faktoren, die die Effekte von Wachstumsfaktoren antagonisieren, und Teilung verlangsamen oder verhindern (zum Beispiel transforming growth factor beta und Tumor-

nekrosefaktor). Diese extrazellulären Signale wirken durch Zelloberflächenrezeptoren, die jenen für Hormone sehr ähnlich sind und durch ähnliche Mechanismen: die Produktion von intrazellulären second messengers, Proteinphosphorylation und schließlich Veränderung der Genexpression.

[0144] G-therapeutisches Peptid-Bindungsproteinfragmente (SEQ ID NOS: 1241–1246) – Mitglieder der Familie der G-therapeutischen Peptid-bindungsregulatorischen Proteine (G-Proteine) transduzieren Signale von Membran-gebundenen Rezeptoren zu den intrazellulären Effektoren. Die Familie umfaßt G_s und G_i , welche verantwortlich sind für Stimulation bzw. Inhibierung der Adenylatcyclase. Transducin (T), in den Disk-Membranen der retinalen äußeren Stäbchensegmente lokalisiert, koppelt die Aktivierung von Rhodopsin durch Licht an erhöhte cyclische GMP-Phosphodiesterase-Aktivität. G_o , ursprünglich in Rinderhirn gefunden, ist ein viertes Mitglied der Familie.

[0145] Gereinigte G-Proteine haben ähnliche physikalische Eigenschaften. Sie sind Heterodimere zusammengesetzt aus α -, β - und γ -Untereinheiten. Die α -Untereinheiten binden und hydrolysieren G-therapeutische Peptide. Siehe S. M. Mumby et al., PNAS83, 265 (1986) und Lehninger S. 764.

[0146] Guanylin und Uroguanylin (SEQ ID NOS: 1247–1249) – Guanylin und Uroguanylin sind Peptide, die aus der intestinalen Mucosa und Urin isoliert wurden, welche cyclische GMP-Herstellung in Enterozyten regulieren, an Guanylatcyclase C binden und diese aktivieren und Salz und Wassertransport in vielen Epithelien in Wirbeltieren kontrollieren, die Wirkung von verschiedenen hitzestabilen bakteriellen Enterotoxinen nachahmen. In der Niere haben beide gut dokumentierte natriuretische und kaliuretische Effekte.

[0147] Chloridsekretion im Darm wird durch diese Hormone durch Aktivierung von Guanylatcyclase C (GC-C) reguliert. Beide Peptide werden in einer Vielzahl von Geweben und Organen, umfassend die Niere, exprimiert. In der isolierten perfundierten Niere und in vivo induzieren diese Hormone Natriurese und Diurese, jedoch ist die Lokalisierung und der zelluläre Mechanismus ihrer Wirkung in der Niere immer noch unbekannt.

[0148] Inhibinpeptide (SEQ ID NOS: 1250–1255) – Inhibin ist aus zwei Untereinheiten zusammengesetzt (α mit 134 Aminosäuren, β mit 115 und 116 Aminosäuren). Seine Funktion ist die Inhibierung von FSH-Sekretion. Die beiden Inhibin-Isoformen, Inhibin A und Inhibin B, werden von den Gonaden hergestellt im Zuge der Gametenreifung und haben unterschiedliche Muster der Sekretion während des Menstruationszyklus. Inhibine werden auch von der Plazenta und fötalen Membranen hergestellt und könnten an der physiologischen Adaptation der Schwangerschaft beteiligt sein. Klinisch könnten Inhibine als empfindliche Tumormarker in postmenopausalen Frauen dienen, oder als nützliche Werkzeuge zur Bestimmung der Ovarreserve in infertilen Frauen, sie können auch verwendet werden in der Diagnose von maternofötalen Krankheiten und um die Reifung des Eis zu verhindern oder den Eisprung zu inhibieren.

[0149] Interleukin (IL) und Interleukin-Rezeptorproteine (SEQ ID NOS: 1256–1263) – Interleukine sind Wachstumsfaktoren, gerichtet auf Zellen hematopoetischen Ursprungs. Eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten, die mit Immun- und inflammatorischen Antworten assoziiert sind, wurden Interleukinen zugeschrieben. Diese umfassen Fieber, Abbau des Gelenkknorpels, Knochenresorption, Thymozytenproliferation, Aktivierung von T- und B-Lymphozyten, Induktion von Akutphase-Proteinsynthese in Hepatozyten, Fibroblastenproliferation und Differenzierung und Proliferation von Knochenmarkszellen.

[0150] Lamininfragmente (SEQ ID NOS: 1264–1284) – Es ist gezeigt worden, daß Laminin, das haupt-nicht-kollagenöse Glycoprotein der Basalmembran, die Adhäsion, Ausbreitung und Wanderung von einer Vielzahl von Tumorzellarten in vitro fördert. Insbesondere verwenden die gegenwärtigen Hauptstudien im Labor intaktes Laminin, gereinigte proteolytische Fragmente von Laminin und synthetische Peptide von Laminin, um die funktionell aktive Region auf diesem großen Protein zu identifizieren. Komponenten einer solchen Basalmembran sind wichtige Modulatoren von Wachstum, Entwicklung und Differenzierung für verschiedene Zelltypen. Ein konjugiertes Laminin konnte verwendet werden um Entzündung oder Fibrose in Geweben zu verhindern.

[0151] Diese Kategorie umfaßt auch das Peptid Kringle-5 (oder K-5). Wie hierin verwendet bezieht sich der Begriff "Kringle 5" auf die Region von Säugerplasminogen mit drei Disulfidbrücken, welche beitragen zu der spezifischen dreidimensionalen Konformation, die durch die fünfte Kringle-Region des Säugerplasminogenmoleküls definiert wird. Eine solche Disulfidbrücke verbindet die Cystein-Reste, die an den Aminosäurepositionen 462 und 541 gelegen sind, eine zweite verbindet die Cystein-Reste, die an den Aminosäurepositionen 483 und 524 gelegen sind, und eine dritte verbinden die Cystein-Reste, die an den Aminosäure-Resten 512 und 536 gelegen sind. Der Begriff "Kringle-5-Peptid-Peptide" bezieht sich auf Peptide mit antiangiogenetischer Aktivität und zwischen 4 und 104 Aminosäuren (inklusive) mit einer wesentlichen Sequenzhomologie zu den korres-

pondierenden Fragmenten von Säugerplasminogen.

[0152] Leptin-Fragmentpeptide (SEQ ID NOS: 1285–1288) – Leptin, das Proteinprodukt des Fettleibigkeitsgens wird von Fettzellen sekretiert. Leptin ist beteiligt an der Regulation von Körpergewicht und Metabolismus im Menschen und könnte auch beteiligt sein an der Pathophysiologie des Insulin-Resistenzsyndroms, welches assoziiert ist mit der Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten.

[0153] Leukokinine (SEQ ID NOS: 1289–1298) – Leukokinine sind eine Gruppe von weitverbreiteten Insektenhormonen, welche Darmmotilität und Tubulusflüssigkeitsekretrationsraten stimulieren. In Tubuli ist die Hauptwirkung Chloridpermeabilität zu erhöhen durch Binden an einen Rezeptor an der basolateralen Membran.

[0154] Hypophysenadenylatcyclase-aktivierendes Polypeptid (PACAP) (SEQ ID NOS: 1299–1311) – Es ist ein 38-Aminosäurepeptid, das zuerst aus Rinder-Hypothalamus isoliert wurde, welches auch in einer 27-Aminosäureform, die PACAP-27 genannt wird, auftritt. PACAP wurde im Hypothalamus, anderweitig im Hirn, in den Atmungsorganen und dem gastrointestinalen System lokalisiert. Es hat viele biologische Wirkungen, umfassend Neurotransmitter und Hormonfunktionen, eine Beteiligung an der Regulation des Energiemetabolismus und neuronale cytoprotektive Aktivität.

[0155] Pankreastatin (SEQ ID NOS: 1312–1324) – Pankreastatin ist ein 49-Aminosäurepeptid, das als erstes aus Schweinepankreas isoliert, gereinigt und charakterisiert wurde. Seine biologische Aktivität in verschiedenen Geweben kann dem C-terminalen Teil des Moleküls zugeschrieben werden. Pankreastatin hat einen pro-hormonellen Vorläufer, Chromogranin A, welches ein Glycoprotein ist, das in neuroendokrinen Zellen, umfassend den endokrinen Pankreas, vorhanden ist.

[0156] Polypeptide (SEQ ID NOS: 1325–1326) – Diese sind repetitive Ketten. Zwei Beispiele werden zur Verfügung gestellt: (pro-Hyp-Gly) $10 \times 20H20$ und Poly-L-Lysin-Hydrochlorid.

[0157] Signaltransduktionsreagentien (SEQ ID NOS: 1327–1367) – Signaltransduktion ist der Prozeß, durch welchen ein extrazelluläres Signal (zum Beispiel chemisch, mechanisch oder elektrisch) amplifiziert und umgewandelt wird in eine zelluläre Antwort. Viele Reagenzien nehmen an diesem Prozeß teil, zum Beispiel Achatin-1, Glycogensynthase, Autocamtide-2, Calcineurinautoinhibitorisches Peptid, Calmodulin-abhängige Proteinkinase II, Calmodulin-abhängige Proteinkinase-Substrat, Calmodulin-abhängige Proteinkinase-Substrat analoge, CKS-17, Cys-Kemptide, Autocamtide 2, Malantid, Melitin, Phosphataktzeptorpeptid, Proteinkinase C-Fragmente, P34cd2k-Kinasefragment, P60c-src-Substrat II, Proteinkinase A-Fragmente, Tyrosinproteinkinasesubstrate, Syntide 2, S6-Kinasesubstratpeptid 32, Tyrosin-spezifische Proteinkinaseinhibitor, und deren Derivate und Fragmente.

[0158] Thrombin-Inhibitoren (SEQ ID NOS: 1368–1377) – Thrombin ist ein wesentliches regulatorisches Enzym in der Blutgerinnungskaskade; es erfüllt eine vielfältige Rolle sowohl als positiver als auch negativer Feedbackregulator. Zusätzlich zu seinen direkten Auswirkungen auf Homöostase übt Thrombin direkte Effekte auf verschiedene Zellarten aus, welche die Pathogenese von arterieller Blutgerinnungskrankheit unterstützen und amplifizieren. Das Enzym ist der stärkste Aktivator von Blutplättchen, und verursacht daß sie aggregieren und Substanzen freisetzen (z.B. ADP TXA₂ sub.2.NE), welche den thrombotischen Zyklus weiter propagieren. Blutplättchen in einem Fibrinnetz umfassen das wesentliche Netzwerk eines weißen Thrombus. Thrombin übt auch direkte Effekte auf endotheliale Zellen aus und verursacht die Freisetzung von vasokonstriktiven Substanzen sowie Translokation von Adhäsionsmolekülen, welche Anheftungsstellen für Immunzellen werden. Zusätzlich verursacht das Enzym die Mitogenese von glatten Muskelzellen und die Proliferation von Fibroblasten. Aus dieser Analyse ist ersichtlich, daß Inhibierung von Thrombinaktivität durch Thrombininhibitoren einen lebensfähigen therapeutischen Ansatz gegenüber der Abschwächung von proliferativen Ereignissen, die mit Thrombose assoziiert sind, darstellt.

[0159] Toxine (SEQ ID NOS: 1378–1415) – Ein Toxin kann unter Verwendung der vorliegenden Erfindung konjugiert werden, um Krebszellen, Rezeptoren, Viren oder Blutzellen zu targeten. Sobald das Toxin an die Zielzelle bindet, kann es internalisieren und Zelltoxizität und letztlich Zelltod verursachen. Toxine sind weitverbreitet als Krebstherapeutika verwendet worden.

[0160] Ein Beispiel einer Klasse von Toxinen ist das Mastzellen-degranulierende Peptid, ein kationisches 22-Aminosäurereste-Peptid mit zwei Disulfidbrücken, das aus Bienengift isoliert wurde, welches Mastzell-degranulation und bei niedrigen Konzentrationen Histamin-Freisetzung verursacht und bei höheren Konzentrationen antiinflammatorische Aktivität besitzt. Es ist ein wirkungsvoller Entzündungshemmer, mehr als 100-mal

effektiver als Hydrocortison bei der Reduzierung von Entzündung. Infolge dieser einzigartigen immunologischen Eigenschaften könnte MCD-Peptid als ein nützliches Werkzeug für das Studieren der sekretorischen Mechanismen von inflammatorischen Zellen wie Mastzellen, Basophilen und Leukozyten dienen, und zur Entwicklung von Substanzen mit therapeutischem Potential führen. Ein Beispiel eines Mastzell-degranulierenden Peptids ist Mastoparans, das aus Wespengift stammt. Es degranuliert Mastzellen in der Konzentration von 0,5 µg/ml und setzt aus diesen Zellen bei der gleichen Konzentration Histamin frei. Siehe I. Y. Hirai et al., Chem. Pharm. Bull. 27, 1942 (1979).

[0161] Andere Beispiele solcher Toxine umfassen omega-Agatoxin TK, Agelenin, Apamin, Callicudine, Calciseptine, Charbotoxin, Chlorotoxin, Conotoxine, Endotoxin-Inhibitoren, Gephyrotoxine, Iberiotoxin, Kaliotoxin, Mastzell-degranulierende Peptide, Margatoxin, Neurotoxin NSTX-3, PLTX-II, Scyllatoxin, Stichodactylotoxin und Derivate sowie Fragmente davon.

[0162] Trypsin-Inhibitoren (SEQ ID NOS: 1416–1418) – Trypsin-Inhibitoren wirken als Inhibitoren von Trypsin sowie anderen Serinproteasen. Nützlich für die Behandlung von Lungenentzündung, Pankreatitis, Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Ischämie.

[0163] Virus-verwandte Peptide (SEQ ID NOS: 1419–1529) – Virus-verwandte Peptide sind Proteine, die mit Viren verwandt sind, zum Beispiel Virenrezeptoren, Virusinhibitoren und Hüllproteine. Beispiele umfassen, sind jedoch nicht limitiert auf Peptid-Inhibitoren des menschlichen Immundefizienzvirus (HIV), respiratorischem syncytialen Virus (RSV), menschlichem Parainfluenzavirus (HPV), Masernvirus (MeV) und Affenimmundefizienzvirus (SIV), fluorogenes menschliches CMV-Protease-Substrat, HCV-Kernprotein, HCV-NS4A-Protein, Hepatitis B-Virusrezeptor-Bindungsfragment, Hepatitis B-Virus-Pre-S-Region, Herpes-Virus-Inhibitor 2, HIV-Hüll-proteinfragment, HIV-gag-Fragment, HIV-Substrat, HIV-1-inhibitorisches Peptid, Peptid T, T21, V3-Decapeptid, Virus-Replikationsinhibitorpeptid und deren Fragmente und Derivate.

[0164] Diese Peptide können therapeutisch verabreicht werden. Zum Beispiel ist Peptid T eine Kette von 8 Aminosäuren aus der V2-Region von HIV-1 gp120. Die Aminosäuren sehen wie ein Teil der äußeren Hülle von HIV aus. Das Peptid wird als Behandlung von HIV-bedingten neurologischen und Konstitutionssymptomen untersucht, da Peptid T in der Lage sein könnte, Symptome wie Fieber, Schwitzen in der Nacht, Gewichtsverlust und Erschöpfung zu verbessern. Es ist auch gezeigt worden, daß es Psoriasisläsionen auflösen kann.

[0165] Verschiedene Peptide (SEQ ID NOS: 1529–1617) – Umfassend Adjunvanspeptidanalogue, alpha-Matingfaktor, antiarrhythmisches Peptid, anorexigenes Peptid, alpha-1-Antitrypsin, Rinder pineales antireproduktives Peptid, Bursin, C3-Peptid P16, Cadherinpeptid, Chromogranin A-Fragment, kontrazeptives Tetrapeptid, Conantokin G, Conantokin T, Crustaceen kardioaktives Peptid, C-Telopeptid, Cytochrom b588-Peptid, Decorisin, Delicious-Peptid, delta-Schlaf-induzierendes Peptid, Diazepam-bindendes Inhibitorfragment, Stickstoffmonoxidsynthase-blockierendes Peptid, OVA-Peptid, Blutplättchen-Calpain-Inhibitor (P1), Plasminogen-Aktivator Inhibitor 1, Rigin, Schizophrenie-verwandtes Peptid, Natrium-Kalium-A-therapeutischer Peptidase-Inhibitor 1, Speract, Spermien-aktivierendes Peptid, Systemin, Thrombin-Rezeptoragonist (drei Peptide), Tuftsin, adipokinetisches Hormon, uremisches Pentapeptid, Antifrierpolypeptid, Tumornekrosefaktor, Egel-[Des-Asp-10]Decorsin, L-Ornithyltaurin-Hydrochlorid, p-Aminophenylacetyl-Tuftsin, Ac-Glu-Glu-Val-Val-Ala-Cys-pNA, Ac-Ser-Asp-Lys-Pro, Ac-rfwink-NH2, Cys-Gly-Tyr-Gly-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-Gly-Gly, DAla-Leu, D-D-D-D-D, D-D-D-D-D-D, N-P-N-A-N-P-N-A, V-A-I-T-V-L-V-K, V-G-V-R-V-R, V-I-H-S, V-P-D-P-R, Val-Thr-Cys-Gly, R-S-R, Seegurkenspermien-aktivierendes Peptid, SHU-9119-MC3-R und MC4-R-Antagonist, Glaspimod (Immunostimulanz, nützlich gegen bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen, Immundefizienz-Immunkrankheit, Leukopänie), HP-228 (Melanocortin, nützlich gegen Chemotherapie-induziertes Erbrechen, Toxizität, Schmerzen, Diabetes mellitus, Entzündung, rheumatoide Arthritis, Fettleibigkeit), alpha-2-Plasmin-Inhibitor (Plasmin-Inhibitor), APC-Tumorsuppressor (Tumorsuppressor, nützlich gegen Neoplasmen), früher Schwangerschaftsfaktor (Immunsuppressor), Endozepindiazepam-Bindungs-inhibitor (Rezeptorpeptid), gamma-Interferon (nützlich gegen Leukämie), Drüsenkallikrein-1 (Immunstimulans), plazentaler Ribonukleaseinhibitor, Sarcolecine-Bindungsprotein, Tensidprotein D, Wilms-Tumorsuppressor, wilms-Tumorsuppressor, GABAB 1b-Rezeptorpeptid, Prion-verwandtes Peptid (iPrP13), Cholin-bindendes Proteinfragment (bakterienverwandtes Peptid), Telomerase-Inhibitor, Cardiostatinpeptid, Endostatin-abgeleitetes Peptid (Angiogenese-Inhibitor), Prion-inhibierendes Peptid, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist, C-Peptid-Analog (nützlich gegen Diabeteskomplikationen).

2. Modifizierte therapeutische Peptide

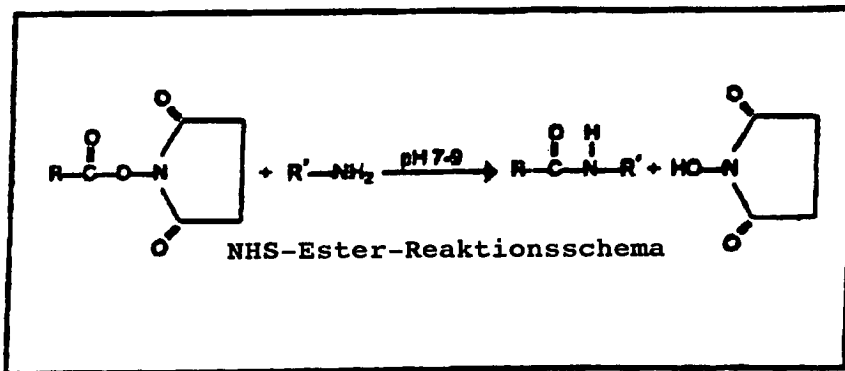
[0166] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von modifizierten therapeutischen Peptiden und

ihren Derivaten. Die modifizierten therapeutischen Peptide, synthetisiert durch das Verfahren der Erfindung, umfassen reaktive Gruppen die mit verfügbaren reaktiven Funktionalitäten auf Blutbestandteile reagieren, um kovalente Bindungen zu formen.

[0167] Um mit Funktionalitäten auf einem Protein kovalente Bindungen zu bilden, kann man als eine reaktive Gruppe eine Vielzahl von aktiven Carboxyl-Gruppen verwenden, insbesondere Ester, wenn die Hydroxylhälfte physiologisch in den Mengen akzeptabel ist, die nötig sind, um das therapeutische Peptid zu modifizieren. Während in diesen Linkern eine Anzahl verschiedener Hydroxyl-Gruppen verwendet werden kann, wäre die praktischste N-Hydroxysuccinimid (NHS) und N-Hydroxysulfosuccinimid (Sulfo-NHS).

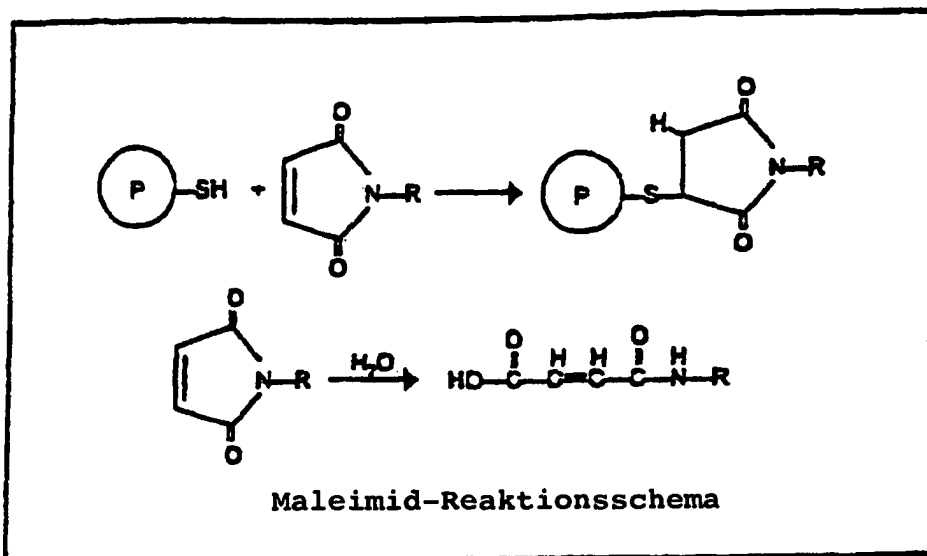
[0168] Primäre Amine sind die vorrangigen Ziele für NHS-Ester wie in dem Schema 1A unten dargestellt. Erreichbare α -Amino-Gruppen, die an den N-Termini von Proteinen vorhanden sind, reagieren mit NHS-Estern. Jedoch können auf Protein α -Amino-Gruppen für NHS-Kopplung nicht erwünscht oder verfügbar sein. Während 5 Aminosäuren Stickstoff in ihren Seitenketten haben, reagiert nur das ϵ -Amin von Lysin signifikant mit NHS-Estern. Eine Amidbindung wird gebildet wenn die NHS-Konjugationsreaktion mit primären Aminen reagiert, unter Freisetzung von N-Hydroxysuccinimid wie in dem Schema 1A unten gezeigt.

Schema 1A



[0169] In den bevorzugten Ausführungsformen dieser Erfindung wird die Funktionalität auf dem Protein eine Thiol-Gruppe sein und die reaktive Gruppe wird eine Maleimid-enthaltende Gruppe wie gamma-Maleimid-Butyralamid (GMBA) oder MPA sein. Die Maleimid-Gruppe ist am selektivsten für Sulfhydryl-Gruppen auf Peptiden, wenn der pH der Reaktionsmischung zwischen 6,5 und 7,5 gehalten wird wie in Schema 1B unten gezeigt. Bei pH 7,0 ist die Reaktionsrate der Maleimid-Gruppen mit Sulfhydryl 1000-fach schneller als mit Aminen. Eine stabile Thioether-Verbindung zwischen der Maleimid-Gruppe und der Sulfhydryl-Gruppe wird gebildet, welche unter physiologischen Bedingungen nicht gespalten werden kann.

Schema 1B



[0170] Die therapeutischen Peptide und Peptid-Derivate der Erfindung können für spezifische Markierung und nicht-spezifische Markierung von Blut-Komponenten modifiziert werden.

A. Spezifische Markierung

[0171] Vorzugsweise sind die therapeutischen Peptide die durch die verfahren der Erfindung synthetisiert und geschützt wurden, designed um spezifisch mit Thiol-Gruppen auf mobilen Blutproteinen zu reagieren. Solch eine Reaktion wird vorzugsweise durch kovalente Bindung eines therapeutischen Peptids, das mit einem Maleimid-Zink modifiziert ist (z.B. hergestellt aus GMBS, MPA oder anderen Maleimiden) an eine Thiol-Gruppe auf einem mobilen Blutprotein wie Serumalbumin oder IgG etabliert.

[0172] Unter bestimmten Umständen bietet die spezifische Markierung mit Maleimiden verschiedene Vorteile gegenüber der nicht-spezifischen Markierung von mobilen Proteinen mit Gruppen wie NHS und Sulfo-NHS. Thio-Gruppen sind in vivo weniger häufig als Amino-Gruppen. Daher werden die Maleimid-Derivate der Erfindung an weniger Proteine kovalent binden. Zum Beispiel gibt es in Albumin (dem häufigsten Blutprotein) nur eine einzige Thiol-Gruppe. Somit werden therapeutisches Peptid-Maleimid-Albumin-Konjugate dazu tendieren etwa ein 1:1-molares Verhältnis des therapeutischen Peptids zu Albumin zu umfassen. Zusätzlich zu Albumin haben IgG-Moleküle (Klasse II) freie Thiole. Da IgG-Moleküle und Serumalbumin die Mehrheit der löslichen Proteine in Blut ausmachen, stellen sie auch die Mehrheit der freien Thiol-Gruppen im Blut zur Verfügung die verfügbar sind um Maleimid-modifizierte therapeutische Peptide kovalent zu binden.

[0173] Des weiteren führt selbst unter Blutproteinen die freies Thiol enthalten, spezifische Markierung mit Maleimid zur bevorzugten Bildung von therapeutisches Peptid-Maleimid-Albumin-Konjugaten, infolge der einzigartigen Eigenschaften von Albumin selbst. Die einzelne freie Thiol-Gruppe von Albumin, hochkonserviert zwischen Arten, ist am Aminosäure-Rest 34 (Cys³⁴) gelegen. Es wurde vor kurzem gezeigt, daß Cys³⁴ von Albumin eine erhöhte Reaktivität gegenüber freien Thiolen oder anderen freien Thiolen enthaltenden Proteinen aufweist. Dies ist teilweise infolge des sehr niedrigen pK-Werts von 5,5 für Cys³⁴ von Albumin. Dies ist viel niedriger als übliche pK-Werte für die Cystein-Reste im allgemeinen, welche typischerweise etwa 8 betragen. Infolge dieses niedrigen pK, liegt unter normalen physiologischen Bedingungen Cys³⁴ von Albumin überwiegend in ionisierter Form vor, was seine Reaktivität dramatisch erhöht. Zusätzlich zu dem niedrigen pK-Wert von Cys³⁴ ist ein weiterer Faktor, der die Reaktivität von Cys³⁴ erhöht seine Lokalisation, welche in einem Spalt nahe an der Oberfläche einer Schleife von Region V von Albumin ist. Diese Lokalisation macht Cys³⁴ für Liganden aller Art sehr erreichbar und ist ein wichtiger Faktor in der biologischen Rollen von Cys³⁴ als Falle für freie Radikale und Scavenger von freiem Thiol. Diese Eigenschaften machen Cys³⁴ hoch reaktiv gegenüber therapeutischen Peptidmaleimiden und die Beschleunigung der Reaktionsrate kann bis 1000-fach sein, relativ zu den Reaktionsraten von therapeutischen Peptid-Maleimiden mit anderen Proteinen die freies Thiol enthalten.

[0174] Ein weiterer Vorteil der therapeutisches Peptid-Maleimid-Albumin-Konjugate ist die Reproduzierbarkeit, die mit der 1:1-Beladung von Peptid zu Albumin spezifisch an Cys³⁴ assoziiert ist. Anderen Techniken wie Glutaraldehyd, DCC, EDC und andere chemische Aktivierungen von zum Beispiel freien Aminen fehlt diese Selektivität. Zum Beispiel enthält Albumin 52 Lysin-Reste, von welchen 25 bis 30 an der Oberfläche von Albumin gelegen sind und für Konjugation zugänglich sind. Aktivierung dieser Lysin-Reste oder alternativ Modifizieren der Peptide um durch diese Lysin-Reste zu koppeln, resultiert in einer heterogenen Population von Konjugaten. Selbst wenn 1:1 molare Verhältnisse von Peptid zu Albumin verwendet werden, wird die Ausbeute aus vielfältigen Konjugationsprodukten bestehen, wovon manche 0, 1, 2 oder mehr Peptide pro Albumin enthalten und jedes Peptid zufällig an irgendeinem der 25 bis 30 verfügbaren Lysin-Resten gekoppelt sein wird. In Betracht der zahlreichen möglichen Kombinationen wird die Charakterisierung der genauen Zusammensetzung und Art jeder Charge schwierig und Chargen-zu-Chargen-Reproduzierbarkeit ist nahezu unmöglich, wodurch solche Konjugate als ein Therapeutikum weniger wünschenswert sind. Zusätzlich haben Untersuchungen gezeigt, daß ein 1:1-Verhältnis des therapeutischen Agens zu Albumin bevorzugt ist, selbst wenn scheinen würde, daß Konjugierung durch Lysin-Reste des Albumin zumindest den Vorteil haben würden mehr therapeutischen Wirkstoff pro Albuminmolekül zu liefern. In einem Artikel von Stehle et al., "The Loading Rate Determines Tumor Targeting Properties of Methotrexate-Albumin Conjugates in Rats", *Anti-Cancer Drugs*, Bd. 8, S. 677-685 (1997), die in ihrer Gesamtheit hierin einbezogen wird, berichten die Autoren daß ein 1:1-Verhältnis des Antikrebs-Methotrexats zu Albumin, konjugiert über Glutaraldehyd, die vielversprechendsten Ergebnisse lieferte. Diese Konjugate wurden von den Tumorzellen aufgenommen, wohingegen Konjugate mit 5:1 bis 20:1 Methotrexat-Molekülen veränderte HPLC-Profile hatten und von der Leber in vivo schnell aufgenommen wurden. Es wird vermutet daß bei diesen höheren Verhältnissen Konformationsveränderungen von Albumin seine Effektivität als therapeutisches Trägermolekül verringern.

[0175] Durch kontrollierte Verabreichung von Maleimid-therapeutischen Peptiden in vivo kann man das spezifische Labeling von Albumin und IgG in vivo kontrollieren. In typischen Verabreichungen werden 80 bis 90% des verabreichten Maleimid-therapeutischen Peptids Albumin markieren und weniger als 5% werden IgG markieren. In Spuren wird auch das Markieren von freien Thiolen wie Glutathion stattfinden. Solches spezifische Markieren wird für in vivo-Verwendungen bevorzugt, da es eine genaue Berechnung der geschätzten Halbwertszeit des verabreichten Mittels ermöglicht.

[0176] Zusätzlich dazu, kontrollierte spezifische in vivo-Markierung zur Verfügung zu stellen, können Maleimid-therapeutische Peptide spezifische Markierung von Serumalbumin und IgG ex vivo zur Verfügung stellen. Solche ex vivo-Markierung umfaßt das Hinzufügen von Maleimid-therapeutischen Peptiden zu Blut, Serum oder Salzlösung, enthaltend Serumalbumin und/oder IgG. Sobald das Blutserum oder die Salzlösung ex vivo mit Maleimid-therapeutischen Peptiden modifiziert wurde, kann sie für in vivo-Behandlung an das Blut zurückverabreicht werden.

[0177] Im Gegensatz zu NHS-Peptiden sind Maleimid-therapeutische Peptide im allgemeinen recht stabil in der Gegenwart von wäßrigen Lösungen und in der Gegenwart von freien Aminen. Da Maleimid-therapeutische Peptide nur mit freien Thiolen reagieren werden, sind Schutzgruppen im allgemeinen nicht notwendig um zu verhindern, daß Maleimid-therapeutische Peptide mit sich selbst reagieren. Zusätzlich erlaubt die erhöhte Stabilität der Peptide die Verwendung von weiteren Reinigungsschritten wie HPLC um hochgereinigte Produkte, geeignet für in vivo-Verwendung, zuzubereiten. Letztlich stellt die erhöhte chemische Stabilität ein Produkt mit einer größeren Lagerfähigkeit zur Verfügung.

B. Nicht-spezifische Markierung

[0178] Die therapeutischen Peptide, die durch die Verfahren der Erfindung synthetisiert oder geschützt wurden, können auch für nicht-spezifische Markierung von Blutkomponenten modifiziert werden. Im allgemeinen werden Bindungen an Amino-Gruppen verwendet werden, insbesondere mit der Bildung von Amidbindungen für nicht-spezifische Markierung. Um solche Bindungen zu bilden kann man als eine chemische reaktive Gruppe, gekoppelt an das therapeutische Peptid, eine große Vielzahl von aktivierten Carboxyl-Gruppen verwenden, insbesondere Ester, wenn die Hydroxylhälfte in den benötigten Niveaus physiologisch annehmbar ist. Während eine Anzahl von verschiedenen Hydroxyl-Gruppen in diesen Verbindungsmitteln verwendet werden können, wären die praktischsten N-Hydroxysuccinimid (NHS) und N-Hydroxysulfosuccinimid (Sulfo-NHS).

[0179] Andere Linker, welche verwendet werden können, werden im US-Patent 5,612,034, welches hierdurch inkorporiert wird, beschrieben.

[0180] Die verschiedenen Stellen mit welchen die chemisch reaktiven Gruppen des nicht-spezifischen therapeutischen Peptids in vivo reagieren können, umfassend Zellen, insbesondere rote Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen und Proteine, wie Immunglobuline, umfassend IgG und IgM, Serumalbumin, Ferritin, Steroid-bindende Proteine, Transferrin, Thyroxin-bindendes Protein, α -2-Makroglobulin und dgl. Jene Rezeptoren mit denen die derivatisierten therapeutischen Peptide reagieren, welche nicht langlebig sind, werden im allgemeinen aus dem menschlichen Wirt innerhalb von etwa drei Tagen eliminiert worden sein. Die oben angegebenen Proteine, umfassen die Proteine der Zellen, werden im Blutstrom zumindest 3 Tage verbleiben, und können 5 Tage oder mehr (üblicherweise nicht mehr als 60 Tage, insbesondere nicht mehr als 30 Tage) verbleiben, insbesondere in bezug auf die Halbwertszeit, basierend auf der Konzentration im Blut.

[0181] Für den meisten Teil wird die Reaktion mit mobilen Komponenten im Blut stattfinden, insbesondere mit Blutproteinen und Zellen, und vor allem Blutproteinen und Erythrozyten. Unter "mobil" wird verstanden, daß die Komponente keinen fixierten Situs über eine längere Zeitdauer hat, im allgemeinen nicht länger als 5 Minuten, üblicherweise eine Minute, obwohl manche der Blutkomponenten für ausgedehnte Zeitdauern relativ stationär sein können. Am Anfang wird eine relativ heterogene Population von markierten Proteinen und Zellen existieren. Jedoch wird für den meisten Teil die Population innerhalb weniger Tage nach Verabreichung sich wesentlich von der anfänglichen Population unterscheiden, in Abhängigkeit von der Halbwertszeit der markierten Proteine im Blutstrom. Daher wird üblicherweise innerhalb von drei oder mehr Tagen IgG das vorherrschende markierte Protein im Blutstrom werden.

[0182] Üblicherweise wird am Tag 5 nach der Verabreichung IgG, Serumalbumin und Erythrozyten zumindest etwa 60 mol%, üblicherweise zumindest etwa 75 mol% der konjugierten Komponenten im Blut sein, wobei IgG, IgM (zu einem wesentlich geringeren Ausmaß) und Serumalbumin zumindest etwa 50 mol%, üblicherweise zumindest etwa 75 mol% und noch üblicherweise zumindest etwa 80 mol% der nicht-zellulären konjugierten

Komponenten sein werden.

[0183] Die erwünschten Konjugate von nicht-spezifischen therapeutischen Peptiden an Blutkomponenten können in vivo durch Verabreichung der therapeutischen Peptide direkt an den Patienten hergestellt werden, welcher ein Mensch oder ein anderes Säugetier sein kann. Die Verabreichung kann als Bolus erfolgen oder kann langsam über die Zeit durch Infusion eingeführt werden unter Verwendung eines gemessenen Flusses oder dgl.

[0184] Falls gewünscht, können die besagten Konjugate auch ex vivo vorbereitet werden durch Kombinieren von Blut mit modifizierten therapeutischen Peptiden der vorliegenden Erfindung, um zu ermöglichen, daß die modifizierten therapeutischen Peptide an reaktive Funktionalitäten an Blutkomponenten kovalent binden und dann Zurückführen oder Verabreichen des konjugierten Bluts an den Wirt. Des weiteren kann das obige auch erreicht werden durch zunächst Aufreinen einer individuellen Blutkomponente oder einer beschränkten Anzahl von Komponenten, wie rote Blutkörperchen, Immunglobuline, Serumalbumin oder dgl. und Kombinieren der Komponente oder der Komponenten ex vivo mit den chemisch reaktiven therapeutischen Peptiden. Die markierten Blut oder Blutkomponenten können dann an den Wirt zurückgeführt werden, um dem Individuum in vivo therapeutisch effektiv Konjugate zur Verfügung zu stellen. Das Blut kann auch behandelt werden, um Koagulation während der ex vivo-Manipulation zu verhindern.

3. Synthese von therapeutischen Peptiden, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0185] Peptidfragmente können durch Standardverfahren der Festphasen-Peptidchemie, die dem Durchschnittsfachmann bekannt sind, synthetisiert werden. Zum Beispiel können Peptidfragmente durch Festphasen-Chemietechniken synthetisiert werden, den Prozeduren, die von Steward und Young beschrieben werden, folgend (Steward, J. M. und Young, J. D., Solid Phase Peptide Synthesis, 2. Auflage, Pierce Chemical Company, Rockford Ill. (1984) unter Verwendung eines Synthesizers von Applied Biosystem. Des gleichen können eine Mehrzahl von Fragmenten synthetisiert werden und dann aneinandergehängt werden, um größere Fragmente zu bilden. Diese synthetischen Peptidfragmente können auch mit Aminosäuresubstitutionen an spezifischen Stellen gemacht werden.

[0186] Eine Zusammenfassung der vielen Techniken kann für Festphasenpeptidsynthese in J. M. Stewart und J. D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, W. H. Freeman Co. (San Francisco), 1963 und J. Meienhofer, Hormonal Proteins and Peptides, Bd. 2, S. 46, Academic Press (New York), 1973 gefunden werden. Für klassische Lösungssynthesen siehe G. Schroder und K. Lupke, The Peptides, Bd. 1, Academic Press (New York). Im allgemeinen umfassen diese Verfahren das sequenzielle Hinzufügen von einer oder mehreren Aminosäuren oder in geeigneter Weise geschützten Aminosäuren zu einer wachsenden Peptidkette. Normalerweise wird entweder die Amino- oder die Carboxyl-Gruppe der ersten Aminosäure durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt. Die geschützte oder derivatisierte Aminosäure wird dann entweder an einen inerten festen Träger befestigt oder in Lösung verwendet durch Hinzufügen der nächsten Aminosäure in der Sequenz mit der komplementären, in geeigneter Weise geschützten (Amino- oder Carboxy)-Gruppe und unter Bedingungen, die geeignet sind zum Bilden der Amid-Verbindung. Die Schutzgruppe wird dann von diesem neuhinzugefügten Aminosäure-Rest entfernt und die nächste Aminosäure (in geeigneter Weise geschützt) wird hinzugefügt, usw.

[0187] Nachdem all die erwünschten Aminosäuren in der richtigen Sequenz verknüpft wurden, werden verbleibende Schutzgruppen (und jeder feste Träger) sequenziell oder gleichzeitig entfernt, um das Endpolypeptid zu ergeben. Durch einfache Modifikation dieser allgemeinen Prozedur ist es möglich mehr als eine Aminosäure pro Schritt zu einer wachsenden Kette hinzuzufügen, zum Beispiel durch Koppeln (unter Bedingungen, welche chirale Zentren nicht racemisieren) eines geschützten Tripeptids mit einem in geeigneter Weise geschützten Dipeptid, um nach der Entfernung der Schutzgruppen ein Pentapeptid zu bilden.

[0188] Eine besonders bevorzugte Methode der Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfaßt Festphasenpeptidsynthese, worin der α -N-Terminus der Aminosäure geschützt wird durch eine Säure oder basenempfindliche Gruppe. Solche Schutzgruppen sollten die Eigenschaften haben, stabil zu sein gegenüber den Bedingungen der Peptidbindungsbildung während sie jederzeit entfernbare sein sollten ohne Zerstören der wachsenden Peptidkette oder Racemisierung von irgendeinem der darin enthaltenen chiralen Zentren. Geeignete Schutzgruppen sind 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), t-Butyloxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Cbz), Biphenylisopropylloxycarbonyl, t-Amyloxycarbonyl, Isobornyloxycarbonyl, α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, o-Nitrophenylsulfenyl, 2-Cyano-t-butyloxycarbonyl und dgl. Die 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc)-Schutzgruppe ist besonders bevorzugt für die Synthese von therapeutischen Peptidfragmenten: Andere bevorzugte Seitenkettenschutzgruppen sind, für Seitenkettenaminogruppen wie Lysin

oder Arginin, 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl (pmc), Nitro, p-Toluolsulfonyl, 4-Methoxybenzolsulfonyl, Cbz, Boc und Adamantylloxycarbonyl; für Tyrosin, Benzyl, o-Brombenzyloxycarbonyl, 2,6-Dichlorbenzyl, Isopropyl, t-Butyl (t-Bu), Cyclohexyl, Cyclopentyl und Acetyl (Ac); für Serin t-Butyl, Benzyl und Tetrahydropyran-yl; für Histidin, Trityl, Benzyl, Cbz, p-Toluolsulfonyl und 2,4-Dinitrophenyl; für Tryptophan, Formyl; für Asparaginsäure und Glutaminsäure, Benzyl und t-Butyl und für Cystein Triphenylmethyl(trityl).

[0189] In den Festphasen-Peptidsyntheseverfahren wird die α -C-terminale Aminosäure an einen geeigneten festen Träger oder Harz befestigt. Geeignete feste Träger, die für die obige Synthese nützlich sind, sind jene Materialien welche inert gegenüber den Reagentien und Reaktionsbedingungen der schrittweisen Kondensations- und Entschützungsreaktionen sind, sowie unlöslich in den verwendeten Medien sind. Der bevorzugte feste Träger für die Synthese einer α -C-terminalen Carboxypeptide ist 4-Hydroxymethylphenoxymethyl-copoly(Styrol-1% Divinylbenzol). Der bevorzugte feste Träger für α -C-terminale Amidpeptide ist das 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-Fmoc-aminomethyl)phenoxyacetamidoethylharz, erhältlich von Applied Biosystems (Foster City, Kalifornien). Die α -C-terminale Aminosäure wird an das Harz mittels N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), mit oder ohne 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), Benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) oder Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid (BOPCI) gekoppelt, medierte Kopplung für von etwa 1 bis 24 Stunden bei einer Temperatur von zwischen 10°C und 50°C in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder DMF.

[0190] Wenn der feste Träger 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-Fmoc-aminomethyl)phenoxy-acetamidoethylharz ist, wird die Fmoc-Gruppe mit einem sekundären Amin gespalten, vorzugsweise Piperidin, vor dem Koppeln mit der α -C-terminalen Aminosäure wie oben beschrieben. Das bevorzugte Verfahren zum Koppeln an das geschützte 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-Fmoc-aminomethyl)phenoxy-acetamidoethylharz ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluor-phosphat (HBTU, 1 Äquivalent) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT, 1 Äquivalent) in DMF. Das Koppeln von aufeinanderfolgenden geschützten Aminosäuren kann in einem dem Fachmann wohlbekannten automatischen Polypeptid-Synthesizer ausgeführt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die α -N-terminale Aminosäuren der wachsenden Peptidkette mit Fmoc geschützt. Die Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe von der α -N-terminalen Seite des wachsenden Peptids wird durch Behandlung mit einem sekundären Amin, vorzugsweise Piperidin, erreicht. Jede geschützte Aminosäure wird dann in einem etwa 3-fachen molaren Überschuß eingeführt, und das Koppeln wird vorzugsweise in DMF durchgeführt. Das Kopplungsagens ist normalerweise O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU, 1 Äquivalent) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT, 1 Äquivalent).

[0191] Am Ende der Festphasensynthese wird das Polypeptid von dem Harz entfernt und entschützt, entweder aufeinanderfolgend oder in einem einzigen Schritt. Entfernung des Polypeptids und Entschützen kann in einem einzigen Schritt erreicht werden durch Behandlung des Harz-gebundenen Polypeptids mit einem Spaltreagens, umfassend Thianisol, Wasser, Ethandithiol und Trifluoressigsäure. In Fällen worin der α -C-Terminus des Polypeptids ein Alkylamid ist, wird das Harz durch Aminolyse mit einem Alkylamin gespalten. Alternativ kann das Peptid durch Transesterifizierung entfernt werden, zum Beispiel mit Methanol, gefolgt von Aminolyse oder direkter Transamidierung. Die geschützten Peptide können an dieser Stelle gereinigt werden oder direkt zum nächsten Schritt gebracht werden. Die Entfernung der Seitenkettenschutzgruppen wird erreicht unter Verwendung des oben beschriebenen Spaltungscocktails. Die vollständig entschützten Peptide werden durch eine Sequenz von chromatographischen Schritten gereinigt, die irgendwelche oder alle der folgenden Arten einsetzen: Ionenaustausch auf einem schwach basischen Harz (Acetat-Form); hydrophobische Adsorptionschromatographie auf nicht-derivatisiertem Polystyroldivinylbenzol (zum Beispiel Amberlite XAD); Silicagel-Adsorptionschromatographie; Ionenaustauschchromatographie auf Carboxymethylcellulose; Verteilungschromatographie, z.B. auf Sephadex G-25, LH-20 oder Gegenstromverteilung; high performance Flüssigchromatographie (HPLC), insbesondere reverse-phase HPLC auf Octyl- oder Octadecylsilylsilica-gebundenen Phasensäulenpackung.

[0192] Die Molekulargewichte dieser therapeutischen Peptide werden unter Verwendung von Fast Atom Bombardement (FAB)-Massenspektroskopie bestimmt.

[0193] Die therapeutischen Peptide der Erfindung können mit N- oder C-terminalen Schutzgruppen synthetisiert werden für die Verwendung als Prodrugs.

(1) N-terminale Schutzgruppen

[0194] Wie oben diskutiert, bezieht sich der Begriff "N-Schutzgruppe" auf jene Gruppen die dazu gedacht

sind, den α -N-Terminus einer Aminosäure oder Peptids zu schützen oder in einer anderen Weise die Amin-Gruppe einer Aminosäure oder eines Peptids zu schützen gegen unerwünschte Reaktionen während der Syntheseverfahren. Allgemein verwendete N-Schutzgruppen werden in Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York (1981)) offenbart, welches hiermit durch Bezugnahme inkorporiert wird. Zusätzlich können Schutzgruppen verwendet werden als Prodrugs, welche in vivo ohne weiteres abgespalten werden, zum Beispiel durch enzymatische Hydrolyse, um die biologisch aktive Ausgangssubstanz freizusetzen. α -N-Schutzgruppen umfassen niedrige Alkanoyl-Gruppen wie Formyl, Acetyl, ("Ac"), Propionyl, Pivaloyl, t-Butylacetyl und dgl.; andere Acyl-Gruppen umfassen 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, Trifluoracetyl, Trichloracetyl, Phthalyl, o-Nitrophenoxyacetyl, -Chlorbutyryl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl und dgl.; Sulfonyl-Gruppen wie Benzolsulfonyl, p-Toluolsulfonyl und dgl.; Carbamat-bildende Gruppen wie Benzyloxycarbonyl, p-Chlorbenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Brombenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Ethoxybenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, 1-(p-Biphenyl)-1-methylethoxycarbonyl, α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl, Diisopropylmethoxycarbonyl, Isopropylloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Cyclopentylloxycarbonyl, Adamantylloxycarbonyl, Cyclohexylloxycarbonyl, Phenylthiocarbonyl und dgl.; Aralkyl-Gruppen wie Benzyl, Triphenylmethyl, Benzyloxymethyl, 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) und dgl. und Silyl-Gruppen wie Trimethylsilyl und dgl.

(2) Carboxy-Schutzgruppen

[0195] Wie oben diskutiert bezieht sich der Begriff "Carboxy-Schutzgruppe" auf eine Ester- oder Amid-Gruppe, die eine Carbonsäure schützt, und eingesetzt wird um die Carbonsäurefunktionalität zu blockieren oder zu schützen, während der Reaktionen, die andere funktionale Stellen der Verbindung betreffen, durchgeführt werden. Carboxy-Schutzgruppen werden in Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", S. 152–186 (1981) offenbart, welches hiermit durch Bezugnahme inkorporiert wird. Zusätzlich kann eine Carboxy-Schutzgruppe als ein Prodrug verwendet werden, wodurch die Carboxy-Schutzgruppe in vivo ohne weiteres gespalten werden kann, zum Beispiel durch enzymatische Hydrolyse, um die biologisch aktive Ursprungssubstanz freizusetzen. Solche Carboxy-Schutzgruppen sind dem Fachmann wohl bekannt, da sie intensiv im Schutz von Carboxyl-Gruppen in dem Penicillin-Cephalosporin-Feldern verwendet wurden, wie in US-Patent Nrn. 3,840,556 und 3,719,667 beschrieben, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme inkorporiert wird. Repräsentative Carboxy-Schutzgruppen sind C_{1-8} -niedrige Alkyle (z.B. Methyl, Ethyl oder t-Butyl und dgl.); Arylkyl wie Phenethyl oder Benzyl und substituierte Derivate davon, wie Alkoxybenzyl- oder Nitrobenzyl-Gruppen und dgl.; Arylalkenyl wie Phenylethenyl und dgl.; Aryl und substituierte Derivate davon, wie 5-Indanyl und dgl.; Dialkylaminoalkyl wie Dimethylaminoethyl und dgl.; Alkanyloxyalkyl-Gruppen wie Acetoxymethyl, Butyryloxymethyl, Valeryloxymethyl, Isobutyryloxymethyl, Isovaleryloxymethyl, 1-(Propionyloxy)-1-ethyl, 1-(Pivaloyloxy)-1-ethyl, 1-Methyl-1-(propionyloxy)-1-ethyl, Pivaloyloxymethyl, Propionyloxymethyl und dgl.; Cycloalkanoyloxyalkyl-Gruppen wie Cyclopropylcarbonyloxymethyl, Cyclobutylcarbonyloxymethyl, Cyclopentylcarbonyloxymethyl, Cyclohexylcarbonyloxymethyl und dgl.; Aroyloxyalkyl wie Benzoyloxymethyl, Benzoyloxyethyl und dgl.; Arylalkylcarbonyloxyalkyl wie Benzylcarbonyloxymethyl, 2-Benzylcarbonyloxyethyl und dgl.; Alkoxycarbonylalkyl oder Cycloalkyloxycarbonylalkyl wie Methoxycarbonylmethyl, Cyclohexyloxycarbonylmethyl, 1-Methoxycarbonyl-1-ethyl und dgl.; Alkoxycarbonyloxyalkyl oder Cycloalkyloxycarbonyloxyalkyl wie Methoxycarbonyloxymethyl, t-Butyloxycarbonyloxymethyl, 1-Ethoxycarbonyloxy-1-ethyl, 1-Cyclohexyloxycarbonyloxy-1-ethyl und dgl.; Aryloxy-carbonyloxyalkyl wie 2-(Phenoxycarbonyloxy)ethyl, 2-(5-Indanyloxycarbonyloxy) und dgl.; Alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl wie 2-(1-Methoxy-2-methylpropan-2-oyloxy) und dgl.; Arylalkyloxycarbonyloxyalkyl wie 2-(Benzyloxycarbonyloxy)ethyl und dgl.; Arylalkenyloxycarbonyloxyalkyl wie 2-(3-Phenylpropen-2-yloxycarbonyloxy)ethyl und dgl.; Alkoxycarbonylaminoalkyl wie t-Butyloxycarbonylaminomethyl und dgl.; Alkylaminocarbonylaminoalkyl wie Methylaminocarbonylaminomethyl und dgl.; Alkanoylaminoalkyl wie Acetylaminomethyl und dgl.; heterocyclisches arbyloxyalkyl wie 4-Methylpiperazinylcarbonyloxymethyl und dgl.

[0196] Repräsentative Amidcarboxy-Schutzgruppen sind Aminocarbonyl und niedrigere Alkylaminocarbonyl-Gruppen.

[0197] Bevorzugte Carboxy-Schutzverbindungen der Erfindung sind Verbindungen worin die geschützte Carboxy-Gruppe ein niedriges Alkyl, Cycloalkyl oder Arylalkylester ist, zum Beispiel Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sek-Butylester, Isobutylester, Amylester, Isoamylester, Octylester, Cyclohexylester, Phenylethylester und dgl. oder ein Alkanoyloxyalkyl, Cycloalkanoyloxyalkyl, Aroyloxyalkyl oder ein Arylalkylcarbonyloxyalkylester. Bevorzugte Amidcarboxy-Schutzgruppen sind niedrige Alkylaminocarbo-

nyl-Gruppen. Zum Beispiel kann Asparaginsäure an dem α -C-Terminus geschützt werden durch eine säurelabile Gruppe (z.B. t-Butyl) und an dem β -C-Terminus geschützt werden durch eine Gruppe die gegenüber Hydrogenierung labil ist (z.B. Benzyl) und dann selektiv während der Synthese entschützt werden.

[0198] Alternativ ist es auch möglich Fragmente der Peptide durch Fragmentierung der natürlich auftretenden Aminosäuresequenz zu erhalten, unter Verwendung von zum Beispiel einem proteolytischen Enzym gemäß den dem Fachmann wohlbekannten Verfahren. Des weiteren ist es möglich, die erwünschten Fragmente des therapeutischen Peptids durch die Verwendung von rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung von dem Fachmann wohlbekannten Verfahren zu erhalten.

4. Modifizierung der therapeutischen Peptide

[0199] Die Art der Herstellung der modifizierten therapeutischen Peptide der vorliegenden Erfindung wird sehr unterschiedlich sein, in Abhängigkeit von der Natur der verschiedenen im Molekül enthaltenen Elemente. Die Syntheseverfahren werden ausgewählt werden um einfach zu sein, hohe Ausbeuten zu ergeben und ein hoch aufgereinigtes stabiles Produkt zu ermöglichen. Normalerweise wird die reaktive Gruppe als letzter Schritt erzeugt werden, zum Beispiel Veresterung mit einer Carboxyl-Gruppe, um einen aktiven Ester zu bilden wird der letzte Schritt der Synthese sein. Spezifische Verfahren für die Herstellung von modifizierten therapeutischen Peptiden der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend beschrieben.

[0200] Im allgemeinen kann das modifizierte therapeutische Peptid der vorliegenden Erfindung hergestellt werden unter Verwendung von blinder oder Strukturaktivitätsverhältnis (SAR) getriebenen Substitution. SAR ist eine Analyse, welche das Verhältnis zwischen der Struktur eines Moleküls und seiner pharmakologischen Aktivität für eine Reihe von Verbindungen definiert. Verschiedene Studien in bezug auf einzelne therapeutische Peptide zeigen, wie die Aktivität der Peptide variiert gemäß der Variation der chemischen Struktur oder chemischen Eigenschaften. Spezifischer wird zunächst die therapeutische Aktivität des freien Peptids untersucht. Als nächstes wird das Peptid gemäß der Erfindung nur mit der Linkergruppe modifiziert, entweder am N-Terminus oder dem C-Terminus oder im Inneren des Peptids. Die Linkergruppe wird die oben diskutierte reaktive Gruppe umfassen. Die therapeutische Aktivität dieses mit der Linkergruppe modifizierten Peptids wird als nächstes untersucht und basierend auf der gefundenen Aktivität wird eine Entscheidung gefällt in bezug auf die Stelle der Modifikation. Als nächstes wird das Peptidkonjugat hergestellt und seine therapeutische Aktivität bestimmt. wenn die therapeutische Aktivität des Peptids nach Konjugierung nicht wesentlich reduziert ist (z.B. wenn die therapeutische Aktivität weniger als 10-fach verringert ist), dann wird die Stabilität des Peptids, angezeigt durch seine in vivo-Lebenszeit, gemessen. Falls die Stabilität nicht zu einem erwünschten Niveau verbessert ist, dann wird das Peptid an einer anderen Stelle modifiziert und die Prozedur wird wiederholt bis ein erwünschter Grad an therapeutischer Aktivität und eine erwünschte Stabilität erreicht werden kann.

[0201] Genauer gesagt wird jedes therapeutische Peptid, das ausgewählt wurde, um die Derivatisierung mit einem Linker und einer reaktiven Gruppe durchzumachen, modifiziert werden gemäß den folgenden Kriterien: falls eine terminale Carboxyl-Gruppe auf dem therapeutischen Peptid verfügbar ist und nicht für die Beibehaltung der pharmakologischen Aktivität kritisch ist und keine anderen sensitiven funktionalen Gruppen auf dem therapeutischen Peptid vorhanden sind, dann wird die Carbonsäure als Anknüpfungspunkt für die Modifizierung mit der Linker- und reaktiven Gruppe ausgewählt werden. Wenn die terminale Carboxyl-Gruppe in der pharmakologischen Aktivität beteiligt ist oder wenn keine Carboxysäuren verfügbar sind, dann wird jede andere sensitive funktionale Gruppe die nicht für die Beibehaltung der pharmakologischen Aktivität kritisch ist, ausgewählt werden als der Anhängungspunkt für die Modifizierung mit der Linker- und reaktiven Gruppe. Falls verschiedene sensitive funktionale Gruppen auf einem therapeutischen Peptid verfügbar sind, wird eine Kombination von Schutzgruppen in einer solchen Weise verwendet werden, daß nach Hinzufügen der Linker/reaktiven Gruppe und Entschützen aller geschützten sensitiven funktionalen Gruppen die Beibehaltung der pharmakologischen Aktivität nach wie vor erreicht wird. Falls keine sensitiven funktionalen Gruppen auf dem therapeutischen Peptid verfügbar sind, oder wenn eine einfachere Route der Modifikation erwünscht wird, werden synthetische Anstrengungen es erlauben, das Originalpeptid in einer solchen Weise zu modifizieren, daß die Beibehaltung der biologischen Aktivität oder Beibehaltung von Rezeptor oder Zielspezifität erreicht wird. In diesem Fall wird die Modifikation am anderen Ende des Peptids stattfinden.

[0202] Ein NHS-Derivat kann von einer Carbonsäure synthetisiert werden, wenn keine anderen sensitiven funktionalen Gruppen in dem therapeutischen Peptid vorhanden sind. Genauer gesagt wird ein solches therapeutisches Peptid mit N-Hydroxysuccinimid in wasserfreien CH_2Cl_2 und EDC reagiert, und das Produkt wird durch Chromatographie oder Umkristallisieren aus dem geeigneten Lösungsmittelsystem gereinigt, um das NHS-Derivat zu ergeben.

[0203] Alternativ kann ein NHS-Derivat aus einem therapeutischen Peptid synthetisiert werden, welches eine Amino- und/oder Thiol-Gruppe und eine Carbonsäure enthält. Wenn eine freie Amino- oder Thiol-Gruppe in dem Molekül vorhanden ist, ist es bevorzugt diese sensitiven funktionalen Gruppen vor dem Hinzufügen des NHS-Derivats zu schützen. Zum Beispiel ist, wenn das Molekül eine freie Amino-Gruppe enthält, eine Transformation des Amins in Fmoc- oder vorzugsweise in ein tBoc-geschütztes Amin notwendig bevor die oben beschriebene Chemie durchgeführt wird. Die Amin-Funktionalität wird nach Herstellung des NHS-Derivats nicht entschützt werden. Daher trifft dieses Verfahren nur auf eine Verbindung zu, dessen Amin-Gruppe nicht befreit werden muß um einen pharmakologisch erwünschten Effekt zu induzieren. Falls die Amino-Gruppe befreit werden muß um die ursprüngliche biologischen Eigenschaften des Moleküls beizubehalten, dann muß eine andere Art von Chemie, die in Beispielen 3 bis 6 beschrieben wird, durchgeführt werden.

[0204] Zusätzlich kann ein NHS-Derivat aus einem therapeutischen Peptid synthetisiert werden, enthaltend eine Amino- oder Thiol-Gruppe und keine Carbonsäure. Wenn das ausgewählte Molekül keine Carbonsäure enthält, kann eine Anordnung von bifunktionalen Verbindungsmolekülen verwendet werden, um das Molekül in ein reaktives NHS-Derivat umzuwandeln. Zum Beispiel werden Ethylenglykol-bis(succinimidylsuccinat) (EGS) und Triethylamin, in DMF aufgelöst, und zu dem freien Amin-enthaltenden Molekül hinzugefügt (in einem Verhältnis von 10:1 zum Vorteil von EGS), das Mono-NHS-Derivat herstellen. Um ein NHS-Derivat aus einem Thiol-derivatisierten Molekül herzustellen, kann man N-[Maleimidobutyryloxy]succinimidester (GMBS) und Triethylamin in DMF verwenden. Die Maleimido-Gruppe wird mit dem freien Thiol reagieren und das NHS-Derivat wird aus der Reaktionsmischung gereinigt werden durch Chromatographie auf Silica oder durch HPLC.

[0205] Ein NHS-Derivat kann auch aus einem therapeutischen Peptid synthetisiert werden, welches mehrere funktionale Gruppen enthält. Es wird nötig sein, jeden Fall zu analysieren und in einer anderen Weise zu lösen. Jedoch kann dank der großen Menge an kommerziell verfügbaren Schutzgruppen und bifunktionalen Linkern diese Erfindung auf jedes beliebige therapeutische Peptid angewendet werden, mit vorzugsweise nur einem einzigen chemischen Schritt, um das therapeutische Peptid zu derivatisieren (wie in Beispiel 1 oder 3 beschrieben) oder zwei Schritten (wie in Beispiel 2 beschrieben und das vorhergehende Schützen einer sensitiven Gruppe umfassend) oder drei Schritten (schützen, aktivieren und entschützen). Nur unter außergewöhnlichen Umständen wäre es nötig eine vielschrittige (mehr als drei Schritte) Synthese zu verwenden um ein therapeutisches Peptid in ein aktives NHS oder Maleimid-Derivat zu transformieren.

[0206] Ein Maleimid-Derivat kann auch aus einem therapeutischen Peptid, enthaltend eine freie Amino-Gruppe und eine freie Carbonsäure, synthetisiert werden. Um ein Maleimid-Derivat von einem Amin-derivatisierten Molekül herzustellen, kann man N-[γ -Maleimidobutyryloxy]succinimidester (GMBS) und Triethylamin in DMF verwenden. Die Succinimidester-Gruppe wird mit dem freien Amin reagieren und das Maleimid-Derivat wird aus der Reaktionsmischung durch Kristallisierung und durch Chromatographie auf Silica oder durch HPLC gereinigt werden.

[0207] Letztlich kann ein Maleimid-Derivat eines therapeutischen Peptids, synthetisiert werden, welches mehrere andere sensitive funktionale Gruppen und keine freien Carbonsäuren enthält. wenn das ausgewählte Molekül keine Carbonsäure enthält, kann eine Vielzahl von bifunktionalen kreuzvernetzenden Reagentien verwendet werden, um das Molekül in ein reaktives NHS-Derivat umzuwandeln. Zum Beispiel kann Maleimidopropionsäure (MPA) an das freie Amin gekoppelt werden, um ein Maleimid-Derivat durch Reaktion des freien Amins mit der Carboxyl-Gruppe von MPA herzustellen, unter Verwendung von HBTU/HOBt/DIEA-Aktivierung in DMF. Alternativ kann ein Lysin-Rest am C-terminalen Ende des Peptids hinzugefügt werden, um die Konjugation auf die -Amino-Gruppe des Lysins, wie unten in den Beispielen beschrieben, zu ermöglichen. Dieses hinzugefügte Lysin ermöglicht die einfache und effiziente Modifikation am C-Terminus des Peptids während das terminale Ende durch eine Amidfunktion begrenzt bleibt, wie durch die anfängliche Wahl des Harzes bestimmt.

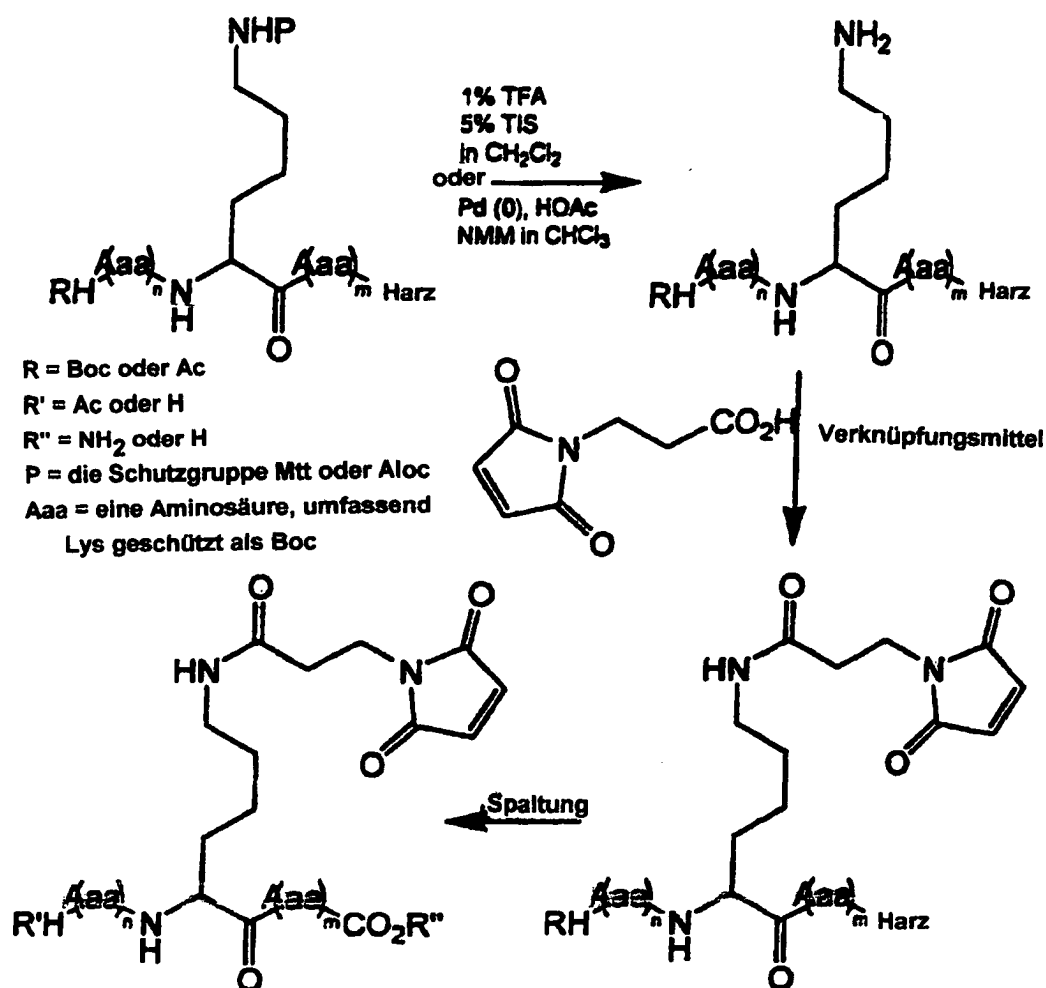
[0208] Viele andere kommerziell erhältliche heterobifunktionale Kreuzvernetzungsreagentien können alternativ verwendet werden, falls nötig. Eine große Anzahl von bifunktionalen Verbindungen sind für das Linken an Einheiten verfügbar. Illustrative Reagentien umfassen: Azidobenzoylhydrazid, N-[4-(p-Azidosalicylamino)butyl]-3'-[2'-pyridyldithio]propionamid), Bissulfocuccinimidylsuberat, Dimethyladipimidat, Disuccinimidyltartrat, N- γ -Maleimidobutyryloxysuccinimidester, N-Hydroxysulfosuccinimidyl-4-azidobenzoat, N-Succinimidyl[4-azidophenyl]-1,3'-dithiopropionat, N-Succinimidyl[4-iodoacetyl]aminobenzoat, Glutaraldehyd und Siccinimidyl-4-[N-maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat.

[0209] Noch genauer gesagt, werden die Peptide vorzugsweise gemäß der Natur ihrer Substituenten und dem Vorhandensein oder Fehlen von freien Cysteinen modifiziert. Die meisten Peptide können in drei unter-

schiedliche Kategorien gefaßt werden: (1) Peptide, die kein Cystein enthalten; (2) Peptide, die ein Cystein enthalten; (3) Peptide, die zwei Cysteine als eine Disulbidbrücke (Cystine) enthalten; und (4) Peptide, die eine Vielzahl von Cysteinen enthalten.

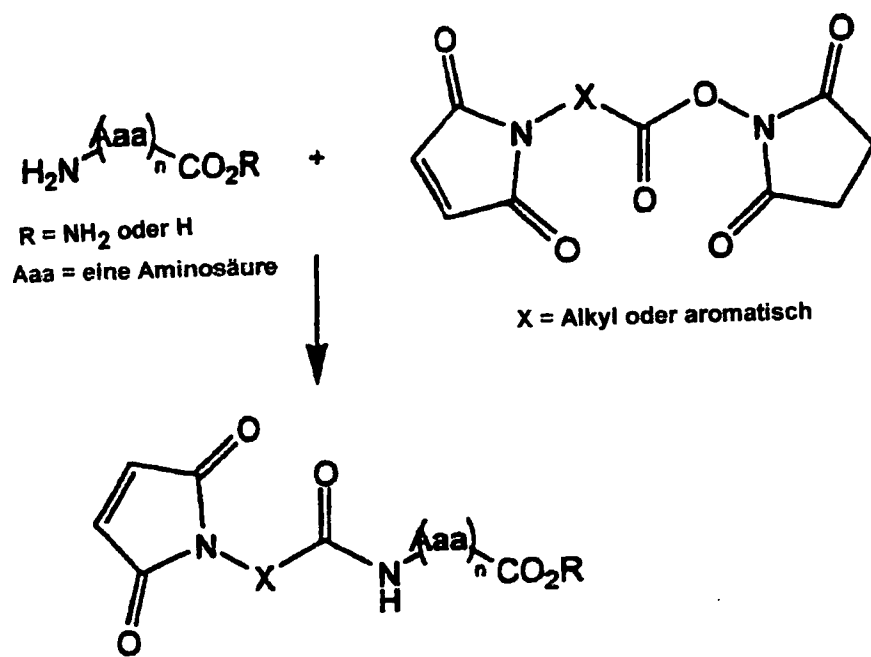
A. Peptide, die keine Cysteine enthalten

[0210] Wenn das Peptid kein Cystein enthält, wird das Hinzufügen von dem C-Terminus durchgeführt, wobei alle Reste von dem Trägerharz gespalten werden und voll geschützt sind. Aktivierung des C-Terminus mit EDC und NHS in der Lösung kann mit einem Aminoalkylmaleimid in einem Reaktionsgefäß reagiert werden. Das Peptid ist dann vollständig entschützt. Alternativ kann ein Lysin-Rest am C-Terminus des Peptids hinzugefügt werden, um die Modifikation an der ϵ -Amino-Gruppe von Lysin zu ermöglichen, während der Carboxyterminus mit einer Amid-Gruppe begrenzt bleibt. Solch ein Hinzufügen eines Lysin-Rests wird vorzugsweise nur dann durchgeführt, wenn das Hinzufügen die therapeutische Aktivität des Peptids nicht wesentlich beeinträchtigt. Das verallgemeinerte Reaktionsschema für C-Terminus-Modifikation von Peptiden, die keine Cysteine enthalten, wird in dem schematischen Diagramm unten gezeigt.

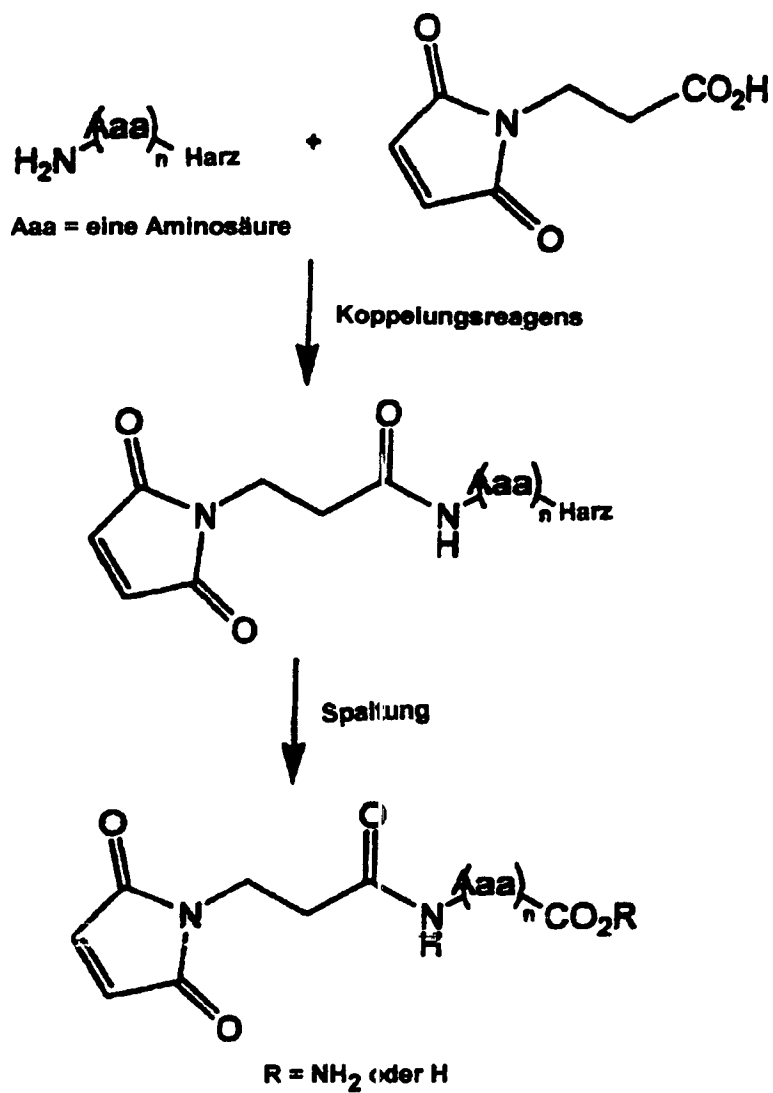


[0211] Wenn eine N-terminale Modifikation bevorzugt ist und wiederum für ein Peptid, welches kein Cystein enthält, wird das Hinzufügen am N-Terminus durchgeführt während alle Reste noch auf dem Trägerharz sind und vollständig geschützt sind. Hinzufügen eines aktivierten NHS-Mal-bifunktionalen Linkers könnte am entschützten N-Terminus durchgeführt werden, wobei das Peptid noch auf dem Harz ist. Das Peptid wird dann vollständig entschützt.

[0212] Beispiele von therapeutischen Peptiden, welche kein Cystein enthalten, und eine C-terminale Modifikation durchmachen werden in Beispielen 7 bis 26 beschrieben. Beispiele von therapeutischen Peptiden, die kein Cystein enthalten und eine N-Terminale Modifikation durchmachen, werden in Beispielen 27–38 beschrieben. Das verallgemeinerte Reaktionsschema für N-Terminale Modifikation von Peptiden, die kein Cystein enthalten, wird unten in dem schematischen Diagrammen illustriert, unter Verwendung von Hetero-NHS-Maleimid (GMBS-ähnlich) bzw. 3-MPA.

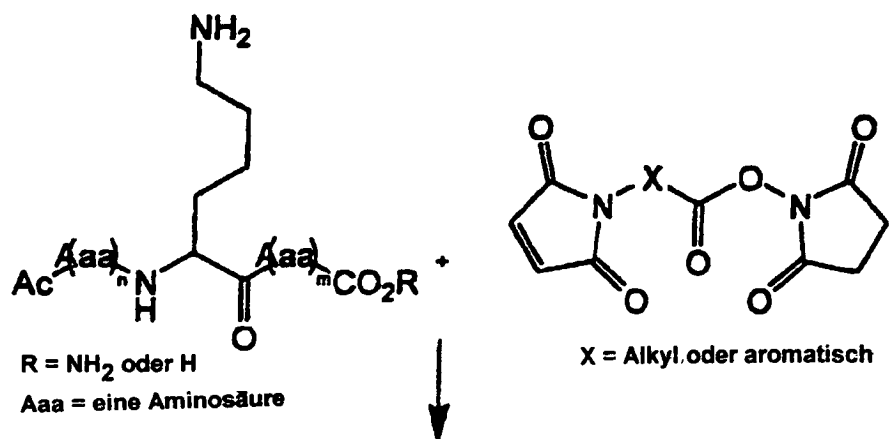
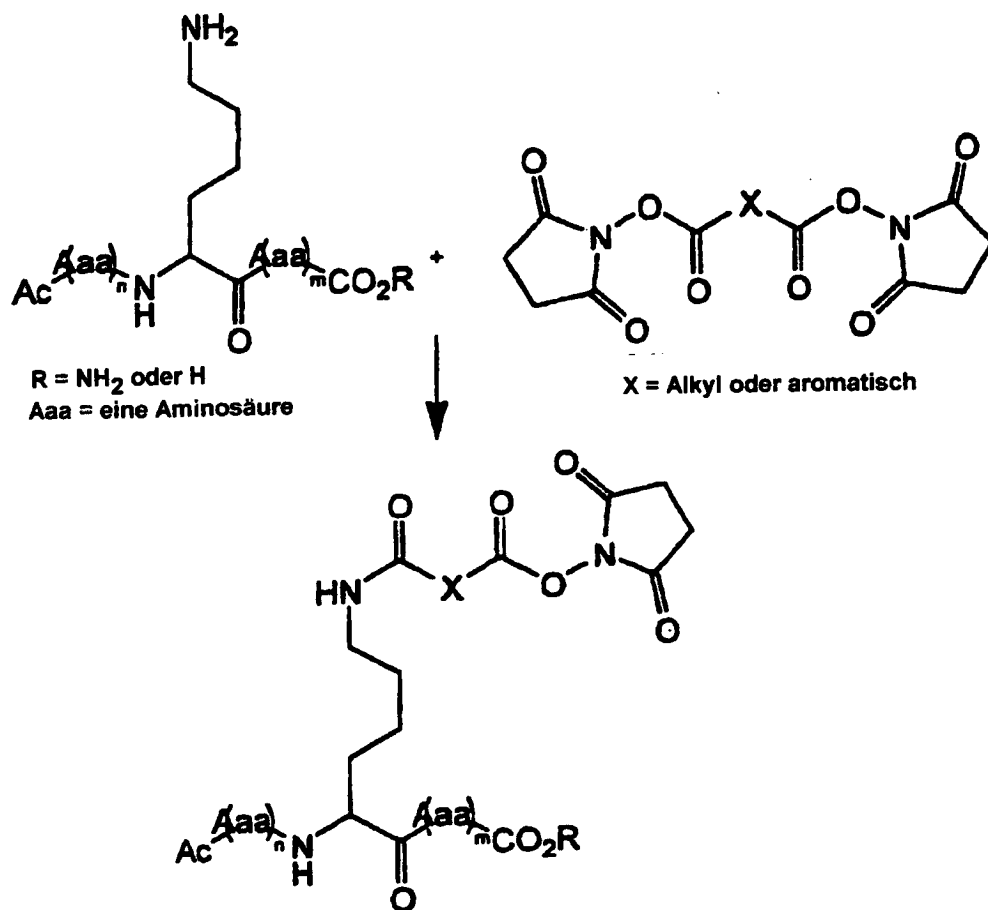


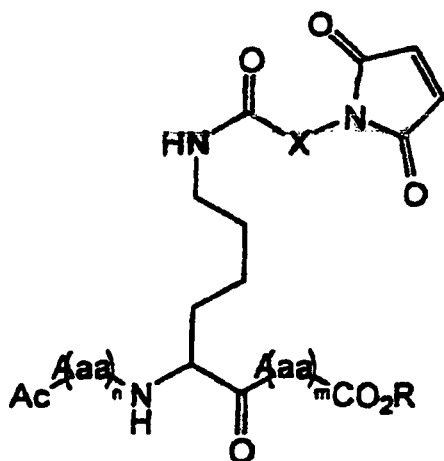
Hetero-NHS-Maleimid (GMBS-ähnlich)



3-MPA

[0213] Alternativ kann das Peptid an eine innere Aminosäure (d.h. weder am C-Terminus noch am N-Terminus) modifiziert werden. Das verallgemeinerte Reaktionsschema für Modifikation an einer inneren Aminosäure des Peptids, welches kein freies Cystein enthält, wird in dem schematischen Diagramm unten gezeigt, unter Verwendung von Homo-Bis-NHS und Hetero-NHS-Maleimid.





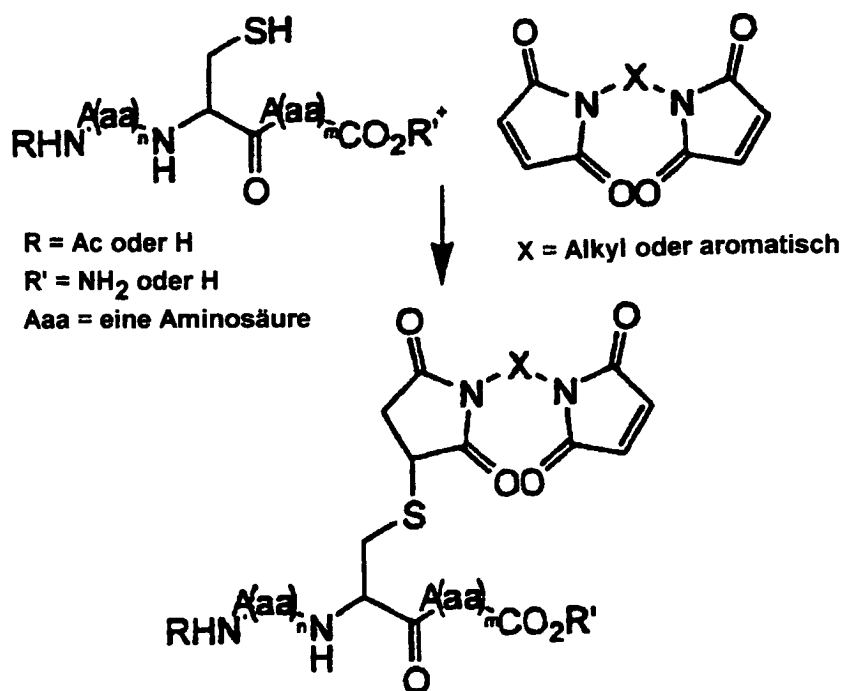
Hetero-NHS-Maleimid (GMBS-ähnlich)

[0214] Peptide, die kein Cystein enthalten und wie oben beschrieben modifiziert werden können, umfassen Fragmente des Kringle 5-Peptids, des GLP-1-Peptids, von Dynorphin A, menschlichem Wachstumshormon Releasingfaktor, dem 1 bis 24 Fragment von menschlichem Neuropeptid Y und menschlichem Secretin. Die vollständige Beschreibung der Chemie für jedes dieser Peptide wird im Beispielteil angegeben.

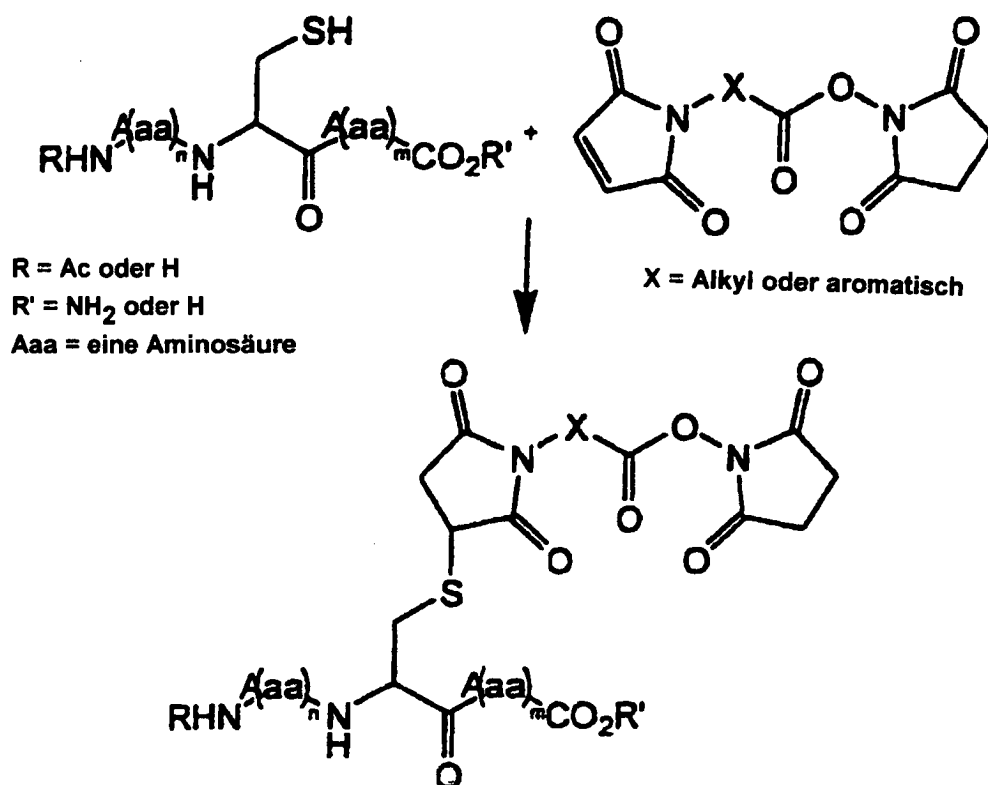
B. Peptide, die ein Cystein enthalten

[0215] Wenn das Peptid ein Cystein enthält muß das Cystein nach Hinzufügen des Maleimids geschützt bleiben. Wenn das Cystein an der Bindungsstelle beteiligt ist, muß untersucht werden, wieviel Potenz verloren wird wenn Cystein durch eine Schutzgruppe geschützt ist. wenn das Cystein geschützt bleiben kann, dann ist der Syntheseweg ähnlich zu jenem in Abschnitt A oben für entweder eine C- oder N-Terminusmodifikation beschrieben.

[0216] Alternativ kann das Peptid an einer inneren Aminosäure modifiziert werden (d.h. weder am C-Terminus noch am N-Terminus). Das verallgemeinerte Reaktionsschema für die Modifikation an einer internen Aminosäure eines Peptids das kein Cystein enthält, wird in dem schematischen Diagramm unten illustriert, unter Verwendung von Homobismaleimid und Hetero-NHS-Maleimid (GMBS-ähnlich).



Homobismaleimid



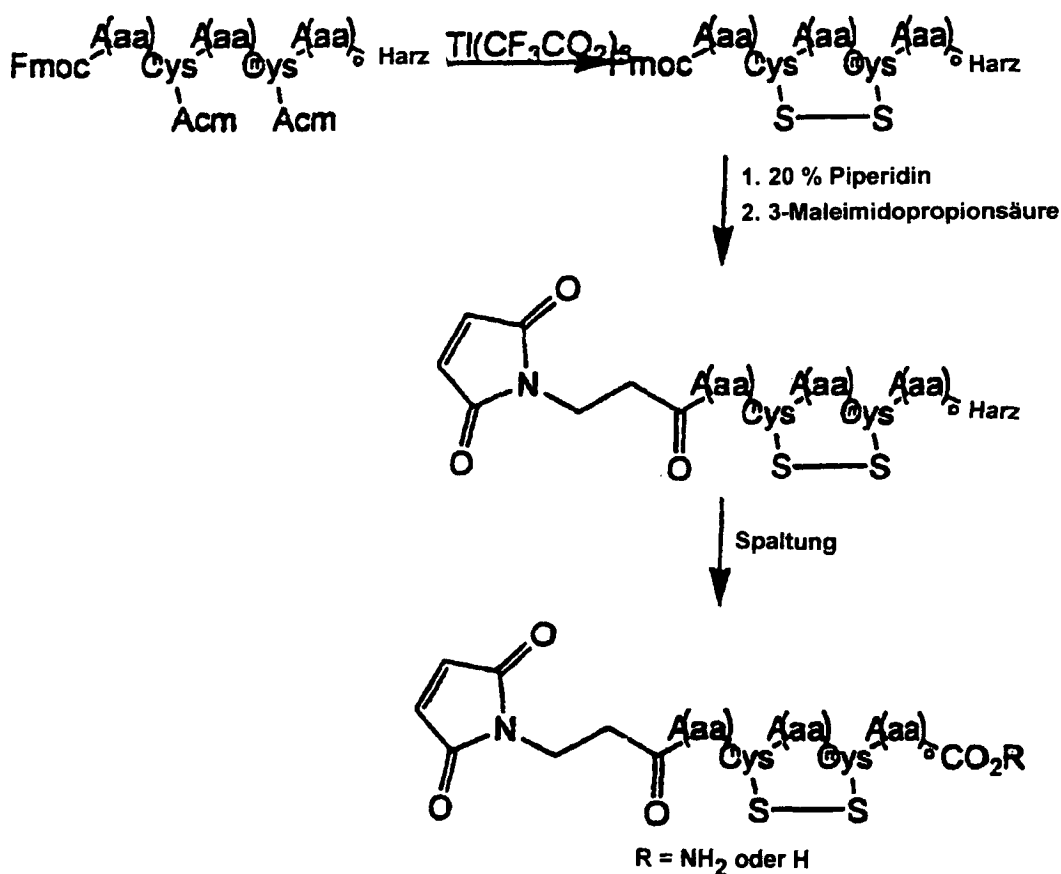
Hetero-NHS-Maleimid (GMBS-ähnlich)

[0217] Beispiele von therapeutischen Peptiden, die ein Cystein enthalten, umfassen G_α (die alpha-Untereinheit von G-therapeutischem Peptidbindungsprotein), dem 724–739 Fragment von Rattenhirn-Stickoxidsynthese-blockierendem Peptid, dem alpha-Untereinheit 1–32 Fragment von humanem [TyrO]-Inhibin, dem 254–274 Fragment des HIV-Hüllproteins und P34cdc2-Kinasefragment.

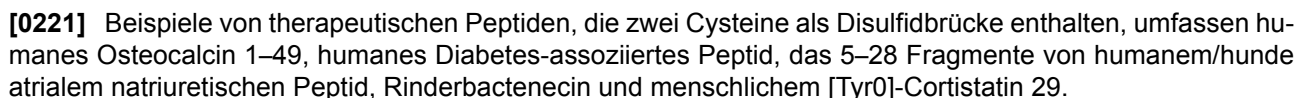
C. Peptide, die zwei Cysteine als eine Disulfidbrücke (Cystin) enthalten

[0218] Wenn das Peptid zwei Cysteine als Disulfidbrücke enthält, wird das Peptid vor dem Hinzufügen des Maleimids von dem Trägerharz gespalten. Für eine Modifikation des Peptids von dem C-terminalen Ende sind alle Schutzgruppen vorhanden außer am Carboxy-Terminus (welcher infolge der Spaltung von dem Trägerharz ungeschützt bleibt) und an den zwei Cysteinen, welche entschützt werden müssen, wenn das Peptid vom Harz gespalten wird. Milde Luftoxidation ergibt die Disulfidbrücke und das Peptid kann in diesem Zustand gereinigt werden. Lösungsphasenchemie wird dann benötigt um den C-Terminus in Gegenwart der Disulfidbrücke zu aktivieren und das Maleimid (durch ein Aminoalkylmaleimid) an den C-Terminus hinzuzufügen. Das Peptid wird dann vollständig entschützt.

[0219] Für eine Modifikation des Peptids am N-Terminus kann das Peptid auf dem Trägerharz verbleiben. Die zwei Cysteine werden vor dem Hinzufügen des Maleimids selektiv entschützt. Luftoxidation, möglicherweise unterstützt durch einen Katalysator (heterogen) kann das Disulfid ergeben, während das Peptid noch auf dem Harz ist. Maleimid wird dann zu dem N-Terminus hinzugefügt, das Peptid vom Harz gespalten und vollständig entschützt. Das verallgemeinerte Reaktionsschema für Modifikation an einer internen Aminosäure eines Peptids, welches zwei Cysteine in einer Disulfidbrücke enthält, wird in dem unten stehenden schematischen Diagramm illustriert.



[0220] Alternativ kann das Peptid an einer internen Aminosäure (d.h. weder am C-Terminus noch am N-Terminus) modifiziert werden. Das verallgemeinerte Reaktionsschema für Modifikation an einer internen Aminosäure eines Peptids, welches zwei Cysteine in einer Disulfidbrücke enthält, wird in dem unten stehenden schematischen Diagramm illustriert.



[0222] Wenn das Peptid mehrere Cysteine als Disulfidbrücken enthält, wird das Peptid von dem Trägerharz abgespalten vor dem Hinzufügen des Maleimids. Für eine Modifikation des Peptids vom C-terminalen Ende sind alle Schutzgruppen vorhanden außer dem Carboxy-Terminus (welcher infolge der Spaltung von dem Trägerharz ungeschützt bleibt) und an den zwei Cysteinen, welche eine Disulfidbrücke bilden sollen. Cysteine, die an anderen Disulfidbrücken beteiligt sind, werden sequenziell in Paaren entschützt unter Verwendung einer Auswahl an Schutzgruppen. Es wird empfohlen jede Brücke eine nach der anderen zu bilden und zu reinigen bevor man zu der nächsten Brücke weitergeht. Milde Luftoxidation ergibt die Disulfidbrücke und das Peptid sollte bei jedem Schritt gereinigt werden. Lösungsphasenchemie wird dann benötigt, um den C-Terminus in Gegenwart der Disulfidbrücke zu aktivieren und das Maleimid (durch ein Aminoalkylmaleimid) zu dem C-Terminus hinzuzufügen. Das Peptid wird dann vollständig entschützt.

42/637

belassen und selektiv die ersten beiden Cysteine entschützen, um das Disulfid unter milder Luftoxidation zu bilden. Anschließende Entschütung wird die anderen Disulfide vor dem Hinzufügen des Maleimids ergeben. Luftoxidation, möglicherweise unterstützt durch einen Katalysator (heterogen) kann die Disulfide ergeben, während das Peptid noch auf dem Harz ist. Maleimid wird dann zu dem N-Terminus hinzugefügt und das Peptid wird vom Harz gespalten und vollständig entschützt.

[0224] Alternativ kann das Peptid an einer internen Aminosäure modifiziert werden (d.h. weder am C-Terminus noch am N-Terminus).

[0225] Peptide, die mehrere Cysteine enthalten umfassen humane Endotheline und [Lys4]-Sarafotoxin-S6c.

5. Verabreichung der modifizierten therapeutischen Peptide

[0226] Das modifizierte therapeutische Peptid wird in einem physiologisch annehmbaren Medium verabreicht werden, zum Beispiel deionisiertem Wasser, Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS), Salzlösung, wäßrigem Ethanol oder einem anderen Alkohol, Plasma, Protein-haltige Lösungen, Mannitol, wäßrige Glucose, Alkohol, pflanzliches Öl und dgl. Andere Additive, die enthalten sein können, umfassen Puffer, wobei die Medien im allgemeinen in einem Bereich von etwa 5 bis 10 pH-gepuffert sind, wobei der Puffer im allgemeinen in der Konzentration im Bereich von 50 bis 250 mM sein wird, Salz, wobei die Salzkonzentration im allgemeinen von etwa 5 bis 500 mM betragen wird, physiologisch annehmbare Stabilisatoren und dgl. Die Zusammensetzungen können lyophilisiert werden für einfache Lagerung und Transport.

[0227] Die modifizierten therapeutischen Peptide werden meistens oral, parenteral wie intravaskulär (IV), intraarteriell (IA), intramuskulär (IM), subkutan (SC) oder dgl. verabreicht werden. Verabreichung kann in geeigneten Situationen durch Transfusion erfolgen. In manchen Fällen, wenn die Reaktion der funktionalen Gruppe relativ langsam ist, kann die Verabreichung oral, nasal, rektal, transdermal oder als Aerosol sein, wenn die Natur des Konjugats den Transfer an das vaskuläre System erlaubt. Üblicherweise wird eine einzige Injektion verwendet werden, obwohl mehr als eine Injektion verwendet werden kann, falls erwünscht. Die modifizierten therapeutischen Peptide können durch jedes praktische Mittel verabreicht werden, umfassend Spritze, einen Trocar, Katheter oder dgl. Die spezielle Art und Weise der Verabreichung wird unterschiedlich sein in Abhängigkeit von der zu verabreichenden Menge, ob ein einziger Bolus oder eine kontinuierliche Verabreichung stattfindet oder dgl. Vorzugsweise wird die Verabreichung intravaskulär sein, wobei die Stelle des Einführens für diese Erfindung nicht kritisch ist, vorzugsweise an einer Stelle, an der ein schneller Blutfluß vorhanden ist, zum Beispiel intravenös, periphere oder zentrale Vene. Andere Routen können Verwendung finden wenn die Verabreichung gekoppelt ist mit langsamen Freisetzungstechniken oder einer Schutzmatrix. Die Intention ist, daß die therapeutischen Peptide effektiv im Blut verteilt werden können, damit sie mit den Blutbestandteilen reagieren können. Die Konzentration des Konjugats wird weit variieren, im allgemeinen im Bereich von etwa 1 pg/ml bis 50 mg/ml. Die intravaskulär verabreichte Gesamtmenge wird im allgemeinen im Bereich von etwa 0,1 mg/ml bis etwa 10 mg/ml sein, üblicherweise zwischen 1 mg/ml bis etwa 5 mg/ml.

[0228] Durch Binden an die langlebigen Komponenten des Bluts wie Immunglobulin, Serumalbumin, rote Blutzellen und Blutplättchen treten eine Anzahl von Vorteilen auf. Die Aktivität der modifizierten therapeutischen Peptid-Verbindung wird für Tage bis Wochen ausgedehnt. Nur eine Verabreichung muß während dieser Zeitdauer gegeben werden. Eine größere Spezifität kann erreicht werden, da die aktive Verbindung primär an große Moleküle gebunden sein wird, wo eine geringere Wahrscheinlichkeit besteht, daß es intrazellulär aufgenommen wird, um mit anderen physiologischen Prozessen zu interferieren.

[0229] Die Bildung der kovalenten Bindung zwischen der Blutkomponente kann in vivo oder ex vivo auftreten. Für ex vivo-Bildung der kovalenten Bindung wird das modifizierte therapeutische Peptid zu Blut, Serum oder einer Salzlösung, enthaltend humanes Serumalbumin oder IgG, hinzugefügt um die Bildung der kovalenten Bindung zwischen dem modifizierten therapeutischen Peptid und der Blutkomponente zu erlauben. In einem bevorzugten Format wird das therapeutische Peptid Maleimid-modifiziert und reagiert mit menschlichem Serumalbumin in Salzlösung. Sobald das modifizierte therapeutische Peptid mit der Blutkomponente reagiert hat um ein Konjugat aus dem therapeutischen Peptid und dem Protein zu bilden, kann das Konjugat an den Patienten verabreicht werden.

[0230] Alternativ kann das modifizierte therapeutische Peptid an den Patienten direkt verabreicht werden, so daß sich die kovalente Bindung zwischen dem modifizierten therapeutischen Peptid und der Blutkomponente in vivo bildet.

[0231] Zusätzlich können verschiedene Verabreichungsverfahren verwendet werden wenn lokalisierte Verabreichung des therapeutischen Peptids erwünscht ist:

A. Lavage eines offenen Operationsbereichs

[0232] Es gibt eine Anzahl von Indikationen für lokale therapeutische Verbindungen welche Verabreichung der therapeutischen Verbindung als Zusatz zu offener Chirurgie mit sich bringen. In diesen Fällen würde die therapeutische Verbindung entweder in dem Operationsbereich (oder einem Teil dieses Bereichs) vor dem Schließen gespült werden, oder die therapeutische Verbindung wird für eine kurze Zeit in einem begrenzten Raum (zum Beispiel dem inneren Bereich einer Arterie nach einem endarterektomischen Verfahren oder einem Teil des gastrointestinalen Trakts während der Resektion), inkubiert werden und die überschüssige Flüssigkeit anschließend entfernt werden.

B. Inkubation von Gewebetransplantaten

[0233] Gewebetransplantate wie autologe oder xenobiotische Venen/Arterien und Herzklappen-Transplantate sowie Organtransplantate können mit therapeutischen Verbindungen, die modifiziert worden sind, um die Bildung von kovalenten Bindungen zu erlauben, vorbehandelt werden, entweder durch Inkubieren in einer therapeutischen Lösung und/oder perfundieren mit einer solchen Lösung.

C. Katheterverabreichung

[0234] Ein Katheter wird zur Verabreichung der therapeutischen Verbindung entweder als Teil einer endoskopischen Prozedur in das Innere eines Organs (z.B. Blase, Gastrointestinaltrakt, Vagina/Uterus), oder zusätzlich zu einer kardiovaskulären Katheterprozedur wie Ballonangioplastie, verwendet. Es können sowohl Standardkatheter wie auch neuere Katheter zur Verabreichung von Medikamenten sowie iontophoretische Katheter verwendet werden.

D. Direkte Injektion

[0235] Für bestimmte, schlecht vaskularisierte Räume wie den intraartikulären Gelenksbereich könnte eine direkte Injektion einer therapeutischen Verbindung in der Lage sein, an Oberflächengewebe zu biokonjugieren und die erwünschte Dauer der Medikamentenwirkung zu erreichen. Weitere Verabreichungen könnten umfassen intramedulär, intratumor, intravaginal, intrauterin, intrainestinal, intraeustachische Röhre, intrathekal, subkutan, intraartikular, intraperitoneal oder intraokulare Injektionen sowie durch ein Bronchoskop, durch einen nasogastrischen Schlauch oder durch Nophrostomie.

6. Überwachen des Vorhandenseins von modifizierten therapeutischen Peptid-Derivaten

[0236] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von therapeutischen Peptiden und/oder Analogen, oder deren Derivate und Konjugate in biologischen Proben (wie Blut) und Bestimmen der Peptidasestabilität der modifizierten Peptide. Das Blut des Säugerwirts kann in bezug auf das Vorhandensein der modifizierten therapeutischen Peptid-Verbindungen ein oder mehrere Male überwacht werden. Es kann durch Nehmen eines Teils oder einer Probe des Bluts des Wirts bestimmt werden ob das therapeutische Peptid an die langlebigen Blutkomponenten in ausreichender Menge gebunden hat, um therapeutisch aktiv zu sein und, danach, den Spiegel der therapeutischen Peptid-Verbindung im Blut. Falls erwünscht kann man auch bestimmen an welche der Blutkomponenten das derivatisierte therapeutische Peptid-Molekül gebunden ist. Dies ist besonders wichtig wenn nicht-spezifische therapeutische Peptide verwendet werden. Für spezifische Maleimid-therapeutische Peptide ist es viel einfacher die Halbwertszeit von Serumalbumin und IgG zu berechnen.

[0237] Ein Verfahren zur Bestimmung der Konzentration des therapeutischen Peptids, Analogs, Derivats und Konjugats besteht darin, spezifische Antikörper für das therapeutische Peptid oder therapeutische Peptidanalogue oder deren Derivate und Konjugate zu verwenden, und solche Antikörper als Behandlung für das toxische Potential, das mit solchen therapeutischen Peptiden, Analogen und/oder Derivaten und Konjugaten assoziiert ist, zu verwenden. Dies ist vorteilhaft, da die erhöhte Stabilität und Halbwertszeit der therapeutischen Peptide in vivo im Patienten zu neuen Problemen während der Behandlung führen könnten, umfassend erhöhte Möglichkeit für Toxizität. Es sollte jedoch erwähnt werden, daß in manchen Fällen der traditionelle Antikörper-Assay den Unterschied zwischen gespaltenem und nicht-gespaltenen therapeutischen Peptiden nicht erkennen kann. In solchen Fällen können andere Assay-Techniken verwendet werden, zum Beispiel LC/MS (Liquid

Chromatography/Mass Spectrometry).

[0238] Die Verwendung von Antikörpern, entweder monoklonal oder polyklonal, mit Spezifität für ein bestimmtes therapeutisches Peptid, Analog oder Derivat davon, kann dabei unterstützen irgendein solches Problem zu mediiieren. Der Antikörper kann erzeugt oder abgeleitet werden von einem Wirt der mit dem bestimmten therapeutischen Peptid, Analog oder Derivat davon immunisiert wurde, oder mit einem immunogenen Fragment des Agens oder einem synthetisierten Immunogen, welches zu einer antigenischen Determinante des Agens korrespondiert. Bevorzugte Antikörper werden eine hohe Spezifität und Affinität für die nativen, derivatisierten und konjugierten Formen des therapeutischen Peptids oder therapeutischen Peptidanalogs aufweist. Solche Antikörper können auch mit Enzymen, Fluorochromen oder radioaktiven Markern markiert sein.

[0239] Antikörper, die für derivatisierte therapeutische Peptide spezifisch sind können hergestellt werden durch Verwendung von gereinigtem therapeutischen Peptiden für die Induktion von Antikörpern, die spezifisch sind für derivatisierte therapeutische Peptide. Durch Induktion von Antikörpern soll nicht nur eine Immunantwort durch die Injektion in Tiere stimuliert werden, sondern auch analoge Schritte in der Herstellung von synthetischen Antikörpern oder anderen spezifischen Bindungsmolekülen wie das Screening von rekombinanten Immunglobulinbibliotheken. Sowohl monoklonale als auch polyklonale Antikörper können durch Verfahren hergestellt werden die dem Fachmann wohlbekannt sind. In manchen Fällen kann die Verwendung von monoklonalen Antikörpern gegenüber polyklonalen Antikörpern bevorzugt sein, so wenn die Degradation über einem Gebiet auftritt, welches nicht durch Epitop/Antikörpererkennung abgedeckt wird.

[0240] Die Antikörper können verwendet werden um Toxizität, die durch das Verabreichen des therapeutischen Peptids, Analogs oder Derivats davon induziert wird, zu behandeln und können ex vivo oder in vivo verwendet werden. Ex vivo-Verfahren würden Immun-Dialyse-Behandlung für die Toxizität, unter Einsatz von an feste Träger fixierte Antikörper, umfassen. In vivo-Verfahren umfassen Verabreichung von Antikörpern in effektiven Mengen um die Entfernung von Antikörper-Antigen-Komplexen zu induzieren.

[0241] Die Antikörper können verwendet werden um die therapeutischen Peptide, Analoge oder Derivate davon und Konjugate davon aus dem Blut eines Patienten zu entfernen, ex vivo durch Kontaktierung des Bluts mit den Antikörpern unter sterilen Bedingungen. Zum Beispiel können die Antikörper fixiert oder auf andere Weise immobilisiert werden auf einer Säulenmatrix und das Blut des Patienten kann aus dem Patienten entnommen und über die Matrix geleitet werden. Die therapeutischen Peptidanaloge, Derivate oder Konjugate werden an die Antikörper binden und Blut, welches eine niedrige Konzentration des therapeutischen Peptids, Analogs, Derivats oder Konjugats enthält, kann dann in das zirkulatorische System des Patienten zurückgeführt werden. Die Menge der therapeutischen Peptid-Verbindung, die entfernt wird, kann durch Einstellung des Drucks und der Flußrate kontrolliert werden. Bevorzugte Entfernung der therapeutischen Peptide, Analoge, Derivate und Konjugate aus Plasma-Komponenten vom Blut eines Patienten kann zum Beispiel erreicht werden durch die Verwendung einer semipermeablen Membran oder durch Trennen der Plasma-Komponente von der zellulären Komponente in anderer, dem Fachmann bekannter Weise, um dann die Plasma-Komponenten über eine Matrix, die die antitherapeutischen Antikörper enthält, zu leiten. Alternativ kann die bevorzugte Entfernung der therapeutischen Peptid konjugierte Blutzellen, umfassend rote Blutzellen, erreicht werden durch Sammeln und Konzentrieren der Blutzellen im Blut des Patienten und Kontaktieren dieser Zellen mit fixierten antitherapeutischen Antikörpern unter Ausschluß der Serumkomponenten des Bluts des Patienten.

[0242] Die Antikörper können in vivo parenteral verabreicht werden, an einen Patienten, welcher das therapeutische Peptid, Analog, Derivate oder Konjugate zur Behandlung erhalten hat. Die Antikörper werden die therapeutischen Peptid-Verbindungen und Konjugate binden. Nach der Bindung werden die therapeutischen Peptide in ihrer Aktivität gehemmt werden, wenn nicht sogar komplett blockiert, wodurch die biologisch effektive Konzentration der therapeutischen Peptid-Verbindung im Blutstrom des Patienten reduziert wird und schädliche Nebeneffekte minimiert werden. Zusätzlich wird der gebundene Antikörper-therapeutische Peptid-komplex die Entfernung der therapeutischen Peptid-Verbindung und Konjugaten aus dem Blutstrom des Patienten erleichtern.

[0243] Die Erfindung, welche nun vollständig beschrieben wurde, wird nun durch die folgenden nicht-limitierenden Beispiele illustriert.

A. Allgemeines Verfahren zur Synthese von modifizierten therapeutischen Peptiden

[0244] Festphasenpeptidsynthese des modifizierten Peptids in einer 100 µmol-Menge wurde auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschützten Rink-Amid-MBHA-Harz, Fmoc-geschützten Aminosäuren, O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) in N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung und Aktivierung mit N-Methylmorpholin (MMM) und Piperidin-Entschützung der Fmoc-Gruppen durchgeführt (Schritt 1). Die Entschützung der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht durch 20% Piperidin (Schritt 2), gefolgt von entweder dem Koppeln von 3-Maleimidopropionsäure (3-MPA), dem Koppeln von Essigsäure oder dem Koppeln eines oder mehrerer Fmoc-AEEA, gefolgt durch das Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Isolierung der Produkte werden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Präzipitation durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Die Produkte werden durch präparative reverse Phase HPLC gereinigt, unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm Schutzmodul, 21 mm × 25 cm Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ214 und 254 nm. Das Produkt sollte > 95% Reinheit haben, wie durch RP-HPLC-Massenspektroskopie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100 Series-Spektrometer, ausgerüstet mit einem Dioden-Arraydetektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung bestimmt.

B. Veränderung der nativen Peptidkette

[0245] Um die Modifikation des Peptids zu erleichtern, können eine oder mehrere Aminosäurereste zu dem Peptid hinzugefügt werden wie in Beispielen 1 bis 5 beschrieben, und/oder eine oder mehrere Aminosäurereste können ersetzt werden mit anderen Aminosäureresten. Diese Veränderung unterstützt das Einfügen der reaktiven Gruppe.

Beispiel 1 – Hinzufügen von Lys am C-Terminus von Kringle-5

Herstellung von NAc-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-NH₂·3TFA

[0246] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(Ot-Bu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH. Entblockieren der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der harzgebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen wie die Aminosäurekopplung. Die Spaltung vom Harz wurde zum Schluß durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

Beispiel 2 – Hinzufügen von Lys am C-Terminus von Kringle-5

Herstellung von NAc-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-NH₂·2TFA·3TFA

[0247] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(Ot-Bu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(BOC)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH. Entblockieren der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der harzgebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen wie die Aminosäurekopplung. Die Spaltung vom Harz wurde zum Schluß durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

Beispiel 3 – Hinzufügen von Lys am N-Terminus von Kringle-5

Herstellung von NAc-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-NH₂·3TFA

[0248] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren

ren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt; Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH. Entblockieren der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der harzgebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen wie die Aminosäurekopplung. Die Spaltung vom Harz wurde zum Schluß durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

Beispiel 4 – Hinzufügen von Lys am N-Terminus von Kringle-5, Substitution von Cys mit Ala an Position 524

Herstellung von

NAc-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-Ala⁵²⁴-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-NH₂·4TFA

[0249] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt; Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH. Entblockieren der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der harzgebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen wie die Aminosäurekopplung. Die Spaltung vom Harz wurde zum Schluß durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

Beispiel 5 – Hinzufügen von Lys am N-Terminus von Kringle-5

Herstellung von NAc-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-Lys-NH₂·2TFA

[0250] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt; Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH. Entblockieren der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der harzgebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen wie die Aminosäurekopplung. Die Spaltung vom Harz wurde zum Schluß durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

Beispiel 6 – Herstellung von D-Ala² GLP-1 (7–36) Amid

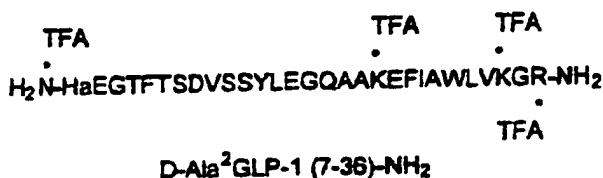
[0251] Festphasen-Peptidsynthese des GLP-1-Analogs im 100 µmol-Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasensynthese und eines Symphony-Peptide-Synthesizers unter Verwendung von Fmoc geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz, Fmoc-geschützte Aminosäuren, O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) in N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung und Aktivierung mit N-Methylmorpholin (NMM) und Piperidin-Entschützen der Fmoc-Gruppen (Schritt 1). Harzspaltung und Produktisolierung wird durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 2). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase-HPLC unter Verwendung einer Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das Peptid in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden im schematischen Diagramm unten stehend illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz

Schritt 1 ↓ **SPPS**

H₂N-HaEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-PS

Schritt 2 ↓ **85 % TFA/5 % TIS/5 % Thioanisol/5 % Phenol**



C. Herstellung von modifizierten Peptiden aus Peptiden die keine Cysteine enthalten

[0252] Herstellung von Maleimidpeptiden aus therapeutischen Peptiden, die mehrere geschützte funktionale Gruppen und kein Cystein haben wird durch die Synthese der Peptide wie unten beschrieben beispielhaft belegt. Das Peptid kann am N-Terminus, dem C-Terminus oder an einer Aminosäure, die zwischen dem N-Terminus und dem C-Terminus gelegen ist, modifiziert werden. Das modifizierte Peptid wird synthetisiert durch Linking des N-Terminus der natürlichen Peptidsequenz oder durch Linking des modifizierten C-Terminus der natürlichen Peptidsequenz. Ein oder mehrere zusätzliche Aminosäuren können zu dem therapeutischen Peptid hinzugefügt werden um das Anbringen der reaktiven Gruppe zu erleichtern.

1. Modifizierung des therapeutischen Peptids am C-Terminus

Beispiel 7 – Modifizierung des RSV-Peptide an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von

Val-Ile-Thr-Ile-Glu-Leu-Ser-Asn-Ile-Lys-Glu-Asn-Lys-Met-Asn-Gly-Ala-Lys-Val-Lys-Lau-Ile-Lys-Gln-Glu-Leu-Asp-Lys-Tyr-Lys-Asn-Ala-Val-Lys(Nε-MPA)

[0253] Festphasen-Peptidsynthese des DAC-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung von manueller Festphasen-Synthese, einem Symphony Peptid Synthesizer und Fmoc-geschützten Rink Amid MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Val-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄ aufgelöst in 5 ml von CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ214 und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 8 – Modifizierung von Dyn A 1–13 an der ϵ -Aminosäure des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests
– Synthese von Dyn A 1–13 (N ϵ -MPA)-NH₂

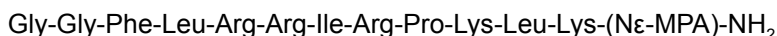


[0254] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Dyn A 1–13 im 100 μmol -Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese, eines Symphony Peptid Synthesizers und Fmoc-geschützten Rink Amid MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pfb)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH. Sie wurden in N,N-Dimethylformamid (DMF) aufgelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe wurde erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄ aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 $\times$ 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 $\times$ 5 ml) und DMF (6 $\times$ 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol gespalten, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase-HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

[0255] Die Struktur dieses Produkt ist



Beispiel 9 – Modifikation von Dyn A 2–13 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests
– Synthese von Dyn A 2–13 (N ϵ MPA)-NH₂



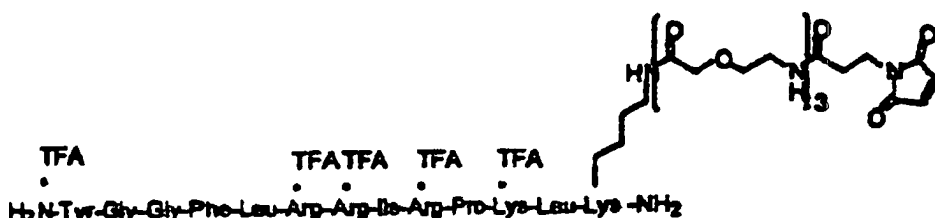
[0256] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH und Boc-Gly-OH. Manuelle Synthese wurde für die verbleibenden Schritte eingesetzt: selektive Entfernung der Mtt-Gruppe und Kopplung von MPA unter Verwendung von HBTU/HOBt/DIEA-Aktivierung in DMF. Das Ziel-Dynorphin-Analoge wurde vom Harz entfernt, das Produkt wurde isoliert durch Fällung und Reinigung durch präparative HPLC um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung mit einer Ausbeute von 35% zu ergeben. Analytische HPLC zeigte, daß das Produkt > 95% rein ist mit $R_t = 30,42$ min. ESI-MS m/z für C₇₃H₁₂₃N₂₅O₁₅ (MH⁺), berechnet 1590,0, gefunden MH³⁺ 531,3.

Beispiel 10 – Modifikation von Dyn A 1–13 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests – Synthese von Dyn A 1–13 (AEA₃-MPA)-NH₂



[0257] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Leu-OH,

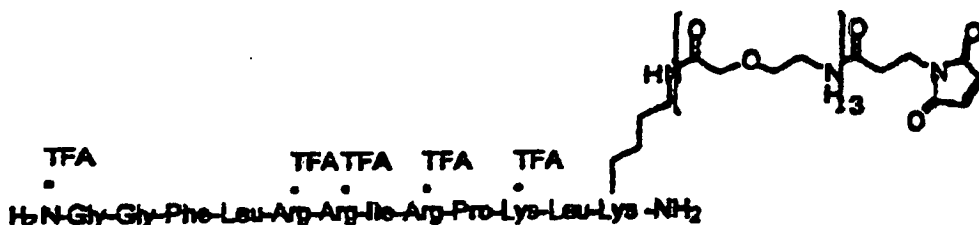
Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH and Boc-Tyr(BOC)-OH. Manuelle Synthese wurde für die verbleibenden Schritte eingesetzt: selektive Entfernung der Mtt-Gruppe, das Kopplung von drei Fmoc-AEA-OH-Gruppen (AEA = Aminoethoxyessigsäure) mit Fmoc-Entfernung zwischen jeder Kopplung und MPA-Säure unter unter Verwendung von HBTU/HOBt/DIEA-Aktivierung in DMF. Das Ziel-Dynorphin-Analoge wurde vom Harz entfernt, das Produkt wurde durch Fällung isoliert und gereinigt durch präparative HPLC um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung mit einer Ausbeute von 29% zu ergeben. Analytische HPLC zeigte, daß das Produkt > 95% rein ist mit $R_t = 33,06$ min. ESI-MS m/z für $C_{64}H_{154}N_{20}O_{23}$ (MH^+), berechnet 2057,2, gefunden MH^{4+} 515,4, MH^{3+} 686,9, MH^{2+} 1029,7.



Beispiel 11 – Modifizierung von Dyn A 2–13 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests – Synthese von Dyn A 2–13 (AEA₃-MPA)-NH₂

Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-(AEA₃-MPA)-NH₂

[0258] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH und Fmoc-Gly-OH. Manuelle Synthese wurde für die verbleibenden Schritte eingesetzt: selektives Entfernen der Mtt-Gruppe, das Koppeln von drei Fmoc-AEA-OH-Gruppen, mit Entfernung von Fmoc zwischen jeder Kopplung, und MPA unter Verwendung von HBTU/HOBt/DIEA-Aktivierung in DMF. Das Ziel-Dynorphin-Analoge wurde vom Harz entfernt, das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung mit einer Ausbeute von 29% zu ergeben. Analytische HPLC zeigte, daß das Produkt > 95% rein ist mit $R_t = 31,88$ min. ESI-MS m/z für $C_{85}H_{145}N_{25}O_{21}$ (MH^+), berechnet 1894,3, gefunden MH^{4+} 474.6, MH^{3+} 632.4, MH^{2+} 948.10.



Beispiel 12 – Modifikation von Neuropeptid Y an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Restes

Herstellung von

Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Lys-(N- ϵ MPA)-NH₂

[0259] Festphasen-Peptidsynthese eine modifizierten Neuropeptid A-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung von manueller Festphasensynthese, einem Symphony-Peptide-Synthesizer und Fmoc-geschütztem Rink Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurde sequenzell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH. Sie sind aufgelöst in N,N-Dimethylformamid (DMF) und, gemäß der Sequenz aktiviert unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N',tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA). Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Di-

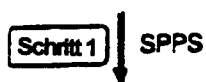
methyformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann mit CHCl_3 (6×5 ml), 20% HOAc in DCM (6×5 ml) und DMF (6×5 ml) gewaschen. Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H_2O (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC mit einer Reinheit $> 95\%$ zu ergeben, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 13 – Modifizierung von GLP-1 (7–36) am C-terminalen Arginin

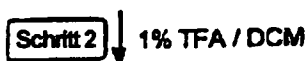
Herstellung von GLP-1 (7–36)-EDA-MPA

[0260] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten GLP-1-Analogs im 100 μmol -Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony Peptid Synthesizer SASRIN (super acid sensitive resin). Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(Trt)-OH. Sie wurden in N,N-Dimethylformamid (DMF) aufgelöst und gemäß der Sequenz aktiviert unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA). Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das voll geschützte Peptid wird vom Harz gespalten durch Behandlung mit 1% TFA/DCM (Schritt 2). Ethylendiamin und 3-Maleimidopropionsäure werden dann sequenziell zu dem freien C-Terminus hinzugefügt (Schritt 3). Die Schutzgruppen werden dann gespalten und das Produkt isoliert unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H_2O /2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 μm , 21 mm $\times$ 25 cm Säule ausgestattet mit einem Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 μm Schutzmodul, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC in einer Reinheit von $> 95\%$ zu erhalten, wie bestimmt durch RP-HPLC. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

SASRIN-Harz



Boc-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-Harz



Boc-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-OH



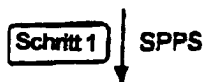
GLP-1 (7-36)-EDA-MPA

Beispiel 14 – Modifizierung von Exendin-4 am C-terminalen Serin

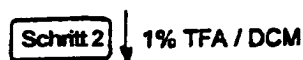
Herstellung von Exendin-4 (1-39)-EDA-MPA

[0261] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Exendin-4-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony Peptid Synthesizer SASRIN (super acid sensitive resin). Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Boc-His(Trt)-OH. Sie wurden in N,N-Dimethylformamid (DMF) aufgelöst und gemäß der Sequenz aktiviert unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA). Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das voll geschützte Peptid wird von dem Harz gespalten durch Behandlung mit 1% TFA/DCM (Schritt 2). Ethylendiamin und 3-Maleimidopropionsäure werden dann sequenziell zu dem freien C-Terminus hinzugefügt (Schritt 3). Die Schutzgruppen werden dann gespalten und das Produkt isoliert unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule ausgestattet mit einem Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm Schutzmodul, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das gewünschte DAC in einer Reinheit von > 95% zu ergeben, wie bestimmt durch RP-HPLC.

SASRIN-Harz



Boc-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-Harz



Boc-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-OH



Exendin-4 (1-39)-EDA-MPA

Beispiel 15 – Modifizierung des Secretinpeptids an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Glu-Gly-Ala-Arg-Lau-Glu-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-Lys-(Nε-MPA)-NH₂

[0262] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Secretinpeptid-Analogs im 100 µmol-Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese, eines Symphony Peptid Synthesizers und Fmoc-geschütztem Rink Amid MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-His(Boc)-OH. Sie sind in N,N-Dimethylformamid (DMF) aufgelöst und gemäß der Sequenz aktiviert unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA). Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz 3-mal gewaschen mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das gewünschte DAC in einer Reinheit von > 95% zu ergeben, wie bestimmt durch RP-HPLC.

Beispiel 16 – Modifikation von Kringle-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von NAc-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-(N ϵ -MPA)-NH₂·2TFA

[0263] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten eines Kringle-5-Peptids im 100 μ mol-Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese, eines Symphony Peptid Synthesizers und Fmoc-geschütztem Rink Amid MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys-(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH. Sie sind in N,N-Dimethylformamid (DMF) aufgelöst und gemäß der Sequenz aktiviert unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA). Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Am Ende der Synthese wurde Essigsäureanhydrid zugefügt um den N-Terminus zu acetylieren. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 $\times$ 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 $\times$ 5 ml), DCM (6 $\times$ 5 ml) und DMF (6 $\times$ 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz 3-mal gewaschen mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und eines UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC in einer Reinheit von > 95% zu ergeben, wie bestimmt durch RP-HPLC.

Beispiel 17 – Modifikation von Kringle 5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von NAc-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys(N ϵ -MPA)-NH₂·2TFA

[0264] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink Amid MHBA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH (Schritt 1). Entblockieren der Fmoc-Gruppe am N-Termin der Harz-gebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Die Spaltung vom Harz zum Schluß wurde durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und gereinigt durch präparative HPLC um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu ergeben. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 $\times$ 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 $\times$ 5 ml), DCM (6 $\times$ 5 ml) und DMF (6 $\times$ 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm.

Beispiel 18 – Modifikation von Kringle-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin Rests

Herstellung von

NAc-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-Ala-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-(N ϵ -MPA)-NH₂·3TFA

[0265] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH,

Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Entschützen der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der Harz-gebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen zur Aminosäure-Kopplung. Die Spaltung vom Harz zum Schluß wurde durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und gereinigt durch präparative HPLC um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu ergeben. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneisgekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H_2O) (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm.

Beispiel 19 – Modifikation von Kringle-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von NAc-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-Lys- (N ϵ -MPA)- NH_2 -TFA

[0266] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink Amid MHBA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H_2O) (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm.

Beispiel 20 – Modifikation von Kringle-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Restes

Herstellung von NAc-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-(N ϵ -MPA)- NH_2 ·2TFA

[0267] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink Amid MHBA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Entschützen der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der Harz-gebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen zur Aminosäure-Kopplung. Die Spaltung vom Harz zum Schluß wurde durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und gereinigt durch präparative HPLC um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu ergeben. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H_2O) (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm.

Beispiel 21 – Modifikation von Kringel-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von Nac-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Lys-(N ϵ -MPA)-NH₂·2TFA

[0268] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink Amid MHBA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Entschützen der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der Harz-gebundenen Aminosäure wurde durchgeführt mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten. Kopplung der Essigsäure wurde durchgeführt unter ähnlichen Bedingungen zur Aminosäure-Kopplung. Die Spaltung vom Harz zum Schluß wurde durchgeführt unter Verwendung der oben beschriebenen Spaltungsmischung. Das Produkt wurde durch Fällung isoliert und gereinigt durch präparative HPLC um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu ergeben. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm.

Beispiel 22 – Modifikation von Kringel-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von NAc-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-(N ϵ -AEEA-MPA)-NH₂·2TFA

[0269] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Entschützen der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der Harz-gebundenen Aminosäure wurde mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten durchgeführt. Kopplung der Essigsäure wurde unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt wie zur Aminosäure-Kopplung. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen von AEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure) und der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm.

Beispiel 23 – Modifikation von Kringel-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von NAc-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-(N ϵ -AEEA_n-MPA)-NH₂·2TFA

[0270] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Entschützen der Fmoc-Gruppe am N-Terminus der Harz-gebundenen Aminosäure wurde mit 20% Piperidin in DMF für etwa 15 bis 20 Minuten durchgeführt. Kopplung der Essigsäure wurde unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt wie zur Aminosäure-Kopplung. Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wurde für des Hinzufügen dann reautomatisiert. Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen von nAEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure)-Gruppen und der 3-Maleimidopropionsäure (MPA) (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phe-

nol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm.

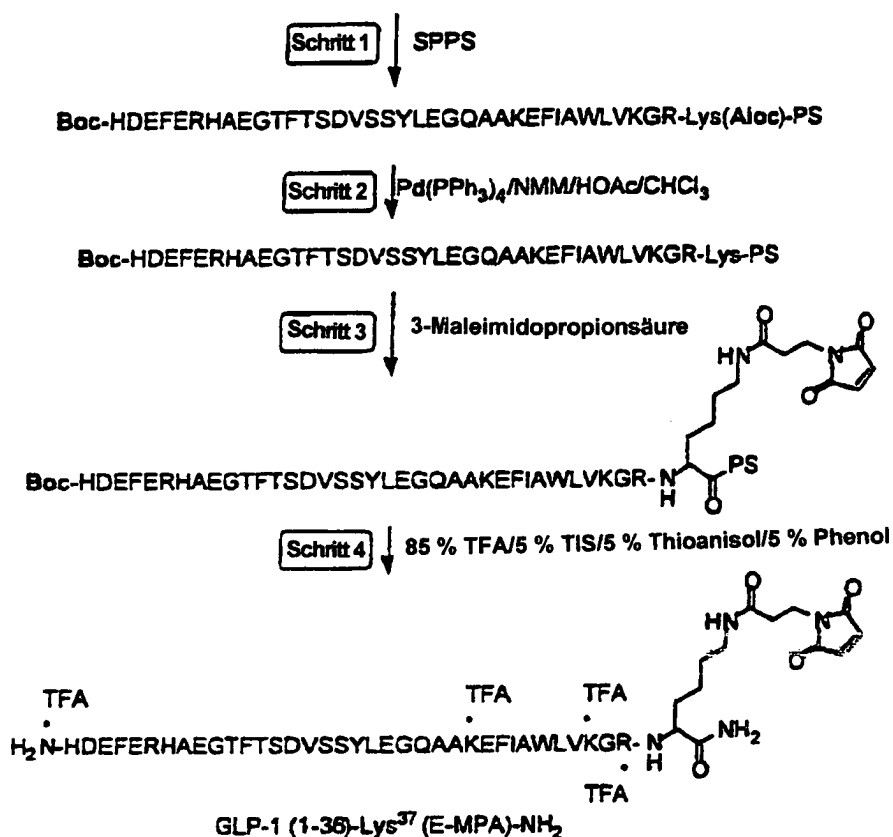
Beispiel 24 – Modifikation von GLP-1 an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von GLP-1 (1–36)-Lys³⁷(Nε-MPA)-NH₂·5TFA;

His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Lys(Nε-MPA)-NH₂·5TFA

[0271] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(N-Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Boc-His(N-Trt)-OH (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneisgekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung eine Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz



Beispiel 25 – Modifikation von GLP-1 an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von GLP-1 (1-36)-Lys³⁷(Nε-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·5TFA;

His-Asp-Glu-Phe-Glu-Arg-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Lau-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Lau-Val-Lys-Gly-Arg-Lys(Nε-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·5TFA

[0272] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink Amid MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(N-Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Boc-His(N-Trt)-OH (Schritt 1).

[0273] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd(PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wurde dann reautomatisiert für das Hinzufügen der zwei AEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure)-Gruppen und der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H_2O) (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. ESI-MS m/z für $\text{C}_{174}\text{H}_{265}\text{N}_{44}\text{O}_{56}$ (MH^+), berechnet 3868, gefunden $[\text{M} + \text{H}_2]^{2+}$ 1934, $[\text{M} + \text{H}_2]^{3+}$ 1290, $[\text{M} + \text{H}_4]^{4+}$ 967. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz

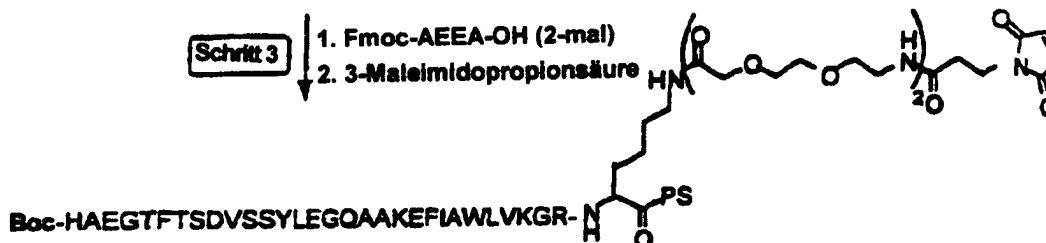
Schritt 1
↓ SPPS

Boc-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-Lys(Aloc)-PS

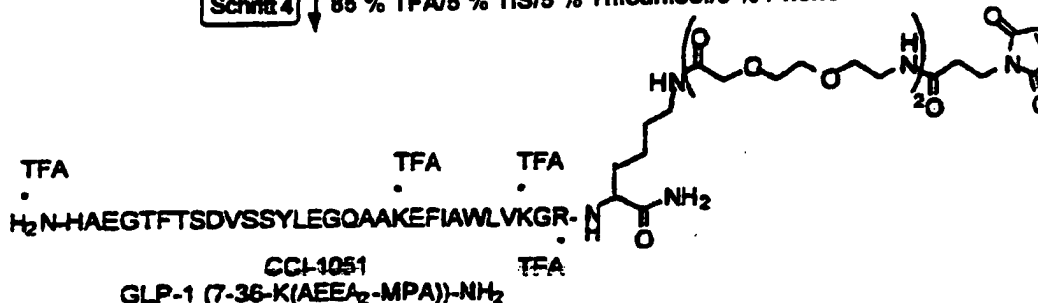
Schritt 2
↓ Pd(PPh₃)₄/NMM/HOAc/CHCl₃

Boc-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-Lys-PS

Schritt 3
↓ 1. Fmoc-AEEA-OH (2-mal)
2. 3-Maleimidopropionsäure



Schritt 4
↓ 85 % TFA/5 % TIS/5 % Thioanisol/5 % Phenol



Beispiel 26 – Modifizierung von GLP-1 an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von GLP-1 (7–36)-Lys³⁷(Nε-MPA)-NH₂·4TFA;

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Lys(Nε-MPA)-NH₂·4TFA

[0274] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(N-Trt)-OH (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung.

Beispiel 27 – Modifizierung des GLP-1 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von GLP-1 (7–36)-Lys³⁷(N ϵ -AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·4TFA

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Lys(N ϵ -AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·4TFA

[0275] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(N-Trt)-OH (Schritt 1).

[0276] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der zwei AEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure) und der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung.

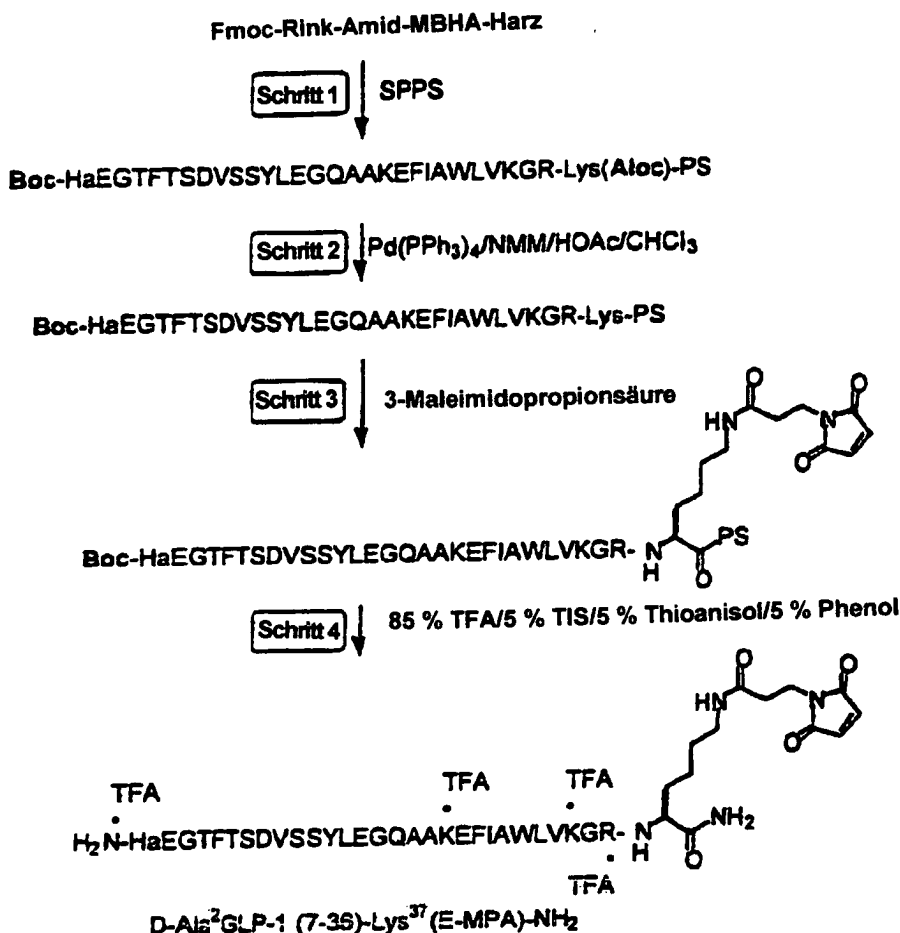
Beispiel 28 – Modifizierung von D-Ala² GLP-1 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-RestsHerstellung von D-Ala² GLP-1 (7–36)-Lys³⁷(N ϵ -MPA)-NH₂·4TFA

His-d-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Lys(N ϵ -MPA)-NH₂·4TFA

[0277] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(N-Trt)-OH (Schritt 1).

[0278] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. Diese Schritte werden in dem schematischen Dia-

gramm unten illustriert.



Beispiel 29 – Modifikation von D-Ala² GLP-1 an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Rests

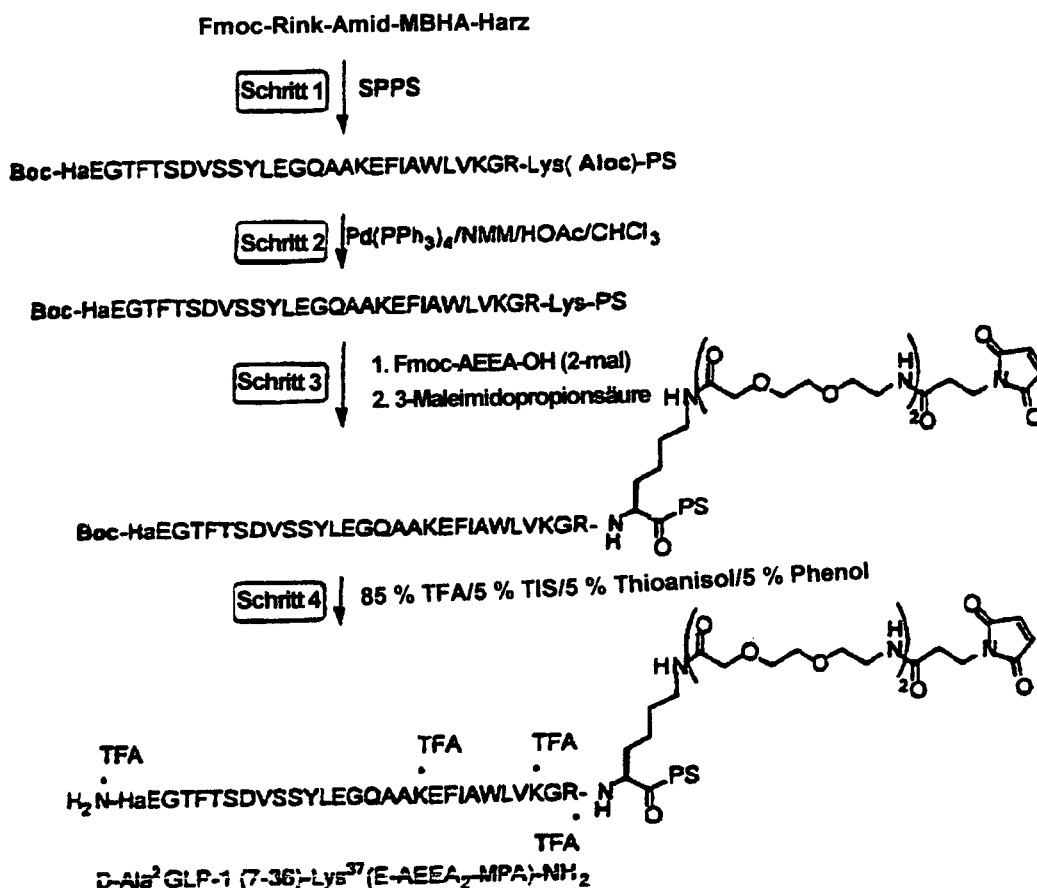
Herstellung von D-Ala² GLP-1 (7-36)-Lys³⁷(Nε-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·4TFA

His-D-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Lys(Nε-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·4TFA

[0279] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(tBoc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-d-Ala-OH, Boc-His(N-Trt)-OH (Schritt 1).

[0280] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd(PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wurde dann reautomatisiert für das Hinzufügen der zwei AEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure)-Gruppen und der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H_2O) (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie

durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.



Beispiel 30 – Modifikation von Exendin-4(1–39) an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Restes

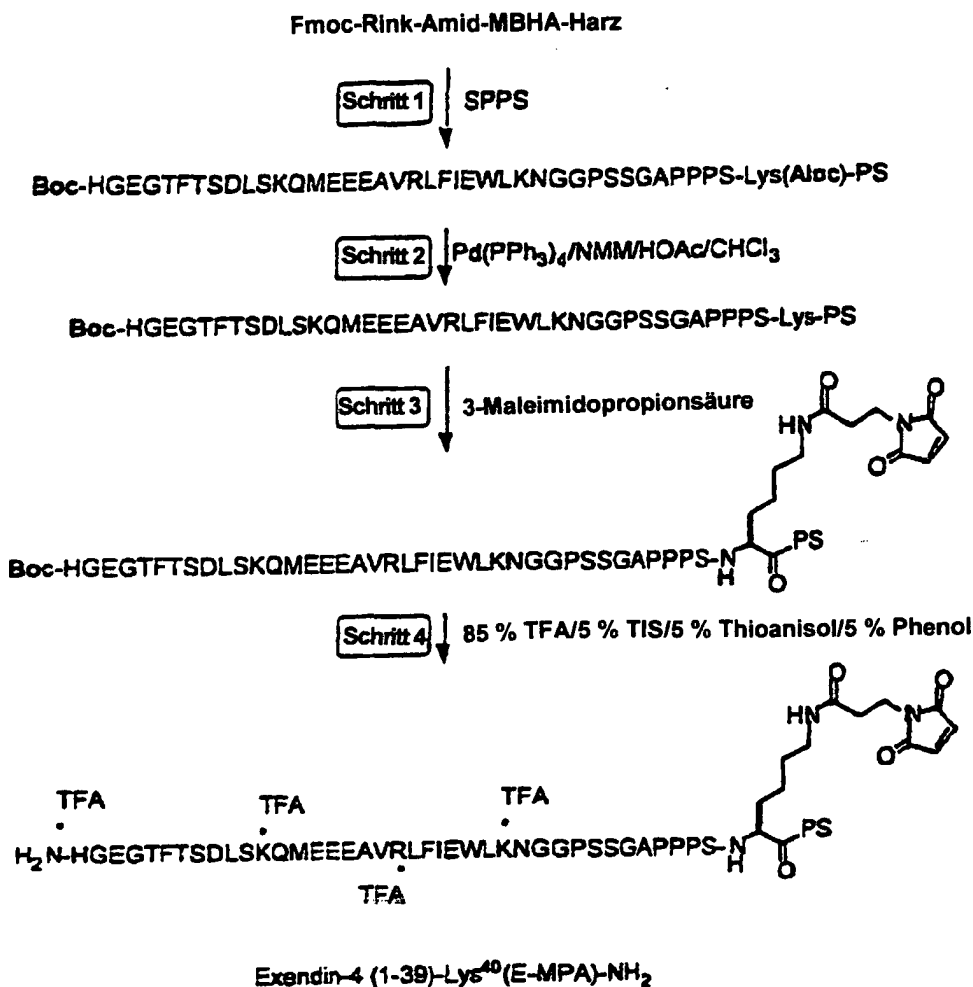
Herstellung von Exendin-4 (1–39)-Lys⁴⁰(Nε-MPA)-NH₂

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys (Nε-MPA)-NH₂·5TFA

[0281] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ser-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Bpf)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Boc-His(Trt)-OH (Schritt 1).

[0282] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd(PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H_2O) (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ

Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.



Beispiel 31 – Modifikation von Exendin-4(1–39) an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Restes

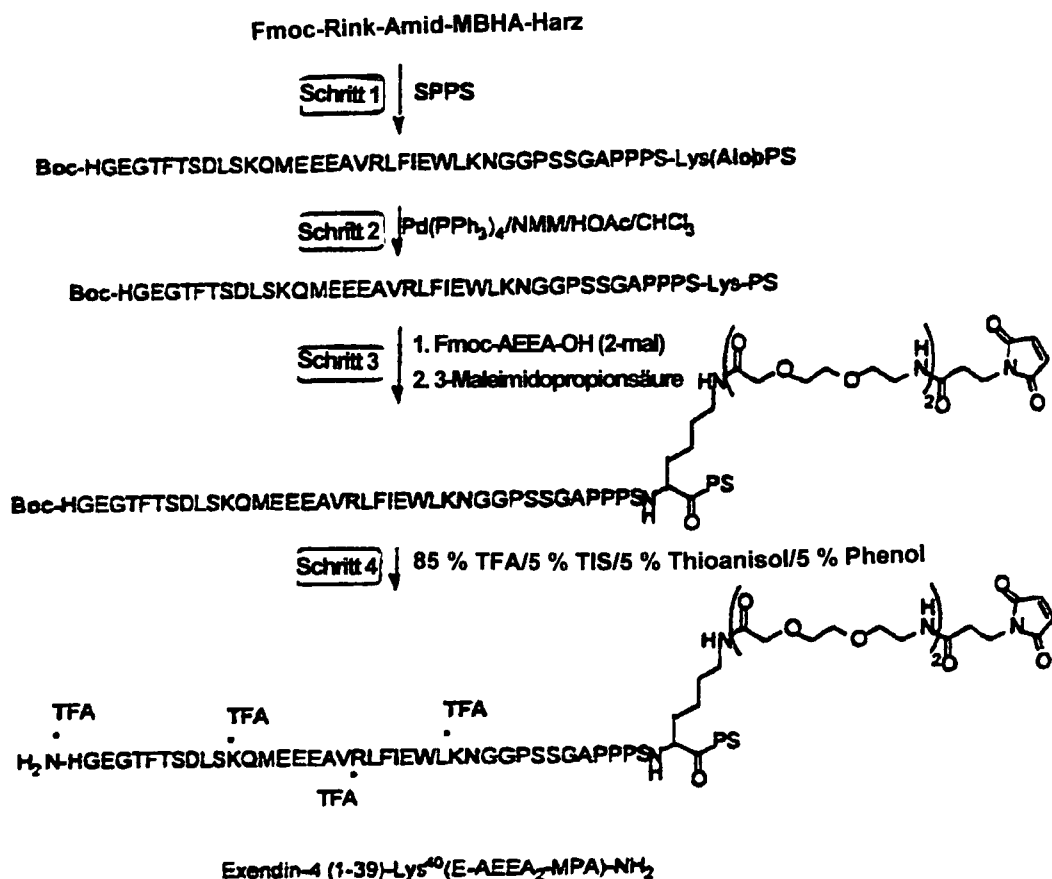
Herstellung von Exendin-4 (1–39)-Lys⁴⁰(N ϵ -AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·5TFA;

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys (N ϵ -AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·5TFA

[0283] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ser-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Bpf)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Boc-His(Trt)-OH (Schritt 1).

[0284] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd(PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wurde dann reautomatisiert für das Hinzufügen der zwei AEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure)-Gruppen und der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung

und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung eine Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.



Beispiel 32 – Modifikation von Exendin-3(1–39) an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Restes

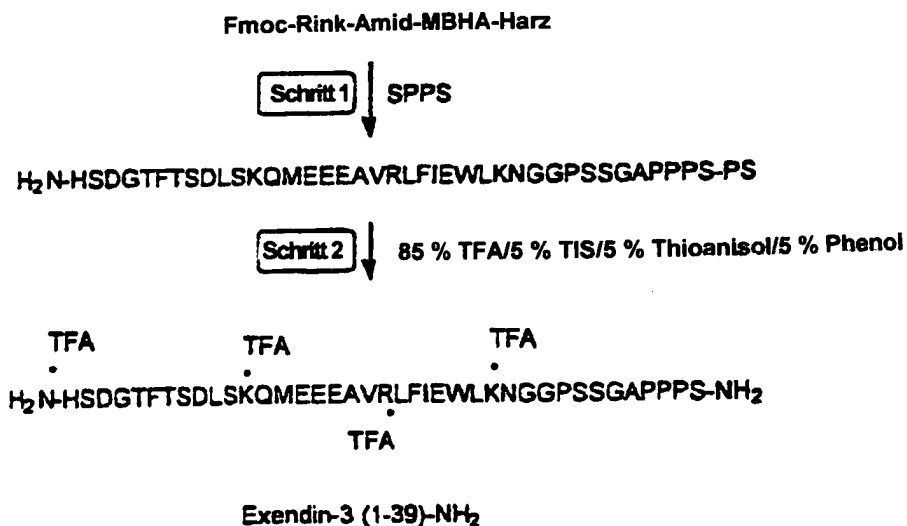
Herstellung von Exendin-3 (1-39)-Lys⁴⁰(Nε-MPA)-NH₂·5TFA

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-L
eu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys (Nε-MPA)-NH₂·5TFA

[0285] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ser-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Bpf)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser-(OtBu)-OH, Boc-His(Trt)-OH (Schritt 1).

[0286] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6×5 ml), 20% HOAc in DCM (6×5 ml), DCM (6×5 ml) und DMF (6×5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Ma-

leimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.



Beispiel 33 – Modifikation von Exendin-3(1–39) an der ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten C-terminalen Lysin-Restes

Herstellung von Exendin-3 (1–39)-Lys⁴⁰(Nε-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·5TFA;

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys (Nε-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂·5TFA

[0287] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ser-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Bpf)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser-(OtBu)-OH, Boc-His(Trt)-OH (Schritt 1).

[0288] Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wurde dann reautomatisiert für das Hinzufügen der zwei AEEA (Aminoethoxyethoxyessigsäure)-Gruppen und der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution vom 30–55% B (0,045% TFA in H₂O) (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und eines UV-Detektors (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit von > 95%, wie durch RP-HPLC Massenspektrometrie bestimmt, unter Verwendung einer Hewlett Packard LCMS-1000-Serie-Spektrometer ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrosprayionisierung.

Beispiel 34 – Modifikation von HIV-1DP 178 am C-Terminus

Herstellung von modifiziertem HIV-1-DP 178 antifusogenem Peptid

Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Glu-Glu-Glu-Lys-Asn-Glu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe-Lys-(Nε-MPA)-NH₂

[0289] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH und Boc-Tyr(tBu)-OH. Manuelle Synthese wird für die verbleibenden Schritte eingesetzt: selektive Entfernung der Mtt-Gruppe und Koppeln von Maleimidopropionsäure (MPA) unter Verwendung von HBTU/HOBt/DIEA-Aktivierung in DMF. Das Zielmolekül wird vom Harz entfernt; das Produkt wird durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

Beispiel 35 – Modifikation von HIV-1DP 107 am C-Terminus

Herstellung von modifiziertem HIV-1-DP 107 antifusogenem Peptid

Asn-Asn-Leu-Leu-Arg-Ala-Ile-Glu-Ala-Glu-Glu-His-Leu-Leu-Glu-Leu-Thr-Val-Trp-Glu-Ile-Lys-Glu-Leu-Glu-Ala-Arg-Ile-Leu-Ala-Val-Glu-Arg-Tyr-Leu-Lys-Asp-Glu-Lys (Nε-MPA)NH₂.

[0290] Unter Verwendung von automatisierter Peptidsynthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH. Manuelle Synthese wird für die verbleibenden Schritte eingesetzt: selektive Entfernung der Mtt-Gruppe und Koppeln von Maleimidopropionsäure (MPA) unter Verwendung von HBTU/HOBt/DIEA-Aktivierung in DMF. Das Zielanalog wird vom Harz entfernt; das Produkt wird durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff nach Lyophilisierung zu erhalten.

2. Modifikation des therapeutischen Peptids am N-Terminus

Beispiel 36 – Modifikation des RSV-Peptids an ε-Amino-Gruppe des hinzugefügten N-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von

(Nε-MPA)-Lys-Val-Ile-Thr-Ile-Glu-Leu-Ser-Asn-Ile-Lys-Glu-Asn-Lys-Met-Msn-Gly-Ala-Lys-Val-Lys-Leu-Ile-Lys-Gln-Glu-Leu-Asp-Lys-Tyr-Lys-Asn-Ala-Val

[0291] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten RSV-Peptids im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung von manueller Festphasen-Synthese, einem Symphony-Peptide-Synthesizer und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz zugefügt: Fmoc-Val-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Ver-

wendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ aufgelöst in 5 ml von CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6×5 ml), 20% HOAc in DCM (6×5 ml) und DMF (6×5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H_2O (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 37 – Modifikation von Neuropeptid Y an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten N-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von (N- ϵ M-

PA)-Lys-Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Glu-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu

[0292] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Neuropeptid Y im 100 μmol -Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung von manueller Festphasen-Synthese, einem Symphony-Peptide-Synthesizer und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz zugefügt: Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ aufgelöst in 5 ml von CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6×5 ml), 20% HOAc in DCM (6×5 ml) und DMF (6×5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H_2O (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 38 – Modifikation von Neuropeptid Y an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten N-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von (N- ϵ M-

PA)-Lys-Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn.Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu

[0293] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Neuropeptid Y im 100 μmol -Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese eines Symphony-Peptide-Synthesizers und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH,

Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ aufgelöst in 5 ml von CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H_2O (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 39 – Modifikation von Dyn A 1–13 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten N-terminalen Lysin-Rests – Synthese von (N ϵ -MPA)-Dyn A 1–13-NH₂

(N ϵ -MPA)-Lys-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu

[0294] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Dyn A 1–13 Analogs im 100 μmol -Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese, eines Symphony-Peptide-Synthesizers und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ aufgelöst in 5 ml von CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H_2O (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 40 – Modifikation von Dyn A 2–17-NH₂ an dem N-terminalen Glycin – Synthese von MPA-AEA₃-Dyn A 2–17-NH₂

(MPA-AEA-AEA-AEA)-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Glu

[0295] Unter Verwendung automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren und Maleimid sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-AEA-OH, Fmoc-AEA-OH, Fmoc-AEA-OH und MPA. Das Ziel-Dynorphin-Analog wurde dann vom dem Harz entfernt; das Produkt wurde durch Fällung isoliert und durch präparative HPLC gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen schwachgelben Feststoff nach Lyophilisierung mit einer Ausbeute von 32% zu ergeben. Analytische HPLC zeigte daß das Produkt > 95% rein war mit $R_t = 33,44$ min. ESI-MS m/z für $\text{C}_{109}\text{H}_{172}\text{N}_{35}\text{O}_{26}$ (MH^+), berechnet 2436,8, gefunden MH^{3+} 813,6.



Beispiel 42 – Modifikation von Kringle-5 an der ϵ -Amino-Gruppe des hinzugefügten N-terminalen Lysin-Rests

Herstellung von (N ϵ -MPA)-Lys-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·2TFA

[0296] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Kringle-5-Analogs im 100 μ mol-Maßstab wurde durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese, eines Symphony-Peptide-Synthesizers und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄ aufgelöst in 5 ml von CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 $\times$ 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 $\times$ 5 ml) und DMF (6 $\times$ 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 μ Phenyl-Hexyl, 21 mm $\times$ 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 43 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Prolin

Herstellung von (MPA-AEEA)-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-NH₂·2TFA

[0297] Unter Verwendung automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von Fmoc-AEEA. Entschützen des resultierenden Fmoc-AEEA-Peptids mit 20% Piperidin in DMF ermöglicht das anschließende Hinzufügen von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 μ m, 21 mm $\times$ 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 μ m-Schutzmodul, 21 mm $\times$ 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 44 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Prolin

Herstellung von (MPA)-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-Lys-NH₂·2TFA

[0298] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung

einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 45 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Tyrosin

Herstellung von (MPA-AEEA)-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·2TFA

[0299] Unter Verwendung automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von Fmoc-AEEA. Entschützen des resultierenden Fmoc-AEEA-Peptids mit 20% Piperidin in DMF ermöglicht das anschließende Hinzufügen von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 46 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Tyrosin

Herstellung von (MPA)-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·2TFA

[0300] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 47 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Arginin

Herstellung von (MPA-AE-

EA)-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Gly-Pro-Trp-Ala-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·3TFA

[0301] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von Fmoc-AEEA. Entschützen des resultierenden Fmoc-AEEA-Peptids mit 20% Piperidin in DMF ermöglicht das anschließende Hinzufügen von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5%

H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 48 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Arginin

Herstellung von

(MPA)-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-Ala-Tyr-Thr-Thr-Asn-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·3TFA

[0302] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 49 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Arginin

Herstellung von (MPA-AEEA)-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-NH₂·TFA

[0303] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von Fmoc-AEEA. Entschützen des resultierenden Fmoc-AEEA-Peptids mit 20% Piperidin in DMF ermöglicht das anschließende Hinzufügen von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 50 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Arginin

Herstellung von (MPA)-Arg-Asn-Pro-Asp-Gly-Asp-Val-Gly-Gly-Pro-Trp-NH₂·TFA

[0304] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Trp-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von 3-MPA

(Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 51 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Arginin

Herstellung von (MPA-AEEA)-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·2TFA

[0305] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von Fmoc-AEEA. Entschützen des resultierenden Fmoc-AEEA-Peptids mit 20% Piperidin in DMF ermöglicht das anschließende Hinzufügen von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 52 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Arginin

Herstellung von (MPA)-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Tyr-NH₂·2TFA

[0306] Unter Verwendung von automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 53 – Modifikation von Kringle-5 an dem N-terminalen Prolin

Herstellung von (MPA-AEEA)-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-NH₂·2TFA

[0307] Unter Verwendung automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von Fmoc-AEEA. Entschützen des resultierenden Fmoc-AEEA-Peptids mit 20% Piperidin in DMF ermöglicht das anschließende Hinzufügen von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8

μ m-Schutzmodul, 21 mm $\times$ 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit $> 95\%$ wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

Beispiel 54 – Modifikation von Kringle-5 am N-terminalen Prolin

Herstellung von (MPA)-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-NH₂·2TFA

[0308] Unter Verwendung automatisierter Peptid-Synthese wurden die folgenden geschützten Aminosäuren sequenziell zu Rink-Amid-MBHA-Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2) gefolgt durch Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 μ m, 21 mm $\times$ 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 μ m-Schutzmodul, 21 mm $\times$ 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit $> 95\%$ wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung.

3. Modifikation an einer internen Aminosäure

Beispiel 55 – Synthese von Lys²⁵(ϵ -MPA)GLP-1(7–36)-NH₂

[0309] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten GLP-1-Analogs im 100 μ mol-Maßstab wurde manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschützten Rink-Amid-MBHA-Harz. Die folgenden geschützten Aminosäuren wurden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ala-OH, Boc-His(Trt)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄ aufgelöst in 5 ml von CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 $\times$ 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 $\times$ 5 ml) und DMF (6 $\times$ 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wird durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis gekühltem Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 μ m, 21 mm $\times$ 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 μ m-Schutzmodul, 21 mm $\times$ 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC in $> 95\%$ Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte sind in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz

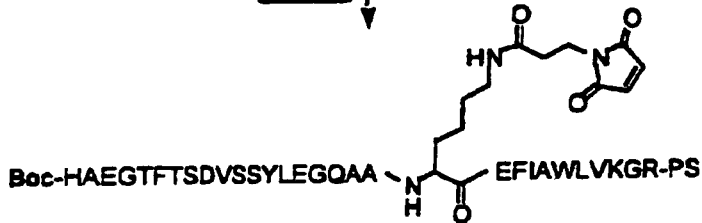
Schritt 1
↓ SPPS

Boc-HAEGTFTSDVSSYLEGQAA-Lys(Aloc)-EFLAWLVKGR-PS

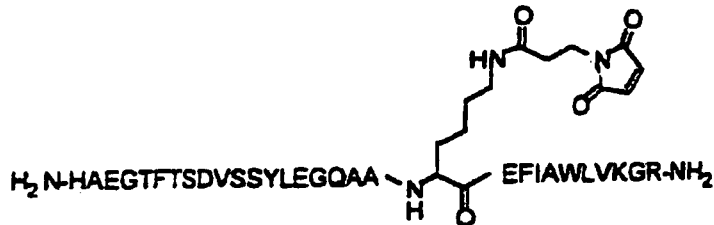
Schritt 2
↓ Pd(PPh₃)₄/NMM/HOAc/CHCl₃

Boc-HAEGTFTSDVSSYLEGQAA-Lys-EFLAWLVKGR-PS

Schritt 3
↓ 3-Maleimidopropionsäure



Schritt 4
↓ 85 % TFA/5 % TIS/5 % Thioanisol/5 % Phenol



Lys²⁶ (E-MPA)GLP-1 (7-36)-NH₂

D. Herstellung von modifizierten Peptiden aus Peptiden die ein freies Cystein enthalten

[0310] Herstellung von Maleimid-Peptiden aus therapeutischen Peptiden, die ein freies Cystein enthalten, wird beispielhaft dargestellt durch die Synthese von Peptiden wie unten beschrieben. Die Peptide können am N-Terminus, dem C-Terminus oder an einer Aminosäure, die zwischen dem N-Terminus und dem C-Terminus gelegen ist, modifiziert werden.

[0311] Herstellung von Maleimid-Peptiden aus Peptiden, enthaltend mehrere geschützte funktionelle Gruppen und mehrere Cystein-Reste, alle mit einem freien Cystein-Rest (d.h. alle Cystein-Reste außer einem sind in Disulfidbrücken gebunden). Linken von einer internen Aminosäure in der natürlichen Sequenz wie in Beispiel 5. Der freie Cystein-Rest muß geschützt oder durch eine andere Aminosäure (z.B. Alanin, Methionin, etc.) ersetzt werden.

[0312] Wenn das Peptid ein Cystein enthält, muß das Cystein nach Hinzufügen des Maleimids geschützt bleiben. Wenn das Cystein an der Bindungsstelle beteiligt ist, muß überprüft werden, wieviel Wirkung verloren wird, wenn Cystein durch eine Schutzgruppe geschützt ist. Wenn das Cystein geschützt bleiben kann, ist der synthetische Weg ähnlich zu Beispiel (i) oben. Beispiele von therapeutischen Peptiden die ein Cystein enthalten, umfassen G_α (die alpha-Einheit von G-therapeutischen Peptid-bindenden Protein), das 724–739 Fragment von Rattenhirn-Stickoxidsynthase blockierendem Peptid, das alpha-Untereinheit 1–32 Fragment von menschlichem [Tyr0]-Inhibin, das 254–274-Fragment von HIV-Hüllprotein, und P34cdc2-Kinase-Fragment.

1. Modifikation am N-Terminus

Beispiel 56 – Modifikation von Inhibin-Peptid an dem hinzugefügten N-terminalen Lysin

Herstellung von

(Nε-MPA)-Lys-Tyr-Ser-Thr-Pro-Leu-Met-Ser-Trp-Pro-Trp-Ser-Pro-Ser-Ala-Leu-Leu-Gln-Arg-Pro-Pro-Glu-Glu-Pro-Ala-Ala-Ala-His-Ala-Asn-Cys-His-Arg

[0313] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Inhibin-Peptidanalogs im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung von manueller Festphasen-Synthese, einem Symphony-Peptide-Synthesizer und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-His(Boc)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-His(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄ aufgelöst in 5 ml von CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ214 und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

Beispiel 57 – Modifikation von RSV-antifusogenen Peptid am N-Terminus

Herstellung von

3-(MPA)-Val-Ile-Thr-Ile-Glu-Leu-Ser-Asn-Ile-Lys-Glu-Asn-Lys-Cys-Asn-Glu-Ala-Lys-Val-Lys-Leu-Ile-Lys-Glu-Glu-Leu-Asp-Lys-Lys-Lys-Asn-Ala-Val

[0314] Zunächst wurde (Cystein (Cys) mit Methionin (Met) in der nativen Sequenz ersetzt. Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Anti-RSV-Analogs im 100 µmol-Maßstab wurde durchgeführt auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz, Fmoc geschützten Aminosäuren, O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) in N,N-Dimethylformamid (DMF) Lösung und Aktivierung mit N-Methylmorpholin (NMM) und Piperidin-Entschützen von Fmoc-Gruppen (Schritt 1). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin (Schritt 2), gefolgt vom Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen binären HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex-Luna 10 µ-Phenylhexyl, 21 mm × 25 cm Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ214 und 254 nm, um das erwünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte sind durch das schematische Diagramm unten illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz

Schritt 1 ↓ SPPS

Fmoc-VITIELSNIKENKMNGAKVKLIKQELDKYKNAV-PS

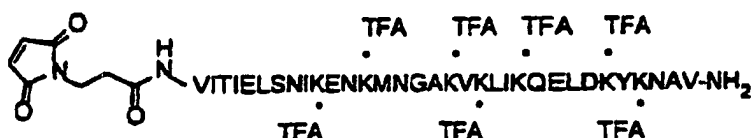
Schritt 2 ↓ 20 % Piperidin

H₂N-VITIELSNIKENKMNGAKVKLIKQELDKYKNAV-PS

Schritt 3 ↓ 3-Maleimidopropionsäure



Schritt 4 ↓ 85 % TFA/5 % TIS/5 % Thioanisol/5 % Phenol



2. Modifikation am C-Terminus

Beispiel 58 – Modifikation des Inhibin-Peptids an dem hinzugefügten C-terminalen Lysin

Herstellung von (Nε-MPA)-Lys-Cys-Asn-Leu-Lys-Glu-Asp-Gly-Ile-Ser-Ala-Ala-Lys-Asp-Val-Lys

[0315] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Inhibin-Peptidanalogs im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasensynthese, eines Symphony-Peptide-Synthesizers und Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zum Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys (Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄ aufgelöst in 5 ml von CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Zwischen jeder Kopplung wird das Harz dreimal mit N,N-Dimethylformamid (DMF) und 3-mal mit Isopropanol gewaschen. Das Peptid wird vom Harz gespalten unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen HPLC-Systems: Gradientenelution von 30–55% B (0,045% TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung einer Phenomenex Luna 10 µ Phenyl-Hexyl, 21 mm × 25 cm Säule und einem UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

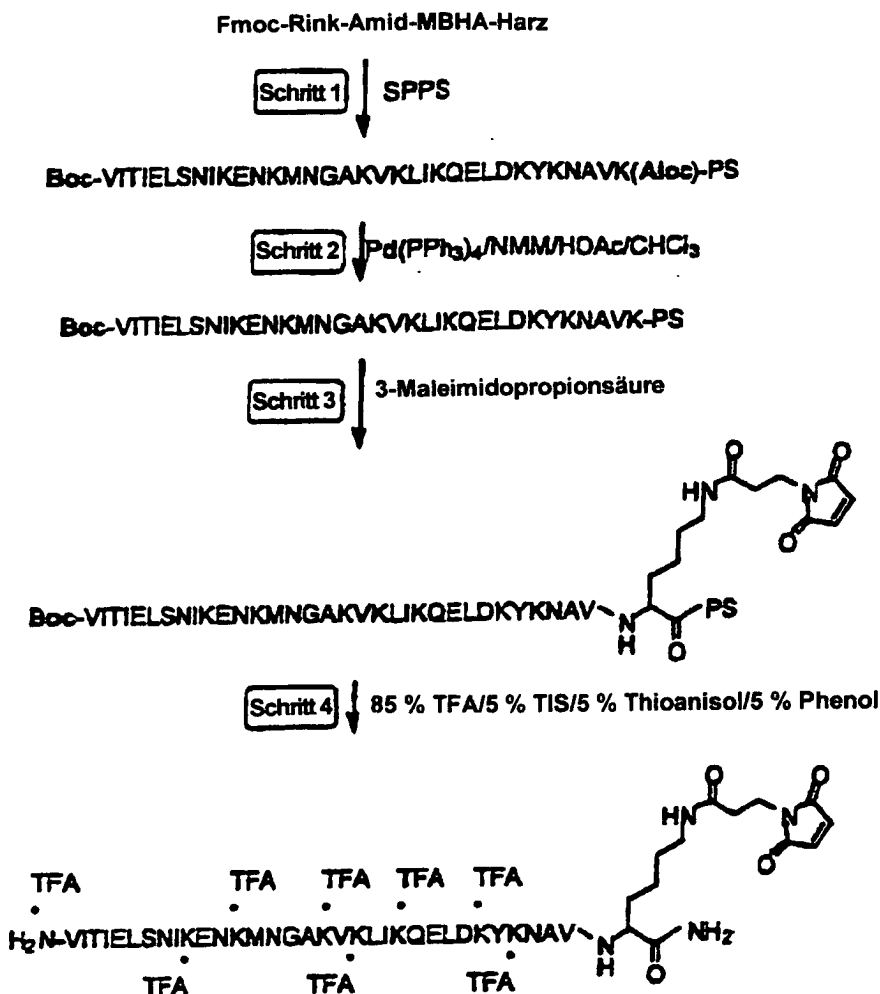
Beispiel 59 – Modifikation des RSV-fusogenen Peptids am C-Terminus

Val-Ile-Thr-Ile-Glu-Leu-Ser-Asn-Ile-Lys-Glu-Asn-Lys-Cys-Asn-Gly-Ala-Lys-Val-Lys-Leu-Ile-Lys-Gln-Glu-Lau-A
sp-Lys-Tyr-Asn-Ala-Val-(AEEA-MPA)

[0316] Herstellung von Maleimido-Peptiden aus Peptiden, die mehrere geschützte funktionale Gruppen und

ein Cystein enthalten, wird beispielhaft dargestellt durch die Synthese eines modifizierten RSV-fusogenen Peptids. Das modifizierte RSV-fusogene Peptid wurde synthetisiert durch Linken des C-Terminus durch das Hinzufügen eines Lysin-Rests an die natürliche Peptidsequenz wie in dem schematischen Diagramm unten illustriert. Im Fall wo ein Cystein-Rest in der Peptidsequenz enthalten ist, und nicht für die biologische Aktivität des Peptids wesentlich ist, muß dieser Rest ersetzt werden mit einer anderen Aminosäure (z.B. Alanin, Methionin, etc.). In der folgenden Synthese wurde das Cystein (Cys) mit einem Methionin (Met) in der natürlichen RSV-Sequenz ersetzt.

[0317] Festphasen-Peptidsynthese des Maleimido-RSV-fusogenen Peptids im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese und eines Symphony-Peptide-Synthesizers unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz, Fmoc-geschützten Aminosäuren, O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) in N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung und Aktivierung mit N-Methylmorpholin (NMM) und Piperidin-Entschützung von Fmoc-Gruppen (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml von CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen von 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung werden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneisgekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen HPLC-System: Gradientenelution von 30–55% B (0,045 TFA in H_2O (A) und 0,045% TFA in CH_3CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung eines Phenomenex Luna 10 µ-Phenylhexyl, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm, um das gewünschte DAC in Y95 Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden im dem schematischen Diagramm unten illustriert.



3. Modifikation an einer internen Aminosäure

Beispiel 60 – Modifikation von Gα-Peptid an Cys-Asn-Leu-Lys-Glu-Asp-Gly-Ile-Ser-Ala-Ala-Lys-Asp-Val

[0318] Die Herstellung von Maleimido-Peptiden aus Peptiden die mehrere geschützte funktionale Gruppen und ein Cystein enthalten wird beispielhaft dargestellt durch die Synthese eines modifizierten Gα-Peptids. Das modifizierte Gα-Peptid wird durch Linken an eine interne Aminosäure, wie unten beschrieben, synthetisiert.

[0319] In Fällen, wo ein Cystein-Rest in der Peptidsequenz enthalten ist und nicht für die biologische Aktivität des Peptids wesentlich ist, muß dieser Rest geschützt oder ersetzt werden durch eine andere Aminosäure (z.B. Alanin, Methionin, etc.). Festphasen-Peptidsynthese des modifizierten Gα-Peptids im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese und eines Symphony-Peptide-Synthesizers unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz, Fmoc-geschützten Aminosäuren, O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) in N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung und Aktivierung mit N-Methylmorpholin (NMM) und Piperidin-Entschützung von Fmoc-Gruppen (Schritt 1). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml von CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 2). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen von 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung werden durchgeführt unter Verwendung von 85% TFA/5% TIS/5% Thioanisol und 5% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wird gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin) präparativen HPLC-System: Gradientenelution von 30–55% B (0,045 TFA in H₂O (A) und 0,045% TFA in CH₃CN (B)) über 180 min bei 9,5 ml/min unter Verwendung eines Phenomenex Luna 10 µ-Phenylhexyl, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ214 und 254 nm, um das gewünschte DAC in Y95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt.

E. Herstellung von modifizierten Peptiden aus Peptiden die zwei Cysteine in einer Disulfidbrücke enthalten

[0320] Wenn das Peptid zwei Cysteine als eine Disulfidbrücke enthält, wird das Peptid von dem Trägerharz gespalten vor Hinzufügen des Maleimids. wir müssen ein Lys, das mit einer Mtt-Gruppe geschützt ist hinzufügen, um das Lysin selektiv in der Gegenwart von anderen t-Boc-geschützten Lysinen zu entschützen. Alle Schutzgruppen sind vorhanden außer am Carboxy-Terminus (welcher ungeschützt bleibt infolge der Spaltung von dem Trägerharz) und an den zwei Cysteinen, welche entschützt werden müssen, wenn das Peptid vom Harz gespalten wird. Milde Luftoxidation ergibt die Disulfidbrücke und das Peptid kann an dieser Stelle gereinigt werden. Lösungsphasechemie wird dann benötigt um den C-Terminus zu aktivieren in Gegenwart der Disulfidbrücke und um das Maleimid (durch ein Amino-alkyl-maleimid) an den C-Terminus hinzuzufügen. Das Peptid wird dann vollständig entschützt. Beispiele von therapeutischen Peptiden, die zwei Cysteine als Disulfidbrücke enthalten umfassen menschliches Osteocalcin 1–49, menschliches Diabetes-assoziiertes Peptid, das 5–28 Fragment von humanem/Hunde-atriellem natriuretischem Peptid, Rinder-Bacetenecein und humanem [Tyr0]-Cortistatin 29.

[0321] Herstellung von Maleimid-Peptiden aus therapeutischen Peptiden, die zwei Cysteine in einer Disulfidbrücke enthalten, wird beispielhaft dargestellt durch die Synthese von Peptiden wie oben beschrieben. Die Peptide können modifiziert werden am N-Terminus, dem C-Terminus oder an einer Aminosäure, die zwischen dem N-Terminus und dem C-Terminus gelegen ist.

1. Modifikation am N-Terminus

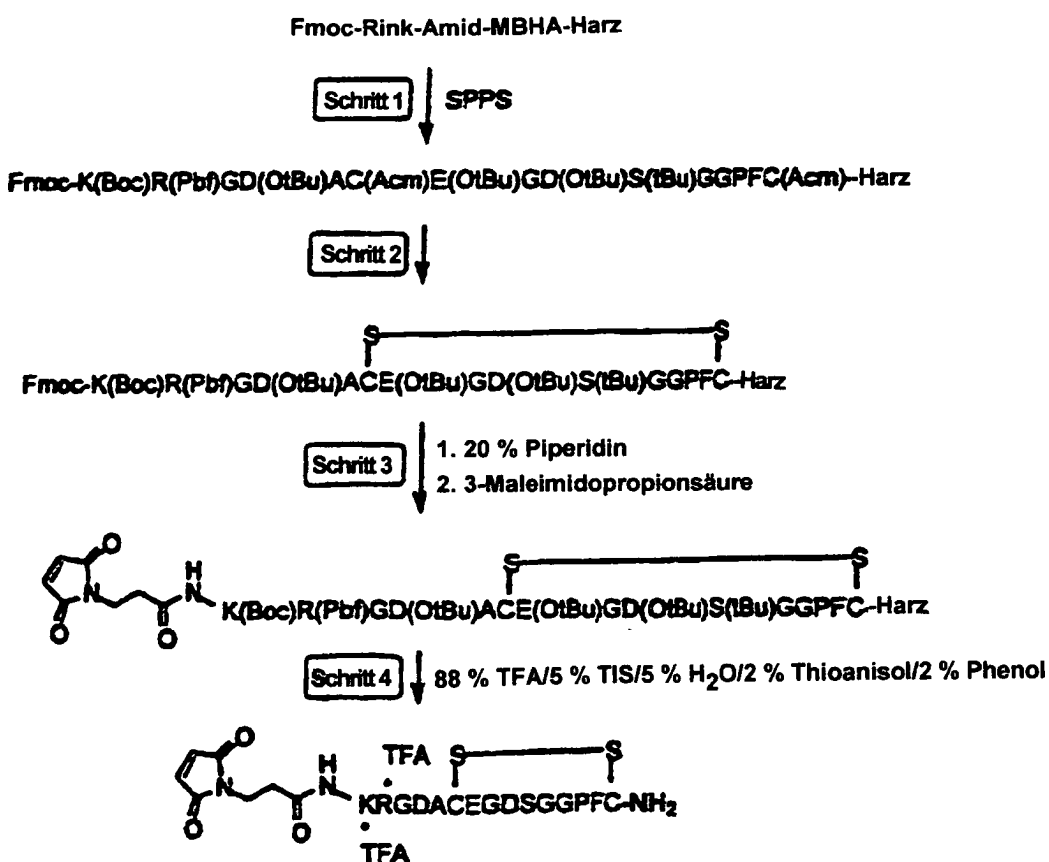
Beispiel 61 – Modifikation des TH-1-Peptids am N-Terminus

Herstellung von (Nε-MPA)NH₂-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Cys

[0322] Herstellung von Thiol-cyclisierten Maleimid-Peptiden aus Peptiden die mehrere geschützte funktionelle Gruppen und keine freien Cystein-Reste enthalten (d.h. alle Cystein-Reste sind in Disulfidbrücken gebunden) wird durch die Synthese eines modifizierten TH-1-Peptids illustriert.

[0323] Festphasen-Peptidsynthese des modifizierten TH-1-Peptids im 100 µmol-Maßstab wird durchgeführt unter Verwendung manueller Festphasen-Synthese und eines Symphony-Peptide-Synthesizers unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz, Fmoc-geschützten Aminosäuren, O-Benzotria-

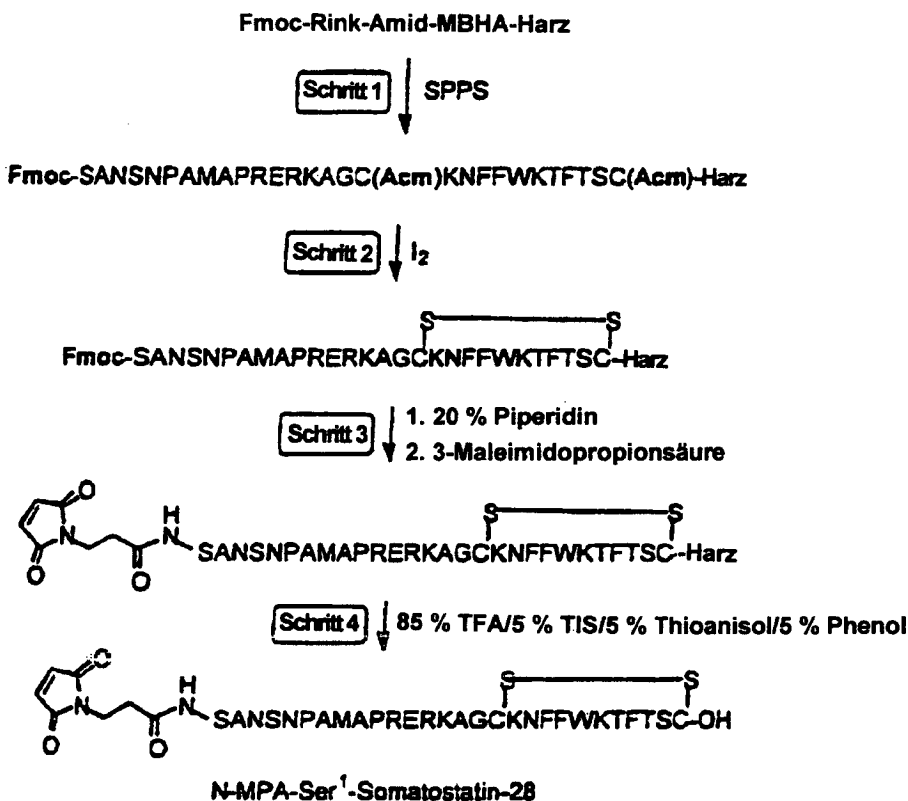
zol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) in N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung und Aktivierung mit N-Methylmorpholin (NMM) und Piperidin-Entschützung von Fmoc-Gruppen (Schritt 1). Die Entfernung der Acn-Gruppe und die resultierende Oxidation der beiden Cys-Reste um das cyclisierte DAC auf dem Harz zu bilden wurde erreicht unter Verwendung von $\text{TL}(\text{CF}_3\text{CO})_2$ (Schritt 2). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin gefolgt vom Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H_2O /2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et_2O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C_{18} , 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C_{18} 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm. Das Produkt hatte eine Reinheit > 95% wie bestimmt durch RP-HPLC Massenspektrometrie unter Verwendung eines Hewlett Packard LCMS-1100-Serien-Spektrometer, ausgestattet mit einem Dioden-Array-Detektor und unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung. ESI-MS m/z für $\text{C}_{66}\text{H}_{95}\text{N}_{20}\text{O}_{26}\text{S}_2$ (MH^+), 1646,8. Gefunden: 1646,7. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.



Beispiel 62 – Synthese von N-MPA-Ser¹-Somatostatin-28

[0324] Festphasen-Peptidsynthese des DAC-Somatostatin-28-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Entfernung der Acm-Gruppen und resultierende Oxidation der beiden Cystein-Reste um die Disulfidbrücke zu bilden wird erreicht unter Verwendung von Iod (Schritt 2). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin gefolgt vom Koppeln von 3-MPA (Schritt 3). Harzspaltung und Produktisolierung wurden

durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung durch Trockeneis-gekühltes Et₂O (Schritt 4). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

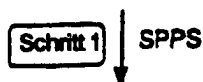


2. Modifikation am C-Terminus

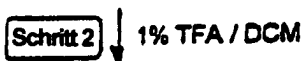
Beispiel 63 – Synthese von Somatostatin-28-EDA-MPA

[0325] Festphasen-Peptidsynthese des DAC:Somatostatin-28-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von SASRIN (super acid sensitive resin). Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Das vollständig geschützte Peptid wird vom Harz gespalten durch Behandlung mit 1% TFA/DCM (Schritt 2). Entfernung der Acm-Gruppen und resultierende Oxidation der beiden Cystein-Rest um die Disulfidbrücke zu bilden wird erreicht unter Verwendung von Iod (Schritt 3). Ethylendiamin und 3-Maleimidopropionsäure werden dann nacheinander an den freien C-Terminus hinzugefügt (Schritt 4). Die Schutzgruppen werden dann gespalten und das Produkt isoliert unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt durch Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 5). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

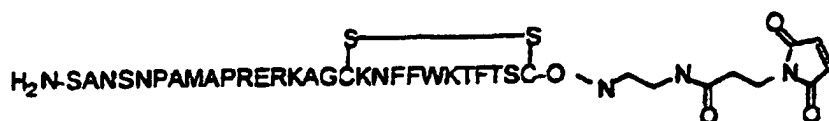
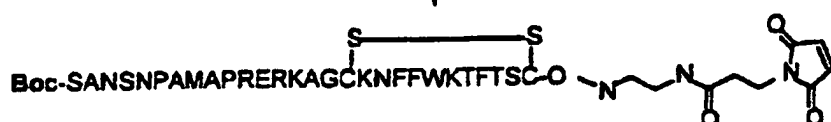
SASRIN-Harz



Boc-SANSNPAMAPRERKAGC(Acm)KNFFWKFTFTSC(Acm)-Harz



Boc-SANSNPAMAPRERKAGC(Acm)KNFFWKFTFTSC(Acm)-OH



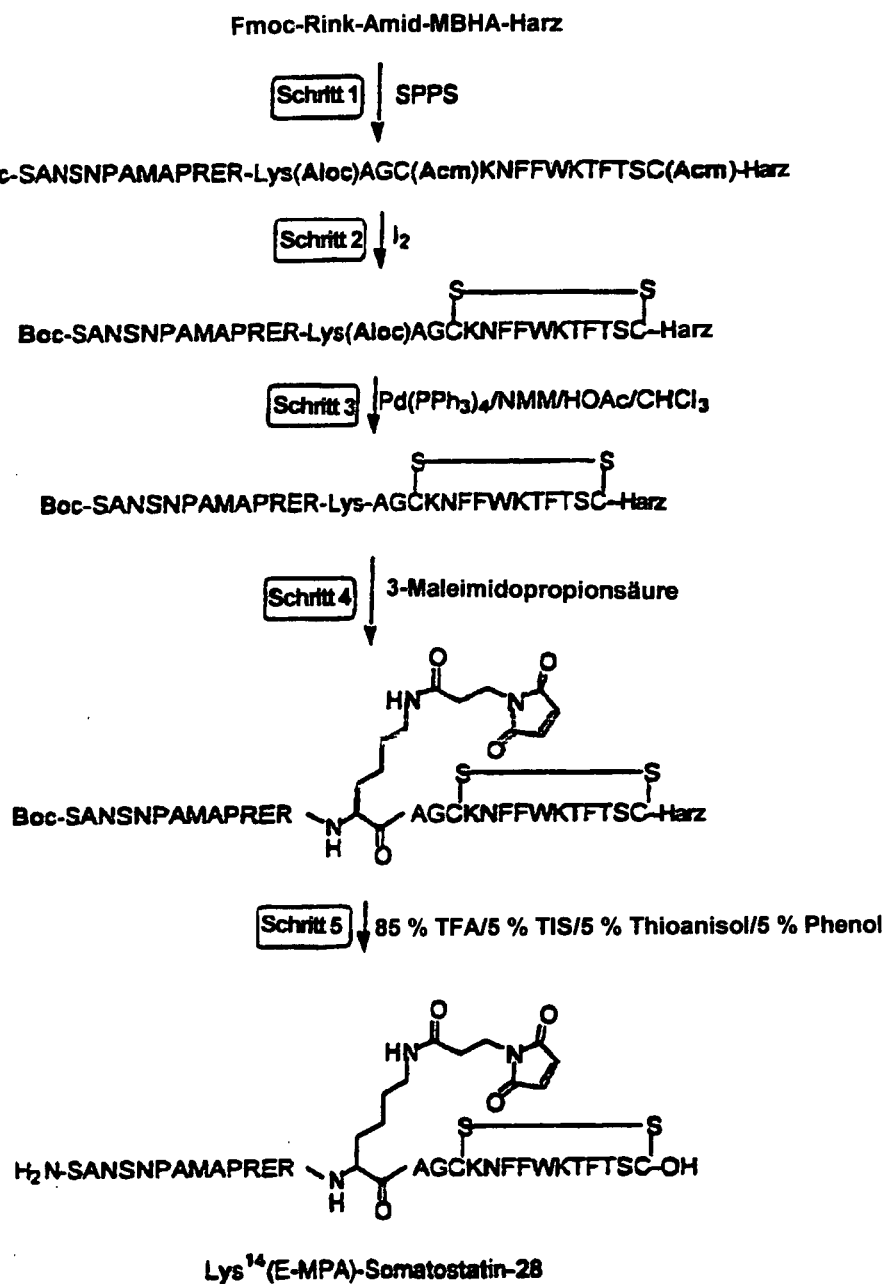
Somatostatin-28-EDA-MPA

3. Modifikation an einer internen Aminosäure

Beispiel 64 – Synthese von Lys¹⁴(ε-MPA)-Somatostatin-28

[0326] Festphasen-Peptidsynthese des DAC:Somatostatin-28-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Entfernung der Acm-Gruppen und resultierende Oxidation der beiden Cystein-Reste um die Disulfidbrücke zu bilden wird erreicht unter Verwendung von Iod (Schritt 2). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von Pd(PPh₃)₄, aufgelöst in 5 ml CHCl₃:NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 3). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl₃ (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 4). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 5). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm

× 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ 214 und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.



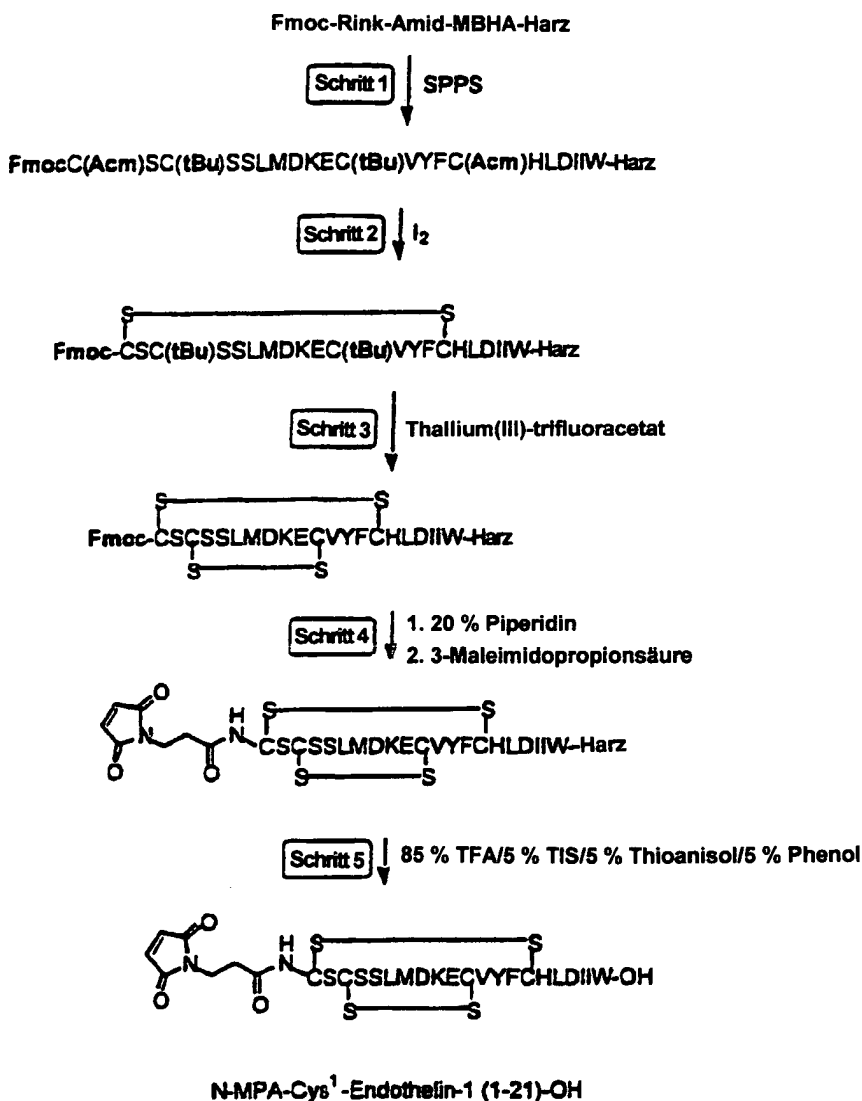
F. Herstellung von modifizierten Peptiden aus Peptiden, die mehrere Cysteine enthalten

1. Modifikation am N-Terminus

Beispiel 65 – Synthese von N-MPA-Cys¹-Endothelin-1 (1–21)-OH

[0327] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Endothelin-1-Analogs im 100 μ mol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptid-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Cys(tBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Cys(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in

N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Entfernung der AcM-Gruppen und resultierende Oxidation der ersten beiden Cystein-Reste um die erste Disulfidbrücke zu bilden wird erreicht unter Verwendung von Iod (Schritt 2). Die Entfernung der tBU-Gruppen und resultierende Oxidation der anderen zwei Cystein-Reste um die zweite Disulfidbrücke auf Harz zu bilden, wird erreicht durch Verwendung von Thallium(III)-trifluoracetat (Schritt 3). Das Entschützen der terminalen Fmoc-Gruppe wird erreicht unter Verwendung von 20% Piperidin gefolgt von Koppeln von 3-MPA (Schritt 4). Harzspaltung und Produktisolation werden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H₂O/2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et₂O (Schritt 5). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C₁₈, 60 Å, 8 µm, 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C₁₈ 60 Å, 8 µm-Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ₂₁₄ und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

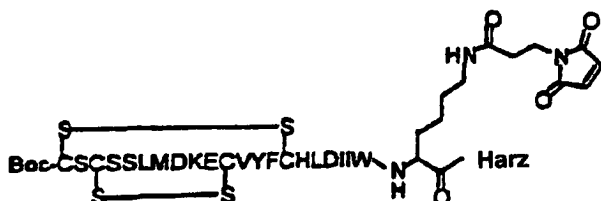
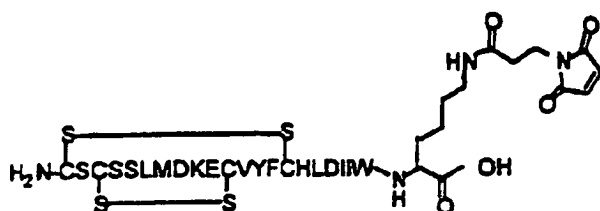


2. Modifikation am C-Terminus

Beispiel 66 – Synthese von Endothelin-1 (1–21)Lys²²-(Nε-MPA)-OH

[0328] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Endothelin-1-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschütztem Rink-Amid-MBHA-Harz. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Cys(tBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Cys(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH,

Fmoc-Cys(Acm)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Entfernung der Acm-Gruppen und resultierende Oxidation der beiden ersten Cystein-Reste um die erste Disulfidbrücke zu bilden wird erreicht unter Verwendung von Iod (Schritt 2). Die Entfernung der tBU-Gruppen und resultierende Oxidation der anderen zwei Cystein-Reste um die zweite Disulfidbrücke auf Harz zu bilden, wird erreicht durch Verwendung von Thallium(III)-trifluoracetat (Schritt 3). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 4). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 5). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H_2O /2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 6). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C_{18} , 60 Å, 8 μm , 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C_{18} 60 Å, 8 μm -Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz**Schritt 1** ↓ SPPS**Boc-C(Acm)SC(tBu)SSLMDKEC(tBu)VYFC(Acm)HLDIIV-Lys(Aloc)-Harz****Schritt 2** ↓ I₂**Boc-CSC(tBu)SSLMDKEC(tBu)VYFCHLDIIV-Lys(Aloc)-Harz****Schritt 3** ↓ Thallium(III)-trifluoracetat**Boc-CSCSSLMDKECVYFCHLDIIV-Lys(Aloc)-Harz****Schritt 4** ↓ Pd(PPh₃)₄/NMM/HOAc/CHCl₃**Boc-CSCSSLMDKECVYFCHLDIIV-Lys-Harz****Schritt 5** ↓ 3-Maleimidopropionsäure**Schritt 6** ↓ 85 % TFA/5 % TIS/5 % Thioanisol/5 % Phenol**Endothelin-1 (1-21) Lys²²(E-MPA)-OH**

3. Modifikation an einer internen Aminosäure

Beispiel 67 – Synthese von Ly⁴(Nε-MPA)Sarafotoxin B(1–21)-OH

[0329] Festphasen-Peptidsynthese eines modifizierten Sarafotoxin-B-Analogs im 100 µmol-Maßstab wird manuell durchgeführt und auf einem Symphony-Peptide-Synthesizer unter Verwendung von Fmoc-geschützten Rink-Amid-MBHA-Harz. Die folgenden geschützten Aminosäuren werden sequenziell zu dem Harz hinzugefügt: Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Cys(Acm)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Cys(bBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Aloc)-OH, Fmoc-Cys(tBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH,

Boc-Cys(Acm)-OH. Sie werden in N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und gemäß der Sequenz unter Verwendung von O-Benzotriazol-1-yl-N,N'-N'-tetramethyl-uroniumhexafluorphosphat (HBTU) und Diisopropylethylamin (DIEA) aktiviert. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen wird erreicht unter Verwendung einer Lösung von 20% (V/V) Piperidin in N,N-Dimethylformamid (DMF) für 20 Minuten (Schritt 1). Entfernung der Acm-Gruppen und resultierende Oxidation der beiden ersten Cystein-Reste um die erste Disulfidbrücke zu bilden wird erreicht unter Verwendung von Iod (Schritt 2). Die Entfernung der tBU-Gruppen und resultierende Oxidation der anderen zwei Cystein-Reste um die zweite Disulfidbrücke auf Harz zu bilden, wird erreicht durch Verwendung von Thallium(III)-trifluoracetat (Schritt 3). Das selektive Entschützen der Lys(Aloc)-Gruppe wird manuell durchgeführt und erreicht durch Behandlung des Harzes mit einer Lösung von 3 Äquivalenten von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aufgelöst in 5 ml CHCl_3 :NMM:HOAc (18:1:0,5) für 2 h (Schritt 4). Das Harz wird dann gewaschen mit CHCl_3 (6 × 5 ml), 20% HOAc in DCM (6 × 5 ml), DCM (6 × 5 ml) und DMF (6 × 5 ml). Die Synthese wird dann reautomatisiert für das Hinzufügen der 3-Maleimidopropionsäure (Schritt 5). Harzspaltung und Produktisolierung wurden durchgeführt unter Verwendung von 86% TFA/5% TIS/5% H_2O /2% Thioanisol und 2% Phenol, gefolgt von Fällung mit Trockeneis-gekühltem Et_2O (Schritt 6). Das Produkt wurde gereinigt durch präparative reverse Phase HPLC unter Verwendung eines Varian (Rainin)-präparativen binären HPLC-Systems unter Verwendung einer Dynamax C_{18} , 60 Å, 8 μm , 21 mm × 25 cm Säule, ausgerüstet mit einem Dynamax C_{18} 60 Å, 8 μm -Schutzmodul, 21 mm × 25 cm-Säule und UV-Detektor (Varian Dynamax UVDII) bei λ_{214} und 254 nm um das gewünschte DAC in > 95% Reinheit zu erhalten, wie durch RP-HPLC bestimmt. Diese Schritte werden in dem schematischen Diagramm unten illustriert.

Fmoc-Rink-Amid-MBHA-Harz

Schritt 1 | SPPS

Boc-C(Acm)SC(tBu)-Lys(Aloc)-DMTDKEC(tBu)LYFC(Acm)HQDVW-Harz

Schritt 2 | I₂

Boc-CSC(tBu)-Lys(Aloc)-DMTDKEC(tBu)LYFCHQDVW-Harz

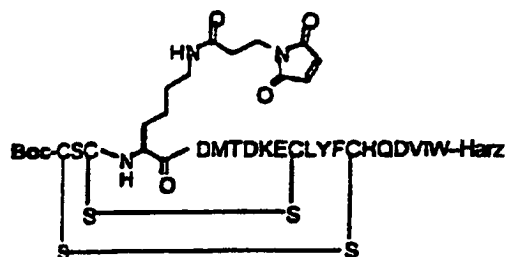
Schritt 3 | Thallium(III)-trifluoracetat

Boc-CSC-Lys(Aloc)-DMTDKECLYFCHQDVW-Harz

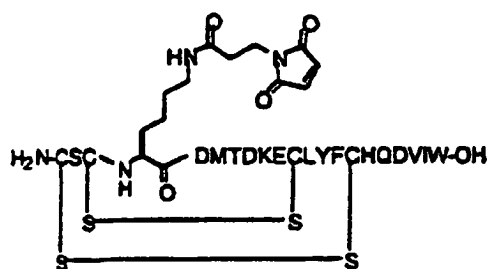
Schritt 4 | Pd(PPh₃)₄/NMMHOAc/CHCl₃

Boc-CSC-Lys-DMTDKECLYFCHQDVW-Harz

Schritt 5 | 3-Maleimidopropionsäure



Schritt 6 | 85 % TFA/5 % TIS/5 % Thioanisol/5 % Phenol



Lys⁴(E-MPA)Sarafotoxin 3 (1-21)-OH

F. Peptid-Stabilitätsassays

Beispiel 68 – Peptid-Stabilitätsassay von K5

[0330] Ein Peptid-Stabilitätsassay wurde durchgeführt. (MPA)-Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Lys-NH₂. 2TFA wurde wie oben beschrieben synthetisiert und wurde MPA-K5 genannt. Das nicht-modifizierte entsprechende Peptid Pro-Arg-Lys-Leu-Tyr-Asp-Lys wurde auch wie in Beispiel 20 synthetisiert ohne das Hinzufügen von 3-MPA und K5 genannt.

[0331] K5 (MW 1260,18, 918,12 freie Base) wurde als eine 100 mM-Stocklösung in Wasser zubereitet. MPA-K5 (MW = 1411,17, 1069,11 freie Base) wurde als eine 100 mM-Stocklösung in Wasser zubereitet. Menschliches Serumalbumin (HSA) wurde als eine 25%ige Lösung (ca. 250 mg/ml, 3,75 mM) als Albutein®, erhältlich von Alpha Therapeutic erhalten. Menschliches Plasma wurde von Golden West Biologicals erhalten.

(1) Stabilität von K5 in menschlichem Plasma

[0332] K5 wurde als 1 µM-Lösung hergestellt und in 25% menschlichem Serumalbumin aufgelöst. Die Mischung wurde dann bei 37°C in der Gegenwart von menschlichem Plasma bei einer Endkonzentration von 160 mM K5 inkubiert. Aliquots von 100 µl wurden dem Plasma bei 0, 4 und 24 Stunden entnommen. Die 100 µl-Aliquots wurden mit 100 µl Blockierlösung (5 Vol. 5% ZnSO₄/3 Vol. Acetonitril/2 Vol. Methanol) gemischt, um alle Proteine auszufällen. Die Probe wurde für 5 min bei 10 000 g zentrifugiert und der Überstand, enthaltend die Peptide wurde gewonnen und durch ein 0,22 µm-Filter filtriert. Die Anwesenheit von reinem, intaktem K5-Peptid wurde durch HPLC/MS untersucht. Die Ergebnisse sind unten gezeigt. Die HPLC-Parameter für die Detektion von K5-Peptid in Serum waren wie folgt.

[0333] Die HPLC-Methode war wie folgt: Eine Vydac C18 250 c 4,6 mm 5 µ-Partikelgrößensäule wurde verwendet. Die Säulentemperatur war 30°C mit einer Flußrate von 0,5 ml/min. Mobile Phase A war 0,1% TFA/Wasser.

[0334] Mobile Phase B 0,1% TFA/Acetonitril. Das Injektionsvolumen war 10 µl.

[0335] Der Gradient war wie folgt:

Zeit (Minuten)	% A	% B
0	95	5
20	70	30
25	10	90
30	10	90
35	95	5
45	95	5

[0336] Die Proteine wurden bei 214, 254 und 334 nm detektiert. Für massenspektrale Analyse war der Ionisierungsmodus API-Elektrospray (positiver Modus) bei einem M/Z-Range von 300 bis 2000. Der Gain war 3,0, Fragmentor 120 V, Grenzwert 20, Schrittgröße 0,1. Die Gastemperatur war 350°C und das Trocknungsgasvolumen war 10,0 l/min. Der Neb-Druck war 24 psi und Vcap war 3500 V. Die HPLC-Methode war wie folgt: Eine Vydac C18 – 250 × 4,6 mm, 5 µ Partikelgröße-Säule wurde verwendet. Die Säulentemperatur war 30°C mit einer Flußrate von 0,5 ml/min. Mobile Phase A war 0,1% TFA/Wasser. Mobile Phase B war 0,1% TFA/Acetonitril. Das Injektionsvolumen betrug 10 µl.

[0337] Der Gradient war wie folgt:

Zeit (Minuten)	% A	% B
0	95	5
20	70	30
25	10	90
30	10	90
35	95	5
45	95	5

[0338] Die Proteine wurden bei 214, 254 und 334 nm detektiert. Für massenspektrale Analyse war der Ioni-

sierungsmodus API-Elektrospray (positiver Modus) bei einem M/Z-Range von 300 bis 2000. Der Gain war 3,0, Fragmentor 120 V, Grenzwert 20, Schrittgröße 0,1. Die Gastemperatur war 350°C und das Trockengasvolumen von 10,0 l/min. Der Neb-Druck war 24 psi und der Vcap war 3500 V.

Zeit	% K5-Peptid in Plasam
0 h	100 %
4 h	9 %
24 h	0 %

[0339] Die Ergebnisse zeigen, daß nicht-modifiziertes K5-Peptid im Plasma instabil ist, wahrscheinlich als Ergebnis von Proteaseaktivität.

(2) Stabilität von MPA-K5-HSA-Konjugat in Plasma

[0340] MPA-K5 (modifiziertes K5-Peptid) wurde mit 25% HSA für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Das MPA-K5-HSA-Konjugat wurde dann bei 37°C in der Gegenwart von menschlichem Plasma bei einer Endkonzentration von 160 µm inkubiert. Nach den angegebenen Inkubationszeiten (0,4 und 24 Stunden) wurde je ein Aliquot von 100 µl entnommen und durch ein 0,22 µm-Filter filtriert. Das Vorhandensein von intaktem Konjugat wurde durch HPLC-MS analysiert.

[0341] Die Säule war eine Aquapore RP-300, 250 × 4,6 mm, 7 µ-Partikelgröße. Die Säulentemperatur betrug 50°C. Die mobile Phase A war 0,1%, TFA/Wasser. Die mobile Phase B war 0,1% TFA/Acetonitril. Das Injektionsvolumen betrug 1 µl. Der Gradient war wie folgt:

Zeit (Minuten)	% A	% B	Fluß (ml/min)
0	66	34	0,700
1	66	34	0,700
25	58,8	41,2	0,700
30	50	50	0,70
35	5	95	1,00
41	5	95	1,00
45	66	34	1,00
46	66	34	0,70

[0342] Das Peptid wurde bei 214 nm für die Quantifikation detektiert. Für massenspektrale Analyse des Peptids war der Ionisierungs-Mode API-Elektrospray bei 1280 bis 1500 m/z Range, Gain 1,0, Fragmentor 125 V, Grenzwert 100, Schrittgröße 0,40. Die Gastemperatur betrug 350°C, das Trocknungsgas war 13,0 l/min. Der Druck war 60 psi und die Vcap war 6000 V. Die Ergebnisse werden unten gezeigt.

[0343] Ungefähr 33% des zirkulierenden Albumins im Blutstrom ist Mercaptoalbumin (SH-Albumin) welches nicht durch endogene Sulfhydryl-Verbindungen wie Cystein oder Glutathion blockiert ist und daher für die Reaktion mit Maleimid-Gruppen verfügbar ist. Die verbleibenden 66% des zirkulierenden Albumins sind geschützt oder blockiert oder durch Sulfhydryl-Verbindungen. Der HPLC MS-Assay erlaubt die Identifikation von blockiertem HSA, SH-Albumin und K5-MPA-Albumin. Das MPA bindet kovalent an das freie Thiol auf Albumin. Die Stabilität der drei Arten von Albumin im Plasma wird unten gezeigt.

Zeit	% blockiertes HSA	% SH-Albumin	% K5-MPA-HSA
0 h	61,3	16,6	22,1
4 h	64,6	16,05	19,35
24 h	63	16,8	20,2

[0344] Der Prozentsatz von K5-MPA-HSA blieb relativ konstant während des 24-Stunden-Plasma-Assays im Gegensatz zu nicht-modifiziertem K5, welches in nur 4 Stunden in Plasma auf 9% der Ausgangsmenge von K5 abnahm. Die Ergebnisse zeigen, daß im Gegensatz zu K5, welches ziemlich instabil im Plasma ist, K5-MPA-HSA ziemlich stabil gegenüber Peptidaseaktivität im Plasma ist.

Beispiel 70 – Peptid-Stabilitätsassay von Dynorphin

[0345] Um die Stabilität von Peptid-Konjugaten in der Gegenwart von Serumpeptidasen zu bestimmen, wurde die Serumstabilität von Dyn-A-(1–13)-OH, Dyn-A-(1–13)-NH₂ und Dyn-A-1–13(MPA)-NH₂ verglichen. Dyn-A-(1–13)-OH, Dyn-A-(1–13)-NH₂ und Dyn-A-1–13(MPA)-NH₂ wurden wie oben beschrieben synthetisiert. Die Dynorphin-Peptide wurden mit menschlichem, heparinisiertem Plasma zu einer Endkonzentration von 4 mg/ml gemischt. Nach der benötigten Inkubationszeit bei 37°C (0, 20, 20, 60, 120, 180, 360 und 480 Minuten) wurde ein 100 µl-Aliquot zu 100 µl Blockierlösung (5 Vol. einer 5%igen wäßrigen ZnSO₄-Lösung, 3 Vol. Acetonitril, 2 Vol. Methanol) hinzugefügt, welche alle Proteine ausfällt. Nach Zentrifugation (10 000 g für 2,5 min) wurden ein klarer Überstand gewonnen, durch ein 0,45 µm-Filter filtriert und auf Eis gelagert bis zur LC/MS-Analyse.

[0346] Die Proben wurden unter Verwendung einer LC bei 214 nm analysiert um das Vorhandensein der verschiedenen Verbindungen zu detektieren und unter Verwendung eines MS um die Identität der detektierten Verbindung zu bestimmen. Die integrierte Prozentfläche für jede Spitze des LC-Chromatogramms wurde dann gegen die Zeit aufgetragen und die relative Stabilität in menschlichem Plasma bestimmt.

[0347] Die Stabilitätsdaten von Dyn-A-(1–13)-OH und Dyn-A-(1–13)-NH₂ waren in Übereinstimmung mit jenen die in der Literatur berichtet werden: der proteolytische Abbau von Dynorphin-Peptiden ist ziemlich rasch. Dyn-A-(1–13)-OH hat eine Halbwertszeit von etwa 10 Minuten. Dyn-A-(1–13)-NH₂ hat eine Halbwertszeit von etwa 30 Minuten. Im Gegensatz zeigte Dyn-A-1–13(MPA)-NH₂ eine herausragende Stabilisierung in der Gegenwart von Serumpeptidaseaktivität. Nicht-modifizierte Dynorphinpeptide werden innerhalb von 60 Minuten abgebaut. Im Gegensatz sind modifizierte Dynorphinpeptide (Dyn-A-1–13(MPA)-NH₂) gegenüber Serumpeptidaseaktivität stabil für bis zu 480 Minuten.

[0348] Die Stabilitätsbestimmung der Dynorphin-Konjugate wird durch ELISA bestimmt. Um zu bestimmen ob das beobachtete Signal infolge von Dynorphin auftritt und was das Konjugat ist, wurde eine LC-massenspektrometrische Analyse der Reaktionsmischung nach 8 h durchgeführt. Die Verwendung von Massenspektrometrie erlaubt die Bestimmung des Molekulargewichts des Konjugats und erlaubt die Bestimmung ob irgendwelche verkürzten Formen des Dynorphin-Konjugats vorliegen. Massenspektrometrie von menschlichem Plasma zeigt die beiden Formen von Albumin, das freie Thiol bei 66436 Da und die oxidierte Form bei 66557 Da. Massenspektrometrie kann auch zwischen einem verkürzten Dyn 2–13-Konjugat (68046 Da) und dem intakten Dyn-1–13-Konjugat (68207 Da) in gleicher Mischung unterscheiden.

[0349] Die massenspektrometrische Analyse von Dynorphin-Proben, welche dem Serum nach 480 Minuten der Aussetzung gegenüber den Serumpeptidasen entnommen wurden, zeigt nur das Vorliegen des intakten Konjugats (68192 Da) und nicht der Abbauprodukte, wodurch die Stabilität der Dynorphinkonjugate gegenüber Serumpeptidaseaktivität aufgezeigt wird.

Tabelle 1

Natürliche Aminosäuren und ihre Abkürzungen

Name	3-Buchstaben- Abkürzung	1-Buchstaben- Abkürzung	Geschützte Aminosäuren
Alanin	Ala	A	Fmoc-Ala-OH
Arginin	Arg	R	Fmoc-Arg (Pbf) -OH
Asparagin	Asn	N	Fmoc-Asn (Trt) -OH
Asparaginsäure	Asp	D	Asp (tBu) -OH
Cystein	Cys	C	Fmoc-Cys (Trt)
Glutaminsäure	Glu	E	Fmoc-Glu (tBu) -OH
Glutamin	Gln	Q	Fmoc-Gln (Trt) -OH
Glycin	Gly	G	Fmoc-Gly-OH
Histidin	His	H	Fmoc-His (Trt) -OH
Isoleucin	Ile	I	Fmoc-Ile-OH
Leucin	Leu	L	Fmoc-Leu-OH
Lysin	Lys	K	Fmoc-Lys (Mtt) -OH
Methionin	Met	M	Fmoc-Met-OH
Phenylalanin	Phe	F	Fmoc-Phe-OH
Prolin	Pro	P	Fmoc-Pro-OH
Serin	Ser	S	Fmoc-Ser (tBu) -OH
Threonin	Thr	T	Fmoc-Thr (tBu) -OH
Tryptophan	Trp	W	Fmoc-Trp (Boc) -OH
Tyrosin	Tyr	Y	Boc-Tyr (tBu) -OH
Valin	Val	V	Fmoc-Val-OH

Sequenzprotokoll

<110> Conjuchem, Inc.
 Bridon, Dominique
 Ezrin, Alan
 Milner, Peter
 Holmes, Darren
 Thibaudeau, Karen

<120> SCHUTZ VON ENDOGENEN THERAPEUTISCHEN PEPTIDEN
 VOR PEPTIDASEAKTIVITÄT DURCH KONJUGATION AN
 BLUTKOMPONENTEN

<130> 2110

<140>

<141>

<150> 60/134,406

<151> 1999-05-17

<150> 60/153,406

<151> 1999-09-10

<150> 60/159,783

<151> 1999-10-18

<160> 1617

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1

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

Val Tyr Pro

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 2

Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys

1

5

<210> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 3

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys

1

5

10

15

Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro Asn Gly Ala Glu Asp Glu Ser Ala

20

25

30

Glu Ala Phe Pro Leu Glu Phe

35

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 4

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val

1

5

10

<210> 5
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 5
 Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
 1 5 10 15

<210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 6
 Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
 1 5 10 15

Arg

<210> 7
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 7
 Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
 1 5 10 15

Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro
 20

<210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 8
 Met Glu His Phe Arg Trp Gly
 1 5

<210> 9
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 9
 Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys Arg Arg Pro Val Lys Val
 1 5 10 15

Tyr Pro Asn Gly Ala Glu Asp Glu Ser Ala Glu Ala Phe Pro Leu Glu
 20 25 30

<210> 10
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 10
 Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro Asn Gly Ala Glu Asp Glu Ser Ala Glu
 1 5 10 15

Ala Phe Pro Leu Glu Phe

20

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 11

Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	Lys	Lys
1				5					10				15		

Arg	Arg	Pro	Val	Lys	Val	Tyr	Pro	Asn	Val	Ala	Glu	Asn	Glu	Ser	Ala
			20					25					30		

Glu	Ala	Phe	Pro	Leu	Glu	Phe
						35

<210> 12

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 12

Pro	Val	Gly	Lys	Lys	Arg	Arg	Pro	Val	Lys	Val	Tyr	Pro	Asn	Val	Ala
1				5					10					15	

Glu	Asn	Glu	Ser	Ala	Glu	Ala	Phe	Pro	Leu	Glu	Phe
				20					25		

<210> 13

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 13

Val Tyr Pro Asn Gly Ala Glu Asp Glu Ser Ala Glu Ala Phe Pro Leu
 1 5 10 15

Glu Phe

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 14

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
 1 5 10 15

Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro Asn Val Ala Glu Asn Glu Ser Ala
 20 25 30

Glu Ala Phe Pro Leu Glu Phe
 35

<210> 15

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 15

Pro Val Gly Lys Lys Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro Asn Val Ala
 1 5 10 15

Glu Asn Glu Ser Ala Glu Ala Phe Pro Leu Glu Phe
 20 25

<210> 16

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 16

Val	Tyr	Pro	Asn	Gly	Ala	Glu	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Ala	Phe	Pro	Leu
1				5					10					15	

Glu Phe

<210> 17

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 17

Val	Cys	Ser	Cys	Arg	Leu	Val	Phe	Cys	Arg	Arg	Thr	Glu	Leu	Arg	Val
1				5					10					15	

Gly	Asn	Cys	Leu	Ile	Gly	Gly	Val	Ser	Phe	Thr	Tyr	Cys	Cys	Thr	Arg
			20					25						30	

Val

<210> 18

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 18

Gly	Ile	Cys	Ala	Cys	Arg	Arg	Arg	Phe	Cys	Pro	Asn	Ser	Glu	Arg	Phe
1				5					10					15	

Ser Gly Tyr Cys Arg Val Asn Gly Ala Arg Tyr Val Arg Cys Cys Ser
 20 25 30

Arg Arg

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 19

Met Glu His Phe Phe
 1 5

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 20

Met Glu His Phe Phe
 1 5

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 21

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
 1 5 10 15

Arg

<210> 22

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 22

Arg	Lys	Tyr	Val	Met	Gly	His	Phe	Arg	Trp	Asp	Arg	Phe	Gly	Arg	Arg
1				5				10					15		

Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Lys	Arg
			20					25				30	

<210> 23

<211> 43

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 23

Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp	Asn	Ala	Met	Leu	Arg
1				5				10					15		

Ala	His	Arg	Leu	His	Gln	Leu	Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	Glu
			20					25					30		

Glu	Ala	Tyr	Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser
			35					40		

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 24

Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala

1

5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 25

Cys Glu His Arg Trp Cys Lys Pro Val

1

5

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 26

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val

1

5

10

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 27

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val

1

5

10

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 28

Asp	Glu	Gly	Pro	Tyr	Lys	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Ser	Pro	Pro
1					5				10					15	

Lys Asp

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 29

Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val
1				5					10			

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 30

Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val
1				5					10		

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 31

Tyr	Val	Met	Gly	His	Phe	Arg	Trp	Asp	Arg	Phe
1				5					10	

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 32

Lys	Tyr	Val	Met	Gly	His	Phe	Arg	Trp	Asp	Arg	Phe
1				5						10	

<210> 33

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 33

Pro	Leu	Gly
1		

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 34

Asp His Phe Arg Trp Lys
1 5

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 35

Ser Tyr Ser Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
1 5 10

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 36

Ser Tyr Ser Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
1 5 10

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 37

Glu His Phe Arg Trp Gly
1 5

<210> 38

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 38

Ala Glu Lys Lys Asp Glu Gly Pro Tyr Arg Met Glu His Phe Arg Trp
 1 5 10 15

Gly Ser Pro Pro Lys Asp
 20

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 39

Tyr Val Met Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe Gly
 1 5 10

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 40

Tyr Ile Gln Asn Pro Leu Gly
 1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 41

Cys Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Leu Gly

1

5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 42

Tyr Ile Thr Asn Cys Pro Tyr

1

5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 43

Cys Tyr Ile Gln Asn Cys

1

5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 44

Cys Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Leu Gly

1

5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 45

Met Asn Ile Lys Gly Ser Pro Trp Lys

1

5

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 46

Tyr Phe Gln Asn Pro Arg Gly

1

5

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 47

Tyr Ile Gln Asn Pro Arg Gly

1

5

<210> 48

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 48
 Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Lys Gly
 1 5

<210> 49
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 49
 Cys Tyr Phe Gln Asn Cys
 1 5

<210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 50
 Tyr Phe Val Asn Cys Pro Gly
 1 5

<210> 51
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 51

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 52

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 53

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 54

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly

1 5

<210> 55
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 <223> Peptid

<400> 55
 Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

<210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 56
 Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

<210> 57
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 57
 Ala Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

<210> 58
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 58
 Tyr Phe Val Asn Cys Pro Gly
 1 5

<210> 59
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 59
 Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Tyr
 1 5

<210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 60
 Ile Phe Ile Asn Cys Pro Arg
 1 5

<210> 61
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 61
 Tyr Phe Val Asn Cys Pro Arg Gly

1

5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 62

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly

1

5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 63

Glu Asn Cys Cys Pro Arg

1

5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 64

Phe Phe Ile Asn Cys Pro Arg Ala

1

5

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 65

Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Lys
1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 66

Phe Phe Ile Asn Cys Pro Arg Ala
1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 67

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Lys Gly
1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 68

Tyr Phe Val Asn Cys Pro Gly

1

5

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 69

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Gly

1

5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 70

Cys Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Arg Gly

1

5

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 71

Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Gly

1

5

<210> 72

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 72

Ser Glu Ala Ala Ala Leu Pro Arg Ala Ser Ala Ala Ala Met Arg Ala
 1 5 10 15

Ala Trp Pro Ser Pro Ser Val Glu Gly
 20 25

<210> 73

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 73

Phe His Leu Leu Arg Glu Val Leu Glu Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala
 1 5 10 15

Gln Glu Ala His Lys Asn Arg Lys Leu Glu Ile Ile
 20 25

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 74

Phe His Leu Leu Arg Glu Met Leu Glu Met Ala Lys Ala Glu Gln Glu
 1 5 10 15

Ala Glu Gln Ala Ala Leu Asn Arg Leu Leu Leu Glu Glu Ala
 20 25 30

<210> 75

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 75

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
 20 25 30

Asn Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35 40

<210> 76

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 76

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
 20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
 35 40

<210> 77

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 77

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

<210> 78

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 78

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Asn Phe
35 40

<210> 79

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 79

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Cys

20

<210> 80

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 80

Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg Glu Met Leu Glu Met Ala Lys Ala
 1 5 10 15

Glu Gln Glu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Asn Arg Leu Leu Leu Glu Glu
 20 25 30

Ala

<210> 81

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 81

<210> 82

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 82

Phe His Leu Leu Arg Glu Val Leu Glu Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala
 1 5 10 15

Gln Gln Ala His Ser Asn Arg Lys Leu Glu Ile Ile
 20 25

<210> 83

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 83

Phe His Leu Leu Arg Glu Val Leu Glu Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala
 1 5 10 15

Gln Glu Ala His Lys Asn Arg Lys Leu Glu Ile Ile
 20 25

<210> 84

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 84

Ser Glu Glu Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg Glu
 1 5 10 15

Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser
 20 25 30

Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
 35 40

<210> 85

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 85

Val Gly Ser Glu

1

<210> 86

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 86

Ala Gly Ser Glu

1

<210> 87

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 87

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg

1

5

10

15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His

20

25

30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala

35

40

<210> 88

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 88

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala Tyr Ser
 20 25 30

Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35 40

<210> 89

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 89

Ser Leu Asp Ser Pro Ala Ala Leu Ala Glu Arg Gly Ala Arg Asn Ala
 1 5 10 15

Leu Gly Gly His Gln Glu Ala Pro Glu Arg Glu
 20 25

<210> 90

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 90

Glu Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

<210> 91

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 91

Tyr Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu
 1 5 10 15

Arg Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala
 20 25 30

His Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
 35 40

<210> 92

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 92

Tyr Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu
 1 5 10 15

Arg Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala
 20 25 30

His Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35 40

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 93

Tyr Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
1 5

<210> 94

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 94

Tyr Asp Asp Pro Pro Leu Ser Ile Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

Thr Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu
20 25 30

Gln Asn Arg Ile Ile Phe Asp Ser Val
35 40

<210> 95

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 95

Tyr Asp Asp Pro Pro Leu Ser Ile Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

Thr Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu
20 25 30

Gln Asn Arg Ile Ile Phe Asp Ser Val
35 40

<210> 96

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 96

Asp	Asn	Pro	Pro	Leu	Ser	Ile	Asp	Leu	Thr	Phe	His	Leu	Leu	Arg	Thr
1				5				10					15		

Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Arg	Thr	Gln	Ser	Gln	Arg	Glu	Arg	Ala	Glu	Gln
			20				25						30		

Asn	Arg	Ile	Ile	Phe	Asp	Ser	Val
		35				40	

<210> 97

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 97

Asp	Asp	Pro	Pro	Leu	Ser	Ile	Asp	Leu	Thr	Phe	His	Leu	Leu	Arg	Thr
1				5				10					15		

Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Arg	Thr	Gln	Ser	Gln	Arg	Glu	Arg	Ala	Glu	Gln
			20				25						30		

Asn	Arg	Ile	Ile	Phe	Asp	Ser	Val
		35				40	

<210> 98

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 98

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
 1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
 20 25 30

Leu Asn Arg Lys Tyr Leu Asp Glu Val
 35 40

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 99

Ala Gly Thr Ala Asp Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val
 1 5 10

<210> 100

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 100

Ala Gly Asn Leu Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val
 1 5 10

<210> 101

<211> 46

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 101

Thr Gly Ser Gly Pro Ser Leu Ser Ile Val Asn Pro Leu Asp Val Leu
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Leu Leu Leu Glu Ile Ala Arg Arg Arg Met Arg Gln Ser
 20 25 30

Gln Asp Gln Ile Gln Ala Asn Arg Glu Ile Leu Gln Thr Ile
 35 40 45

<210> 102

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 102

Ser Glu Asp Pro Pro Met Ser Ile Asp Leu Thr Phe His Met Leu Arg
 1 5 10 15

Asn Met Ile His Met Ala Lys Met Glu Gly Glu Arg Glu Gln Ala Gln
 20 25 30

Ile Asn Arg Asn Leu Leu Asp Glu Val
 35 40

<210> 103

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 103

Phe Glu Cys Thr Thr His Gln Pro Arg Ser Pro Leu Arg Asp Leu Lys
 1 5 10 15

Gly Ala Leu Glu Ser Leu Ile Glu Glu Glu Thr Gly Gln
 20 25

<210> 104

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 104

Phe Glu Cys Thr Thr His Gln Pro Arg Ser Pro Leu Arg Asp Leu Lys
1 5 10 15

Gly Ala Leu Glu Ser Leu Ile Glu Glu Glu Thr Gly Gln
20 25

<210> 105

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 105

Asp Ala Glu Asn Leu Ile Asp Ser Phe Gln Glu Ile Val
1 5 10

<210> 106

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 106

Asn Thr Glu His Leu Val Asp Ser Phe Gln Glu Met Gly
1 5 10

<210> 107

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 107

Asp Thr Ser His His Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asp

1

5

10

<210> 108

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 108

<210> 109

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 109

Trp Cys Leu Glu Ser Ser Gln Cys Gln Asp Leu Ser Thr Glu Ser Asn

1

5

10

15

Leu Leu Ala Cys Ile Arg Ala Cys Lys Pro

20

25

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 110

Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Ser Pro Gly
 1 5 10

<210> 111

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 111

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg Gln Gln Gly
 20 25 30

Glu Ser Asn Gln Glu Arg Gly Ala Arg Ala Arg Leu
 35 40

<210> 112

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 112

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Asn Arg Gln Gln Gly
 20 25 30

Glu Arg Asn Gln Glu Gln Gly Ala Lys Val Arg Leu
 35 40

<210> 113

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 113

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg Gln Gln Gly
 20 25 30

Glu Arg Asn Gln Glu Gln Gly Ala Arg Val Arg Leu
 35 40

<210> 114

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 114

His Ala Asp Ala Ile Phe Thr Ser Ser Tyr Arg Arg Ile Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Tyr Ala Arg Lys Leu Leu His Glu Ile Met Asn Arg
 20 25

<210> 115

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 115

Val Asp Ser Met Trp Ala Glu Gln Lys Gln Met Glu Leu Glu Ser Ile
 1 5 10 15

Leu Val Ala Leu Leu Gln Lys His Ser Arg Asn Ser Gln Gly
 20 25 30

<210> 116

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 116

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg
 20 25

<210> 117

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 117

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg
 20 25

<210> 118

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 118

Tyr Arg Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg
 20 25

<210> 119

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 119

His Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Ser Arg Gln Gln Gly
 20 25 30

<210> 120

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 120

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg Gln Gln Gly
 20 25 30

Glu Ser Asn Gln Glu
 35

<210> 121

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 121

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg Gln Gln Gly
20 25 30

Glu Ser Asn Gln Glu Arg Gly Ala
35 40

<210> 122

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 122

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg Gln Gln Gly
20 25 30

Glu Ser Asn Gln Glu Arg Gly Ala
35 40

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 123

Glu Gln Gly Glu Ser Asn Gln Glu Arg Gly Ala Arg Ala Arg Leu

1 5 10 15

<210> 124

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 124

His Val Asp Ala Ile Phe Thr Thr Asn Tyr Arg Lys Leu Leu Ser Gln

1 5 10 15

Leu Tyr Ala Arg Lys Val Ile Gln Asp Ile Met Asn Lys Gln Gly Glu

20 25 30

Arg Ile Gln Glu Gln Arg Ala Arg Leu Ser

35 40

<210> 125

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 125

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Ile Leu Gly Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Asn Arg Gln Gln Gly

20 25 30

Glu Arg Asn Gln Glu Gln Gly Ala Lys Val Arg Leu

35 40

<210> 126

<211> 43

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 126

His Ala Asp Ala Ile Phe Thr Ser Ser Tyr Arg Arg Ile Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Tyr Ala Arg Lys Leu Leu His Glu Ile Met Asn Arg Gln Gln Gly
 20 25 30

Glu Arg Asn Gln Glu Gln Arg Ser Arg Phe Asn
 35 40

<210> 127

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 127

His Trp Ala Trp Phe Lys
 1 5

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 128

His Trp Ala Trp Phe Lys
 1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 129
Ala Ala Trp Phe Lys
1 5

<210> 130
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 130
His Trp Lys Trp Phe Lys
1 5

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 131
Ala Ala Ala Trp Phe Leu
1 5

<210> 132
<211> 45
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 132
His Ala Asp Gly Met Phe Asn Lys Ala Tyr Arg Lys Ala Leu Gly Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Tyr Leu His Thr Leu Met Ala Lys Arg Val Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Met Ile Glu Asp Asp Asn Glu Pro Leu Ser
35 40 45

<210> 133

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 133

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Asn Ser Arg Gln Gln Gly
20 25 30

Glu Ser Asn Gln Glu Arg Gly Ala Arg Ala Arg Leu
35 40

<210> 134

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 134

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Cys Tyr Arg Lys Val Leu Cys Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Ser Arg
20 25

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 135

Phe Ser Lys Lys Leu Lys Pro Ala

1 5

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 136

Glu His Trp Ser His Gly Trp Tyr Pro Gly

1 5 10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 137

Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly

1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 138

Phe Ser Tyr Leu Arg Pro Ala

1

5

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 139

Glu His Trp Ser Tyr Ala Leu Arg Pro Gly

1

5

10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 140

Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Gln Pro Gly

1

5

10

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 141

His Trp Ser Tyr Val Arg Pro

1

5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 142

Glu His Trp Ser Tyr Lys Leu Arg Pro Gly

1

5

10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 143

Glu Phe Pro Ser Tyr Phe Leu Arg Pro Gly

1

5

10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 144

Phe Trp Ser Tyr Ala Leu Arg Pro Gly

1

5

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 145

Glu Phe Trp Ser Tyr Trp Leu Arg Pro Gly
1 5 10

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 146

Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro
1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 147

Glu His Trp Ser Tyr Ala Leu Arg Pro
1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 148

His Trp Ser Tyr Trp Leu Arg Pro Gly
1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 149

Glu His Trp Ser Tyr Trp Leu Arg Pro

1

5

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 150

His Trp Ser Tyr Ser Leu Arg Pro

1

5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 151

Glu His Trp Ser Tyr Arg Trp Leu Pro

1

5

<210> 152

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 152

Leu Arg Pro Gly
1

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 153

His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 154

Glu His Tyr Ser Leu Glu Trp Lys Pro Gly
1 5 10

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 155

Glu His Trp Ser Tyr Gly Trp Leu Pro Gly
1 5 10

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 156

Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 157

His Trp Ser Tyr Gly Leu Lys Pro Gly
1 5

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 158

Phe Phe Ser Tyr Leu Arg Pro
1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 159

His Trp Ser Tyr Gly Trp Leu Pro Gly

1

5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 160

His Trp Ser Tyr Ser Leu Arg Pro Gly

1

5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 161

Ala Phe Trp Ser Tyr Ser Leu Arg Pro

1

5

<210> 162

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 162

Glu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu Tyr Glu
 1 5 10 15

Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr Leu
 20 25 30

<210> 163

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 163

Arg Ser Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr Met
 20 25

<210> 164

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 164

Arg Pro Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln
 1 5 10 15

Ala Asn Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr Met
 20 25

<210> 165

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 165

Ser Arg Thr His Arg His Ser Met Glu Ile Arg Thr Pro Asp Ile Asn
 1 5 10 15

Pro Ala Trp Tyr Ala Ser Arg Gly Ile Arg Pro Val Gly Arg Phe
 20 25 30

<210> 166

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 166

Thr Pro Asp Ile Asn Pro Ala Trp Tyr Ala Ser Arg Gly Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Val Gly Arg Phe
 20

<210> 167

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 167

Ser Arg Ala His Gln His Ser Met Glu Thr Arg Thr Pro Asp Ile Asn
 1 5 10 15

Pro Ala Trp Tyr Thr Gly Arg Gly Ile Arg Pro Val Gly Arg Phe
 20 25 30

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 168

Thr Pro Asp Ile Asn Pro Ala Trp Tyr Thr Gly Arg Gly Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Val Gly Arg Phe
 20

<210> 169

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 169

Ser Arg Ala His Gln His Ser Met Glu Ile Arg Thr Pro Asp Ile Asn
 1 5 10 15

Pro Ala Trp Tyr Ala Ser Arg Gly Ile Arg Pro Val Gly Arg Phe
 20 25 30

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 170

Thr Pro Asp Ile Asn Pro Ala Trp Tyr Ala Gly Arg Gly Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Val Gly Arg Phe
 20

<210> 171
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 171
 Ala Tyr Trp Lys Phe
 1 5

<210> 172
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 172
 Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1 5 10

<210> 173
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 173
 Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 1 5 10 15

Lys

<210> 174
 <211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 174

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys

1

5

10

15

Lys

<210> 175

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 175

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys

1

5

10

<210> 176

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 176

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Lys Thr Phe Thr Ser Cys

1

5

10

<210> 177

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 177

Ala	Gly	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Lys	Thr	Tyr	Thr	Ser	Cys
1				5					10			

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 178

Cys	His	His	Phe	Phe	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Cys
1			5						10	

<210> 179

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 179

Ala	Gly	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Trp	Thr	Ser	Cys
1				5						10			

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 180

Phe	Cys	Tyr	Thr	Thr

1

5

<210> 181

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 181

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

1

5

10

15

Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys

20

25

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 182

Phe Cys Phe Lys Thr Cys Thr

1

5

<210> 183

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 183

Ala Pro Ser Asp Pro Arg Leu Arg Gln Phe Leu Gln Lys Ser Leu Ala

1

5

10

15

Ala Ala Ala Gly Lys Gln Glu Leu Ala Lys Tyr Phe Leu Ala Glu Leu

20

25

30

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 184

Tyr Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10 15

<210> 185

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 185

Tyr Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10

<210> 186

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 186

Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Tyr Arg Lys
 1 5 10

<210> 187

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 187

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Tyr Thr Ser Cys

1

5

10

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 188

Tyr Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys

1

5

10

15

<210> 189

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 189

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys

1

5

10

<210> 190

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 190

Phe Trp Lys Thr

1

<210> 191

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 191

Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Glu Arg Lys Ala Gly Cys Lys Asn
1 5 10 15

Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
20 25

<210> 192

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 192

Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Glu Arg Lys Ala Gly
1 5 10 15

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
20 25

<210> 193

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 193

Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Glu
1 5 10

<210> 194

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 194

Tyr Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Glu Arg Lys Ala
1 5 10 15

Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
20 25

<210> 195

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 195

Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Leu Ala Pro Arg Glu Arg Lys Ala Gly
1 5 10 15

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Tyr Thr Ser Cys
20 25

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 196

Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Glu Arg Lys
1 5 10

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 197

Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Trp
1 5

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 198

Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Trp
1 5

<210> 199

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 199

Phe Cys Tyr Trp Thr Thr
1 5

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 200
Ala Cys Tyr Trp Leu Val Cys Thr
1 5

<210> 201
<211> 14
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 201
Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 202
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 202
His Pro Gly
1

<210> 203
<211> 1
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 203
Thr
1

<210> 204
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 204
Thr His Pro
1

<210> 205
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 205
Glu His Pro
1

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 206

Glu Gln Pro

1

<210> 207

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 207

Glu His

1

<210> 208

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 208

His Pro Gly Lys

1

<210> 209

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 209

His Pro Gly

1

<210> 210

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 210

Glu Pro

1

<210> 211

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 211

Phe Pro

1

<210> 212

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 212

Phe Leu Trp Lys Asp Leu Gln Arg Val Arg Gly Asp Leu Gly Ala Ala

1

5

10

15

Leu Asp Ser Trp Ile Thr

20

<210> 213

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 213

Glu Glu Glu Glu Lys Asp Ile Glu Ala Glu Glu Arg Gly Asp Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Gly Gly Ala Trp Arg Leu His
 20

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 214

Ser Phe Pro Trp Met Glu Ser Asp Val Thr
 1 5 10

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 215

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Gly Thr Pro
 20 25 30

<210> 216

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 216

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	

His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro
			20					25						30	

<210> 217

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 217

Cys	Gly	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Thr	Tyr	Thr	Gln	Asp	Phe
1				5					10					15	

Asn	Lys	Phe	His	Thr	Phe	Pro	Gln	Thr	Ala	Ile	Gly	Val	Gly	Ala	Pro
			20					25						30	

<210> 218

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 218

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Ser Ala Tyr Trp Arg Asn Leu
 1 5 10 15

Asn Asn Phe His Arg Phe Ser Gly Met Gly Phe Gly Pro Glu Thr Pro
 20 25 30

<210> 219

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 219

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
 1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ser Ile Gly Val Gly Ala Pro
 20 25 30

<210> 220

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 220

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
 20 25 30

<210> 221

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 221

Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro
1				5					10					15	

Arg	Thr	Asn	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Pro
			20				25	

<210> 222

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 222

Asp	Met	Ser	Ser	Asp	Leu	Glu	Arg	Asp	His	Arg	Pro	His	Val	Ser	Met
1				5					10					15	

Pro	Gln	Asn	Ala	Asn
			20	

<210> 223

<211> 57

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 223

Ala	Pro	Phe	Arg	Ser	Ala	Leu	Glu	Ser	Ser	Pro	Ala	Asp	Pro	Ala	Thr
1				5					10					15	

Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp
 20 25 30

Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu
 35 40 45

Gly Ser Ser Leu Asp Ser Pro Arg Ser
 50 55

<210> 224

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 224

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Gln Ala Phe
 35

<210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 225

Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val Gly Ser
 1 5 10 15

Lys Ala Phe

<210> 226

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 226

Ser	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Asn	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val	Gly	Ser
1				5					10					15	

Lys Ala P⁺:

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 227

Val	Lys	Asn	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
1				5					10					15

<210> 228

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 228

Ser	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Asp	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
			20					25						30	

Gly Ser Lys Ala Phe

35

<210> 229

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 229

Ala	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Asp	Phe	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Val	Gly	Lys	Asn	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
			20					25						30	

Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
				35

<210> 230

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 230

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Asn	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
			20					25						30	

Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
				35

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 231
 Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys
 1 5

<210> 232
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 232
 Asp Met Ala Lys Asp Leu Glu Thr Asn His His Pro Tyr Phe Gly Asn
 1 5 10 15

<210> 233
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 233
 Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Arg Ser

<210> 234
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 234

Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val Gly Ser Lys
 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 235

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 235

Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu Ser Arg Ser Gly Gly Val Val
 1 5 10 15

Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
 20 25 30

<210> 236

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 236

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
 35

<210> 237

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 237

Ser	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Asp	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
			20				25							30	

Gly	Ser	Glu	Ala	Phe
				35

<210> 238

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 238

Ser	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Asp	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
			20				25							30	

Gly	Ser	Glu	Ala	Phe
				35

<210> 239

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 239

Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu Ser Arg Ser Gly Gly Val Val
 1 5 10 15

Lys Asp Asn Phe Val Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
 20 25 30

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 240

Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
 1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 241

Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
 1 5

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 242

Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
 1 5

<210> 243

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 243

Val Gly Ser Glu Ala Phe

1

5

<210> 244

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 244

Val Gly Ser Glu Ala Phe

1

5

<210> 245

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 245

Ser Glu Ala Phe

1

<210> 246

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 246

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
 35

<210> 247

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 247

Ser Asn Leu Ser Thr Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys
 1 5 10 15

Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Gly Thr Pro
 20 25 30

<210> 248

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 248

Tyr Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn
 20 25 30

Val Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 249

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 249

Tyr Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn
20 25 30

Val Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 250

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 250

Tyr Val Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 251

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 251

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

<210> 252

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 252

Tyr Val Lys Asp Asn Phe Val Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
 1 5 10 15

<210> 253

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 253

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asp Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Ala Phe
 35

<210> 254

<211> 46

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 254

Ala	Pro	Leu	Ala	Pro	Arg	Asp	Ala	Gly	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys
1				5					10					15	

Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala
			20					25					30		

Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asn	Val	Leu	Thr	Lys	Ala	Lys	Ser	Gln
	35					40						45	

<210> 255

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 255

Lys	Lys	Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	

Glu	Ala	Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Leu	Thr	Lys	Ala	Lys	Ser	Gln
			20					25					30		

<210> 256

<211> 84

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 256

Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
 20 25 30
 Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
 35 40 45
 Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
 50 55 60
 Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys
 65 70 75 80
 Ala Lys Ser Gln

<210> 257

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 257

Glu Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr
 1 5 10 15

Lys Ala Lys Ser Gln
 20

<210> 258

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 258

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Asn His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1 5 10 15

Ser Leu Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20

25

30

Asn Phe

<210> 259

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 259

Ser	Val	Ser	Glu	Cys	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	

Ser	Met	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Cys	Gln	Asp	Val	His
			20					25						30	

Asn Phe

<210> 260

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 260

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	

Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Phe	Leu	His	His	Leu	Ile	Ala	Glu	Ile	His
			20					25						30	

Thr	Ala	Glu	Ile	Arg	Ala	Thr	Ser
			35				40

<210> 261

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 261

Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn
1				5					10					15	

Ser	Leu	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His
			20					25					30		

Asn Phe

<210> 262

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 262

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Phe	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Ser	Ser
1				5					10					15	

Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Tyr
			20					25					30		

<210> 263

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 263

Ser Glu Ile Gln Phe His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Glu Arg
 1 5 10 15

Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Tyr
 20 25 30

<210> 264

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 264

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser
 1 5 10 15

Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Tyr
 20 25 30

<210> 265

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 265

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser
 1 5 10 15

Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Tyr
 20 25 30

<210> 266

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 266

Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Glu	Arg
1				5					10					15	

Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Tyr
			20				25						30

<210> 267

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 267

Phe	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Ser	Ser	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu
1				5					10					15	

Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Tyr
			20					25	

<210> 268

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 268

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Ala	Ser
1				5					10					15	

Val	Glu	Arg	Gln	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Tyr
				20					25						30

<210> 269

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 269

Arg	Asp	Ala	Gly	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys	Glu	Asp	Asn	Val	Leu
1				5					10					15	

Val	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly
			20				25	

<210> 270

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 270

Ser	Glu	Ile	Gln	Phe	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Ser	Ser	Met
1				5					10					15	

Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe
			20					25						30	

<210> 271

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 271

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val
20 25 30

<210> 272

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 272

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30

Asn Phe

<210> 273

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 273

Lys His Leu Asn Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu
1 5 10 15

Gln Asp Val His Asn Phe
20

<210> 274

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 274

Ala Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ala

1 5 10 15

Ser Val Glu Arg Met Gln Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe

<210> 275

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 275

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly

35

<210> 276

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 276

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
 20 25 30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg
 35 40

<210> 277

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 277

Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Ala Gly Ser
 20

<210> 278

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 278

Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys
 1 5 10 15

Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu Lys Ser Leu Gly
 20 25 30

<210> 279

<211> 46

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 279

Ala	Pro	Leu	Ala	Pro	Arg	Asp	Ala	Gly	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys
1				5					10					15	

Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala
			20					25						30	

Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asn	Val	Leu	Thr	Lys	Ala	Lys	Ser	Gln
		35					40					45	

<210> 280

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 280

Lys	Lys	Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	

Glu	Ala	Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Leu	Thr	Lys	Ala	Lys	Ser	Gln
			20					25						30	

<210> 281

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 281

Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys Ala Lys Ser Gln
 1 5 10 15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 282

Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys Ala Lys Ser Gln
 1 5 10 15

<210> 283

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 283

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 284

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 284

Tyr Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
 1 5 10 15

Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile
 20 25 30

His Thr Ala Glu Ile Arg Ala Thr Ser
 35 40

<210> 285

<211> 45

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 285

Tyr Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu
 1 5 10 15

Asn Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val
 20 25 30

His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg
 35 40 45

<210> 286

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 286

Tyr Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu
 1 5 10 15

Asn Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val
 20 25 30

His Asn Phe
 35

<210> 287

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 287

Tyr Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
 20 25 30

Asn Phe

<210> 288

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 288

Tyr Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala
 1 5 10 15

Pro Arg Asp Ala Gly Ser
 20

<210> 289

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 289

Phe Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Met Glu Arg Val Glu
 1 5 10 15

Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Tyr
 20 25

<210> 290

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 290

Tyr Arg Asp Ala Gly Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val
 1 5 10 15

Leu Val Glu Ser His Glu Lys Ser Leu Gly
 20 25

<210> 291

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 291

Tyr Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu Lys Ser Leu
 1 5 10 15

Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys Ala Lys Ser
 20 25 30

Gln

<210> 292

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 292

Tyr Glu Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu
1 5 10 15

Thr Lys Ala Lys Ser Gln
20

<210> 293

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 293

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His
20 25 30

Thr Ala

<210> 294

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 294

Ala Arg Ser Ala Trp
1 5

<210> 295

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 295

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln

1

5

10

15

Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His

20

25

30

Thr Ala

<210> 296

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 296

Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln Asp

1

5

10

15

Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His Thr

20

25

30

Ala

<210> 297

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 297

Tyr Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
 1 5 10 15

Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile
 20 25 30

His Thr Ala
 35

<210> 298

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 298

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
 1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His
 20 25 30

Thr Tyr

<210> 299

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 299

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
 1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His
 20 25 30

Thr Ala Glu Ile Arg

35

<210> 300

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 300

Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln	Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe
1				5					10					15	

Phe	Leu	His	His	Leu	Ile	Ala	Glu	Ile	His	Thr	Ala
			20					25			

<210> 301

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 301

Ala	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Pro	Asn	Ser	Lys	Pro	Ser	Pro	Asn	Thr	Lys
1				5					10					15	

Asn	His	Pro	Val	Arg	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Glu
			20					25		

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 302

Tyr Leu Thr Gln Glu Thr Asn Lys Val Glu Thr Tyr Lys Glu Gln Pro
 1 5 10 15

Leu Lys Thr Pro
 20

<210> 303

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 303

Thr Arg Ser Ala Trp
 1 5

<210> 304

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 304

Thr Arg Ser Ala Trp
 1 5

<210> 305

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 305

Thr Arg Ser Ala Trp Leu Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Gly Leu Glu
 1 5 10 15

Gly Asp His Leu Ser Asp Thr Ser Thr Thr Ser Leu Glu Leu Asp Ser
 20 25 30

<210> 306

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 306

Ser Ala Trp Leu Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Gly Leu Glu Gly Asp
 1 5 10 15

His Leu Ser Asp Thr Ser Thr Thr Ser Leu Glu Leu Asp Ser Arg Arg
 20 25 30

His

<210> 307

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 307

Thr Ala Leu Leu Trp Gly Leu Lys Lys Lys Lys Glu Asn Asn Arg Arg
 1 5 10 15

Thr His His Met Gln Leu Met Ile Ser Leu Phe Lys Ser Pro Leu Leu
 20 25 30

Leu Leu

<210> 308

<211> 31
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 308

Met	Ile	Pro	Ala	Lys	Asp	Met	Ala	Lys	Val	Met	Ile	Val	Met	Leu	Ala
1				5					10					15	
Ile	Arg	Phe	Leu	Thr	Lys	Ser	Asp	Gly	Lys	Ser	Val	Lys	Lys	Arg	
			20					25						30	

<210> 309
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 309

Thr	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Leu	Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Gln	Gln	Lys
1				5					10					15	
Asn	Thr	Ser	Tyr	Ala	Thr	Asn	Asp	Leu	Ile	Ile					
			20					25							

<210> 310
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 310

Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe
1				5					10					15	
Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr		
			20					25					30		

<210> 311

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 311

Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val	Arg	Ser	Ser	Asn	Asn	Leu
1				5					10					15	

Gly	Pro	Val	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
			20				25						30

<210> 312

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 312

Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro
1				5					10					15	

Arg	Thr	Asn	Thr	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
			20				25	

<210> 313

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 313

Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg
1				5					10					15	

Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20

<210> 314

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 314

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 315

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 315

Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly
1 5 10 15

Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 316

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 316

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 317

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 317

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 318

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 318

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 319

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 319

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala

1

5

10

<210> 320

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 320

Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser

1

5

10

<210> 321

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 321

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1

5

10

15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val

20

25

30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 322

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 322

Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val	Arg	Ser	Ser	Asn	Asn	Leu
1				5				10					15		

Gly	Pro	Val	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
			20				25						30

<210> 323

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 323

Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe
1				5				10					15		

Gly	Ala	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
			20				25						30

<210> 324

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 324

Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val	Arg	Ser	Ser	Asn	Asn	Leu

1	5	10	15
Gly	Pro	Val	Leu
Pro	Pro	Thr	Asn
Val	Gly	Ser	Asn
Thr	Tyr		
20	25	30	

<210> 325

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 325

Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro
1				5				10					15		

Arg	Thr	Asn	Thr	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
		20				25		

<210> 326

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 326

Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg
1				5				10					15		

Thr	Asn	Thr	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
			20				

<210> 327

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 327

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25

<210> 328

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 328

Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly
 1 5 10 15

Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25

<210> 329

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 329

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 330

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 330

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 331

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 331

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 332

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 332

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala
 1 5 10

<210> 333

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 333

Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser
 1 5 10

<210> 334

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 334

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 335

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 335

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu
 1 5 10 15

Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25 30

<210> 336

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 336

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
 1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 337

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 337

His Gly Glu Gly Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Ala Arg
 1 5 10 15

Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
 20 25 30

Pro Pro Ser
 35

<210> 338

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 338

His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	

Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr
			20					25				

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 339

Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr
1				5					10	

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 340

Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr
1				5			

<210> 341

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 341

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
 1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 342

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 342

His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val
 1 5 10 15

Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu
 20 25 30

Val Lys Gly Arg
 35

<210> 343

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 343

His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val
 1 5 10 15

Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu
 20 25 30

Val Lys Gly Arg Gly
 35

<210> 344

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 344

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 20 25 30

<210> 345

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 345

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Thr Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 346

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 346

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp Arg

<210> 347

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 347

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

Lys Asn Asn Ile Ala
 35

<210> 348

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 348

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

Lys Asn Asn Ile Ala

35

<210> 349

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 349

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 350

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 350

His Ala Asp Gly Thr Leu Thr Ser Asp Ile Ser Ser Phe Leu Glu Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Thr Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Ser Gly Arg Gly Arg
 20 25 30

Arg Gln

<210> 351

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 351

His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10				15		

Lys	Lys	Ala	Gln	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr
			20					25				

<210> 352

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 352

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10				15		

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25					30		

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
			35			

<210> 353

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 353

His	Ala	Asp	Gly	Ser	Phe	Thr	Ser	Asp	Ile	Asn	Lys	Val	Leu	Asp	Thr
1				5					10				15		

Ile	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Leu	Asn	Trp	Leu	Ile	Ser	Thr	Lys	Val	Thr
			20					25					30		

Glu

<210> 354

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 354

His	Asp	Glu	Phe	Glu	Arg	His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val
1				5					10					15	

Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu
			20						25					30	

Val	Lys	Gly	Arg
			35

<210> 355

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 355

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	

Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg
			20					25					30

<210> 356

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 356

Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val
 1 5 10 15

Xaa Gly Arg

<210> 357

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 357

Ser Asp Val Ser
 1

<210> 358

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 358

Thr Ser Asp Val Ser
 1 5

<210> 359

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 359

Phe Thr Ser Asp Val Ser

1 5

<210> 360

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 360

Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser

1 5

<210> 361

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 361

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser

1 5

<210> 362

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 362

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser

1 5

<210> 363

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 363

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser

1 5 10

<210> 364

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 364

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 365

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 365

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 366

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 366

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Tyr
20 25 30

<210> 367

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 367

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Tyr
20 25 30

<210> 368

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 368

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Met Ile Glu
 1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 20 25 30

<210> 369

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 369

His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val
 1 5 10 15

Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu
 20 25 30

Val Lys Gly Arg Lys
 35

<210> 370

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 370

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys
 20 25 30

<210> 371

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 371

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25						30	

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Lys
			35				40

<210> 372

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 372

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25						30	

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Lys
			35				40

<210> 373

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 373

His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 374

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 374

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Glu Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Tyr
 20 25 30

<210> 375

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 375

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Glu Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Tyr
 20 25 30

<210> 376

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 376

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu
1 5 10 15

Trp Leu Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Pro Pro Pro Ser
20 25

<210> 377

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 377

Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln
20 25 30

<210> 378

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 378

Tyr Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln
20 25 30

<210> 379

<211> 51

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 379

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu
 1 5 10 15

Glu Asn Tyr Cys Asn Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu
 20 25 30

Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
 35 40 45

Pro Lys Thr
 50

<210> 380

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 380

Asp Val Ser Thr Pro Pro Thr Val Leu Pro Asp Asn Phe Pro Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 381

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 381

Arg Asp Val Ser Thr Pro Pro Thr Val Leu Pro Asp Asn Phe Pro Arg

1 5 10 15

Tyr Pro Val Gly Lys Phe Phe Gln Tyr Asp Thr Trp Lys Gln Ser Thr
20 25 30

Gln Arg Leu
35

<210> 382

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 382

Gly Leu Pro Ala Leu Leu Arg Ala Arg Arg Gly His Val Leu Ala Lys
1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Phe Arg Glu Ala
20

<210> 383

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 383

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 384

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 384

Pro Asp Lys Asp Phe Ile Val Asn Pro Ser Asp Leu Val Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Lys Ala Ala Leu Arg Asp Tyr Leu Arg Gln Ile Asn Glu Tyr Phe Ala
 20 25 30

Ile Ile Gly Arg Pro Arg Phe
 35

<210> 385

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 385

Phe Met Arg
 1

<210> 386

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 386

Cys Trp Arg Tyr Cys Trp Arg Tyr
 1 5

<210> 387

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 387

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 388

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 388

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu
 20

<210> 389

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 389

Ile Gly Pro Tyr Arg Leu Arg Tyr
 1 5

<210> 390

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 390

Gly Pro Ser Gln Pro Thr Tyr Pro Gly Asp Asp Ala Pro Val Glu Asp
 1 5 10 15

Leu Ile Arg Phe Tyr Asp Asn Leu Gln Gln Tyr Leu Asn Val Val Thr
 20 25 30

Arg His Arg Tyr
 35

<210> 391

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 391

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 392

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 392

Leu Thr Arg Pro Arg Tyr

1 5

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 393

Leu Thr Arg Pro Arg Tyr

1 5

<210> 394

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 394

Ala Pro Ser Glu Pro His His Pro Gly Asp Gln Ala Thr Gln Asp Gln

1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Tyr Ser Asp Leu Tyr Gln Tyr Ile Thr Phe Val Thr

20 25 30

Arg Pro Arg Phe

35

<210> 395

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 395

Ala Pro Leu Glu Pro Met Tyr Pro Gly Asp Tyr Ala Thr His Glu Gln
 1 5 10 15

Arg Ala Gln Tyr Glu Thr Gln Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Thr Leu Thr
 20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 396

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 396

Tyr Pro Pro Lys Pro Glu Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Lys Tyr Tyr Thr Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 397

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 397

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 398

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 398

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 399

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 399

Tyr Pro Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 400

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 400

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 401

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 401

Glu Gln Asp Tyr Thr Gly Trp Met Asp Phe
1 5 10

<210> 402

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 402

Lys Ala Pro Ser Gly Arg Met Ser Ile Val Lys Asn Leu Gln Asn Leu
1 5 10 15

Asp Pro Ser His Arg Ile Ser Asp Arg Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp
20 25 30

Phe

<210> 403
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 403
 Asp Tyr Met Gly
 1

<210> 404
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 404
 Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe
 1 5

<210> 405
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 405
 Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe
 1 5

<210> 406
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 406

Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe

1

5

<210> 407

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 407

Trp Met Asp Phe

1

<210> 408

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 408

Lys Ala Pro Ser Gly Arg Val Ser Met Ile Lys Asn Leu Gln Ser Leu

1

5

10

15

Asp Pro Ser His Arg Ile Ser Asp Arg Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp

20

25

30

Phe

<210> 409

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 409

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 410

Ser Ala Glu Glu Tyr Glu Tyr Pro Ser
1 5

<210> 411

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 411

Asp Tyr Met Gly Trp
1 5

<210> 412

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 412

Asp Tyr Met Gly Trp Met

1

5

<210> 413

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 413

Val Pro Val Glu Ala Val Asp Pro Met

1

5

<210> 414

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 414

<210> 415

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 415

Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe

1

5

<210> 416

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 416

Met Lys Val Ala Ile Ile Phe Leu Leu Ser Ala Leu Ala Leu Leu Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Gly Asn Thr Thr Ala
 20

<210> 417

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 417

Val Pro Leu Pro Ala Gly Gly Gly Thr Val Leu Thr Lys Met Tyr Pro
 1 5 10 15

Arg Gly Asn His Trp Ala Val Gly His Leu Met
 20 25

<210> 418

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 418

Val Pro Leu Pro Ala Gly Gly Gly Thr Val Leu Thr Lys Met Tyr Pro
 1 5 10 15

<210> 419

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 419

Ala Pro Val Ser Val Gly Gly Gly Thr Val Leu Ala Lys Met Tyr Pro
 1 5 10 15

Arg Gly Asn His Trp Ala Val Gly His Leu Met
 20 25

<210> 420

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 420

Met Tyr Pro Arg Gly Asn His Trp Ala Val Gly His Leu Met
 1 5 10

<210> 421

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 421

Phe Leu Pro His Val Phe Ala Glu Leu Ser Asp Arg Lys Gly Phe Val
 1 5 10 15

Gln Gly Asn Gly Ala Val Glu Ala Leu His Asp His Phe Tyr Pro Asp
 20 25 30

Trp Met Asp Phe
 35

<210> 422

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 422

Glu Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp

1

5

10

15

Phe

<210> 423

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 423

Glu Leu Gly Pro Gln Gly Pro Pro His Leu Val Ala Asp Pro Ser Lys

1

5

10

15

Lys Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met

20

25

30

Asp Phe

<210> 424

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 424

Glu Arg Pro Pro Met Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp

1

5

10

15

Phe

<210> 425

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 425

Ala Trp Met Asp Phe

1

5

<210> 426

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 426

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1

5

10

15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20

25

30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35

40

<210> 427

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 427

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

<210> 428

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 428

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile Arg Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25 30

<210> 429

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 429

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile Arg Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25 30

<210> 430

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 430

Phe	Val	Pro	Ile	Phe	Thr	His	Ser	Glu	Leu	Gln	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys
1				5					10					15	

Glu	Arg	Asn	Lys	Gly	Gln
				20	

<210> 431

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 431

Phe	Val	Pro	Ile	Phe	Thr	Tyr	Gly	Glu	Leu	Gln	Arg	Met	Gln	Glu	Lys
1				5					10					15	

Glu	Arg	Asn	Lys	Gly	Gln
				20	

<210> 432

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 432

Phe	Val	Pro	Ile	Phe	Thr	Tyr	Gly	Glu	Leu	Gln	Arg	Leu	Gln	Glu	Lys
1				5					10					15	

Glu	Arg	Asn	Lys	Gly	Gln
				20	

<210> 433

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 433

Phe	Val	Pro	Ile	Phe	Thr	Tyr	Gly	Glu	Leu	Arg	Leu	Gln	Glu	Lys	Glu
1				5					10					15	

Arg	Asn	Lys	Gly	Gln
			20	

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 434

Ile	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Leu
1				5				

<210> 435

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 435

His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Glu	Ser
1				5					10					15	

Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Gly	Leu	Val
			20				25			

<210> 436

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 436

His	Ser	Asp	Gly	Leu	Phe	Thr	Ser	Glu	Tyr	Ser	Lys	Met	Arg	Gly	Asn
1				5				10						15	

Ala	Gln	Val	Gln	Lys	Phe	Ile	Gln	Asn	Leu	Met
		20					25			

<210> 437

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 437

His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly
1				5				10						15	

Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Gly	Leu	Val
		20					25			

<210> 438

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 438

His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Asp	Ser
1				5				10						15	

Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Gly	Leu	Val
		20					25			

<210> 439

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 439

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Arg Leu Gln Asp Ser

1

5

10

15

Ala Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val

20

25

<210> 440

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 440

Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Arg Leu Arg Asp Ser Ala

1

5

10

15

Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gly Gly Leu Val

20

25

<210> 441

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 441

Ala Ala Met Leu Ala Ser Gln Thr Glu Ala Phe Val Pro Ile Phe Thr

1

5

10

15

Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Gly Gln
 20 25 30

<210> 442

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 442

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

<210> 443

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 443

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Gly Lys Arg
 20 25 30

<210> 444

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 444

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

<210> 445

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 445

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Phe Ser Arg Leu Leu Gly Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Ile
20 25

<210> 446

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 446

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Leu Leu Gly Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Ile
20 25

<210> 447

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 447

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Leu Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Met
 20 25

<210> 448

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 448

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Leu Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Met Gly Lys Arg Val Ser
 20 25 30

Ser Asn Ile Ser Glu Asp Pro Val Pro Val
 35 40

<210> 449

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 449

Val Ser Ser Asn Ile Ser Glu Asp Pro Val Pro Val
 1 5 10

<210> 450

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 450

Ser	Ser	Glu	Gly	Glu	Ser	Pro	Asp	Phe	Pro	Glu	Glu	Leu	Glu	Lys
1				5					10				15	

<210> 451

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 451

Cys	Ser	Cys	Asn	Ser	Trp	Leu	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys	His
1				5					10					15	

Leu	Asp	Ile	Ile	Trp
				20

<210> 452

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 452

His	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Thr	Asp	Asn	Tyr	Ser	Arg	Phe	Arg	Lys	Gln
1				5					10					15	

Met	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Leu	Asn	Ser	Val	Leu	Thr
				20				25			

<210> 453

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 453

His Ser Asp Ala Leu Phe Thr Asp Thr Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Met Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Val Leu Asn
20 25

<210> 454

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 454

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 455

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 455

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 456
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 456
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg
 1 5 10

<210> 457
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 457
 Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
 1 5 10 15

Ile Leu Asn

<210> 458
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 458
 Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10 15

Leu Asn

<210> 459

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 459

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Ser Arg Phe Arg Lys Gln Met
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Val Leu Ala
 20 25

<210> 460

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 460

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
 1 5 10 15

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20

<210> 461

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 461

Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20

25

<210> 462

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 462

Tyr Phe Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg
 20 25

<210> 463

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 463

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15

Leu Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

<210> 464

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 464

Leu Met Tyr Pro Thr Tyr Leu Lys

1

5

<210> 465

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 465

Met	Met	Arg	Asp	Ser	Gly	Cys	Phe	Gly	Arg	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly
1				5					10					15	

Ser	Leu	Ser	Gly	Met	Gly	Cys	Asn	Gly	Ser	Arg	Lys	Asn
			20					25				

<210> 466

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 466

Gly	Phe	Ile	Trp	Gly	Asn	Ile	Phe	Gly	His	Tyr	Ser	Gly	Asp	Phe
1				5				10					15	

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 467

Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg
1				5				10		

<210> 468

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 468

Ser	Ser	Asp	Cys	Phe	Gly	Ser	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser
1				5				10					15		

Gly	Met	Gly	Cys	Gly	Arg	Arg	Phe
				20			

<210> 469

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 469

Cys	Phe	Gly	Ser	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Met	Gly
1				5				10					15		

Cys	Gly	Arg	Phe
			20

<210> 470

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 470

Cys	Phe	Gly	Ser	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Met	Gly
1				5				10					15		

Cys	Gly	Arg	Arg	Phe

20

<210> 471

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 471

Ser Ser Asp Cys Phe Gly Ser Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Gly Met Gly Cys Gly Arg Arg Phe
 20

<210> 472

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 472

Ala Pro Arg Ser Met Arg Arg Ser Ser Asp Cys Phe Gly Ser Arg Ile
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Met Gly Cys Gly Arg Phe
 20 25 30

<210> 473

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 473

Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly

1 5 10 15

Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
20

<210> 474

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 474

Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly
1 5 10 15

Cys

<210> 475

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 475

Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly
1 5 10 15

Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
20

<210> 476

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 476

Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly
 1 5 10 15

Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 477

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 477

Arg Cys Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Arg Cys
 1 5 10

<210> 478

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 478

Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln
 1 5 10 15

Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 479

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 479

Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln
 1 5 10 15

Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 480

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 480

Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 481

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 481

Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20

<210> 482

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 482

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

Ser Tyr Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Arg Lys
 20 25

<210> 483

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 483

Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Leu Gly Cys Asn Ser
 20

<210> 484

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 484

Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20

<210> 485

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 485

Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly

1

5

10

15

Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr

20

<210> 486

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 486

Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly

1

5

10

15

Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr

20

25

<210> 487

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 487

Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser

1

5

10

15

Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg

20

<210> 488

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 488

Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 489

<211> 56

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 489

Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly
 1 5 10 15

Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr Ser Leu Arg Arg
 20 25 30

Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly
 35 40 45

Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 50 55

<210> 490

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 490

Ala Gly Pro Arg Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 491

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 491

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

Ser Tyr Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Arg Lys
 20 25

<210> 492

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 492

Asn Pro Met Tyr Asn Ala Val Ser Asn Ala Asp Leu Met Asp Phe Lys
 1 5 10 15

<210> 493

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 493

Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Cys
1				5					10					15

<210> 494

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 494

Ser	Phe	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly
1				5					10					15	

Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
				20

<210> 495

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 495.

Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly
1				5						10					15

Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
				20						25	

<210> 496

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 496

Phe Ala Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys
 1 5 10 15

Asn Ser Phe Arg Tyr
 20

<210> 497

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 497

Ser Ser Asp Arg Ser Ala Leu Leu Lys Ser Lys Leu Arg
 1 5 10

<210> 498

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 498

Asn Pro Met Tyr Asn Ala Val Ser Asn Ala Asp Leu Met Asp Phe Lys
 1 5 10 15

Asn Leu Leu Asp His Leu Glu Glu Lys Met Pro Leu Glu Asp
 20 25 30

<210> 499

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 499

Glu Val Val Pro Pro Gln Val Leu Ser Glu Pro Asn Glu Glu Ala Gly
1 5 10 15Ala Ala Leu Ser Pro Leu Pro Glu Val Pro Pro Trp Thr Gly Glu Val
20 25 30Ser Pro Ala Gln Arg
35

<210> 500

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 500

Ser Ser Asp Arg Ser Ala Leu Leu Lys Ser Lys Leu Arg Ala Leu Leu
1 5 10 15Thr Ala Pro Arg
20

<210> 501

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 501

Ser Lys Ser Ser Ser Pro Cys Phe Gly Gly Lys Leu Asp Arg Ile Gly
1 5 10 15Ser Tyr Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Arg Lys
20 25

<210> 502

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 502

Tyr Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser
1 5 10 15

Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
20

<210> 503

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 503

Tyr Ser Ser Asp Arg Ser Ala Leu Leu Lys Ser Lys Leu Arg Ala Leu
1 5 10 15

Leu Thr Ala Pro Arg
20

<210> 504

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 504

Thr Ala Pro Arg Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met
1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 505

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 505

Tyr Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20

<210> 506

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 506

Ser Phe Asn Ser Cys Phe Gly Asn Arg Ile Glu Arg Ile Gly Ser Trp
 1 5 10 15

Ser Gly Leu Gly Cys Asn Asn Val Lys Thr Gly Asn Lys Lys Arg Ile
 20 25 30

Phe Gly Asn
 35

<210> 507

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 507

Ser Pro Lys Met Met His Lys Ser Gly Cys Phe Gly Arg Arg Leu Asp
1 5 10 15

Arg Ile Gly Ser Leu Ser Gly Leu Gly Cys Asn Val Leu Arg Lys Tyr
20 25 30

<210> 508

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 508

Gly Trp Asn Arg Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
1 5 10 15

Leu Ser Gly Leu Gly Cys
20

<210> 509

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 509

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His

20

25

30

<210> 510

<211> 45

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 510

Ser	Gln	Gly	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Gln	Gln	Arg	Pro	Gln	Asn	Ser	Lys
1				5				10					15		

Val	Thr	His	Ile	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	His	Lys	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly
			20					25					30		

Ser	Val	Ser	Arg	Leu	Gly	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys	Leu	Leu
			35				40				45	

<210> 511

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 511

Asp	Ser	Gly	Cys	Phe	Gly	Arg	Arg	Leu	Asp	Arg	Ile	Gly	Ser	Leu	Ser
1				5				10					15		

Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Val	Leu	Arg	Arg	Tyr
			20				25		

<210> 512

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 512

Ser	Pro	Lys	Thr	Met	Arg	Asp	Ser	Gly	Cys	Phe	Gly	Arg	Arg	Leu	Asp
1				5				10						15	

Arg	Ile	Gly	Ser	Leu	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Val	Leu	Arg	Arg	Tyr
		20				25						30			

<210> 513

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 513

Asn	Ser	Lys	Met	Ala	His	Ser	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gln	Lys	Ile	Asp
1				5					10					15	

Arg	Ile	Gly	Ala	Val	Ser	Arg	Leu	Gly	Cys	Asp	Gly	Leu	Arg	Leu	Phe
			20					25					30		

<210> 514

<211> 45

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 514

Ser	Gln	Asp	Ser	Ala	Phe	Arg	Ile	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Asn	Ser	Lys
1				5				10						15	

Met Ala His Ser Ser Ser Cys Phe Gly Gln Lys Ile Asp Arg Ile Gly
 20 25 30

Ala Val Ser Arg Leu Gly Cys Asp Gly Leu Arg Leu Phe
 35 40 45

<210> 515

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 515

Tyr Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met
 1 5 10 15

Asp Arg Leu Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg
 20 25 30

His

<210> 516

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 516

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 20 25 30

<210> 517

<211> 22
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 517

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
 1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20

<210> 518

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 518

Gly Leu Ser Arg Ser Cys Phe Gly Val Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
 1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20

<210> 519

<211> 53

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 519

Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Gln Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Ala Asn Lys Lys Gly
 20 25 30

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 35 40 45

Ser Gly Leu Gly Cys
 50

<210> 520

<211> 53

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 520

Asp Leu Arg Val Asp Thr Lys Ser Arg Ala Ala Trp Ala Arg Leu Leu
 1 5 10 15

His Glu His Pro Asn Ala Arg Lys Tyr Lys Gly Gly Asn Lys Lys Gly
 20 25 30

Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met
 35 40 45

Ser Gly Leu Gly Cys
 50

<210> 521

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 521

Lys Pro Gly Thr Pro Pro Lys Val Pro Arg Thr Pro Pro Gly Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Glu Pro Gln Ala Ala Gly Gly Asn Gln
 20 25

<210> 522

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 522

Gly Asp Lys Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ala Asn Leu Lys Gly Asp Arg
 1 5 10 15

Ser Arg Leu Leu Arg
 20

<210> 523

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 523

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
 1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 524

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 524

Tyr Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly
 1 5 10 15

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

<210> 525

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 525

Asp Ala Phe Val Ala Leu Met

1

5

<210> 526

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 526

Asp Ala Phe Val Ala Leu Met

1

5

<210> 527

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 527

Glu Pro Ser Lys Asp Ala Phe Ile Gly Leu Met

1

5

10

<210> 528

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 528

Gly Pro Ser Gly Phe Tyr Gly Val Arg
1 5

<210> 529

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 529

Ala Pro Leu Ser Gly Phe Tyr Gly Val Arg
1 5 10

<210> 530

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 530

Asp Ser Phe Val Gly Leu Met
1 5

<210> 531

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 531

His Lys Thr Asp Ser Phe Val Gly Leu Met

1 5 10

<210> 532

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 532

His Lys Ile Asn Ser Phe Val Gly Leu Met

1 5 10

<210> 533

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 533

Tyr His Lys Thr Asp Ser Phe Val Gly Leu Met

1 5 10

<210> 534

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 534

His Lys Thr Asp Ser Tyr Val Gly Leu Met

1 5 10

<210> 535

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

 <400> 535
 Lys Asp Ser Phe Val Gly Met
 1 5

 <210> 536
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

 <400> 536
 Arg Ala Trp Phe Pro Pro
 1 5

 <210> 537
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

 <400> 537
 Ala Ala Trp Phe Pro Pro
 1 5

 <210> 538
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 538

Ala Ala Trp Phe Pro Pro

1 5

<210> 539

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 539

Asp Ser Phe Val Ala Leu Met

1 5

<210> 540

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 540

Asp Ser Phe Val Gly Leu

1 5

<210> 541

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 541

Asp Ser Phe Trp Ala Leu Met

1 5

<210> 542

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 542

Asp Tyr Trp Val Trp Trp Arg

1 5

<210> 543

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 543

Asp Tyr Trp Val Trp Trp Lys

1 5

<210> 544

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 544

Asp Met His Asp Phe Phe Val Gly Leu Met

1 5 10

<210> 545

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 545

Asp Met His Asp Phe Phe Gly Leu Met
 1 5

<210> 546

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 546

Asp Met His Asp Phe Phe Pro Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 547

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 547

Tyr Asp Met His Asp Phe Phe Val Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 548

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 548

Asp Pro His Asp Phe Trp Val Trp Leu

1

5

<210> 549

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 549

Gly Asn Leu Trp Ala Thr Gly His Phe Met

1

5

10

<210> 550

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 550

Leu Ser Trp Asp Leu Pro Glu Pro Arg Ser Arg Ala Gly Lys Ile Arg

1

5

10

15

Val His Pro Arg Gly Asn Leu Trp Ala Thr Gly His Phe Met

20

25

30

<210> 551

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 551

Ala Pro Leu Ser Trp Asp Leu Pro Glu Pro Arg Ser Arg Ala Gly Lys

1

5

10

15

Ile Arg Val His Pro Arg Gly Asn Leu Trp Ala Thr Gly His Phe Met

20

25

30

<210> 552

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 552

Cys Tyr Trp Val Cys

1 5

<210> 553

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 553

Gly Asn His Trp Ala Val Gly His Leu Met.

1 5 10

<210> 554

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 554

Lys Ile Pro Tyr Ile Leu

1 5

<210> 555

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 555

Tyr Phe Leu Phe Arg Pro Arg Asn

1 5

<210> 556

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 556

Phe Lys Val Asp Glu Glu Phe Gln Gly Pro Ile Val Ser Gln Asn Arg

1 5 10 15

Arg Tyr Phe Leu Phe Arg Pro Arg Asn

20 25

<210> 557

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 557

Tyr Lys Val Asn Glu Tyr Gln Gly Pro Val Ala Pro Ser Gly Gly Phe

1 5 10 15

Phe Leu Phe Arg Pro Arg Asn

20

<210> 558
<211> 21
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 558
Asp Ala Gly His Gly Gln Ile Ser His Lys Arg His Lys Thr Asp Ser
1 5 10 15
Phe Val Gly Leu Met
20

<210> 559
<211> 10
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 559
Pro Asn Pro Asp Glu Phe Val Gly Leu Met
1 5 10

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 560
Glu Leu Trp Ala Val Gly Ser Phe Met
1 5

<210> 561
<211> 9
<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 561

Glu Leu Trp Ala Val Gly Ser Leu Met
1 5

<210> 562

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 562

Glu Ala Asp Pro Asn Lys Phe Tyr Gly Leu Met
1 5 10

<210> 563

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 563

Glu Ala Asp Pro Asn Lys Phe Tyr
1 5

<210> 564

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 564

Ser Pro Ser Asn Ser Lys Cys Pro Asp Gly Pro Asp Cys Phe Val Gly
 1 5 10 15

Leu Met

<210> 565

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 565

Asp Phe Gly Leu Met
 1 5

<210> 566

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 566

Asp Asp Phe Gly Leu Met
 1 5

<210> 567

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 567

Gly Ser His Trp Ala Val Gly His Leu Met
 1 5 10

<210> 568

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 568

Gly Lys Arg Asp Ala Asp Ser Ser Ile Glu Lys Gln Val Ala Leu Leu

1

5

10

15

Lys Ala Leu Tyr Gly His Gly

20

<210> 569

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 569

Ala Leu Asn Ser Val Ala Tyr Glu Arg Ser Ala Met Gln Asn Tyr Glu

1

5

10

15

Arg Arg Arg

<210> 570

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 570

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1

5

10

15

Arg

<210> 571

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 571

Glu	Gly	Lys	Arg	Pro	Trp	Ile	Leu
1				5			

<210> 572

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 572

Met	Leu	Thr	Lys	Phe	Glu	Thr	Lys	Ser	Ala	Arg	Val	Lys	Gly	Leu	Ser
1				5					10					15	

Phe	His	Pro	Lys	Arg	Pro	Trp	Ile	Leu
			20				25	

<210> 573

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 573

Asp	Met	His	Asp	Phe	Phe	Val	Gly	Leu	Met
1				5				10	

<210> 574
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 574
 His Lys Thr Asp Ser Phe Val Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 575
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 575
 Asp Ala Asp Ser Ser Ile Glu Lys Gln Val Ala Leu Leu Lys Ala Leu
 1 5 10 15

Tyr Gly His Gly Gln Ile Ser His
 20

<210> 576
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 576
 Glu Gln Trp Phe Trp Met
 1 5

<210> 577

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 577
 Arg Phe Phe Leu Met
 1 5

<210> 578
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 578
 Arg Pro Arg Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 579
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 579
 Arg Trp Phe Trp Leu Met
 1 5

<210> 580
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 580

Trp Met

1

<210> 581

<211> 5

<212> .PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 581

Arg Phe Phe Leu Met

1

5

<210> 582

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 582

Arg Trp Phe Trp Leu Met

1

5

<210> 583

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 583

Ala Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1

5

<210> 584

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 584

Tyr Phe Phe His Leu Met

1

5

<210> 585

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 585

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Tyr Gly Leu Met

1

5

10

<210> 586

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 586

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Leu Met

1

5

10

<210> 587

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 587

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe His Leu Met
1 5 10

<210> 588

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 588

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Trp Leu Met
1 5 10

<210> 589

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 589

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Trp Phe Trp Leu Met
1 5 10

<210> 590

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 590

Arg Pro Lys Pro Phe Gln Trp Phe Trp Leu Leu

1 5 10

<210> 591

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 591

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Pro Leu Met

1 5 10

<210> 592

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 592

Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1 5

<210> 593

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 593

Gln Phe Phe Leu Met

1 5

<210> 594

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 594

Gln Phe Phe Leu Met

1 5

<210> 595

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 595

Gln Phe Phe Gly Leu Met

1 5

<210> 596

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 596

Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1 5

<210> 597

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 597

Gln Phe Phe Gly Leu Met

1

5

<210> 598

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 598

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Leu Met

1

5

10

<210> 599

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 599

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu

1

5

10

<210> 600

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 600

Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1

5

<210> 601

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 601
 Glu Phe Phe Gly Leu Met
 1 5

<210> 602
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 602
 Glu Phe Phe Pro Leu Met
 1 5

<210> 603
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 603
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu
 1 5 10

<210> 604
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 604

Phe Phe Gly Leu Met

1 5

<210> 605

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 605

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Pro Leu Met

1 5 10

<210> 606

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 606

Phe Phe Pro Leu Met

1 5

<210> 607

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 607

Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1 5

<210> 608
<211> 10
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 608
Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Leu Met
1 5 10

<210> 609
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 609
Glu Phe Phe Pro Leu Met
1 5

<210> 610
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 610
Arg Pro Lys Pro Gln Gln Trp Phe Trp Leu Leu
1 5 10

<210> 611
<211> 9
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 611
 Lys Pro Pro Phe Asn Trp Phe Trp Leu
 1 5

<210> 612
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 612
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 613
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 613
 Lys Pro Arg Pro Gln Gln Phe Ile Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 614
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 614
 Lys Pro Arg Pro His Gln Phe Phe Gly Leu Met

1

5

10

<210> 615

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 615

Gln Trp Phe

1

<210> 616

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 616

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met Gly Lys Arg

1

5

10

<210> 617

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 617

Arg Pro Lys Pro

1

<210> 618

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 618

Arg Pro Lys Pro Gln Gln

1 5

<210> 619

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 619

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe

1 5

<210> 620

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 620

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly

1 5

<210> 621

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 621

Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1 5 10

<210> 622

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 622

Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met

1 5

<210> 623

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 623

Phe Gly Leu Met

1

<210> 624

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 624

Gly Leu Met

1

<210> 625

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 625
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 626
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 626
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 627
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 627
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Tyr Gly Leu
 1 5 10

<210> 628
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 628

Asp Arg Val Tyr Ile His Ala

1 5

<210> 629

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 629

Ala Pro Gly Asp Arg Ile Tyr Val His Pro Phe

1 5 10

<210> 630

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 630

Gly Val Tyr Val His Pro Val

1 5

<210> 631

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 631

Glu Asn Gly Leu Pro Val His Leu Asp Gln Ser Ile Phe Arg Arg

1 5 10 15

<210> 632

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 632

Glu Asn Gly Leu Pro Val His Leu Asp Gln Ser Ile Phe Arg Arg

1

5

10

15

<210> 633

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 633

Gly Leu Pro Pro Arg Pro Lys Ile Pro Pro

1

5

10

<210> 634

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 634

Gly Leu Pro Pro Gly Pro Pro Ile Pro Pro

1

5

10

<210> 635

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 635

Arg Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg
1 5

<210> 636

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 636

Arg Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg
1 5

<210> 637

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 637

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu
1 5 10

<210> 638

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 638

Gly Gly Gly

1

<210> 639

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 639

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro

1

5

<210> 640

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 640

Cys Tyr Trp Lys Val Cys Thr

1

5

<210> 641

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 641

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1

5

<210> 642

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 642

Glu Gly Val Tyr Val His Pro Val

1

5

<210> 643

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 643

Asp Arg Val Tyr

1

<210> 644

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 644

Val Tyr Ile His Pro Phe

1

5

<210> 645

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 645

Tyr Ile His Pro Phe

1 5

<210> 646

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 646

Ile His Pro Phe

1

<210> 647

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 647

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1 5

<210> 648

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 648

Arg Val Tyr Ile His Pro Ile

1 5

<210> 649

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 649
 Pro Thr His Ile Lys Trp Gly Asp
 1 5

<210> 650
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 650
 Glu Trp Pro Arg Pro Gln Ile Pro Pro
 1 5

<210> 651
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 651
 Asn Arg Val Tyr Val His Pro Phe His Leu
 1 5 10

<210> 652
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 652

Asn Arg Val Tyr Val His Pro Phe Asn Leu

1 5 10

<210> 653

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 653

Asn Arg Val Tyr Val His Pro Phe Gly Leu

1 5 10

<210> 654

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 654

Asn Arg Val Tyr Val His Pro

1 5

<210> 655

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 655

Asn Arg Val Tyr Val His Pro Phe

1 5

<210> 656

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 656

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu

1

5

<210> 657

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 657

Tyr Lys Arg His Pro Ile

1

5

<210> 658

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 658

Asp Arg Val Tyr Ile Phe Pro Phe

1

5

<210> 659

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 659

Asp	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe	His	Leu	Val	Ile	His
1				5					10			

<210> 660

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 660

Asp	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe	His	Leu	Val	Ile	His	Asn
1				5					10				

<210> 661

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 661

Asp	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe	His	Leu	Leu	Val	Tyr	Ser
1				5					10				

<210> 662

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 662

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1

5

<210> 663

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 663

Arg Val Tyr Ile His Pro

1

5

<210> 664

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 664

Arg Val Tyr Ile His Pro Ala

1

5

<210> 665

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 665

Arg Val Tyr Ile His Pro Ile

1

5

<210> 666

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 666

Arg Val Tyr Ile His Pro Thr
1 5

<210> 667

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 667

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
1 5

<210> 668

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 668

Arg Val Tyr Val His Pro Ala
1 5

<210> 669

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 669

Val Tyr Ile His Pro Ile

1

5

<210> 670

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 670

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Ser

1

5

10

<210> 671

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 671

Arg Val Tyr Val His Pro Phe

1

5

<210> 672

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 672

Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe

1

5

<210> 673

<211> 8
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 673
Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe
1 5

<210> 674
<211> 10
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 674
Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe His Leu
1 5 10

<210> 675
<211> 10
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 675
Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 676
<211> 10
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 676

Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe Ser Leu

1 5 10

<210> 677

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 677

Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe His Leu

1 5 10

<210> 678

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 678

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Asn

1 5 10

<210> 679

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 679

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Leu Val Tyr Ser

1 5 10

<210> 680

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 680

Pro His Pro Phe His Phe Phe Val Tyr Lys

1

5

10

<210> 681

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 681

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Leu Tyr Tyr Ser

1

5

10

<210> 682

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 682

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

1

5

10

<210> 683

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 683

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Leu His Leu Leu Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 684

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 684

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Val His Leu Leu Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 685

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 685

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly
 20 25 30

Leu Gly Ser Pro Arg Ser
 35

<210> 686

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 686

Ile Asn Thr Pro Glu Gln Thr Val Pro Tyr Gly Leu Ser Asn Tyr Arg
1 5 10 15

Gly Ser Phe Arg
20

<210> 687

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 687

Val Asn Thr Pro Glu Arg Val Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Ser
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 688

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 688

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly
20 25 30

Leu Gly Ser Pro Ser Arg Ser
35

<210> 689
<211> 18
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 689

Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Ser
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 690
<211> 20
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 690

Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly Leu Gly
1 5 10 15

Ser Pro Arg Ser
20

<210> 691
<211> 17
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 691

Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Arg
1 5 10 15

Ser

<210> 692

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 692

Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Trp	Leu	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys	His
1				5					10					15	

Leu	Asp	Ile	Ile	Trp	Val	Asn	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Ala	Pro	Tyr	Gly
		20					25							30	

Leu	Gly	Asn	Pro	Pro
				35

<210> 693

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 693

Val	Asn	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Ala	Pro	Tyr	Gly	Leu	Gly	Asn	Pro	Pro
1				5					10					15	

<210> 694

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 694

Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Cys Val Tyr Tyr Cys His
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp Ile Asn Thr Pro Glu Gln Thr Val Pro Tyr Gly
 20 25 30

Leu Ser Asn Tyr Arg Gly Ser Phe Arg
 35 40

<210> 695

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 695

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Ile Val Pro Tyr Gly
 20 25 30

Leu Gly Ser Pro Ser Arg Ser
 35

<210> 696

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 696

Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Ser
 1 5 10 15

Arg Ser

<210> 697

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 697

Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Leu	Met	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys	His
1				5					10					15	

Leu	Asp	Ile	Ile	Trp	Val	Asn	Thr	Pro	Glu	Arg	Val	Val	Pro	Tyr	Gly
		20					25							30	

Leu	Gly	Ser	Pro	Ser	Arg	Ser
						35

<210> 698

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 698

Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Trp	Leu	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys	His
1				5					10					15	

Leu	Asp	Ile	Ile	Trp	Val	Asn	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Ala	Pro	Tyr	Gly
		20					25							30	

Leu	Gly	Asn	Pro	Pro	Arg
					35

<210> 699

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 699

Val Asn Thr Pro Glu Gln Thr Ala Pro Tyr Gly Leu Gly Asn Pro Pro
 1 5 10 15

Arg

<210> 700

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 700

Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Cys Val Tyr Tyr Cys His
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp Ile Asn Thr Pro Glu Gln Thr Val Pro Tyr Gly
 20 25 30

Leu Ser Asn His Arg Gly Ser Leu Arg
 35 40

<210> 701

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 701

Cys Gln Cys Ala Ser Gln Lys Asp Lys Lys Trp Ser Tyr Cys Gln Ala
 1 5 10 15

Gly Lys Glu Ile
 20

<210> 702

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 702

Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Leu	Met	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys	His
1				5					10					15	

Leu	Asp	Ile	Ile	Trp
			20	

<210> 703

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 703

Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Leu	Met	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys
1				5					10					15

<210> 704

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 704

Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Leu	Met	Asp	Lys	Glu	Cys	Val	Tyr	Phe	Cys
1				5					10					15

<210> 705

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 705

Trp Leu Asp Ile Ile Trp
1 5

<210> 706

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 706

Cys Ser Ala Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 707

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 707

Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Asp His Leu
1 5 10 15

Asp Ile Ile Trp
20

<210> 708

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 708

Ala Ser Ala Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 709

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 709

Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5 10 15

<210> 710

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 710

Cys Ala Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Cys Val Tyr Tyr Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 711

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 711

Cys Ser Ala Ser Ser Leu Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Cys His Leu
1 5 10 15

Ala Ile Ile Trp
20

<210> 712

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 712

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asn Ile Ile Trp
20

<210> 713

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 713

Asn Trp His Gly Thr Ala Pro Asp Trp Phe Phe Asn Tyr Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 714

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 714

Asp Glu Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5 10

<210> 715

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 715

His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5

<210> 716

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 716

His Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr
1 5 10 15

Gly Leu Gly Ser Pro Arg Ser
20

<210> 717

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 717

Cys Ser Cys Ser Ser Trp Leu Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
 20

<210> 718

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 718

Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Cys Val Tyr Tyr Cys His
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
 20

<210> 719

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 719

Ser Leu Lys Asp Leu Phe Pro Ala Lys Ala Ala Asp Arg Arg Asp Arg
 1 5 10 15

<210> 720

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 720
Leu Trp Trp
1

<210> 721
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 721
Met Leu Met Trp
1

<210> 722
<211> 1
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 722
Arg
1

<210> 723
<211> 5
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 723
Asp Pro Ile Leu Trp
1 5

<210> 724

<211> 5
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 724
Ser Pro Val Leu Trp
1 5

<210> 725
<211> 5
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 725
Leu Asp Ile Ile Trp
1 5

<210> 726
<211> 5
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 726
Leu Asp Ile Ile Trp
1 5

<210> 727
<211> 21
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 727

Cys Ser Cys Lys Asp Met Thr Asp Lys Glu Cys Leu Asn Phe Cys His
 1 5 10 15

Gln Asp Val Ile Trp
 20

<210> 728

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 728

Cys Ser Cys Lys Asp Met Thr Asp Lys Glu Cys Leu Tyr Phe Cys His
 1 5 10 15

Gln Asp Val Ile Trp
 20

<210> 729

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 729

Cys Thr Cys Asn Asp Met Thr Asp Glu Glu Cys Leu Asn Phe Cys His
 1 5 10 15

Gln Asp Val Ile Trp
 20

<210> 730

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 730

Gly	Asn	Trp	His	Gly	Thr	Ala	Pro	Asp	Trp	Phe	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Trp
1				5					10					15	

<210> 731

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 731

His	Leu	Asp	Ile	Ile	Trp
1				5	

<210> 732

<211> 45

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 732

Thr	Leu	Asp	Glu	Glu	Asp	Leu	Val	Asp	Ser	Leu	Ser	Glu	Gly	Asp	Ala
1				5					10					15	

Tyr	Thr	Asn	Gly	Leu	Gln	Val	Asn	Phe	His	Ser	Pro	Arg	Ser	Gly	Gln
			20					25					30		

Arg	Cys	Trp	Ala	Ala	Arg	Thr	Gln	Val	Glu	Lys	Arg	Leu
			35				40					45

<210> 733

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 733

Cys Pro Pro Gly Ser Pro Met Asn Pro His His Lys Cys Glu Val Trp
1 5 10 15

<210> 734

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 734

Asp Pro Val Leu Trp
1 5

<210> 735

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 735

Glu Ala Ile Trp Leu
1 5

<210> 736

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 736

Ala Val Leu Trp

1

<210> 737

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 737

Leu Trp Trp

1

<210> 738

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 738

Leu Trp

1

<210> 739

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 739

Leu Trp Tyr

1

<210> 740

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 740

Leu Trp Ala Ala Tyr Phe

1

5

<210> 741

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 741

Gly Asn Trp His Gly Thr Ser Pro Asp Trp Phe Phe Asn Tyr Tyr Trp

1

5

10

15

<210> 742

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 742

Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp

1

5

10

<210> 743

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 743

Cys Thr Cys Lys Asp Met Thr Asp Lys Glu Cys Leu Tyr Phe Cys His
 1 5 10 15

Gln Asp Ile Ile Trp
 20

<210> 744

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 744

Cys Thr Cys Lys Asp Met Thr Asp Glu Glu Cys Leu Asn Phe Cys His
 1 5 10 15

Gln Asp Val Ile Trp
 20

<210> 745

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 745

Tyr Pro Phe Val Glu Pro Ile
 1 5

<210> 746

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 746

Tyr Pro Phe

1

<210> 747

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 747

Tyr Pro Phe

1

<210> 748

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 748

Tyr Pro Phe Pro Gly Pro Ile

1

5

<210> 749

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 749

Tyr Pro Phe Pro

1

<210> 750
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 750
 Tyr Pro Phe Pro Gly
 1 5

<210> 751
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 751
 Tyr Pro Phe Pro Gly
 1 5

<210> 752
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 752
 Tyr Pro Phe Pro Gly
 1 5

<210> 753
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 753

Tyr Pro Phe Val Glu Pro Ile
1 5

<210> 754

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 754

Tyr Phe
1

<210> 755

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 755

Tyr Phe Tyr
1

<210> 756

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 756

Tyr Phe Tyr
1

<210> 757
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 757
Tyr Phe Pro Tyr
1

<210> 758
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 758
Tyr Phe Pro
1

<210> 759
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 759
Tyr Phe Pro
1

<210> 760
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 760

Tyr Phe Pro

1

<210> 761

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 761

Tyr Phe Pro Gly

1

<210> 762

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 762

Tyr Phe Pro Gly

1

<210> 763

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 763

Tyr Phe Pro Gly

1

<210> 764

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 764

Tyr Phe Pro Gly Pro

1

5

<210> 765

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 765

Tyr Phe Pro

1

<210> 766

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 766

Pro Phe Pro Gly Pro Ile

1

5

<210> 767

<211> 6

<212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

 <400> 767
 Pro Phe Pro Gly Pro Ile
 1 5

 <210> 768
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

 <400> 768
 Tyr Pro Val Pro
 1

 <210> 769
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

 <400> 769
 Tyr Pro Phe Pro
 1

 <210> 770
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 770
Tyr Pro Phe Pro
1

<210> 771
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 771
Tyr Pro Pro
1

<210> 772
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 772
Tyr Ala Phe Gly Tyr Pro Ser
1 5

<210> 773
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 773
Tyr Arg Phe
1

<210> 774

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 774

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn
1 5 10 15

Gln Lys Arg Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Gln Phe Lys Val Val Thr
20 25 30

<210> 775

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 775

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn
1 5 10 15

Gln

<210> 776

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 776

Tyr Gly Phe Leu Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys

1 5 10

<210> 777

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 777

Tyr Ala Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn
1 5 10 15

Gln

<210> 778

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 778

Tyr Ala Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn
1 5 10 15

Gln

<210> 779

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 779

Tyr Ala Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn

1 5 10 15

Gln

<210> 780

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 780

Tyr Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys

1 5 10

<210> 781

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 781

Tyr Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg

1 5

<210> 782

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 782

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys

1 5 10

<210> 783

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 783

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Arg Pro Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 784

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 784

Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile
1 5

<210> 785

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 785

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu
1 5 10

<210> 786

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 786

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 787

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 787

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 788

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 788

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro
1 5 10

<210> 789

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 789

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Arg Leu Arg Gly
1 5 10

<210> 790

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 790

Gly	Gly	Phe	Leu	Arg	Arg	Ile	Arg	Pro	Lys	Leu	Lys	Trp	Asp	Asn	Gln
1				5					10					15	

<210> 791

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 791

Gly	Gly	Phe	Leu	Arg	Arg	Ile	Arg	Pro	Lys	Leu	Lys	Trp	Asp	Asn	Gln
1				5					10					15	

<210> 792

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 792

Gly	Gly	Phe	Leu	Arg	Arg	Ile	Arg	Pro	Lys	Leu
1				5					10	

<210> 793

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 793
 Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln
 1 5 10 15

<210> 794
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 794
 Gly Phe Leu Arg Arg Ile
 1 5

<210> 795
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 795
 Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys
 1 5 10

<210> 796
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 796

Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln
 1 5 10 15

<210> 797

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 797

Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln
 1 5 10

<210> 798

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 798

Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln
 1 5 10

<210> 799

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 799

Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln
 1 5 10

<210> 800

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 800

Tyr	Pro	Phe	Pro	Arg	Arg	Ile	Arg	Pro	Lys	Leu	Lys	Trp	Asp	Asn	Gln
1				5					10					15	

<210> 801

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 801

Arg	Pro	Lys	Leu	Lys	Trp	Asp	Asn	Gln
1				5				

<210> 802

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 802

Lys	Trp	Asp	Asn	Gln
1				5

<210> 803

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 803

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn
 1 5 10 15

Gln

<210> 804

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 804

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Gln Phe Lys Val Val Thr
 1 5 10

<210> 805

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 805

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Gln Phe
 1 5

<210> 806

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 806

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Gln Phe Lys Val Val Thr Arg Ser Gln

1 5 10 15

Glu Asp Pro Asn Ala Tyr Ser Gly Glu Leu Phe Asp Ala
20 25

<210> 807

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 807

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Lys Tyr Pro Lys
1 5 10

<210> 808

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 808

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Lys Tyr Pro
1 5

<210> 809

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 809

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 810

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 810

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Phe

1

5

<210> 811

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 811

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Phe

1

5

<210> 812

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 812

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Gln Phe Lys Val Val Thr Arg Ser Gln

1

5

10

15

Glu Asp Pro Asn Ala Tyr Tyr Glu Glu Leu Phe Asp Val

20

25

<210> 813

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 813

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln
20 25 30

<210> 814

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 814

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala His
20 25

<210> 815

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 815

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu
20 25 30

<210> 816
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 816
 Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
 1 5 10 15
 Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala
 20 25

<210> 817
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 817
 Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
 1 5 10 15
 Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr
 20 25

<210> 818
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 818
 Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
 1 5 10 15
 Leu

<210> 819

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 819

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

<210> 820

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 820

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

<210> 821

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 821

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Lys Tyr Arg Pro Lys
1 5 10

<210> 822

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 822

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Lys

1

5

<210> 823

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 823

Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Lys Arg

1

5

<210> 824

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 824

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr

1

5

10

15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln

20

25

30

<210> 825

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 825

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala His
20 25

<210> 826

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 826

Tyr Gly Gly Phe Met Ser Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln
20 25 30

<210> 827

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 827

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu
20 25 30

<210> 828

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 828

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala
1 5 10 15

Tyr Lys Lys Gly Glu
20

<210> 829

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 829

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala
20 25

<210> 830

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 830

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr
20 25

<210> 831
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 831
 Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu Phe Lys Asn Ala
 1 5 10 15
 Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu
 20 25

<210> 832
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 832
 Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu
 1 5 10

<210> 833
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 833
 Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
 1 5 10 15
 Leu Phe Lys Asn Ala Ile Val Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln
 20 25 30

<210> 834

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 834

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
 1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Val His Lys Lys Gly Gln
 20 25 30

<210> 835

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 835

Glu Leu Ala Gly Ala Pro Pro Glu Pro Ala
 1 5 10

<210> 836

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 836

Tyr Gly Gly Phe
 1

<210> 837

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 837

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys

1

5

<210> 838

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 838

Lys Lys Gly Glu

1

<210> 839

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 839

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr

1

5

10

15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu

20

25

30

<210> 840

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 840

Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
1 5 10 15

Leu

<210> 841

<211> 1

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 841

Tyr

1

<210> 842

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 842

Tyr Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys

1

5

<210> 843

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 843

Tyr Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys

1 5

<210> 844

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 844

Tyr Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu

1 5 10 15

<210> 845

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 845

Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu

1 5 10 15

<210> 846

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 846

Tyr Gly Gly Phe Leu Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr

1 5 10 15

Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln

20 25 30

<210> 847

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 847

Tyr Gly Gly Phe Met Lys

1

5

<210> 848

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 848

Tyr Gly Gly Phe Met Lys Lys

1

5

<210> 849

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 849

Tyr Gly Gly Phe Met Lys Arg

1

5

<210> 850

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 850

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val
1 5

<210> 851

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 851

Ala Ala Ala Tyr Gly Gly Phe Met
1 5

<210> 852

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 852

Tyr Gly Gly Phe Met Lys Lys Met Asp Glu Leu Tyr Pro Leu Glu Val
1 5 10 15

Glu Glu Glu Ala Asn Gly Gly Glu Val Leu
20 25

<210> 853

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 853

Tyr Gly Gly Phe Met Lys Lys Met Asp Glu Leu Tyr Pro Leu Glu Val
 1 5 10 15

Glu Glu Glu Ala Asn Gly Gly Glu Val Leu
 20 25

<210> 854

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 854

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val Gly Arg Pro Glu
 1 5 10

<210> 855

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 855

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val Gly Arg Pro Glu
 1 5 10

<210> 856

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 856

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val Gly Arg Pro Glu Trp Trp Met Asp
 1 5 10 15

Tyr Gln Lys Arg Tyr Gly
 20

<210> 857

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 857

Phe Ala Arg

1

<210> 858

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 858

Tyr Ala Gly Phe Gly

1

5

<210> 859

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 859

Tyr Ala Gly Phe Leu

1

5

<210> 860
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 860
 Tyr Ala Gly Phe Met
 1 5

<210> 861
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 861
 Tyr Gly Phe Leu
 1

<210> 862
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 862
 Tyr Gly Phe Leu Arg
 1 5

<210> 863
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 863

Gly Phe

1

<210> 864

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 864

Gly Phe

1

<210> 865

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 865

Gly Gly Phe Leu

1

<210> 866

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 866

Tyr Gly Phe

1

<210> 867

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 867

Tyr Gly Phe

1

<210> 868

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 868

Phe Leu Arg

1

<210> 869

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 869

Tyr Gly Phe

1

<210> 870

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 870

Tyr Gly Gly Phe Leu

1 5

<210> 871

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 871

Tyr Gly Gly Phe Leu

1 5

<210> 872

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 872

Tyr Gly Gly Phe Leu

1 5

<210> 873

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 873

Tyr Ala Gly Phe Leu

1 5

<210> 874

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 874

Tyr Ser Gly Phe Leu Thr

1 5

<210> 875

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 875

Tyr Thr Gly Phe Leu Thr

1 5

<210> 876

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 876

Tyr Gly Gly Phe Leu Lys

1 5

<210> 877

<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 877
Tyr Gly Gly Phe Met Arg
1 5

<210> 878
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 878
Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg
1 5

<210> 879
<211> 9
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 879
Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val Gly
1 5

<210> 880
<211> 8
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 880

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Gly Leu

1

5

<210> 881

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 881

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Phe

1

5

<210> 882

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 882

Tyr Gly Gly Phe Met

1

5

<210> 883

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 883

Tyr Gly Gly Phe Met

1

5

<210> 884
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 884
 Tyr Ala Gly Phe Met
 1 5

<210> 885
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 885
 Tyr Ala Gly Phe Met
 1 5

<210> 886
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 886
 Tyr Gly Gly Phe Met Arg Phe
 1 5

<210> 887
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 887
 Tyr Gly Gly Phe Met
 1 5

<210> 888
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 888
 Tyr Ala Gly Phe Met
 1 5

<210> 889
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 889
 Tyr Gly Phe Pro
 1

<210> 890
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 890
 Tyr Gly Phe Met

1

<210> 891

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 891

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val

1

5

<210> 892

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 892

Phe Ala Glu Pro Leu Pro Ser Glu Glu Gly Glu Ser Tyr Ser Lys

1

5

10

15

Glu Val Pro Glu Met Glu Lys Arg Tyr Gly Gly Phe Met Arg Phe

20

25

30

<210> 893

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 893

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val Gly Arg Pro Glu Trp Trp Met Asp

1

5

10

15

Tyr Gln Lys Arg Tyr Gly Gly Phe Leu

20

25

<210> 894

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 894

Tyr Gly Gly Phe Met Lys Lys Met Asp Glu Leu Tyr Pro Leu Glu Val
 1 5 10 15

Glu Glu Glu Ala Asn Gly Gly Glu Val Leu Gly Lys Arg Tyr Gly Gly
 20 25 30

Phe Met

<210> 895

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 895

Ser Ser Glu Val Ala Gly Glu Gly Asp Gly Asp Ser Met Gly His Glu
 1 5 10 15

Asp Leu Tyr

<210> 896

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 896

Leu Val Val Tyr Pro Trp

1 5

<210> 897

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 897

Pro Gly

1

<210> 898

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 898

Tyr Pro Phe Pro

1

<210> 899

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 899

Tyr Pro Phe Pro Pro

1 5

<210> 900

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 900

Tyr Pro Pro Pro

1

<210> 901

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 901

Arg Tyr Leu Gly Tyr Leu

1

5

<210> 902

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 902

Ala Ala Ala Tyr Gly Gly Phe Leu

1

5

<210> 903

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 903

Ala Ala Ala Tyr Gly Gly Phe Leu
1 5

<210> 904

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 904

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val Gly Arg Pro Glu Trp Trp Met Asp
1 5 10 15

Tyr Gln

<210> 905

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 905

Tyr Pro Phe Pro Pro Leu
1 5

<210> 906

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 906

Tyr Val Pro Phe Pro Pro Phe

1

5

<210> 907

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 907

Trp Gly

1

<210> 908

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 908

Tyr Arg Phe Lys

1

<210> 909

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 909

Tyr Met Phe His Leu Met Asp

1

5

<210> 910

```

<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

<400> 910
Tyr Ala Phe Asp Val Val Gly
  1             5

<210> 911
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

<400> 911
Tyr Ala Phe Glu Val Val Gly
  1             5

<210> 912
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

<400> 912
Tyr Pro Trp Phe
  1

<210> 913
<211> 5
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

```

<400> 913
Tyr Pro Trp Phe Phe
1 5

<210> 914
<211> 2
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 914
Tyr Arg
1

<210> 915
<211> 1
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 915
Tyr
1

<210> 916
<211> 2
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 916
Leu Gly
1

<210> 917

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 917

Pro Gln Arg Phe

1

<210> 918

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 918

Ala Gly Glu Gly Leu Ser Ser Pro Phe Trp Ser Leu Ala Ala Pro Gln

1

5

10

15

Arg Phe

<210> 919

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 919

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn

1

5

10

15

Gln

<210> 920

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 920

Tyr Phe Phe

1

<210> 921

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 921

Tyr Pro Leu Gly

1

<210> 922

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 922

Tyr Pro Trp Gly

1

<210> 923

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 923

Val Val Tyr Pro Trp Thr Gln
1 5

<210> 924

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 924

Leu Val Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg
1 5

<210> 925

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 925

Pro Leu
1

<210> 926

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 926

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn

1

5

10

15

Gln

<210> 927

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 927

Tyr Gly Gly Phe Met Arg Arg Val

1

5

<210> 928

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 928

Ala Lys Ser Gln Gly Gly Ser Asn

1

5

<210> 929

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 929

Leu Glu Asp Gly Pro Lys Phe Leu

1

5

<210> 930

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 930

Arg Lys Asp Val Tyr

1 5

<210> 931

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 931

Gly Glu Gln Arg Lys Asp Val Tyr Val Gln Leu Tyr Leu

1 5 10

<210> 932

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 932

Ser Asp Ala Ala Val Asp Thr Ser Ser Glu Ile Thr Thr Lys Asp Leu

1 5 10 15

Lys Glu Lys Lys Glu Val Val Glu Glu Ala Glu Asn

20 25

<210> 933

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 933

Tyr Gln Ala Lys Ser Gln Gly Gly Ser Asn
1 5 10

<210> 934

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 934

Ser Asp Ala Ala Val Asp Thr Ser Ser Glu Ile Thr Thr Lys Asp Leu
1 5 10 15

Lys Glu Lys Lys Glu Val Val Glu Glu Ala Glu Asn
20 25

<210> 935

<211> 52

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 935

Tyr Arg Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys
1 5 10 15

Arg Phe Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln
20 25 30

Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser
35 40 45

Pro Gln Gly Tyr

50

<210> 936

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 936

Tyr Arg Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg
 1 5 10

<210> 937

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 937

Ser Phe Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His
 1 5 10 15

Gln Ile Tyr Phe Thr Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile
 20 25 30

Ser Pro Gln Gly Tyr
 35

<210> 938

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 938

Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp

1 5 10 15

Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr
20 25 30

<210> 939

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 939

Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala
20 25 30

Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val
35 40 45

<210> 940

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 940

Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly Arg Thr Leu Val Ser Ser Lys Pro
1 5 10 15

Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro Pro Ser Gly Ser Ala Pro His Phe
20 25 30

Leu

<210> 941

<211> 52

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 941

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

<210> 942

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 942

Ala Arg Leu Asp Val Ala Ala Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp
1 5 10 15Ala Leu Ser Arg
20

<210> 943

<211> 53

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 943

Tyr Arg Gln Ser Met Asn Gln Gly Ser Arg Ser Thr Gly Cys Arg Phe
 1 5 10 15

Gly Thr Cys Thr Met Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Ile Tyr
 20 25 30

Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Gly Met Ala Pro Arg Asn Lys Ile
 35 40 45

Ser Pro Gln Gly Tyr
 50

<210> 944

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 944

Ser Thr Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Met Gln Lys Leu Ala His
 1 5 10 15

Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Gly Met Ala Pro Arg
 20 25 30

Asn Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr
 35 40

<210> 945

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 945

Ala Arg Leu Asp Thr Ser Ser Gln Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp
 1 5 10 15

Ala Leu Ser Arg
20

<210> 946

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 946

Ala Pro Ser Gly Ala Gln Arg Leu Tyr Gly Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 947

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 947

Gly Asp Gly Arg Leu Tyr Ala Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 948

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 948

Gly Gly Ser Leu Tyr Ser Phe Gly Leu
1 5

<210> 949

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 949

Asp Arg Leu Tyr Ser Phe Gly Leu
1 5

<210> 950

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 950

Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn
1 5 10 15

Lys

<210> 951

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 951

Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met
1 5 10

<210> 952

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 952

Arg Glu Arg Met Ser
1 5

<210> 953

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 953

Ala Lys Glu Arg Leu Glu Ala Lys His Arg Glu Arg Met Ser Gln Val
1 5 10 15

Met

<210> 954

<211> 43

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 954

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

<210> 955

<211> 42
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 955
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30
 Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40

<210> 956
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 956
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30
 Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 35 40

<210> 957
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 957

Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
 1 5 10

<210> 958

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 958

Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 959

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 959

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
 20 25

<210> 960

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 960

Val Val Gly Gly Val Met Leu Gly Ile Ile Ala Gly Lys Asn Ser Gly
 1 5 10 15

Val Asp Glu Ala Phe Phe Val Leu Lys Gln His His Val Glu Tyr Gly
 20 25 30

Ser Asp His Arg Phe Glu Ala Asp
 35 40

<210> 961

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 961

Asp Ala Glu Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val Arg His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40

<210> 962

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 962

Asp Ala Glu Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val Arg His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 35 40

<210> 963

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 963

Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe

1

5

10

<210> 964

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 964

Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met

1

5

10

<210> 965

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 965

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1

5

10

15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys

20

25

<210> 966

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 966

Val Val Gly Gly Val Met Leu Gly Ile Ile Ala Gly Lys Asn Ser Gly
1 5 10 15

Val Asp Glu Ala Phe Phe Val Leu Lys Gln His His Val Glu Tyr Gly
20 25 30

Ser Asp His Arg Phe Glu Ala Asp
35 40

<210> 967

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 967

Asp Ala Glu Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val Arg His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 968

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 968

Asp Ala Glu Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val Arg His Gln Lys

1	5	10	15
Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile			
20	25	30	
Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val			
35	40		

<210> 969

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 969

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu
1 5 10

<210> 970

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 970

Ile Ile Gly Leu Met
1 5

<210> 971

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 971

Ile Gly Leu Met

1

<210> 972

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 972

Met Leu Gly Ile Ile Ala Gly Lys Asn Ser Gly

1

5

10

<210> 973

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 973

Asn Trp Cys Lys Arg Gly Arg Lys Gln Cys Lys Thr His Pro His

1

5

10

15

<210> 974

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 974

His His Gly Val Val Glu Val Asp Ala Ala Val Thr Pro Glu Glu Arg

1

5

10

15

His Leu Ser Lys

20

<210> 975

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 975

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly
 35

<210> 976

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 976

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Gln Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
 20 25

<210> 977

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 977

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Gln Val His His Gln Lys

1 5 10 15

<210> 978

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 978

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
35 40

<210> 979

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 979

His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5 10 15

Gln Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly
20 25 30

Gly Val Val
35

<210> 980

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 980

Glu Gln Val Thr Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala
1 5 10 15

Val Ala Gln Lys Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr
20 25 30

Gly Phe Val
35

<210> 981

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 981

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
1 5 10 15

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
20

<210> 982

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 982

Gly Tyr Val Ile Ile Lys Pro Leu Val Trp Val
1 5 10

<210> 983

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 983

Val	His	His	Gln	Lys	Leu	Val	Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ser	Asn
1				5					10					15	

Lys

<210> 984

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 984

Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Ala	Ile	Ile	Gly	Leu	Met
1			5					10		

<210> 985

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 985

Arg	Glu	Arg	Met	Ser
1			5	

<210> 986

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 986

Ala Lys Glu Arg Leu Glu Ala Lys His Arg Glu Arg Met Ser Gln Val
 1 5 10 15

Met

<210> 987

<211> 43

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 987

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala Thr
 35 40

<210> 988

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 988

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40

<210> 989

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 989

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 35 40

<210> 990

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 990

Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
 1 5 10

<210> 991

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 991

Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met
 1 5 10

<210> 992

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 992

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
 20 25

<210> 993

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 993

Val Val Gly Gly Val Met Leu Gly Ile Ile Ala Gly Lys Asn Ser Gly
 1 5 10 15

Val Asp Glu Ala Phe Phe Val Leu Lys Gln His His Val Glu Tyr Gly
 20 25 30

Ser Asp His Arg Phe Glu Ala Asp
 35 40

<210> 994

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 994

Asp Ala Glu Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val Arg His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40

<210> 995

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 995

Asp Ala Glu Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val Arg His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 35 40

<210> 996

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 996

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu
 1 5 10

<210> 997

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 997

Ile Ile Gly Leu Met

1 5

<210> 998

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 998

Ile Gly Leu Met

1

<210> 999

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 999

Met Leu Gly Ile Ile Ala Gly Lys Asn Ser Gly

1 5 10

<210> 1000

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1000

Asn Trp Cys Lys Arg Gly Arg Lys Gln Cys Lys Thr His Pro His
 1 5 10 15

<210> 1001

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1001

His His Gly Val Val Glu Val Asp Ala Ala Val Thr Pro Glu Glu Arg
 1 5 10 15

His Leu Ser Lys
 20

<210> 1002

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1002

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly
 35

<210> 1003

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1003

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Gln Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
20 25

<210> 1004

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1004

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Gln Val His His Gln Lys
1 5 10 15

<210> 1005

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1005

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
35 40

<210> 1006

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1006

His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
 1 5 10 15

Gln Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly
 20 25 30

Gly Val Val
 35

<210> 1007

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1007

Glu Gln Val Thr Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala
 1 5 10 15

Val Ala Gln Lys Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr
 20 25 30

Gly Phe Val
 35

<210> 1008

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1008

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 1 5 10 15

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 20

<210> 1009

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1009

Gly Tyr Val Ile Ile Lys Pro Leu Val Trp Val
 1 5 10

<210> 1010

<211> 63

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1010

Arg Leu Glu Lys Arg Asp Val Lys Ala Val Cys Ser Gln Glu Ala Met
 1 5 10 15

Thr Gly Pro Cys Arg Ala Val Met Pro Arg Trp Tyr Phe Asp Leu Ser
 20 25 30

Lys Gly Lys Cys Val Arg Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Arg
 35 40 45

Asn Asn Phe Glu Ser Glu Asp Tyr Cys Met Ala Val Cys Lys Ala
 50 55 60

<210> 1011

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1011

Asn Ser Ser Cys Gly Glu Gly Asn His Leu Pro Thr Thr Pro Cys Tyr
1 5 10 15

Leu Gln Trp Gly Thr His Arg Glu Phe Leu Arg Arg Phe Ser Ile Trp
20 25 30

Asn His Gly His Leu His Met
35

<210> 1012

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1012

Ala Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr
1 5 10 15

Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg
20 25 30

Leu Leu Arg Lys Gly Asn Tyr
35

<210> 1013

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1013

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His

1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys
20

<210> 1014

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1014

Lys Trp Lys Leu Phe Lys Lys Ile Glu Lys Val Gly Gln Asn Ile Arg
1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Lys Ala Gly Pro Ala Val Ala Val Val Gly Gln Ala
20 25 30

Thr Gln Ile Ala Lys
35

<210> 1015

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1015

Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
1 5 10 15

Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg Cys
20 25 30

<210> 1016

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1016

Gly Ile Met Ser Ile Val Lys Asp Val Ala Lys Asn Ala Ala Lys Gly

1

5

10

15

Ala Leu Ser Thr Leu Ser Thr Leu Ser Cys Lys Leu Ala Lys Thr

20

25

30

<210> 1017

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1017

Phe Leu Gly Ala Leu Phe Lys Val Ala Ser Lys Val Leu Pro Ser Val

1

5

10

15

Lys Cys Ala Ile Thr Lys Lys Cys

20

<210> 1018

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1018

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg

1

5

10

<210> 1019

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1019

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 1020

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1020

Arg Arg Trp Cys Tyr Arg Lys Cys Tyr Lys Gly Tyr Cys Tyr Arg Lys
 1 5 10 15

Cys Arg

<210> 1021

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1021

Arg Trp Lys Ile Phe Lys Lys Ile Glu Lys Val Gly Gln Asn Ile Arg
 1 5 10 15

Asp Gly Ile Val Lys Ala Gly Pro Ala Val Ala Val Val Gly Gln Ala
 20 25 30

Ala Thr Ile
35

<210> 1022

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1022

Arg Leu Cys Arg Ile Val Val Ile Arg Val Cys Arg

1 5 10

<210> 1023

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1023

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His

1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys

20

<210> 1024

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1024

Tyr Pro Pro Gly Pro Leu Ala Pro Pro Gln Pro Phe Gly Pro

1 5 10

<210> 1025

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1025

Val	Asn	Pro	Gly	Val	Val	Val	Arg	Ile	Ser	Gln	Lys	Gly	Leu	Asp	Tyr
1				5						10				15	

Ala	Ser	Gln	Gln	Gly	Arg
				20	

<210> 1026

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1026

Ala	Asp	Val	Leu	Thr	Thr	Gly	Ala	Gly	Asn	Pro	Val	Gly	Asp	Lys
1				5					10					15

<210> 1027

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1027

Met	Ala	Ala	Val	Ser	Met	Ser	Val	Ala	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Trp	Gly
1				5						10				15	

Arg	Arg	Val	Ala	Thr	Val	Ala	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Lys	Val	Ser	Thr
				20					25					30	

Arg Ser Leu Ser Thr Ser Thr Trp Arg Leu
 35 40

<210> 1028

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1028

Gly Ile Gly Lys Phe Lys His Ser Ala Gly Lys Phe Gly Lys Ala Phe
 1 5 10 15

Val Gly Glu Ile Met Lys Ser
 20

<210> 1029

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1029

Leu Arg Asp Leu Val Ser Tyr Cys Arg Ala Arg Gly Lys Gly Arg Glu
 1 5 10 15

Arg Met Asn Gly Thr Arg Lys Gly His Leu Leu Tyr Met
 20 25

<210> 1030

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1030

Ser Gln Asn Tyr

1

<210> 1031

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1031

Arg Leu Cys Arg Ile Val Val Ile Arg Val Cys Arg

1

5

10

<210> 1032

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1032

Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe

1

5

10

15

Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln

20

25

<210> 1033

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1033

Pro Phe

1

<210> 1034

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1034

Cys Asn Leu Ala Val Ala Ala Ala Ser His Ile Tyr Gln Asn Gln Phe

1 5 10 15

Val Gln

<210> 1035

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1035

Tyr Arg Val Arg Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu

1 5 10 15

Asp Asn Cys

<210> 1036

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetische Peptid

<400> 1036

Lys Trp Lys Leu Phe Lys Lys Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu

1 5 10 15

<210> 1037

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1037

Lys Trp Lys Val Phe Lys Lys Ile Glu Lys Met Gly Arg Asn Ile Arg
 1 5 10 15

Asn Gly Ile Val Lys Ala Gly Pro Ala Ile Ala Val Leu Gly Glu Ala
 20 25 30

Lys Ala Leu
 35

<210> 1038

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1038

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu
 1 5 10

<210> 1039

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1039

Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr Gly
 1 5 10 15

Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
 20 25

<210> 1040

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1040

Ala Leu Trp Lys Thr Met Leu Lys Lys Leu Gly Thr Met Ala Leu His
 1 5 10 15

Ala Gly Lys Ala Ala Leu Gly Ala Ala Ala Asp Thr Ile Ser Gln Gly
 20 25 30

Thr Gln

<210> 1041

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1041

Gly Val Leu Ser Asn Val Ile Gly Tyr Leu Lys Lys Leu Gly Thr Gly
 1 5 10 15

Ala Leu Asn Ala Val Leu Lys Gln
 20

<210> 1042

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1042

Val Glu Pro Ile Pro Tyr

1 5

<210> 1043

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1043

Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly

1 5 10

<210> 1044

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1044

Asp Ala Glu Ala Val Gly Pro Glu Ala Phe Ala Asp Gln Asp Leu Asp

1 5 10 15

Glu Arg Glu Val Arg

20

<210> 1045

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1045

Ser Ile Gly Ser Leu Ala Lys

1

5

<210> 1046

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1046

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Gly Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1

5

10

15

Val Gly Glu Ile Met Lys Ser

20

<210> 1047

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1047

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1

5

10

15

Val Gly Glu Ile Met Asn Ser

20

<210> 1048

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1048

Tyr Leu Val Leu Phe Phe Tyr Pro Leu Asp Phe Thr Phe Val Cys Pro
 1 5 10 15

Thr Glu Ile Ile Cys Pro Thr Glu Ile Ile Gly
 20 25

<210> 1049

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1049

Leu Val Gln Ala Phe Gln Gly Lys Val Asn Val Phe Leu Gln Phe
 1 5 10 15

<210> 1050

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1050

Gly Leu Phe Ile Ile Asp Tyr Thr Asp Glu Met Gly Glu Val Pro Ala
 1 5 10 15

Gly Gly Lys

<210> 1051

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1051

Asp Glu Val Asp
1

<210> 1052
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1052
Asp Glu Val Asp
1

<210> 1053
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1053
Val Ala Asp
1

<210> 1054
<211> 3
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1054
Val Ala Asp
1

<210> 1055
<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1055

Asp Pro Met Ser Ser Thr Tyr Ile Glu Glu Leu Gly Lys Arg Glu Val
1 5 10 15

Thr Ile Pro Pro Lys Tyr Arg Glu Leu Leu Ala
20 25

<210> 1056

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1056

Val Ala Asp Met
1

<210> 1057

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1057

Asp Glu Val Asp
1

<210> 1058

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1058

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

Tyr Val Ala Asp
20

<210> 1059

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1059

Tyr Val Ala Asp Ala Pro Lys
1 5

<210> 1060

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1060

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

Asp Glu Val Asp
20

<210> 1061

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid
 <400> 1061
 Tyr Val Ala Asp
 1

<210> 1062
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid
 <400> 1062
 Tyr Val Ala Asp
 1

<210> 1063
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid
 <400> 1063
 Tyr Val Ala Asp
 1

<210> 1064
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid
 <400> 1064
 Val Phe

1

<210> 1065

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1065

Leu Leu Leu

1

<210> 1066

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1066

Tyr Val Ala Asp

1

<210> 1067

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1067

Val Glu Ile Asp

1

<210> 1068

<211> 1

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1068

Asp

1

<210> 1069

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1069

Asp Glu Val Asp Ala Pro Lys

1

5

<210> 1070

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1070

Asp Met Phe Ser Asp Gly Asn Phe Asn Trp Val Arg Val Val Ala Leu

1

5

10

15

Phe Tyr Phe Ala Ser

20

<210> 1071

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1071

Ala Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys
1 5

<210> 1072

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1072

Gly Gly Gly Gly Asp Ile His Gln Gly Phe Gln Ser Leu Leu Thr Glu
1 5 10 15

Val Asn Lys

<210> 1073

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1073

Gly Asn Thr Ala Ala Gln Met Ala Gln Ile Leu Ser Phe Asn
1 5 10

<210> 1074

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1074

Gln Gly Leu Trp Leu Met Asn Val Leu Arg Val Gly Trp His His His
 1 5 10 15

Leu Gln Pro Arg Thr Val Pro Glu Asn
 20 25

<210> 1075

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1075

Thr Gly His Gly Gly Pro Gln Phe Val Ala Asp His Pro Phe Leu Phe
 1 5 10 15

Leu Ile Met His Lys Ile Thr Asn Cys Ile Leu Phe Phe Gly Arg Phe
 20 25 30

Ser Ser Pro
 35

<210> 1076

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1076

Ala Pro Arg Leu Arg Phe Tyr Ser Leu
 1 5

<210> 1077

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1077

Ala Pro Arg Leu Arg Phe Tyr Ser
1 5

<210> 1078

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1078

Ala Pro Arg Leu Arg Phe Tyr
1 5

<210> 1079

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1079

Arg Leu Arg Phe His
1 5

<210> 1080

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1080

Arg Leu Arg Phe Asp
1 5

<210> 1081

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1081

Leu Lys Lys Tyr Lys Val Pro Gln Leu Glu Ile Val Pro Asn Ser Ala
 1 5 10 15

Glu Glu Arg Leu His Ser Met
 20

<210> 1082

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1082

Gln Lys Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Met
 1 5 10

<210> 1083

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1083

Trp Ala Val Gly His Leu Met
 1 5

<210> 1084

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1084

Glu Gln Arg Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Met

1

5

10

<210> 1085

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1085

Glu Gln Arg Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Leu

1

5

10

<210> 1086

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1086

Phe Gln Trp Ala Val Gly His Leu

1

5

<210> 1087

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1087

Gln Arg Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly Phe Leu Met

1

5

10

<210> 1088

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1088

Gln Arg Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly Phe Leu Leu

1

5

10

<210> 1089

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1089

Gln Arg Tyr Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Met

1

5

10

<210> 1090

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1090

Gln Arg Tyr Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly Phe Leu Met

1

5

10

<210> 1091

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1091

Met Pro Leu Pro Pro His Pro Gly His Pro Gly Tyr Ile Asn Phe Ser
1 5 10 15Tyr Glu Val Leu Thr
20

<210> 1092

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1092

Pro Phe Tyr Gly Pro Val
1 5

<210> 1093

<211> 47

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1093

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
1 5 10 15Glu Pro Arg Arg Val Cys Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu Ala Asp
20 25 30

His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro Val
 35 40 45

<210> 1094

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1094

Leu Val Val Tyr Pro Trp
 1 5

<210> 1095

<211> 46

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1095

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
 1 5 10 15

Pro Arg Arg Val Cys Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu Ala Asp His
 20 25 30

Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro Val
 35 40 45

<210> 1096

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1096

Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro Val

1 5 10

<210> 1097

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1097

Pro Tyr Gln Glu Ala Phe Arg Arg Phe Phe Gly Pro Val

1 5 10

<210> 1098

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1098

Val Pro Ile Tyr Glu Lys Lys Tyr Gly Gln Val Pro Met Cys Asp Ala

1 5 10 15

Gly Glu Gln Cys Ala Val Arg Lys Gly Ala Arg Ile Gly Lys Leu Cys

20 25 30

Asp Cys Pro Arg Gly Thr Ser Cys Asn Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu

35 40 45

<210> 1099

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1099

Val Pro Ile Tyr Glu Lys Lys Tyr Gly Gln Val Pro Met Cys Asp Ala
 1 5 10 15

Gly Glu Gln Cys Ala Val Arg Lys Gly Ala Arg Ile Gly Lys Leu Cys
 20 25 30

Asp Cys Pro Arg Gly Thr Ser Cys Asn Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu
 35 40 45

<210> 1100

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1100

Val Pro Ile Tyr Glu Lys Lys Tyr Gly Gln Val Pro Met Cys Asp Ala
 1 5 10 15

Gly Glu Gln Cys Ala Val Arg Lys Gly Ala Arg Ile Gly Lys Leu Cys
 20 25 30

Asp Cys Pro Arg Gly Thr Ser Cys Asn Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu
 35 40 45

<210> 1101

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1101

Ala Gly Ala Thr Val Gln Val Thr Leu Asp Gly Val Pro Ala Ala Ala
1 5 10 15Pro Gly Gln Pro Ala Gln Leu Gln Leu Asn Ala Thr
20 25

<210> 1102

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1102

Phe Leu Phe Leu Phe
1 5

<210> 1103

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1103

Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
1 5 10 15Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
20 25 30

<210> 1104

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1104
Met Leu Phe
1

<210> 1105
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1105
Met Leu Phe Lys
1

<210> 1106
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1106
Met Leu Phe Lys
1

<210> 1107
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1107
Trp His Val Ala Ala Asn
1 5

<210> 1108

<211> 25
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1108
 Met Leu Thr Glu Leu Glu Lys Ala Leu Asn Ser Ile Ile Asp Val Tyr
 1 5 10 15
 His Lys Tyr Ser Leu Ile Lys Gly Asn
 20 25

<210> 1109
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1109
 His Trp Asp Thr Thr Gln Ser Leu Lys Gln Leu Glu Glu Arg Ala Ala
 1 5 10 15
 Trp Asn Val

<210> 1110
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1110
 Gly Pro Val Ser Ala Val Leu Thr Glu Leu Arg Cys Thr Cys Leu Arg
 1 5 10 15
 Val Thr Leu Arg
 20

<210> 1111

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1111

Ile	Gln	Arg	Thr	Pro	Lys	Ile	Gln	Val	Tyr	Ser	Arg	His	Pro	Ala	Glu
1				5				10					15		

Asn	Gly	Lys	Ser	Asn
			20	

<210> 1112

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1112

Arg	Glu	Gly	Ser	Tyr	Phe	Phe	Gly	Asp	Asn	Ala
1			5				10			

<210> 1113

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1113

Tyr	Ser	Asp	Asp	Glu	Gly	Ala	Ser	Trp	Ser	Asp	Leu	Asp	Ile	Val	Ser
1				5				10					15		

Phe	Ser	Lys

<210> 1114

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1114

Val Ala Arg Thr Leu Leu Val Phe Glu Val Gln Gln Pro Phe Leu Phe
1 5 10 15

Val Leu

<210> 1115

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1115

Asp Phe Arg Phe Leu Arg Cys Ser Thr Arg Gln Cys Trp Asn
1 5 10

<210> 1116

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1116

Cys Asn Thr Gly Gln Leu Cys Pro Val Glu
1 5 10

<210> 1117

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1117

Ser Val Asp Arg Ser Gly Asn Val His His Gln Phe Gln Lys Leu Thr

1 5 10 15

Leu Glu

<210> 1118

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1118

Leu His Glu Trp Thr Lys Pro Glu Asn Leu Asp Phe Ile Glu Val Asn

1 5 10 15

Val Leu Pro

<210> 1119

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1119

Val Leu Glu Leu Pro Tyr Gln Gly Glu Glu Leu Ser Met Val Ile Leu

1 5 10 15

Leu Pro Asp Asp Ile Glu Asp Glu Ser Thr Gly Leu Lys
20 25

<210> 1120

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1120

Thr	Tyr	Gly	Ala	Asp	Leu	Ala	Ser	Val	Asp	Phe	Gln	His	Ala	Ser	Glu
1				5				10						15	

Asp Ala Arg

<210> 1121

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1121

Glu	Arg	Pro	Pro	Leu	Gln	Gln	Pro	Pro	His	Arg	Asp
1				5					10		

<210> 1122

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1122

Tyr	Glu	Arg	Pro	Pro	Leu	Gln	Gln	Pro	Pro	His	Arg	Asp	Lys	Lys	Pro
1					5					10				15	

Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys	Lys
			20					25				

<210> 1123

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1123

Ser Ala Leu Pro Leu Glu Ser Gly Pro Thr Gly Gln Asp Ser Val Gln

1 5 10 15

Asp Ala Thr Gly

20

<210> 1124

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1124

Thr Gly Leu Leu Thr Phe Leu Ala Trp Trp His Glu Trp Ala Ser Gln

1 5 10 15

Asp Ser Ser Ser Thr Ala Phe Glu Gly Gly Thr Pro Glu Leu Ser

20 25 30

<210> 1125

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1125

Arg Gly Asp Cys

1

<210> 1126
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1126
Arg Gly Asp Ser
1

<210> 1127
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1127
Arg Gly Asp Val
1

<210> 1128
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1128
Arg Gly Glu Ser
1

<210> 1129
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1129

Gly Arg Gly Asp Ser Pro Ala
1 5

<210> 1130

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1130

Arg Gly Asp Phe Val
1 5

<210> 1131

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1131

Pro Leu Tyr Lys Lys Ile Ile Lys Lys Leu Leu Ser
1 5 10

<210> 1132

<211> 49

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1132

Glu Cys Glu Ser Gly Pro Cys Cys Arg Asn Cys Lys Phe Leu Lys Glu
 1 5 10 15

Gly Thr Ile Cys Lys Arg Ala Arg Gly Asp Asp Met Asp Asp Tyr Cys
 20 25 30

Asn Gly Lys Thr Cys Asp Cys Pro Arg Asn Pro His Lys Gly Pro Ala
 35 40 45

Thr

<210> 1133

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1133

Gly Arg Ala Asp Ser Pro Lys
 1 5

<210> 1134

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1134

Phe Asn Lys His Thr Glu Ile Ile Glu Glu Asp Thr Asn Lys Asp Lys
 1 5 10 15

Pro Ser Tyr Gln Phe Gly Gly His Asn Ser Val Asp Phe Glu Glu Asp
 20 25 30

Thr Leu Pro Lys Val
 35

<210> 1135

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1135
 Ala Asp Ser Gly Glu Gly Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Val Arg
 1 5 10 15

<210> 1136
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1136
 Tyr Ala Asp Ser Gly Glu Gly Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Val
 1 5 10 15

Arg

<210> 1137
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1137
 Gly Val Asn Asp Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg
 1 5 10

<210> 1138
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1138

Glu Gly Val Asn Asp Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg
 1 5 10

<210> 1139

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1139

Gly Val Asn Asp Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg Tyr
 1 5 10

<210> 1140

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1140

Tyr Glu Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Glu Val Val Pro Arg Pro Arg
 1 5 10 15

Gly Val

<210> 1141

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1141

Trp Gln Pro Pro Arg Ala Arg Ile
1 5

<210> 1142

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1142

Glu Ile Leu Asp Val
1 5

<210> 1143

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1143

Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr
1 5

<210> 1144

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1144

Gly Arg Ala Asp Ser Pro
1 5

```

<210> 1145
<211> 5
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

<400> 1145
Gly Arg Gly Asp Ser
  1             5

<210> 1146
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

<400> 1146
Gly Arg Gly Asp Ser Pro
  1             5

<210> 1147
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
      Peptid

<400> 1147
Gly Arg Gly Asp Ser Pro Cys
  1             5

<210> 1148
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

```

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1148
 Gly Arg Gly Asp Thr Pro
 1 5

<210> 1149
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1149
 Gly Arg Gly Glu Ser
 1 5

<210> 1150
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1150
 Gly Arg Gly Glu Ser Pro
 1 5

<210> 1151
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1151
 Gly Gly Asp Ser Pro

1 5

<210> 1152

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1152

Gly	Gln	Gln	His	His	Leu	Gly	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Gly	Asp	Val
1				5				10					15	

<210> 1153

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1153

Gly	Pro	Arg
1		

<210> 1154

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1154

Gly	Arg	Gly	Asp	Ser	Pro	Ala	Ser	Ser	Lys
1				5					10

<210> 1155

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1155

Gly Gly Arg Gly Asp Ser Pro Cys Ala
1 5

<210> 1156

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1156

Gly Arg Gly Asp Ser Pro
1 5

<210> 1157

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1157

Gly Arg Gly Asp Asn Pro
1 5

<210> 1158

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1158

Trp Gln Pro Pro Arg Ala Arg Ile

1

5

<210> 1159

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1159

Tyr Ile Gly Ser Arg

1

5

<210> 1160

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1160

Leu Asp Val

1

<210> 1161

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1161

Leu Asp Val Pro Ser

1

5

<210> 1162

<211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1162
 Lys Gly Asp Ser
 1

<210> 1163
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1163
 Gly Ala Val Ser Thr Ala
 1 5

<210> 1164
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1164
 Trp Thr Val Pro Thr Ala
 1 5

<210> 1165
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1165

Arg Gly Asp Ser Pro

1 5

<210> 1166

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1166

Thr Asp Val Asn Gly Asp Gly Arg His Asp Leu

1 5 10

<210> 1167

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1167

Arg Glu Asp Val

1

<210> 1168

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1168

Arg Gly Asp Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro

1 5 10

<210> 1169
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1169
 Arg Gly Asp Thr
 1

<210> 1170
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1170
 Arg Asp Ser
 1

<210> 1171
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1171
 Ser Asp Gly Arg Gly
 1 5

<210> 1172
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1172

Ser Asp Gly Arg

1

<210> 1173

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1173

Tyr Arg Gly Asp Ser

1

5

<210> 1174

<211> 42

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1174

Tyr Ala Lys Leu Leu Gly His Gln Asn Leu Lys Gln Lys Ile Lys His

1

5

10

15

Val Val Lys Leu Lys Asp Glu Asn Ser Gln Leu Lys Ser Glu Val Ser

20

25

30

Lys Leu Arg Cys Gln Leu Ala Lys Lys Lys

35

40

<210> 1175

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1175
Phe Met Arg Phe
1

<210> 1176
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1176
Phe Met Arg Phe
1

<210> 1177
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1177
Phe Met Arg Phe
1

<210> 1178
<211> 4
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1178
Phe Met Arg Phe

1

<210> 1179

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1179

Leu Pro Leu Arg Phe

1 5

<210> 1180

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1180

Tyr Leu Pro Leu Arg Phe

1 5

<210> 1181

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1181

Trp Arg Phe

1

<210> 1182

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1182

Tyr Phe Met Arg Phe
1 5

<210> 1183

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1183

Tyr Met Arg Phe
1

<210> 1184

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1184

Ser Asp Arg Asn Phe Leu Arg Phe
1 5

<210> 1185

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1185

Ser Asp Arg Asn Phe Leu Arg Phe

1

5

<210> 1186

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1186

Asp Pro Phe Leu Arg Phe

1

5

<210> 1187

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1187

Glu Ile Leu Glu Val Pro Ser Thr

1

5

<210> 1188

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1188

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val

1

5

10

15

Gly Asn His Arg Ser Phe Ser Asp Lys Asn Gly Leu Thr Ser

20

25

30

<210> 1189

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1189

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val
 1 5 10 15

Gly Asn His

<210> 1190

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1190

Met Ala Arg Gly Ser Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Leu Leu Ala Ala
 1 5 10 15

Ala Leu Ser Ala Ser Ala Gly Leu Trp Ser Pro Ala Lys Glu
 20 25 30

<210> 1191

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1191

Glu Leu Arg Pro Glu Asp Asp Met Lys Pro Gly Ser Phe Asp Arg Ser
 1 5 10 15

Ile Pro Glu Asn Asn Ile Met Arg
20

<210> 1192

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1192

Thr Ile Ile Glu Phe Leu Ser Phe Leu His Leu Lys Glu Ala Gly Ala
1 5 10 15

Leu Asp Arg Leu Leu Asp Leu Pro Ala Ala Ala Ser Ser Glu Asp Ile
20 25 30

Glu Arg Ser
35

<210> 1193

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1193

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Ile
1 5 10 15

Asp Asn His Arg Ser Phe His Asp Lys Tyr Gly Leu Ala
20 25

<210> 1194

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1194

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Ile
1 5 10 15

<210> 1195

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1195

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Ile
1 5 10 15

Asp Asn His Arg Ser Phe Ser Asp Lys His Gly Leu Thr
20 25

<210> 1196

<211> 40

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1196

Thr Lys Glu Lys Arg Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu
1 5 10 15

Gly Pro His Ala Ile Asp Asn His Arg Ser Phe Ser Asp Lys His Gly
20 25 30

Leu Thr Gly Lys Arg Glu Leu Pro
35 40

<210> 1197

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1197

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Pro Pro Gly
1 5 10 15

Phe Ser Pro Phe Arg
20

<210> 1198

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1198

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Pro Pro Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Ala
20

<210> 1199

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1199

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Arg Pro Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gln Trp Phe Trp Leu Leu
20

<210> 1200

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1200

Glu Leu Glu Pro Glu Asp Glu Ala Arg Pro Gly Gly Phe Asp Arg Leu
 1 5 10 15

Gln Ser Glu Asp Lys Ala Ile Arg Thr Ile Met Glu Phe Leu Ala Phe
 20 25 30

Leu His Leu Lys Glu Ala Gly Ala Leu
 35 40

<210> 1201

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1201

Leu Gln Ser Glu Asp Lys Ala Ile Arg Thr Ile Met Glu Phe Leu Ala
 1 5 10 15

Phe Leu His Leu Lys Glu Ala Gly Ala Leu
 20 25

<210> 1202

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1202

Thr Ile Met Glu Phe Leu Ala Phe Leu His Leu Lys Glu Ala Gly Ala

1 5 10 15

Leu

<210> 1203
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1203
 Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Gln Gln Phe
 1 5 10 15

Phe Gly Leu Met
 20

<210> 1204
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1204
 Gly Trp Thr Leu Asn Thr Ala Trp Trp Leu Leu Gly Pro His Ala
 1 5 10 15

<210> 1205
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1205
 Gly Trp Thr Leu Asn Thr Ala Trp Trp Leu Leu Gly Pro His Ala

1 5 10 15

<210> 1206

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1206

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Pro Pro Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Ala
20

<210> 1207

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1207

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Arg Pro Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gln Trp Phe Trp Leu Leu
20

<210> 1208

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1208

Asp Glu Pro Asn Ser Asp Gln Phe Ile Gly Leu Met

1

5

10

<210> 1209

<211> 120

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1209

Lys Lys Lys Asp Lys Val Lys Lys Gly Gly Pro Gly Ser Glu Cys Ala
 1 5 10 15

Glu Trp Ala Trp Gly Pro Cys Thr Pro Ser Ser Lys Asp Cys Gly Val
 20 25 30

Gly Phe Arg Glu Gly Thr Cys Gly Ala Gln Thr Gln Arg Ile Arg Cys
 35 40 45

Arg Val Pro Cys Asn Trp Lys Lys Glu Phe Gly Ala Asp Cys Lys Lys
 50 55 60

Phe Glu Asn Trp Gly Ala Cys Asp Gly Gly Thr Gly Thr Lys Val Arg
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Lys Lys Ala Arg Tyr Asn Ala Gln Cys Gln Glu Thr
 85 90 95

Ile Arg Val Thr Lys Pro Cys Thr Pro Lys Thr Lys Ala Lys Ala Lys
 100 105 110

Ala Lys Lys Gly Lys Gly Lys Asp
 115 120

<210> 1210

<211> 61

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1210

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

<210> 1211

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1211

Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Val Arg Cys
 1 5 10

<210> 1212

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1212

Ala Asn Phe Leu Val Trp Glu Ile Val Arg Lys Lys Pro
 1 5 10

<210> 1213

<211> 50

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1213

Val Val Ser His Phe Asn Asp Cys Pro Asp Ser His Thr Gln Phe Cys
 1 5 10 15

Phe His Gly Thr Cys Arg Phe Leu Val Gln Glu Asp Lys Pro Ala Cys
 20 25 30

Val Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Ala Arg Cys Glu His Ala Asp Leu
 35 40 45

Leu Ala
 50

<210> 1214

<211> 50

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1214

Val Val Ser His Phe Asn Lys Cys Pro Asp Ser His Thr Gln Tyr Cys
 1 5 10 15

Phe His Gly Thr Cys Arg Phe Leu Val Gln Glu Glu Lys Pro Ala Cys
 20 25 30

Val Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Val Arg Cys Glu His Ala Asp Leu
 35 40 45

Leu Ala
 50

<210> 1215

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1215

Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Val Arg Cys

1

5

10

<210> 1216

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1216

Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Val Arg Cys

1

5

10

<210> 1217

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1217

Pro Pro Gly His Phe Lys

1

5

<210> 1218

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1218

Arg Thr Gly Gln Tyr Lys

1

5

<210> 1219

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1219
 Phe Asn Leu Pro Leu Gly Asn Tyr Lys Lys Pro
 1 5 10

<210> 1220
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1220
 Pro Ala Leu Pro Glu Asp Gly Gly Ser Gly Ala Phe Pro Pro Gly His
 1 5 10 15

Phe Lys Asp Pro Lys Arg Leu Tyr
 20

<210> 1221
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1221
 His Ala Glu Lys His Trp Phe Val Gly Leu
 1 5 10

<210> 1222
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1222

Cys	Met	His	Ile	Glu	Ser	Leu	Asp	Ser	Tyr	Thr	Cys
1					5					10	

<210> 1223

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1223

Asp	Val	Val	Asp	Ala	Asp	Glu	Tyr	Leu	Ile	Pro	Gln
1				5						10	

<210> 1224

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1224

Cys	Tyr	Ala	Ala	Pro	Leu	Lys	Pro	Ala	Lys	Ser	Cys
1					5					10	

<210> 1225

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1225

Tyr Phe Asn Lys Pro Thr Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Arg Ala Pro
 1 5 10 15

Gln Thr

<210> 1226

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1226

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
 1 5 10

<210> 1227

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1227

Gly Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Arg Ala Pro Gln Thr
 1 5 10

<210> 1228

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1228

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg
 1 5

<210> 1229

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1229

Tyr Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg
1 5

<210> 1230

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1230

Gly His Lys
1

<210> 1231

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1231

Ser Val Arg Val Glu Gln Val Val Lys Pro Pro Gln Asp Lys Thr Glu
1 5 10 15

Ser Glu Asn Thr Ser Asp
20

<210> 1232

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1232

Gly Lys Lys Glu Lys Pro Glu Lys Lys Val Lys Lys Ser Asp Cys Gly
 1 5 10 15

Glu Trp Gln Trp Ser Val Cys Val
 20

<210> 1233

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1233

Ser Phe Leu Pro Ser Ser
 1 5

<210> 1234

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1234

Ser Ala Gln Thr Asn Arg His Ile Leu Arg Phe Asn Arg Pro Phe
 1 5 10 15

<210> 1235

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1235

Ile Pro Val Lys Gln Ala Val His Gly Gln Phe Leu Leu Pro Lys Gln
1 5 10 15

Glu Lys

<210> 1236

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1236

Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala Pro Leu Asp Gly Val Leu
1 5 10 15

Ala Asn

<210> 1237

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1237

Ala Leu Lys Arg Gln Gly Arg Thr Leu Tyr Gly Phe Gly Gly
1 5 10

<210> 1238

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1238

Gly Met Asp Val Leu Gly Arg Pro Lys Ile Pro Leu Glu Thr Pro Ala
 1 5 10 15

Tyr Thr Gly Gln Pro Trp His Cys Gln His Cys Phe Leu Leu
 20 25 30

<210> 1239

<211> 43

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1239

Met Asn Thr Ile Thr Ile Cys Lys Phe Asp Val Leu Asp Ala Glu Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Thr Val Glu Gly Gly Tyr Ser Gly Lys Asp Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Met Gly Gly Tyr Ala Leu Ala Gly Ala Gly Ser
 35 40

<210> 1240

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1240

Gly Ala Asp Lys Thr Val Lys Gly Pro Asp Gly Leu Thr Ala Leu Glu
 1 5 10 15

Ala Thr Asp Asn Gln Ala Ile Asp Tyr Gly Gly Phe Met Glu Val Val
 20 25 30

Tyr Val Asp Ala Thr Lys
35

<210> 1241

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1241

Cys	Lys	Gln	Leu	Gln	Arg	Asp	Arg	Gln	Val	Tyr	Arg	Ala	Thr	His	Arg
1				5					10					15	

<210> 1242

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1242

Cys	Glu	Gly	Asn	Val	Arg	Val	Ser	Arg	Glu	Leu	Ala	Gly	His	Thr	Gly
1				5					10					15	

Tyr

<210> 1243

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1243

Cys	Gly	Ala	Gly	Glu	Ser	Gly	Lys	Ser	Thr	Ile	Val	Lys	Gln	Met	Lys
1				5					10					15	

<210> 1244
<211> 15
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1244
Cys Asn Leu Lys Glu Asp Gly Ile Ser Ala Ala Lys Asp Val Lys
1 5 10 15

<210> 1245
<211> 16
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1245
Cys Lys Gln Leu Gln Lys Asp Lys Gln Val Tyr Arg Ala Thr His Arg
1 5 10 15

<210> 1246
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1246
Glu Glu Gln Gly Met Leu Pro Glu Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 1247
<211> 15
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1247

Pro Gly Thr Cys Glu Ile Cys Ala Tyr Ala Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 1248

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1248

Pro Asn Thr Cys Glu Ile Cys Ala Tyr Ala Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 1249

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1249

Asn Asp Asp Cys Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 1250

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1250

Ser Thr Pro Leu Met Ser Trp Pro Trp Ser Pro Ser Ala Leu Arg Leu

1 5 10 15

Leu Gln Arg Pro Pro Glu Glu Pro Ala Ala His Ala Asn Cys His Arg
20 25 30

<210> 1251

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1251

Tyr Ser Thr Pro Leu Met Ser Trp Pro Trp Ser Pro Ser Ala Leu Arg
1 5 10 15

Leu Leu Gln Arg Pro Pro Glu Glu Pro Ala Ala His Ala Asn Cys His
20 25 30

Arg

<210> 1252

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1252

His Asn Lys Gln Glu Gly Arg Asp His Asp Lys Ser Lys Gly His Phe
1 5 10 15

His Arg Val Val Ile His His Lys Gly Gly Lys Ala His Arg Gly
20 25 30

<210> 1253

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1253

Tyr His Asn Lys Gln Glu Gly Arg Asp His Asp Lys Ser Lys Gly His
 1 5 10 15

Phe His Arg Val Val Ile His His Lys Gly Gly Lys Ala His Arg Gly
 20 25 30

<210> 1254

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1254

Ser Thr Ala Pro Leu Pro Trp Pro Trp Ser Pro Ala Ala Leu Arg Leu
 1 5 10 15

Leu Gln Arg Pro Pro Glu Glu Pro Ala Val His Ala Asp Cys His Arg
 20 25 30

<210> 1255

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1255

Tyr Ser Thr Ala Pro Leu Pro Trp Pro Trp Ser Pro Ala Ala Leu Arg
 1 5 10 15

Leu Leu Gln Arg Pro Pro Glu Glu Pro Ala Val His Ala Asp Cys His
 20 25 30

Arg

<210> 1256

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1256

Val Gln Gly Glu Thr Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu
 1 5 10 15

Lys

<210> 1257

<211> 72

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1257

Ala Pro Val Ala Asn Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr Val Ala
 1 5 10 15

Gly Ile His Phe Lys Asn Ile Gln Ser Leu Lys Val Met Pro Pro Gly
 20 25 30

Pro His Cys Thr Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly Arg
 35 40 45

Glu Ala Cys Leu Asp Pro Glu Ala Pro Met Val Gln Lys Ile Val Gln
 50 55 60

Lys Met Leu Lys Gly Val Pro Lys
 65 70

<210> 1258

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1258

Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys
 1 5

<210> 1259

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1259

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
 1 5 10

<210> 1260

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1260

Phe Val Gln Gly Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro Pro Glu Asp Lys
 1 5 10 15

Ile Pro Val Ala Leu Gly
 20

<210> 1261

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1261

Ala Pro Val Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala

1

5

10

<210> 1262

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1262

Met Val Lys Gln Ile Glu Ser Lys Thr Ala Phe Gln Glu Ala Leu Asp

1

5

10

15

Ala Ala Gly Asp Lys

20

<210> 1263

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1263

Ala Tyr Val His Asp Ala Pro Val Arg Ser

1

5

10

<210> 1264

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1264

Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Lys

1

5

<210> 1265

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1265

Tyr Thr Thr Asn Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys

1

5

10

<210> 1266

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1266

Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Ala Tyr Thr Thr Asn

1

5

10

15

Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys

20

<210> 1267

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1267

Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Lys
 1 5 10

<210> 1268

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1268

Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys
 1 5

<210> 1269

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1269

Tyr Thr Thr Asn Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys
 1 5 10

<210> 1270

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1270

Tyr Thr Thr Asn Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr

1

5

10

<210> 1271

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1271

Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Ala Tyr Thr Thr Asn

1

5

10

15

Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys

20

<210> 1272

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1272

Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Ala Tyr Thr Thr Asn

1

5

10

15

Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr

20

<210> 1273

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1273

Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys
1 5

<210> 1274
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1274
Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 1275
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1275
Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Lys
1 5

<210> 1276
<211> 6
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1276
Pro Arg Lys Leu Tyr Asp
1 5

<210> 1277
<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1277

Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Lys

1

5

<210> 1278

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1278

Asp Gly Glu Ala

1

<210> 1279

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1279

Leu Gly Thr Ile Pro Gly

1

5

<210> 1280

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1280

Asn Ile Ser Ser Glu Glu Lys Ala Ser Trp Thr Arg Pro Glu Lys Gln
 1 5 10 15

Glu Thr Leu Asp Gly His Met
 20

<210> 1281

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1281

Phe Asn Leu Asp Val Arg Phe Leu Val Val Lys Glu Ala Val Asn Pro
 1 5 10 15

Gly

<210> 1282

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1282

Ala Pro Arg Gln Arg Gln Thr Leu Val Leu Phe Pro Gly Asp Leu Arg
 1 5 10 15

Thr

<210> 1283

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1283

Cys	Ser	Cys	Ser	Pro	Val	His	Pro	Gln	Gln	Ala	Phe	Cys	Asn	Ala	Asp
1				5				10					15		

Val	Val	Ile	Arg	Ala	Lys	Ala	Val
							20

<210> 1284

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1284

Cys	Ser	Cys	Ser	Pro	Val	His	Pro	Gln	Gln	Ala	Phe	Cys	Asn	Ala	Asp
1				5				10					15		

Val	Val	Ile	Arg	Ala	Lys	Ala	Val
							20

<210> 1285

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1285

Asn	Val	Ile	Gln	Ile	Ser	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Leu	Arg
1				5				10				

<210> 1286

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1286

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30Lys Gln Lys
35

<210> 1287

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1287

Tyr Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val
1 5 10 15

<210> 1288

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1288

Ser Cys Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser
1 5 10 15

<210> 1289

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1289

Glu Asp Val Asp His Val Phe Leu Arg Phe
 1 5 10

<210> 1290

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1290

Thr Ser Phe Thr Pro Arg Leu
 1 5

<210> 1291

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1291

Asp Pro Ala Phe Asn Ser Trp Gly
 1 5

<210> 1292

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1292

Asp Pro Gly Phe Ser Ser Trp Gly

1

5

<210> 1293

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1293

Asp Gln Gly Phe Asn Ser Trp Gly

1

5

<210> 1294

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1294

Asp Ala Ser Phe His Ser Trp Gly

1

5

<210> 1295

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1295

Gly Ser Gly Phe Ser Ser Trp Gly

1

5

<210> 1296

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1296

Asp Pro Ala Phe Ser Ser Trp Gly

1

5

<210> 1297

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1297

Gly Ala Ser Phe Tyr Ser Trp Gly

1

5

<210> 1298

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1298

Ile Ile Gly Gly Arg Glu Ser Arg Pro His

1

5

10

<210> 1299

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1299

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln
 1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg Tyr Lys
 20 25 30

Gln Arg Val Lys Asn Lys
 35

<210> 1300

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1300

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Arg Gln
 1 5 10 15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg
 20 25 30

<210> 1301

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1301

Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Met Ala Val Lys Lys Tyr
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Val Leu
 20

<210> 1302

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1302

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg Tyr Lys
20 25 30

Gln Arg Ile Lys Asn Lys
35

<210> 1303

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1303

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu
20 25

<210> 1304

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1304

Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20

<210> 1305

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1305

His	Ser	Asp	Gly	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Arg	Lys	Gln
1				5					10					15	

Met	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Gly	Lys	Arg	Tyr	Lys
			20						25					30	

Gln	Arg	Val	Lys	Asn	Lys
			35		

<210> 1306

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1306

Phe	Thr	Asp	Ser	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Arg	Lys	Gln	Met	Ala	Val	Lys	Lys
1				5					10					15	

Tyr	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Gly	Lys	Arg	Tyr	Lys	Gln	Arg	Val	Lys	Asn
				20				25						30	

Lys

<210> 1307

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1307

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg Tyr
1 5 10 15Lys Gln Arg Val Lys Asn Lys
20

<210> 1308

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1308

Gly Lys Arg Tyr Lys Gln Arg Val Lys Asn Lys
1 5 10

<210> 1309

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1309

Tyr Lys Gln Arg Val Lys Asn Lys
1 5

<210> 1310

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1310

Asp Val Ala His Gly Ile Leu Asn Glu Ala Tyr Arg Lys Val Leu Asp
 1 5 10 15

Gln Leu Ser Ala Gly Lys His Leu Gln Ser Leu Val Ala
 20 25

<210> 1311

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1311

Asp Val Ala His Glu Ile Leu Asn Glu Ala Tyr Arg Lys Val Leu Asp
 1 5 10 15

Gln Leu Ser Ala Arg Lys Tyr Leu Gln Ser Met Val Ala
 20 25

<210> 1312

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1312

Ser Asp Glu Asp Ser Asp Gly Asp Arg Pro Gln Ala Ser Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Gly Pro Gly Pro
 20

<210> 1313

<211> 52

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1313

Gly Glu Ser Arg Ser Glu Ala Leu Ala Val Asp Gly Ala Gly Lys Pro
 1 5 10 15

Gly Ala Glu Glu Ala Gln Asp Pro Glu Gly Lys Gly Glu Gln Glu His
 20 25 30

Ser Gln Gln Lys Glu Glu Glu Glu Glu Met Ala Val Val Pro Gln Gly
 35 40 45

Leu Phe Arg Gly
 50

<210> 1314

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1314

Pro Glu Gly Lys Gly Glu Gln Glu His Ser Gln Gln Lys Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Glu Met Ala Val Val Pro Gln Gly Leu Phe Arg Gly
 20 25

<210> 1315

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1315

Glu Glu Glu Glu Glu Met Ala Val Val Pro Gln Gly Leu Phe Arg Gly
 1 5 10 15

<210> 1316

<211> 49

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1316

Gly Trp Pro Gln Ala Pro Ala Met Asp Gly Ala Gly Lys Thr Gly Ala
 1 5 10 15

Glu Glu Ala Gln Pro Pro Glu Gly Lys Gly Ala Arg Glu His Ser Arg
 20 25 30

Gln Glu Glu Glu Glu Glu Thr Ala Gly Ala Pro Gln Gly Leu Phe Arg
 35 40 45

Gly

<210> 1317

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1317

Gly Trp Pro Gln Ala Pro Ala Asp Gly Ala Gly Lys Thr Gly Ala Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Gln Pro Pro Glu Gly Lys Gly Ala Arg Glu His Ser Arg Gln
 20 25 30

Glu Glu Glu Glu Glu Thr Ala Gly Ala Pro Gln Gly Leu Phe Arg Gly
 35 40 45

<210> 1318

<211> 49

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1318

Tyr Gly Trp Pro Gln Ala Pro Ala Asp Gly Ala Gly Lys Thr Gly Ala

1 5 10 15

Glu Glu Ala Gln Pro Pro Glu Gly Lys Gly Ala Arg Glu His Ser Arg

20 25 30

Gln Glu Glu Glu Glu Glu Thr Ala Gly Ala Pro Gln Gly Leu Phe Arg

35 40 45

Gly

<210> 1319

<211> 50

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1319

Tyr Gly Trp Pro Gln Ala Pro Ala Met Asp Gly Ala Gly Lys Thr Gly

1 5 10 15

Ala Glu Glu Ala Gln Pro Pro Glu Gly Lys Gly Ala Arg Glu His Ser

20 25 30

Arg Gln Glu Glu Glu Glu Glu Thr Ala Gly Ala Pro Gln Gly Leu Phe

35 40 45

Arg Gly

50

<210> 1320

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1320

Leu Ser Phe Arg Ala Pro Ala Tyr Gly Phe Arg Gly Pro Gly Leu Gln
1 5 10 15

Leu Arg Arg

<210> 1321

<211> 51

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1321

Asp Asp Gly Gln Ser Glu Ser Gln Ala Val Asn Gly Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Glu Ala Val Pro Ser Glu Gly Lys Gly Glu Leu Glu His Ser Gln
20 25 30

Gln Glu Glu Asp Gly Glu Glu Ala Met Ala Gly Pro Pro Gln Gly Leu
35 40 45

Phe Pro Gly
50

<210> 1322

<211> 52

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1322

Tyr Asp Asp Gly Gln Ser Glu Ser Gln Ala Val Asn Gly Lys Thr Gly

1 5 10 15
 Ala Ser Glu Ala Val Pro Ser Glu Gly Lys Gly Glu Leu Glu His Ser
 20 25 30
 Gln Gln Glu Glu Asp Gly Glu Glu Ala Met Ala Gly Pro Pro Gln Gly
 35 40 45
 Leu Phe Pro Gly
 50

<210> 1323

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1323

Gly Glu Leu Glu His Ser Gln Gln Glu Glu Asp Gly Glu Glu Ala Met
 1 5 10 15

Ala Gly Pro Pro Gln Gly Leu Phe Pro Gly
 20 25

<210> 1324

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1324

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

Gly

<210> 1325

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1325

Pro Gly

1

<210> 1326

<211> 1

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1326

Lys

1

<210> 1327

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1327

Gly Phe Ala Asp

1

<210> 1328

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1328

Asp Tyr Val Pro Met Leu

1 5

<210> 1329

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1329

Asp Tyr Val Pro Met Leu

1 5

<210> 1330

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1330

Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg Ser Lys Tyr Leu

1 5 10

<210> 1331

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1331

Pro Leu Ser Arg Thr Leu Ser Val Ala Ala Lys Lys

1 5 10

<210> 1332

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1332

Ala Arg Arg Pro Glu Gly Arg Thr Trp Ala Gln Pro Gly Tyr

1

5

10

<210> 1333

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1333

Arg Gly Tyr Ser Leu Gly

1

5

<210> 1334

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1334

Lys Lys Ala Leu Arg Arg Gln Glu Ala Val Asp Ala Leu

1

5

10

<210> 1335

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1335

Ile Thr Ser Phe Glu Glu Ala Lys Gly Leu Asp Arg Ile Asn Glu Arg
1 5 10 15

Met Pro Pro Arg Arg Asp Ala Met Pro
20 25

<210> 1336

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1336

Leu Lys Lys Phe Asn Ala Arg Arg Lys Leu Lys Gly Ala Ile Leu Thr
1 5 10 15

Thr Met Leu Ala
20

<210> 1337

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1337

Pro Leu Ser Arg Thr Leu Ser Val Ser Ser
1 5 10

<210> 1338

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1338

Pro Leu Arg Arg Thr Leu Ser Val Ala Ala
1 5 10

<210> 1339

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1339

Leu Gln Asn Arg Arg Gly Leu Asp Leu Leu Phe Leu Lys Glu Gly Gly
1 5 10 15

Leu

<210> 1340

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1340

Cys Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly
1 5

<210> 1341

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1341

Phe Lys Lys Ser Phe Lys Leu

1

5

<210> 1342

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1342

Lys Lys Ala Leu His Arg Gln Glu Thr Val Asp Ala Leu

1

5

10

<210> 1343

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1343

Lys Arg Thr Leu Arg Arg

1

5

<210> 1344

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1344

Arg Thr Lys Arg Ser Gly Ser Val Tyr Glu Pro Leu Lys Ile

1

5

10

<210> 1345

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1345

Gly	Ile	Gly	Ala	Val	Leu	Lys	Val	Leu	Thr	Thr	Gly	Leu	Pro	Ala	Leu
1				5				10					15		

Ile	Ser	Trp	Ile	Lys	Arg	Lys	Arg	Gln	Gln
			20				25		

<210> 1346

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1346

Arg	Arg	Lys	Ala	Ser	Gly	Pro	Pro	Val
1				5				

<210> 1347

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1347

Arg	Phe	Ala	Arg	Lys	Gly	Ala	Leu	Arg	Gln	Lys	Asn	Val	His	Glu	Val
1				5				10					15		

Lys

<210> 1348

<211> 18
 <212> PPT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1348
 Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ala Leu Glu Gln Lys Asn Val His Glu Val
 1 5 10 15

Lys Asn

<210> 1349
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1349
 Ser Phe Val Asn Ser Glu Phe Leu Lys Pro Glu Val Lys Ser
 1 5 10

<210> 1350
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1350
 Ser Tyr Thr Asn Pro Glu Phe Val Ile Asn Val
 1 5 10

<210> 1351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1351

Ala Gly Asn Lys Val Ile Ser Pro Ser Glu Asp Arg Arg Gln Cys
1 5 10 15

<210> 1352

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1352

Gly Pro Lys Thr Pro Glu Glu Lys Thr Ala Asn Thr Ile Ser Lys Phe
1 5 10 15

Asp Cys

<210> 1353

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1353

Leu Leu Tyr Glu Met Leu Ala Gly Gln Ala Pro Phe Glu Gly Glu Asp
1 5 10 15Glu Asp Glu Leu Phe Gln Ser Ile Met Glu His Asn Val
20 25

<210> 1354

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1354

Asn Tyr Pro Leu Glu Leu Tyr Glu Arg Val Arg Thr Gly Cys
1 5 10

<210> 1355

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1355

Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu
1 5

<210> 1356

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1356

Cys Asp Asn Gln Ile Lys Lys Met
1 5

<210> 1357

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1357

Ile Tyr Gly Glu Phe
 1 5

<210> 1358

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1358

Ile Tyr Gly Glu Phe
 1 5

<210> 1359

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1359

Thr Tyr Ala Asp Phe Ile Ala Ser Gly Arg Thr Gly Arg Arg Asn Ala
 1 5 10 15

Ile

<210> 1360

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1360

Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg Ser Lys Tyr Leu
 1 5 10

<210> 1361
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1361
 Arg Arg Glu Glu Glu Thr Glu Glu Glu
 1 5

<210> 1362
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1362
 Arg Arg Lys Ala Ser Gly Pro
 1 5

<210> 1363
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1363
 Arg Arg Leu Ile Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Gly
 1 5 10

<210> 1364
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1364

Pro Leu Ala Arg Thr Leu Ser Val Ala Gly Leu Pro Gly Lys Lys
 1 5 10 15

<210> 1365

<211> 32

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1365

Lys Glu Ala Lys Glu Lys Arg Gln Glu Gln Ile Ala Lys Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ala Ser Thr Ser Lys Ser Gly Gly Ser Gln Lys
 20 25 30

<210> 1366

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1366

Tyr Ser Phe Val His His Gly Phe Phe Asn Phe Arg Val Ser Trp Arg
 1 5 10 15

Glu Met Leu Ala
 20

<210> 1367

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1367

Val	Ala	Pro	Ser	Asp	Ser	Ile	Gln	Ala	Glu	Glu	Trp	Tyr	Phe	Gly	Lys
1				5					10					15	

Ile	Thr	Arg	Arg	Glu
				20

<210> 1368

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1368

His	Arg	His	Phe	Leu	Arg
1				5	

<210> 1369

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1369

Arg	Cys	Leu	Gly	Thr	Val	Gln	Gly	Gln	Phe	Pro	Leu	Cys	Tyr	His	Phe
1				5					10					15	

Leu	Ser	Ala	Pro	Gly	Arg	Phe	Gln	Glu
				20			25	

<210> 1370

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1370

Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg
1 5 10

<210> 1371

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1371

Phe Tyr Lys Ala Asp Gly Val Val Phe Ser Ile Tyr Asp Val Pro Gly
1 5 10 15Arg Gln Val Pro Leu Ser Ala Arg Gly
20 25

<210> 1372

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1372

Trp Ser Pro Gln Glu Glu Asp Arg Ile Ile Glu Gly Gly Ile Tyr Asp
1 5 10 15Ala Asp Leu Asn
20

<210> 1373

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1373

Val	Ser	Ser	Ala	Glu	Gly	Trp	His	Gly	Asn	Val	Thr	Leu	Asn	Ile	Arg
1				5				10					15		

Pro	Ser	Thr	Gly
			20

<210> 1374

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1374

Cys	Ser	Pro	Cys	His	Ala	Met	Lys	Met	Asn	Ile
1			5						10	

<210> 1375

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1375

Glu	Val	Ser	Phe	Leu	Asn	Cys	Ser	Leu	Asp	Asn	Gly	Gly	Cys	Thr	Pro
1				5				10					15		

Leu	Leu	Pro	Arg	Gly	Gly	Gly	Leu	Ala	Ala	Leu
			20				25			

<210> 1376

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1376

Met Ala Pro Glu Glu Ile Ile Met Asp Arg Pro Phe Leu Phe Val Val
 1 5 10 15

Arg His Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Phe Met Gly Gln Val Met Glu
 20 25 30

Pro

<210> 1377

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1377

Cys Glu Asn Gly Gly Phe Cys Ser Gly Val Cys His Asn Leu Pro Gly
 1 5 10 15

Thr Phe Glu Cys Ile Cys Gly Pro Asp Ser Ala Leu Val Arg His Ile
 20 25 30

Gly Thr Asp Cys
 35

<210> 1378

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1378

His Pro Pro Cys Cys Leu Tyr Gly Lys Cys Arg Arg Tyr Pro Gly Cys
 1 5 10 15

Ser Ser Ala Ser Cys Cys Gln Leu
 20

<210> 1379

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1379

Glu Asp Asn Cys Ile Ala Glu Asp Tyr Gly Lys Cys Thr Trp Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Lys Cys Cys Arg Gly Arg Pro Cys Arg Cys Ser Met Ile Gly Thr
 20 25 30

Asn Cys Glu Cys Thr Pro Arg Leu Ile Met Glu Gly Leu Ser Phe Ala
 35 40 45

<210> 1380

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1380

Gly Gly Cys Leu Pro His Asn Arg Phe Cys Asn Ala Leu Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Arg Cys Cys Ser Gly Leu Lys Cys Lys Glu Leu Ser Ile Trp Asp Ser
 20 25 30

Arg Cys Leu
 35

<210> 1381

<211> 18

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1381

Cys Asn Cys Lys Ala Pro Glu Thr Ala Leu Cys Ala Arg Arg Cys Gln
 1 5 10 15

Gln His

<210> 1382

<211> 60

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1382

Trp Gln Pro Pro Trp Tyr Cys Lys Glu Pro Val Arg Ile Gly Ser Cys
 1 5 10 15

Lys Lys Gln Phe Ser Ser Phe Tyr Phe Lys Trp Thr Ala Lys Lys Cys
 20 25 30

Leu Pro Phe Leu Phe Ser Gly Cys Gly Gly Asn Ala Asn Arg Phe Gln
 35 40 45

Thr Ile Gly Glu Cys Arg Lys Lys Cys Leu Gly Lys
 50 55 60

<210> 1383

<211> 60

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1383

Arg Ile Cys Tyr Ile His Lys Ala Ser Leu Pro Arg Ala Thr Lys Thr
1 5 10 15

Cys Val Glu Asn Thr Cys Tyr Lys Met Phe Ile Arg Thr Gln Arg Glu
20 25 30

Tyr Ile Ser Glu Arg Gly Cys Gly Cys Pro Thr Ala Met Trp Pro Tyr
35 40 45

Gln Thr Glu Cys Cys Lys Gly Asp Arg Cys Asn Lys
50 55 60

<210> 1384

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1384

Phe Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val Cys
1 5 10 15

Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys
20 25 30

Arg Cys Tyr Ser
35

<210> 1385

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1385

Met Cys Met Pro Cys Phe Thr Thr Asp His Gln Met Ala Arg Lys Cys

1 5 10 15

Asp Asp Cys Cys Gly Gly Lys Gly Arg Gly Lys Cys Tyr Gly Pro Gln
20 25 30

Cys Leu Cys Arg
35

<210> 1386

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1386

Glu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Gly Arg His Tyr Ser Cys
1 5 10

<210> 1387

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1387

Ala Cys Ser Gly Arg Gly Ser Arg Cys Gln Cys Cys Met Gly Leu Arg
1 5 10 15

Cys Gly Arg Gly Asn Pro Gln Lys Cys Ile Gly Ala His Asp Val
20 25 30

<210> 1388

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1388

Gly Arg Cys Cys His Pro Ala Cys Gly Lys Asn Tyr Ser Cys

1

5

10

<210> 1389

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1389

Arg Asp Cys Cys Tyr His Pro Thr Cys Asn Met Ser Asn Pro Gln Ile

1

5

10

15

Cys

<210> 1390

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1390

Tyr Cys Cys His Pro Ala Cys Gly Lys Asn Phe Asp Cys

1

5

10

<210> 1391

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1391

Gly Cys Cys Ser Asp Pro Arg Cys Ala Trp Arg Cys

1 5 10

<210> 1392

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1392

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

1 5 10

<210> 1393

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1393

Arg Asp Cys Cys Thr Arg Lys Cys Lys Asp Arg Arg Cys Lys Met Lys

1 5 10 15

Cys Cys Ala

<210> 1394

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1394

Cys Lys Ser Gly Ser Ser Cys Ser Thr Ser Tyr Asn Cys Cys Arg Ser

1 5 10 15

Cys Asn Tyr Thr Lys Arg Cys Tyr

<210> 1395

<211> 25

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1395

Cys	Lys	Gly	Lys	Gly	Ala	Lys	Cys	Ser	Arg	Leu	Met	Tyr	Asp	Cys	Cys
1				5					10					15	

Thr	Gly	Ser	Cys	Arg	Ser	Gly	Lys	Cys
			20				25	

<210> 1396

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1396

Cys	Lys	Gly	Lys	Gly	Ala	Pro	Cys	Arg	Lys	Thr	Met	Tyr	Asp	Cys	Cys
1				5					10					15	

Ser	Gly	Ser	Cys	Gly	Arg	Arg	Gly	Lys	Cys
			20					25	

<210> 1397

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1397

Cys	Lys	Leu	Lys	Gly	Gln	Ser	Cys	Arg	Lys	Thr	Ser	Tyr	Asp	Cys	Cys

1 5 10 15

Ser Gly Ser Cys Gly Arg Ser Gly Lys Cys
20 25

<210> 1398

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1398

Lys Thr Lys Cys Lys Phe Leu Lys Lys Cys
1 5 10

<210> 1399

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1399

Arg Asp Cys Cys Thr Lys Lys Cys Lys Asp Arg Gln Cys Lys Gln Arg
1 5 10 15

Cys Cys Ala

<210> 1400

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1400

Glu Phe Thr Asp Val Asp Cys Ser Val Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val

1 5 10 15

Cys Lys Asp Leu Phe Gly Val Asp Arg Gly Lys Cys Met Gly Lys Lys
20 25 30

Cys Arg Cys Tyr Gln
35

<210> 1401

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1401

Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15

Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro
35

<210> 1402

<211> 37

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1402

Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15

Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
20 25 30

Cys His Cys Thr Pro
35

<210> 1403

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1403

Ile	Lys	Cys	Asn	Cys	Lys	Arg	His	Val	Ile	Lys	Pro	His	Ile	Cys	Arg
1				5					10					15	

Lys	Ile	Cys	Gly	Lys	Asn
					20

<210> 1404

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1404

Thr	Ile	Ile	Asn	Val	Lys	Cys	Thr	Ser	Pro	Lys	Gln	Cys	Leu	Pro	Pro
1				5					10					15	

Cys	Lys	Ala	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly	Ala	Lys	Cys	Met	Asn	Gly
			20					25						30	

Lys	Cys	Lys	Cys	Tyr	Pro	His
						35

<210> 1405

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1405

Phe Asp Arg Ala

1

<210> 1406

<211> 44

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1406

Ala	Asp	Cys	Ser	Ala	Thr	Gly	Asp	Thr	Cys	Asp	His	Thr	Lys	Lys	Cys
1				5				10					15		

Cys	Asp	Asp	Cys	Tyr	Thr	Cys	Arg	Cys	Gly	Thr	Pro	Trp	Gly	Ala	Asn
			20					25					30		

Cys	Arg	Cys	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Ala	Arg	Cys	Asp	Thr
			35					40			

<210> 1407

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1407

Ala	Phe	Cys	Asn	Leu	Arg	Met	Cys	Gln	Leu	Ser	Cys	Arg	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	

Leu	Leu	Gly	Lys	Cys	Ile	Gly	Asp	Lys	Cys	Glu	Cys	Val	Lys	His
			20					25					30	

<210> 1408

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1408

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

Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
 20 25 30

Gly Thr Cys
 35

<210> 1409

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1409

Phe Leu Pro Leu Ile Leu Gly Lys Leu Val Lys Gly Leu Leu
 1 5 10

<210> 1410

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1410

Ile Asn Leu Lys Ala Ile Ala Ala Leu Val Lys Lys Val Leu
 1 5 10

<210> 1411

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1411

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu

1

5

10

<210> 1412

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1412

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Ala Leu Leu

1

5

10

<210> 1413

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1413

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Arg Leu Leu

1

5

10

<210> 1414

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1414

Ile Asn Leu Lys Ala Lys Ala Ala Leu Ala Lys Lys Leu Leu

1

5

10

<210> 1415
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1415
 Ile Asn Trp Lys Gly Ile Ala Ala Met Ala Lys Lys Leu Leu
 1 5 10

<210> 1416
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1416
 Phe Met Ser Ser His Gln Ser Gln Ala Ser Leu Glu Leu Ala Ile Lys
 1 5 10 15

Gln Trp Gly Ser Gln
 20

<210> 1417
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1417
 Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu Phe Ala Phe Ser Leu Tyr
 1 5 10 15

Arg Gln Leu Ala
 20

<210> 1418

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1418

Trp	Ser	Pro	Lys	Glu	Glu	Asp	Arg	Ile	Ile	Pro	Gly	Gly	Ile	Tyr	Asn
1				5					10					15	

Ala	Asp	Leu	Asn	Asp	Glu	Trp	Val	Gln	Arg	Ala	Leu	His	Phe	Ala	Ile
			20					25					30		

Ser Glu

<210> 1419

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1419

Tyr	Thr	Ser	Leu	Ile	His	Ser	Leu	Ile	Glu	Glu	Ser	Gln	Asn	Gln	Gln
1				5					10				15		

Glu	Lys	Asn	Glu	Gln	Glu	Leu	Leu	Glu	Leu	Asp	Lys	Trp	Ala	Ser	Leu
			20					25					30		

Trp	Asn	Trp	Phe
			35

<210> 1420

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1420

Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile Glu Ala Gln Gln His Leu Leu Gln Leu
 1 5 10 15

Thr Val Trp Gln Ile Lys Gln Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu
 20 25 30

Arg Tyr Leu Lys Asp Gln
 35

<210> 1421

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1421

Tyr Thr Asn Thr Ile Tyr Thr Leu Leu Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln
 1 5 10 15

Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu
 20 25 30

Trp Asn Trp Phe
 35

<210> 1422

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1422

Tyr Thr Gly Ile Ile Tyr Asn Leu Leu Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln
 1 5 10 15

Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Asn Leu
 20 25 30

Trp Asn Trp Phe
35

<210> 1423

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1423

Tyr Thr Ser Leu Ile Tyr Ser Leu Leu Glu Lys Ser Gln Thr Gln Gln
1 5 10 15

Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu
20 25 30

Trp Asn Trp Phe
35

<210> 1424

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1424

Leu Glu Ala Asn Ile Ser Lys Ser Leu Glu Gln Ala Gln Ile Gln Gln
1 5 10 15

Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys Leu Asn Ser Trp Asp Ile Phe
20 25 30

Gly Asn Trp Phe
35

<210> 1425

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1425

Leu Glu Ala Asn Ile Ser Gln Ser Leu Glu Gln Ala Gln Ile Gln Gln
1 5 10 15

Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys Leu Asn Ser Trp Asp Val Phe
20 25 30

Thr Asn Trp Leu
35

<210> 1426

<211> 41

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1426

Cys Gly Gly Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile Glu Ala Gln Gln His Leu
1 5 10 15

Leu Gln Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln Leu Gln Ala Arg Ile Leu
20 25 30

Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln
35 40

<210> 1427

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1427

Gln Gln Leu Leu Asp Val Val Lys Arg Gln Gln Glu Met Leu Arg Leu

1 5 10 15
 Thr Val Trp Gly Thr Lys Asn Leu Gln Ala Arg Val Thr Ala Ile Glu
 20 25 30

Lys Tyr Leu Lys Asp Gln
 35

<210> 1428

<211> 46

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1428

Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys
 1 5 10 15

Cys Asn Gly Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr
 20 25 30

Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr
 35 40 45

<210> 1429

<211> 54

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1429

Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val
 1 5 10 15

Asn Lys Ile Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 20 25 30

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 35 40 45

Ile Asp Lys Gln Leu Leu
50

<210> 1430

<211> 53

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1430

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
1 5 10 15

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
20 25 30

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala
35 40 45

Gly Lys Ser Thr Thr
50

<210> 1431

<211> 48

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1431

Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys
1 5 10 15

Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp
20 25 30

Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr
35 40 45

<210> 1432

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1432

Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys
 1 5 10 15

Cys Asn Gly Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys
 20 25 30

Tyr Lys

<210> 1433

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1433

Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys
 1 5 10 15

Asn Gly Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr
 20 25 30

Lys Asn

<210> 1434

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1434

Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly
1 5 10 15

Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn
20 25 30

Ala Val

<210> 1435

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1435

Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Met Asn Gly
1 5 10 15

Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn
20 25 30

Ala Val

<210> 1436

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1436

Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val

20

25

30

Ser

<210> 1437

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1437

Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Ala

1 5 10 15

Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser

20 25 30

Val

<210> 1438

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1438

Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Ala Leu

1 5 10 15

Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val

20 25 30

Leu

<210> 1439

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1439

Ser	Lys	Val	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys	Ile	Ala	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu
			20					25					30		

Thr

<210> 1440

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1440

Lys	Val	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys	Ile	Ala	Leu	Leu	Ser
1				5					10					15	

Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr
			20					25					30		

Ser

<210> 1441

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1441

Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala
 1 5 10 15

Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu
 20 25 30

Asp

<210> 1442

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1442

Gly Glu Val Asn Lys Ile Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu
 20 25 30

Lys

<210> 1443

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1443

Glu Val Asn Lys Ile Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser
 1 5 10 15

Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys
 20 25 30

Asn

<210> 1444

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1444

Val	Asn	Lys	Ile	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu
1				5					10					15	

Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn
			20					25						30	

Tyr

<210> 1445

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1445

Asn	Lys	Ile	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser
1				5				10						15	

Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr
				20				25						30	

Ile

<210> 1446

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1446

Lys Ile Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn
1 5 10 15

Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile
20 25 30

Asp

<210> 1447

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1447

Ile Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly
1 5 10 15

Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp
20 25 30

Lys

<210> 1448

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1448

Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val
1 5 10 15

Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys

20

25

30

Gln

<210> 1449

<211> 70

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1449

Gly Thr Ile Ala Leu Gly Val Ala Thr Ser Ala Gln Ile Thr Ala Ala
 1 5 10 15

Val Ala Leu Val Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu
 20 25 30

Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser
 35 40 45

Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile Lys Ser Val Gln Asp Tyr Val
 50 55 60

Asn Lys Glu Ile Val Pro
 65 70

<210> 1450

<211> 56

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1450

Tyr Thr Pro Asn Asp Ile Thr Leu Asn Asn Ser Val Ala Leu Asp Pro
 1 5 10 15

Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu
 20 25 30

Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly
 35 40 45

Asn Trp His Gln Ser Ser Thr Thr
 50 55

<210> 1451

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1451

Thr Leu Asn Asn Ser Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg
 20 25 30

Arg Ser Asn
 35

<210> 1452

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1452

Leu Asn Asn Ser Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg
 20 25 30

Ser Asn Gln
 35

<210> 1453

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1453

Asn Asn Ser Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser
 20 25 30

Asn Gln Lys
 35

<210> 1454

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1454

Asn Ser Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys
 1 5 10 15

Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn
 20 25 30

Gln Lys Leu
 35

<210> 1455

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1455

Ser Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala
 1 5 10 15

Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln
 20 25 30

Lys Leu Asp
 35

<210> 1456

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1456

Val Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys
 20 25 30

Leu Asp Ser
 35

<210> 1457

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1457

Ala Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu
 20 25 30

Asp Ser Ile

35

<210> 1458

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1458

Leu Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp
 1 5 10 15

Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp
 20 25 30

Ser Ile Gly
 35

<210> 1459

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1459

Asp Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu
 1 5 10 15

Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser
 20 25 30

Ile Gly Asn
 35

<210> 1460

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1460

Pro Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu
 1 5 10 15

Glu Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile
 20 25 30

Gly Asn Trp
 35

<210> 1461

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1461

Ile Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu
 1 5 10 15

Ser Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly
 20 25 30

Asn Trp His
 35

<210> 1462

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1462

Asp Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser
 1 5 10 15

Lys Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly Asn
 20 25 30

Trp His Gln
 35

<210> 1463

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1463

Ile Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys
 1 5 10 15

Glu Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly Asn Trp
 20 25 30

His Gln Ser
 35

<210> 1464

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1464

Ser Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu
 1 5 10 15

Trp Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly Asn Trp His
 20 25 30

Gln Ser Ser
 35

<210> 1465

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1465

Ile Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp

1 5 10 15

Ile Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly Asn Trp His Gln

20 25 30

Ser Ser Thr

35

<210> 1466

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1466

Glu Leu Asn Lys Ala Lys Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Trp Ile

1 5 10 15

Arg Arg Ser Asn Gln Lys Leu Asp Ser Ile Gly Asn Trp His Gln Ser

20 25 30

Ser Thr Thr

35

<210> 1467

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1467

Thr Ala Ala Val Ala Leu Val Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile
 1 5 10 15

Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser.
 20 25 30

Val Gln Ser
 35

<210> 1468

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1468

Ala Val Ala Leu Val Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys
 1 5 10 15

Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln
 20 25 30

Ser Ser Ile
 35

<210> 1469

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1469

Leu Val Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu
 1 5 10 15

Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile
 20 25 30

Gly Asn Leu

35

<210> 1470

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1470

Val Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala
1 5 10 15Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly
20 25 30Asn Leu Ile
35

<210> 1471

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1471

Glu Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile
1 5 10 15Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn
20 25 30Leu Ile Val
35

<210> 1472

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1472

Ala Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg
1 5 10 15

Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu
20 25 30

Ile Val Ala
35

<210> 1473

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1473

Lys Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp
1 5 10 15

Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile
20 25 30

Val Ala Ile
35

<210> 1474

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1474

Gln Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr
1 5 10 15

Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val
 20 25 30

Ala Ile Lys
 35

<210> 1475

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1475

Ala Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn
 1 5 10 15

Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val Ala
 20 25 30

Ile Lys Ser
 35

<210> 1476

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1476

Arg Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys
 1 5 10 15

Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile
 20 25 30

Lys Ser Val
 35

<210> 1477

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1477

Ser Asp Ile Glu Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala

1

5

10

15

Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile Lys

20

25

30

Ser Val Gln

35

<210> 1478

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1478

Lys Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val

1

5

10

15

Gln Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile Lys Ser Val Gln Asp

20

25

30

Tyr Val Asn

35

<210> 1479

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1479

Leu Lys Glu Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln
 1 5 10 15

Ser Ser Ile Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile Lys Ser Val Gln Asp Tyr
 20 25 30

Val Asn Lys
 35

<210> 1480

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1480

Ala Ile Arg Asp Thr Asn Lys Ala Val Gln Ser Val Gln Ser Ser Ile
 1 5 10 15

Gly Asn Leu Ile Val Ala Ile Lys Ser Val Gln Asp Tyr Val Asn Lys
 20 25 30

Glu Ile Val
 35

<210> 1481

<211> 47

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1481

Thr Trp Gln Glu Trp Glu Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile
 1 5 10 15

Thr Ala Leu Leu Glu Glu Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr
 20 25 30

Glu Leu Gln Lys Leu Asn Ser Trp Asp Val Phe Gly Asn Trp Phe

35

40

45

<210> 1482

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1482

Trp Gln Glu Trp Glu Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Glu Glu Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu
 20 25 30

Leu Gln Lys
 35

<210> 1483

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1483

Gln Glu Trp Glu Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala
 1 5 10 15

Leu Leu Glu Glu Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu
 20 25 30

Gln Lys Leu
 35

<210> 1484

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1484

Glu Trp Glu Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala Leu
 1 5 10 15

Leu Glu Glu Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln
 20 25 30

Lys Leu Asn
 35

<210> 1485

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1485

Trp Glu Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala Leu Leu
 1 5 10 15

Glu Glu Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys
 20 25 30

Leu Asn Ser
 35

<210> 1486

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1486

Glu Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala Leu Leu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys Leu
 20 25 30

Asn Ser Trp
 35

<210> 1487

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1487

Arg Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala Leu Leu Glu Glu
 1 5 10 15

Ala Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys Leu Asn
 20 25 30

Ser Trp Asp
 35

<210> 1488

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1488

Lys Val Asp Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala Leu Leu Glu Glu Ala
 1 5 10 15

Gln Ile Gln Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys Leu Asn Ser
 20 25 30

Trp Asp Val
 35

<210> 1489

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1489

Val	Asp	Phe	Leu	Glu	Glu	Asn	Ile	Thr	Ala	Leu	Leu	Glu	Glu	Ala	Gln
1				5					10					15	

Ile	Gln	Gln	Glu	Lys	Asn	Met	Tyr	Glu	Leu	Gln	Lys	Leu	Asn	Ser	Trp
			20					25						30	

Asp	Val	Phe
		35

<210> 1490

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1490

Asp	Phe	Leu	Glu	Glu	Asn	Ile	Thr	Ala	Leu	Leu	Glu	Glu	Ala	Gln	Ile
1				5					10					15	

Gln	Gln	Glu	Lys	Asn	Met	Tyr	Glu	Leu	Gln	Lys	Leu	Asn	Ser	Trp	Asp
			20					25						30	

Val	Phe	Gly
		35

<210> 1491

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1491

Phe Leu Glu Glu Asn Ile Thr Ala Leu Leu Glu Glu Ala Gln Ile Gln
 1 5 10 15

Gln Glu Lys Asn Met Tyr Glu Leu Gln Lys Leu Asn Ser Trp Asp Val
 20 25 30

Phe Gly Asn
 35

<210> 1492

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1492

Pro Asp Ala Val Tyr Leu His Arg Ile Asp Leu Gly Pro Pro Ile Ser
 1 5 10 15

Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys
 20 25 30

Leu Glu Asp
 35

<210> 1493

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1493

Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys
 1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser Asp Gln Ile Leu Arg Ser
 20 25 30

Met Lys

<210> 1494

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1494

Leu His Arg Ile Asp Leu Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp
 1 5 10 15

Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu
 20 25 30

Leu Leu

<210> 1495

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1495

His Arg Ile Asp Leu Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val
 1 5 10 15

Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu
 20 25 30

Leu Glu

<210> 1496

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1496

Arg Ile Asp Leu Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly
1 5 10 15

Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu
20 25 30

Glu Ser

<210> 1497

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1497

Ile Asp Leu Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr
1 5 10 15

Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu
20 25 30

Ser Ser

<210> 1498

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1498

Asp Leu Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn
1 5 10 15

Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser
 20 25 30

Ser Asp

<210> 1499

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1499

Leu Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Gly Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser
 20 25 30

Asp Gln

<210> 1500

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1500

Gly Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly
 1 5 10 15

Asn Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser Asp
 20 25 30

Gln Ile

<210> 1501

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1501

Pro Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn
 1 5 10 15

Ala Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser Asp Gln
 20 25 30

Ile Leu

<210> 1502

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1502

Pro Ile Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala
 1 5 10 15

Ile Ala Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser Asp Gln Ile
 20 25 30

Leu Arg

<210> 1503

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1503

Ser Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala
 1 5 10 15

Lys Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser Asp Gln Ile Leu Arg
 20 25 30

Ser Met

<210> 1504

<211> 34

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1504

Leu Glu Arg Leu Asp Val Gly Thr Asn Leu Gly Asn Ala Ile Ala Lys
 1 5 10 15

Leu Glu Ala Lys Glu Leu Leu Glu Ser Ser Asp Gln Ile Leu Arg Ser
 20 25 30

Met Lys

<210> 1505

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1505

Tyr Leu Cys Glu Phe Cys Leu Lys Tyr Gly Arg Ser Leu Lys Cys Leu
 1 5 10 15

Gln Arg His Leu Thr Lys
 20

<210> 1506

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1506

Ala Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Thr
1 5

<210> 1507

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1507

Ala Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Thr
1 5

<210> 1508

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1508

Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln
1 5

<210> 1509

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1509

Glu Leu Asp Lys Trp Ala
1 5

<210> 1510

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1510

Arg Gly Val Val Asn Ala Ser Ser Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 1511

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1511

Arg Gly Arg Arg Gln Pro Ile Pro Lys Ala
1 5 10

<210> 1512

<211> 23

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1512

Leu Thr Thr Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ser Gly
1 5 10 15

Arg Pro Ala Val Val Pro Asp
20

<210> 1513

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1513

Gly Ser Val Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 1514

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1514

Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Gly Ala
1 5 10 15

Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro
20 25

<210> 1515

<211> 26

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1515

Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg
1 5 10 15

Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly Gly
 20 25

<210> 1516

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1516

Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln Thr
 1 5 10

<210> 1517

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1517

Tyr Gly Ala Val Val Asn Asp Leu
 1 5

<210> 1518

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1518

Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn
 1 5 10 15

Gly Ser Leu Ala Glu
 20

<210> 1519

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1519

Ser Glu Asn Tyr Pro Ile Val

1

5

<210> 1520

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1520

Lys Ala Arg Val Phe Glu Ala

1

5

<210> 1521

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1521

Arg Ile Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile Gly Lys

1

5

10

15

<210> 1522

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1522

Ala Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Thr
1 5

<210> 1523

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1523

Ala Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Thr
1 5

<210> 1524

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1524

Arg Ile Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile Gly Lys
1 5 10 15

<210> 1525

<211> 38

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1525

Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile Glu Ala Gln Gln His Leu Leu Gln Leu
 1 5 10 15

Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu
 20 25 30

Arg Tyr Leu Lys Asp Gln
 35

<210> 1526

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1526

Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile
 1 5 10

<210> 1527

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1527

Phe Phe Gly
 1

<210> 1528

<211> 36

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1528

Tyr Thr Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln
 1 5 10 15
 Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu
 20 25 30
 Trp Asn Trp Phe
 35

<210> 1529

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1529

Thr Gln

1

<210> 1530

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1530

Trp His Trp Leu Gln Leu

1

5

<210> 1531

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1531

Gly Pro Gly Ala Gly
1 5

<210> 1532

<211> 2

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1532

His Gly

1

<210> 1533

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1533

Phe Val Phe Leu Met

1

5

<210> 1534

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1534

Thr Ser Lys

1

<210> 1535

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1535

Lys His Gly

1

<210> 1536

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1536

Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala

1

5

10

15

<210> 1537

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1537

Leu Arg Ala His Ala Val Asp Val Asn Gly

1

5

10

<210> 1538

<211> 14

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1538

Trp Ser Lys Met Asp Gln Leu Ala Lys Glu Leu Thr Ala Glu
 1 5 10

<210> 1539

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1539

Thr Pro Arg Lys
 1

<210> 1540

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1540

Gly Glu Leu Gln Asn Gln Leu Ile Arg Lys Ser Asn
 1 5 10

<210> 1541

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1541

Gly Glu Tyr Gln Lys Met Leu Asn Leu Arg Ala Glu Val Lys Lys Asn
 1 5 10 15

Ala

<210> 1542
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1542
 Pro Phe Cys Asn Ala Phe Thr Gly Cys
 1 5

<210> 1543
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1543
 Glu Lys Ala His Asp Gly Gly Arg
 1 5

<210> 1544
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1544
 ro Phe Thr Arg Asn Tyr Tyr Val Arg Ala Val Leu His Leu
 1 5 10

<210> 1545
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1545

Ala Pro Arg Leu Pro Gln Cys Gln Gly Asp Asp Gln Glu Lys Cys Leu
1 5 10 15

Cys Asn Lys Asp Glu Cys Pro Pro Gly Gln Cys Arg Phe Pro Arg Gly
20 25 30

Asp Ala Asp Pro Tyr Cys Glu
35

<210> 1546

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1546

Lys Gly Asp Glu Glu Ser Leu Ala
1 5

<210> 1547

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1547

Trp Ala Gly Gly Asp Ala Ser Gly Glu
1 5

<210> 1548

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1548

Gln Ala Thr Val Gly Asp Val Asn Thr Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asp
1 5 10 15

Leu Lys Tyr Tyr
20

<210> 1549

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1549

Thr Lys Arg Arg Ala Ile Gly Phe Lys Lys Leu Ala Glu Ala Val Lys
1 5 10 15

Cys

<210> 1550

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1550

Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1 5

<210> 1551

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1551

Phe Gln Val Val Cys Gly

1 5

<210> 1552

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1552

Ala Arg Met Ala Pro Glu

1 5

<210> 1553

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1553

Gly Gln Pro Arg

1

<210> 1554

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1554
 Thr Val Leu
 1

<210> 1555
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1555
 Leu Leu Ser Lys Arg Gly His Cys Pro Arg Ile Leu Phe Arg Cys Pro
 1 5 10 15

Leu Ser Asn Pro Ser Asn Lys Cys Trp Arg Asp Tyr Asp Cys Pro Gly
 20 25 30

Val Lys Lys Cys Cys Glu Gly Phe Cys Gly Lys Asp Cys Leu Tyr Pro
 35 40 45

Lys

<210> 1556
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1556
 Gly Phe Asp Leu Asn Gly Gly Gly Val Gly
 1 5 10

<210> 1557
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1557

Ala Val Gln Ser Lys Pro Pro Ser Lys Arg Asp Pro Pro Lys Met Gln
1 5 10 15

Thr Asp

<210> 1558

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1558

Thr Lys Pro Arg
1

<210> 1559

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1559

Tyr Leu Asn Phe Thr Pro Asn Trp Gly Thr Tyr
1 5 10

<210> 1560

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1560

Asp Leu Trp Gln Lys

1 5

<210> 1561

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1561

Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly

1 5 10 15

Asp

<210> 1562

<211> 39

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1562

Ala Pro Arg Leu Pro Gln Cys Gln Gly Asp Gln Glu Lys Cys Leu Cys

1 5 10 15

Asn Lys Asp Glu Cys Pro Pro Gly Gln Cys Arg Phe Pro Arg Gly Asp

20 25 30

Ala Asp Pro Tyr Cys Glu Asp

35

<210> 1563

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1563

Thr Lys Pro Arg

1

<210> 1564

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1564

Glu Glu Val Val Ala Cys

1

5

<210> 1565

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1565

Ser Asp Lys Pro

1

<210> 1566

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1566

Arg Phe Trp Ile Asn Lys

1

5

<210> 1567

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1567

Cys Gly Tyr Gly Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly Gly
1 5 10

<210> 1568

<211> 1

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1568

Leu

1

<210> 1569

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1569

Asp Asp Asp Asp Asp

1

5

<210> 1570

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1570

Asp Asp Asp Asp Asp Asp
1 5

<210> 1571

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1571

Asn Pro Asn Ala Asn Pro Asn Ala
1 5

<210> 1572

<211> 8

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1572

Val Ala Ile Thr Val Leu Val Lys
1 5

<210> 1573

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1573

Val Gly Val Arg Val Arg
1 5

<210> 1574

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1574

Val Ile His Ser
1

<210> 1575

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1575

Val Pro Asp Pro Arg
1 5

<210> 1576

<211> 4

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1576

Val Thr Cys Gly
1

<210> 1577

<211> 3

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1577

Arg Ser Arg

1

<210> 1578

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1578

Ser Ala Lys Leu Cys Pro Gly Gly Asn Cys Val

1

5

10

<210> 1579

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1579

Asp His Ala Arg Trp Lys

1

5

<210> 1580

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1580

Pro Gln Asp Pro Gln Asp Leu

1 5

<210> 1581

<211> 6

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1581

Gln His Phe Arg Trp Gly

1 5

<210> 1582

<211> 19

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1582

Asn Gln Glu Gln Val Ser Pro Leu Thr Leu Leu Lys Leu Gly Asn Gln

1 5 10 15

Glu Pro Gly

<210> 1583

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1583

Leu Ser Ala Leu Ser Leu Asp Glu Pro Phe Ile Gln Lys Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Arg Ile Met
20

<210> 1584

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1584

Ala Pro Glu Ala Gln Val Ser Val Gln Pro Asn Phe Gln Gln Asp

1 5 10 15

<210> 1585

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1585

Glu Tyr Gly Gly Thr Lys Val Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Phe Leu Phe

1 5 10 15

Arg Asp Gly Asp Ile Leu Gly Lys Tyr Val Asp

20 25

<210> 1586

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1586

Lys Ala Tyr Ile Asn Lys Val Glu Glu Leu Lys Lys Lys Tyr Gly Ile

1 5 10 15

<210> 1587

<211> 24

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1587

Ser Gln Gln Ser Ser Tyr Gly Gln Gln Ser Glu Lys Pro Tyr Gln
1 5 10 15

Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg
20

<210> 1588

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1588

Ala Thr Glu Ser Ile Ala Tyr Leu Ala Pro Pro Tyr Ala Phe Arg
1 5 10 15

<210> 1589

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
Peptid

<400> 1589

Lys Arg Lys Arg Ser Glu Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln
1 5 10 15

<210> 1590

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1590

Val Ser His Pro Tyr Ser Gln His Leu Glu Gly Lys Gly

1

5

10

<210> 1591

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1591

Ala Leu Thr Asp Phe Phe Arg

1

5

<210> 1592

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1592

Gln Ala Ile Gly Leu Met Gly Tyr Arg Leu Ser Pro Gln Thr Leu Thr

1

5

10

15

Thr Ile Val Lys

20

<210> 1593

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1593

Met Gly Phe Asn Ala Phe Lys Glu Leu Trp Ala Ala Leu Asn Ala Trp
1 5 10 15

Lys

<210> 1594

<211> 16

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1594

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Val Gly Leu Val Gln Pro Gly Asp
1 5 10 15

<210> 1595

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1595

Glu Leu Asp Ala Lys Ile Pro Ser Thr Gly Asp Ala Thr Glu Trp Arg
1 5 10 15

Asn

<210> 1596

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1596

Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly
1 5 10 15

Val Thr Ser Ala
20

<210> 1597

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1597

Gly Lys Glu Ile Leu Val Gly Asp Val Gly Gln Thr Val Asp Asp Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Thr Phe
20

<210> 1598

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1598

Glu Leu Ser Leu Ala Gly Asn Glu Leu Gly Asp Glu Gly Ala Arg
1 5 10 15

<210> 1599

<211> 22

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1599

Met Phe Ile Val Asn Thr Asn Val Pro Arg Ala Ser Val Pro Asp Gly
1 5 10 15

Phe Leu Ser Glu Leu Thr
20

<210> 1600

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1600

Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Ile Ile Ile Asp
1 5 10 15

Asn Phe Trp Gln Gln Lys Lys Lys Leu Gly Gly Lys Asp Ile Phe Met
20 25 30

Thr Glu Glu
35

<210> 1601

<211> 27

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1601

Gly Leu Pro Gly Arg Asp Gly Arg Asp Gly Arg Glu Gly Phe Arg Gly
1 5 10 15

Glu Glu Gly Asp Pro Gly Leu Pro Gly Ala Ala

20

25

<210> 1602

<211> 21

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1602

Cys	Lys	Thr	Cys	Gln	Arg	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Gly	His	Leu	Lys	Thr
1				5					10					15	

His	Thr	Arg	Thr	His
			20	

<210> 1603

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1603

His	Val	Ser	Ser	Glu	Ala	Phe	Arg	Met	Cys	Asp	Val	Cys	Leu	Glu
1				5					10				15	

<210> 1604

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1604

Pro	His	Ser	Arg	Asn
1			5	

<210> 1605

<211> 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1605

Pro His Ser Cys Asn

1 5

<210> 1606

<211> 28

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1606

Met Gly Pro Gly Ala Pro Phe Ala Arg Val Gly Trp Pro Leu Pro Leu

1 5 10 15

Leu Val Val Met Ala Gly Val Ala Pro Val Trp Ala

20 25

<210> 1607

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1607

Met Val Lys Ser His Ile Gly Ser Trp Ile Leu Val Leu Phe Val

1 5 10 15

<210> 1608

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1608

Cys Ser Leu Pro Gly Ser Ala Ala Ala

1

5

<210> 1609

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1609

Arg Gly Leu Lys Arg Gln Ser Asp Glu Arg Lys Arg Asp Arg Glu

1

5

10

15

<210> 1610

<211> 57

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1610

Gly Arg Ser His Met Val Leu Asn Ser Ala Leu Glu Gly Ala Arg Gly

1

5

10

15

Gly Pro Gly Gly Glu Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ile Pro Glu Leu

20

25

30

Gln Trp Met Leu Ser Asn Ala Glu Leu Ala Pro Val Gln Ala Asp Glu

35

40

45

Pro Pro Gln Ser Arg Met Asp Leu Val

50

55

<210> 1611

<211> 35

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1611

Gln Ala Arg Ala Val Gly Leu Ala Gly Thr Ser Arg Ala Phe Leu Ser
 1 5 10 15

Ser Arg Leu Gln Asp Leu Tyr Ser Ile Val Arg Arg Ala Asp Arg Ala
 20 25 30

Ala Val Met
 35

<210> 1612

<211> 15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1612

Met Val Lys Ser His Ile Gly Ser Trp Ile Leu Val Leu Phe Val
 1 5 10 15

<210> 1613

<211> 29

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1613

Leu Arg Asp Leu Val Ser Tyr Cys Arg Ala Arg Gly Lys Gly Arg Glu
 1 5 10 15

Arg Met Asn Gly Thr Arg Lys Gly His Leu Leu Tyr Met

20

25

<210> 1614

<211> 33

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1614

Gly	Lys	Arg	Ser	Ser	Pro	Glu	Thr	Leu	Ile	Ser	Asp	Leu	Leu	Met	Arg
1				5					10					15	

Glu	Ser	Thr	Glu	Asn	Val	Pro	Arg	Thr	Arg	Leu	Glu	Asp	Pro	Ala	Met
			20					25						30	

Trp

<210> 1615

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1615

Asp	Val	Glu	Pro	Leu	Leu	Gly	Phe	Leu	Ser	Pro	Lys	Ser	Gly	Gln	Glu
1				5					10					15	

Asn	Glu	Val	Asp	Asp	Phe	Pro	Tyr	Lys	Gly	Gln	Gly	Glu	Leu
			20					25					30

<210> 1616

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches Peptid

<400> 1616

Phe Cys Lys Cys Arg Leu Glu Pro Met Lys Ala Thr Cys Asp Ile Ser
 1 5 10 15

Glu Cys Pro Glu
 20

<210> 1617

<211> 20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Synthetisches
 Peptid

<400> 1617

Lys Ser His Gly Arg Thr Gln Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn
 1 5 10 15

Ile Val Thr Pro
 20

Patentansprüche

1. Verfahren zur Synthese eines modifizierten therapeutischen Peptids, geeignet zur Bildung eines Peptidase-stabilisierten therapeutischen Peptidkonjugats, wobei das Peptid zwischen 3 und 50 Aminosäuren umfaßt und besagtes Peptid eine Carboxy-terminale Aminosäure, eine Amino-terminale Aminosäure, eine therapeutisch aktive Region und eine weniger therapeutisch aktive Region hat, wobei die therapeutisch aktive Region durch Struktur-Aktivitäts-Verhältnis-Analyse identifiziert wird, umfassend die Schritte:

- a) Auswählen einer Position innerhalb der weniger therapeutisch aktiven Region, und
- b) 1) wenn besagtes therapeutisches Peptid kein Cystein enthält, Synthetisieren von besagtem Peptid von besagter Carboxy-terminaler Aminosäure und Koppeln einer reaktiven Gruppe an die Aminosäure an besagter Position in der weniger therapeutisch aktiven Region; oder
- 2) wenn besagtes therapeutisches Peptid nur ein Cystein enthält, Synthetisieren von besagtem Peptid von besagter Carboxy-terminaler Aminosäure, Schützen von besagtem Cystein mit einer Schutzgruppe, Koppeln einer reaktiven Gruppe an eine Aminosäure an besagter Position in der weniger therapeutisch aktiven Region und Entschützen des geschützten Cysteins; oder
- 3) wenn besagtes therapeutisches Peptid zwei Cysteine enthält, Synthetisieren von besagtem Peptid von besagter Carboxy-terminaler Aminosäure, Oxidieren von besagten zwei Cysteinen, um eine Disulfidbrücke zu bilden, und Koppeln einer reaktiven Gruppe an eine Aminosäure an besagter Position in der weniger therapeutisch aktiven Region; oder
- 4) wenn besagtes therapeutisches Peptid mehr als zwei Cysteine als Disulfidbrücken enthält, Synthetisieren von besagtem Peptid von besagter Carboxy-terminaler Aminosäure, sequentielles Oxidieren besagter Cysteine, um Disulfidbrücken zu bilden, Reinigen von besagtem Peptid und Koppeln einer reaktiven Gruppe an eine Aminosäure an besagter Position in der weniger therapeutisch aktiven Region;
- c) Bilden einer stabilen kovalenten Bindung zwischen der reaktiven Gruppe und einer Aminogruppe, Hydroxylgruppe oder Thiolgruppe auf Albumin in vivo oder ex vivo und Zurverfügungstellen eines Peptid-Albumin-Konjugats, wodurch das Peptidase-stabilisierte therapeutische Peptid generiert wird, während die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids erhalten bleibt, wobei das Peptid-Albumin-Konjugat eine höhere Stabilität gegenüber Peptidaseabbau hat als das therapeutische Peptid; und
- d) Analysieren der therapeutischen Aktivität des Peptid-Albumin-Konjugats und der Stabilität des Peptid-Albumin-Konjugats gegenüber Peptidaseabbau; Bestätigen, daß das Peptid-Albumin-Konjugat eine höhere Stabilität als das therapeutische Peptid hat; Bestätigen, daß das Peptid-Albumin-Konjugat die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids beibehält und Bestätigen der ausgewählten Position innerhalb besagter weniger therapeutisch aktiver Region.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin die reaktive Gruppe an das therapeutische Peptid über ein Lysin und/oder eine Verbindungsgruppe gekoppelt wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 3, worin die reaktive Gruppe ein Maleimid umfaßt.

4. Ex-vivo-Verfahren zum Schützen eines therapeutischen Peptids vor Peptidaseabbau, wobei besagtes Peptid zwischen 3 und 50 Aminosäuren umfaßt und eine therapeutisch aktive Region von Aminosäuren und eine weniger therapeutisch aktive Region von Aminosäuren hat, umfassend:

- (a) Identifizieren der therapeutisch aktiven Region des Peptids durch Struktur-Aktivitäts-Verhältnis-Analyse;
- (b) Modifizieren von besagtem Peptid an einer Aminosäure, die in der weniger therapeutisch aktiven Region enthalten ist, durch Koppeln einer reaktiven Gruppe an besagte Aminosäure, um ein modifiziertes Peptid zu bilden, so daß besagtes modifiziertes Peptid therapeutische Aktivität hat, wobei die reaktive Gruppe in der Lage ist, eine kovalente Bindung mit einer reaktiven Funktionalität auf Albumin zu bilden;
- (c) Bilden einer kovalenten Bindung zwischen besagter reaktiver Einheit und einer reaktiven Funktionalität auf Albumin, um ein Peptid-Albumin-Konjugat zu bilden, wodurch besagtes Peptid von Peptidaseaktivität geschützt wird, während die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids erhalten bleibt; und
- (d) Analysieren der therapeutischen Aktivität des Peptid-Albumin-Konjugats und der Stabilität des Peptid-Albumin-Konjugats gegenüber Peptidaseabbau; Bestätigen, daß das Peptid-Albumin-Konjugat eine höhere Stabilität hat als das therapeutische Peptid und Bestätigen, daß das Peptid-Albumin-Konjugat die therapeutische Aktivität des therapeutischen Peptids beibehält.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin besagtes Peptid einen Carboxyterminus, einen Aminoterminal, eine Carboxy-terminale Aminosäure und eine Amino-terminale Aminosäure hat und worin Schritt (b) des weiteren umfaßt:

- (1) wenn besagte weniger therapeutisch aktive Region an dem Carboxyterminus besagten Peptids lokalisiert ist, Modifizieren von besagtem Peptid an der Carboxy-terminalen Aminosäure von besagtem Peptid; oder
- (2) wenn besagte weniger therapeutisch aktive Region an dem Aminoterminal des besagten Peptids lokalisiert ist, Modifizieren von besagtem Peptid an der Amino-terminalen Aminosäure von besagtem Peptid; oder
- (3) wenn besagte weniger therapeutisch aktive Region weder am Amino- noch am Carboxyterminus von besagtem Peptid lokalisiert ist, Modifizieren von besagtem Peptid an einer Aminosäure, welche zwischen dem Carboxyterminus und dem Aminoterminal liegt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin besagte reaktive Gruppe eine Maleimidgruppe ist.

7. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin besagte reaktive Gruppe an besagtes Peptid über ein Lysin und/oder eine Verbindungsgruppe gekoppelt ist.

8. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin eine oder mehrere besagte Aminosäuren synthetisch ist/sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen