



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102803500 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201080030313. 1

A61K 38/16(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 04

A61K 38/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 37/02(2006. 01)

61/184, 438 2009. 06. 05 US

A61P 27/16(2006. 01)

61/184, 455 2009. 06. 05 US

61/220, 738 2009. 06. 26 US

61/220, 745 2009. 06. 26 US

61/256, 364 2009. 10. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/037443 2010. 06. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/141845 EN 2010. 12. 09

(73) 专利权人 13 治疗有限公司

地址 美国俄勒冈州

(72) 发明人 S·L·麦考伊 S·H·赫芬艾德

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 杨帆

(51) Int. Cl.

C07K 14/07(2006. 01)

C07K 7/06(2006. 01)

C07K 7/08(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1700930 A, 2005. 11. 23, 全文.

CN 1642982 A, 2005. 07. 20, 全文.

US 2006009391 A1, 2006. 01. 12, 全文.

Sharon L. McCoy, et al.. Identification of a Peptide Derived from Vaccinia Virus A52R Protein That Inhibits Cytokine Secretion in Response to TLR-Dependent Signaling and Reduces In Vivo Bacterial-Induced Inflammation. 《Journal of Immunology》. 2005, 第 174 卷 (第 5 期), 第 3006-3014 页.

审查员 高赞

权利要求书2页 说明书47页

序列表106页 附图3页

(54) 发明名称

免疫调节肽和使用方法

(57) 摘要

公开了用于治疗炎症的肽及其治疗用途和使用方法。肽包括转导序列,能通过与 toll 样受体的相互作用有效抑制细胞因子活性和 TNF- α 分泌。描述了说明所述化合物在治疗中耳炎中功效的实验。

1. 一种肽,所述肽由一段氨基酸序列和接在所述氨基酸序列 C-末端的多精氨酸序列组成,其中所述氨基酸序列选自 SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:352、SEQ ID NO:353、SEQ ID NO:367 或 SEQ ID NO:368,且所述多精氨酸序列为 9 个精氨酸残基。

2. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:319 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:133 所示。

3. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:327 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:141 所示。

4. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:337 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:151 所示。

5. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:352 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:166 所示。

6. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:353 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:167 所示。

7. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:367 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:181 所示。

8. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽是 SEQ ID NO:368 加上 C-末端的多精氨酸序列,如 SEQ ID NO:182 所示。

9. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述多精氨酸序列的至少一个氨基酸残基是 D-氨基酸残基。

10. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述多精氨酸序列的所有氨基酸残基都是 D-氨基酸残基。

11. 如权利要求 1 所述的肽,其特征在于,所述肽的至少一个氨基酸残基是 D-氨基酸残基。

12. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1-11 中任一项所述的肽,以及药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为单位剂量的形式。

13. 如权利要求 12 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为油膏剂、乳膏剂、液体、凝胶剂或软膏剂的形式。

14. 如权利要求 12 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是滴剂形式。

15. 如权利要求 12 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是气溶胶剂、吸入剂、喷剂或雾剂形式。

16. 肽在配制治疗动物炎症用药物中的用途,其中所述肽是权利要求 1-11 中任一项所述的肽。

17. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。

18. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述炎症是耳部炎症。

19. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述炎症是中耳炎。

20. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,施用所述药物于动物缓解中耳炎的症状。

21. 如权利要求 20 所述的用途,其特征在于,所述症状是疼痛、耳液溢、发热、烦躁、厌

食、呕吐或腹泻。

22. 如权利要求 20 所述的用途,其特征在于,所述症状是疼痛。

23. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述炎症是皮肤、关节、肌肉组织、脑或结缔组织的炎症。

24. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述炎症是皮肤的炎症。

25. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述炎症是关节炎、皮炎、红斑狼疮、脑膜炎或银屑病。

26. 如权利要求 25 所述的用途,其特征在于,所述关节炎是骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、青少年特发性关节炎、斯蒂尔病或强直性脊柱炎。

27. 如权利要求 25 所述的用途,其特征在于,所述皮炎是海绵水肿性皮炎、儿童湿疹、过敏接触性皮炎、脂溢性皮炎、出汗障碍性皮炎、荨麻疹、水泡型或大疱性皮炎或丘疹性荨麻疹。

28. 如权利要求 25 所述的用途,其特征在于,所述银屑病是斑块状银屑病、屈侧银屑病、点滴性银屑病、脓疱性银屑病、银屑病甲、银屑病性关节炎或红皮病型银屑病。

29. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述药物配制成供局部施用。

30. 如权利要求 29 所述的用途,其特征在于,所述局部施用包括施用于皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊、鼻腔或舌下。

31. 如权利要求 29 所述的用途,其特征在于,所述局部施用包括施用于鼓膜。

32. 如权利要求 31 所述的用途,其特征在于,所述施用于鼓膜包括将滴剂施用于鼓膜。

33. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述动物是人。

34. 肽在配制治疗鼻窦炎用药物中的用途,其中所述肽是权利要求 1-11 中任一项所述的肽。

35. 如权利要求 34 所述的用途,其特征在于,所述药物是气溶胶剂、吸入剂、喷剂或雾剂形式。

36. 肽在配制药物中的用途,所述药物针对患有中耳和 / 或内耳炎症和听力减退的动物的听力损伤,其特征在于所述肽是权利要求 1-11 中任一项所述的肽。

37. 如权利要求 36 所述的用途,其特征在于,听力改善至不优于普通水平的水平。

38. 如权利要求 36 所述的用途,其特征在于,听力改善比不给予所述药物更快。

39. 如权利要求 36 所述的用途,其特征在于,所述药物配制成供局部施用。

40. 如权利要求 39 所述的用途,其特征在于,所述局部施用包括施用于皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊、鼻腔或舌下。

41. 如权利要求 39 所述的用途,其特征在于,所述局部施用包括施用于鼓膜。

42. 如权利要求 41 所述的用途,其特征在于,所述施用于鼓膜包括将滴剂施用于鼓膜。

43. 如权利要求 36 所述的用途,其特征在于,所述动物是人。

免疫调节肽和使用方法

[0001] 本申请要求 2009 年 6 月 5 日提交的美国临时专利申请 61/184,438, 2009 年 6 月 5 日提交的美国临时专利申请 61/184,455, 2009 年 6 月 26 日提交的美国临时专利申请 61/220,738, 2009 年 6 月 26 日提交的美国临时专利申请 61/220,745, 和 2009 年 10 月 30 日提交的美国临时专利申请 61/256,364 的优先权, 每项申请的全文通过引用纳入本文。

[0002] 有关联邦资助的研究的声明

[0003] 引起本发明的发明工作得到 SBIR AI065000, " 细菌引发的败血症 : 新型治疗策略 " 和 SBIR DC005882, " 对中耳感染中炎症的新型治疗 " 的资助。美国政府可享有本发明的某些权利。

[0004] 发明背景

[0005] Toll-样受体 (TLR) 识别名为病原相关分子模式 (PAMP) 的保守基序并作出应答。TLR 以胞外富含亮氨酸的重复基序和胞内 Toll/IL-1 受体 (TIR) 结构域为特征。TLR 受 PAMP 激发启动一系列胞内信号传导事件导致旨在控制并消除所述病原体的炎性免疫应答。病毒编码能有效抑制胞内 TIR 信号转导引起炎性免疫应答消减的免疫调节蛋白如 A52R (由牛痘病毒 (vaccina virus) 产生)。

[0006] 慢性中耳炎 (COM) 对儿童和成人都有影响。COM 中所见慢性炎症可影响内耳并引起感音神经性耳聋。COM 是重要的医学问题, 目前尚无甬体以外的 COM 治疗剂。许多 COM 患者需要手术植入耳管。与急性中耳炎 (AOM) 一样, COM 患者经历听力减退, 起因是中耳内强烈炎性应答的发展, 包括积液的存在。

[0007] 发明概述

[0008] 在一些实施方式中, 本发明考虑含肽的药物组合物, 所述肽包含 :

[0009] a) SEQ ID NO : 187-368 中任一项所示序列 ; 或

[0010] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物。

[0011] 在一些实施方式中, 本发明考虑含肽的药物组合物, 所述肽包含 SEQ ID NO : 1-186 中任一项所示的序列。

[0012] 在一些实施方式中, 本发明考虑包含 SEQ ID NO : 1-368 中任一项所示序列的肽。

[0013] 在一些实施方式中, 本发明考虑包含 SEQ ID NO : 1-369 中任一项所示序列的肽的衍生物, 其中所述衍生物包含至少一个 D-氨基酸残基。

[0014] 在一些实施方式中, 本发明考虑调节细胞活性的方法, 所述方法包括给予有相关需要或要求的生物以有效量的含肽药物组合物, 所述肽包含 :

[0015] a) SEQ ID NO : 187-368 中任一项所示的序列 ; 或

[0016] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0017] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0018] 在一些实施方式中, 本发明考虑治疗动物中炎症的方法, 所述方法包括给予有相关需要或要求的动物以有效量的含肽药物组合物, 所述肽包含 :

[0019] a) SEQ ID NO : 187-368 中任一项所示的序列 ; 或

[0020] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0021] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

[0022] 在一些实施方式中, 本发明考虑治疗鼻窦炎的方法, 所述方法包括将气溶胶组合物给予对此有需要或要求的生物, 所述气溶胶组合物包含治疗有效量的肽, 所述肽包含:

[0023] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列; 或

[0024] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0025] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

[0026] 在一些实施方式中, 本发明考虑改善动物听力的方法, 所述方法包括给予患有中耳或内耳炎症并听力减退的动物以治疗有效量的肽, 所述肽包含:

[0027] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列; 或

[0028] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0029] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列, 其中所述肽局部 (topical) 给药, 其中所述听力改善至不优于普通水平的水平, 和 / 或所述听力改善比不给予所述肽更快。

[0030] 在一些实施方式中, 本发明考虑治疗中耳和 / 或内耳炎症的方法, 所述方法包括向有相关需要或要求的动物的鼓膜给予治疗有效量的肽, 所述肽包含:

[0031] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列; 或

[0032] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0033] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

[0034] 在一些实施方式中, 本发明考虑肽在制备调节细胞活性用药物中的用途, 所述肽包含:

[0035] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列; 或

[0036] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0037] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

[0038] 在一些实施方式中, 本发明考虑肽在制备治疗动物炎症用药物中的用途, 所述肽包含:

[0039] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列; 或

[0040] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0041] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

[0042] 在一些实施方式中, 本发明考虑肽在制备治疗鼻窦炎用药物中的用途, 所述药物含气溶胶组合物, 所述肽包含:

[0043] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列; 或

[0044] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0045] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

[0046] 在一些实施方式中, 本发明考虑肽在制备改善动物听力用药物中的用途, 其中所述动物患有中耳和 / 或内耳炎症和听力减退, 所述肽包含:

[0047] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列; 或

[0048] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0049] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列, 其中所述药物是局部药物。

[0050] 在一些实施方式中, 本发明考虑肽在制备治疗中耳和 / 或内耳炎症用药物中的用途, 所述药物适于给予对其有需要或要求的动物的鼓膜, 所述肽包含:

- [0051] a) SEQ ID NO :187-369 中任一项所示的序列 ;或
- [0052] b) 含至少一个 D- 氨基酸残基的 P13 衍生物,
- [0053] 其中所述肽可选还包含 C- 末端的转导序列。

附图说明

[0054] 图 1 :显示由 FITC 标记的 P13 跨越鼓膜的试验。图 1A. 亮场显微镜显示中耳流体中的细胞。图 1B. 荧光显微镜显示与中耳流体中细胞结合的 FITC 标记 P13。

[0055] 图 2 :P13 减轻中耳炎症。用热灭活的肺炎链球菌 (*S. pneumonia*) 注射 BALB/c 小鼠 (PBS 组 $n = 6$, P13 组 $n = 7$), 24 小时后由外用 (滴耳液) 给予 P13 ($1 \mu\text{g}$) 来处理, 细菌导入 72 小时后检查组织学。图 A :中耳内细胞数 ;图 B :中耳内流体面积。注 :在 P13 治疗组中高细胞数和高流体面积的动物是同一动物。

[0056] 图 3 :外用给予 P13 显著改善听力阈值。给予 BALB/c 小鼠热灭活的肺炎链球菌, 24 小时后由外用 (滴耳液) 给予 P13 ($1 \mu\text{g}$) 或 PBS 来处理小鼠。图 A :在给予细菌后 5 天和 13 天由 ABR 定量分析在 4、8、16 和 32kHz 的听力阈值。通过从处理后 ABR 中减去背景 ABR 并将各频率加合计算出听力损耗。图 B :全频率听力损耗 $> 20\text{DB}$ 的动物数。动物数量在括号内。

[0057] 图 4 :肽 T52、S5 和 P13 对 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌的百分抑制。RAW264.7 以 3×10^5 细胞 / 孔接种入 48 孔板中。24 小时后, 所述细胞与不同浓度的肽一起一式三份室温孵育 15 分钟, 然后用 $1 \mu\text{g/ml}$ CpG-ODN 刺激。然后, 细胞在 37°C 孵育 4 小时, 收集上清, 通过 ELISA 测定 $\text{TNF-}\alpha$ 。通过与肽孵育的细胞和无肽处理的对照细胞间的 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌比较计算百分抑制。

[0058] 通过引用纳入

[0059] 将本说明书中提到的所有发表物、专利和专利申请以其全文形式纳入本文作为参考, 就好像将各篇单独的发表物、专利或专利申请具体地和单独地通过引用纳入本文一样。

具体实施方式

[0060] 天然和病原体引发的炎症的治疗与控制是重要的临床难题。靶向 TLR/TIR 信号级联是一种控制炎症的方法, 因此鉴定衍生自 A52R 蛋白或 A52R- 样蛋白的肽有治疗用途。本文公开的本发明所述肽和药物组合物, 及使用所述肽和药物组合物的用途和方法, 提出了控制炎症和调节炎症相关细胞途径中问题的解决方案。

[0061] 本公开全文中, 本发明所述肽的氨基酸残基以本领域已知的两种标准缩写方式其一或两者表述 :a) 单字母缩写, 例如 R 为精氨酸、D 为天冬氨酸、V 为缬氨酸等 ;和 b) 三字母缩写, 例如 Arg 为精氨酸、Asp 为天冬氨酸、Val 为缬氨酸等。本发明对 L- 和 D- 型氨基酸残基都作考虑。当某缩写仅指 D- 构型的氨基酸残基时, 该缩写有前缀 “D-”, 例如 D-Arg 为 D- 精氨酸, D-Asp 为 D- 天冬氨酸, D-Val 为 D- 缬氨酸等。

[0062] To11- 样受体信号传导

[0063] To11- 样受体 (“TLR”) 是识别细菌、真菌、原生动物和病毒结构的保守分子受体。TLR 的激活启动一系列胞内事件导致以促炎细胞因子生产为特征的先天免疫应答 (参考文献 2-9)。TLR 信号转导发端于胞质 To11/ 白介素 -1 受体 (TIR) 结构域, 这是所有 TLR 的保守域。不受任何理论限制, 在某些实施方式中, 含 TIR 结构域和死亡结构域的衔接分子

MyD88 可结合 TLR 和 IRAK 蛋白的 TIR 结构域。然后,IRAK 的磷酸化能引起与 TRAF6 的结合及后续的 NF- κ B 激活和促炎细胞因子分泌(参考文献 14,22-25)。

[0064] 肽

[0065] 痘苗病毒是痘病毒科的一员,已证明该 DNA 病毒编码免疫调节蛋白(参考文献 15-18)。这些蛋白之一为 A52R,已表明其抑制 TIR 信号级联启动后的 NF- κ B 激活(参考文献 15 和 18)。近期研究证明 A52R 抑制 TR 信号转导并有助于痘苗病毒的毒力。在某些实施方式中,响应不同 PAMP 的细胞激活涉及所有 TLR 中共有的多种胞内分子,包括但不限于 MyD88、IL-1 受体相关激酶(IRAK)蛋白成员、TNF 受体相关因子(TRAF6)和 NF- κ B(参考文献 1)。

[0066] Harte 及其同事(参考文献 18)证明 A52R 蛋白通过结合 IRAK2 与 TRAF6 抑制 TIR 信号转导。痘苗病毒缺失 A52R 蛋白导致病毒毒力降低。

[0067] 肽 13(“P13”)序列(DIVKLTVDYDCI(SEQ ID NO:369))源自痘苗病毒的 A52R 序列。Blast 检索分析显示肽 P13 与痘苗病毒中 A52R 以外的更大蛋白、两种牛痘病毒的蛋白和一种兔痘病毒蛋白内发现的序列具有 100% 同源性。肽 13 显示与来自不同的类天花(variola)(天花(smallpox))病毒毒株的 3 种独立蛋白的显著同源性,这些蛋白为:i)来自重型天花病毒印度株的 A46L;ii)来自重型天花病毒加西亚株的 A49L;和 iii)来自重型天花病毒株的 A44L。

[0068] P13 抑制 Toll-样受体依赖性信号转导(US 7,192,930 和 US2008/0039395,通过引用全文纳入本文)。在一些实施方式中,可进行构效测试来鉴定 P13 序列中可被取代以增强活性的氨基酸残基。

[0069] 在一些实施方式中,本发明提供含肽的药物组合物,所述肽源自 A52R。在一些实施方式中,所述药物组合物是耳用药物组合物。

[0070] 在一些实施方式中,所述肽是 P13。在一些实施方式中,所述肽源自 P13。在一些实施方式中,所述肽是 P13 变体、衍生物、立体异构体或类似物。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 LEEYFMY(SEQ ID NO:370)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 FTILEEYFMY(SEQ ID NO:371)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 DIVKLTVDYDCI(SEQ ID NO:369)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 VYDCI(SEQ ID NO:372)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 VYACI(SEQ ID NO:373)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 KLTVDY(SEQ ID NO:374)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 KLYVY(SEQ ID NO:375)。在一些实施方式中,所述肽包括氨基酸序列 KVVYVY(SEQ ID NO:376)。在一些实施方式中,所述肽包含 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 个残基。在一些实施方式中,所述肽包含 7-50 个残基。

[0071] 在一些实施方式中,肽包含转导序列。所述转导序列可参与细胞摄取。转导序列的存在可引起细胞摄取增强或选择性细胞摄取。在一些实施方式中,所述转导序列在所述肽的 N-末端。在一些实施方式中,所述转导序列在所述肽的 C-末端。

[0072] 转导序列的非限制性示例有多精氨酸序列。在一些实施方式中,所述多精氨酸序列含精氨酸残基。在一些实施方式中,所述多精氨酸序列由精氨酸残基组成。在具体实施方式中,所述转导序列包含 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 20 个精氨酸残基。在一

些实施方式中,所述转导序列含 9 个精氨酸残基。在一些实施方式中,所述转导序列由 9 个精氨酸残基组成。所述转导序列中的精氨酸残基可以是 L- 精氨酸、D- 精氨酸或 L- 和 D- 精氨酸的混合物。

[0073] 表 1 提供了本发明肽的非限制性示例。示例性肽 1-130 是源自 A52R 的肽。肽 1-130 中,进一步指定子集 S1-S22。其他示例包括源自 P13 的肽(“T 肽”)。在一些实施方式中,本发明提供含肽的药物组合物,所述肽包含表 1 所示的任何氨基酸序列。在一些实施方式中,本发明提供含有任何表 1 所示肽的药物组合物。在一些实施方式中,本发明提供含肽的药物组合物,所述肽包含 S1-S22 所示的任何氨基酸序列。在一些实施方式中,本发明提供含有任何 S1-S22 所示肽的药物组合物。在一些实施方式中,本发明提供含肽的药物组合物,所述肽包含 T1-T56 所示的任何氨基酸序列。在一些实施方式中,本发明提供含有任何 T1-T56 所示肽的药物组合物。在一些实施方式中,所述肽包含转导序列。在一些实施方式中,所述转导序列是多精氨酸。在一些实施方式中,所述肽包含 SEQ ID NO :42-44、68-77、79-81、83、102-106、133、141、151、166、167、181、182、228-230、254-263、265-267、269、288-292、319、327、337、352、353、367 和 368 中任一项所示序列。在一些实施方式中,所示肽包含 T3、T11、T21、T36、T37、T51 或 T52 所示序列。在一些实施方式中,所示肽包含 T3-R⁹、T11-R⁹、T21-R⁹、T36-R⁹、T37-R⁹、T51-R⁹ 或 T52-R⁹ 所示序列。

[0074]

表 1: 本发明的示例性肽

肽	序列
1-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 1)
2-R ⁹	IKVQKQDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 2)
3-R ⁹	KVQKQDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 3)
4-R ⁹	VQKQDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 4)
5-R ⁹	QKQDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 5)
6-R ⁹	KQDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 6)
7-R ⁹	QDIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 7)
8-R ⁹	DIVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 8)
9-R ⁹	IVKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 9)
10-R ⁹	VKLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 10)
11-R ⁹	KLTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 11)
12-R ⁹	LTVDYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 12)
13-R ⁹	TVYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 13)
14-R ⁹	VYDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 14)
15-R ⁹	YDCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 15)
16-R ⁹	DCISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 16)
17-R ⁹	CISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 17)
18-R ⁹	ISMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 18)
19-R ⁹	SMIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 19)
20-R ⁹	MIGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 20)
21-R ⁹	IGLCARRRRRRRRR (SEQ ID NO: 21)
22-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISMIGLCRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 22)
23-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISMIGLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 23)
24-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISMIGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 24)
25-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISMIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 25)
26-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISMRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 26)
27-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCISRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 27)
28-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 28)
29-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDCRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 29)
30-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVDYDRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 30)
31-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVYRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 31)
32-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTVRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 32)
33-R ⁹	YIKVQKQDIVKLTRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 33)
34-R ⁹	YIKVQKQDIVKLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 34)
35-R ⁹	YIKVQKQDIVKRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 35)
36-R ⁹	YIKVQKQDIVRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 36)
37-R ⁹	YIKVQKQDIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 37)
38-R ⁹	YIKVQKQDRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 38)
39-R ⁹	YIKVQKQRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 39)
40-R ⁹	YIKVQKRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 40)
41-R ⁹	YIKVQRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 41)
42 (S1)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 42)
43 (S2)-R ⁹	MFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 43)

[0075]

	43)
44 (S3)-R ⁹	FTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 44)
45-R ⁹	TILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 45)
46-R ⁹	ILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 46)
47-R ⁹	LEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 47)
48-R ⁹	EEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 48)
49-R ⁹	EYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 49)
50-R ⁹	YFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 50)
51-R ⁹	FMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 51)
52-R ⁹	MYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 52)
53-R ⁹	YRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 53)
54-R ⁹	RGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 54)
55-R ⁹	GLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 55)
56-R ⁹	LLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 56)
57-R ⁹	LGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 57)
58-R ⁹	GLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 58)
59-R ⁹	LRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 59)
60-R ⁹	RIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 60)
61-R ⁹	IKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 61)
62-R ⁹	KYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 62)
63-R ⁹	YGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 63)
64-R ⁹	GRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 64)
65-R ⁹	RLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 65)
66-R ⁹	LFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 66)
67-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 67)
68 (S4)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 68)
69 (S5)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 69)
70 (S6)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 70)
71 (S7)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 71)
72 (S8)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 72)
73 (S9)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 73)
74 (S10)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 74)
75 (S11)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 75)
76 (S12)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 76)
77 (S13)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 77)
78-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLGRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 78)
79 (S14)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 79)
80 (S15)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 80)
81 (S16)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRGRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 81)
82-R ⁹	EMFTILEEYFMYRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 82)
83 (S17)-R ⁹	EMFTILEEYFMYRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 83)
84-R ⁹	EMFTILEEYFMRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 84)
85-R ⁹	EMFTILEEYFRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 85)
86-R ⁹	EMFTILEEYRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 86)
87-R ⁹	EMFTILEERRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 87)
88-R ⁹	EMFTILERRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 88)

[0076]

89-R ⁹	EMFTILRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 89)
90-R ⁹	EMFTIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 90)
91-R ⁹	MFTILLEEFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 91)
92-R ⁹	FTILLEEFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 92)
93-R ⁹	TILLEEFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 93)
94-R ⁹	ILLEEFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 94)
95-R ⁹	LLEEFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 95)
96-R ⁹	LEEFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 96)
97-R ⁹	EYFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 97)
98-R ⁹	YFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 98)
99-R ⁹	FMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 99)
100-R ⁹	MYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 100)
101-R ⁹	YRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 101)
102 (S18) -R ⁹	MFTILEEFMYRGLLGLRIRRRRRRRR (SEQ ID NO: 102)
103 (S19) -R ⁹	FTILLEEFMYRGLLGLRIRRRRRRRR (SEQ ID NO: 103)
104 (S20) -R ⁹	TILLEEFMYRGLLGLRIRRRRRRRR (SEQ ID NO: 104)
105 (S21) -R ⁹	ILLEEFMYRGLLGLRIRRRRRRRR (SEQ ID NO: 105)
106 (S22) -R ⁹	LLEEFMYRGLLGLRIRRRRRRRR (SEQ ID NO: 106)
107-R ⁹	EYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 107)
108-R ⁹	YFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 108)
109-R ⁹	FMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 109)
110-R ⁹	MYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 110)
111-R ⁹	YRGLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 111)
112-R ⁹	RGLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 112)
113-R ⁹	GLLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 113)
114-R ⁹	LLGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 114)
115-R ⁹	LGLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 115)
116-R ⁹	GLRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 116)
117-R ⁹	LRIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 117)
118-R ⁹	RIKYGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 118)
119-R ⁹	EEYFMRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 119)
120-R ⁹	EEYFMYRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 120)
121-R ⁹	EEYFMYRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 121)
122-R ⁹	EEYFMYRGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 122)
123-R ⁹	EEYFMYRGLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 123)
124-R ⁹	EEYFMYRGLLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 124)
125-R ⁹	EEYFMYRGLLGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 125)
126-R ⁹	EEYFMYRGLLGLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 126)
127-R ⁹	EEYFMYRGLLGLRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 127)
128-R ⁹	EEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRR (SEQ ID NO: 128)
129-R ⁹	EEYFMYRGLLGLRIKRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 129)

[0077]

T2-R ⁹	DIVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 132)
T3-R ⁹	AIVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 133)
T4-R ⁹	DAVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 134)
T5-R ⁹	DIAKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 135)
T6-R ⁹	DIVALTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 136)
T7-R ⁹	DIVKATVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 137)
T8-R ⁹	DIVKLAVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 138)
T9-R ⁹	DIVKLTA YDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 139)
T10-R ⁹	DIVKLTVADCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 140)
T11-R ⁹	DIVKLTVYACIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 141)
T12-R ⁹	DIVKLTVYDAIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 142)
T13-R ⁹	DIVKLTVYDCARRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 143)
T14-R ⁹	EIVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 144)
T15-R ⁹	DIVKLTVYECIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 145)
T16-R ⁹	DIVRLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 146)
T17-R ⁹	DIVHLLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 147)
T18-R ⁹	KIVKLTVYKCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 148)
T19-R ⁹	DIVELTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 149)
T20-R ⁹	DIVKLSVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 150)
T21-R ⁹	DIVKLYVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 151)
T22-R ⁹	DIVKLTVSDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 152)
T23-R ⁹	DIVKLTVTDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 153)
T24-R ⁹	DIVKLTVWDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 154)
T25-R ⁹	DIVKLTVFDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 155)
T26-R ⁹	DIVKLTVYDMIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 156)
T27-R ⁹	DIVKLTVYDSIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 157)
T28-R ⁹	DIVKLTVYDXaaIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 158)
T29-R ⁹	DIVKLTVYDXaaIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 159)
T30-R ⁹	DIVKLTVYDXaaIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 160)
T31-R ⁹	DIVKLTVYDXaaIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 161)
T32-R ⁹	DIVKLTVYDXaaIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 162)
T33-R ⁹	DLVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 163)
T34-R ⁹	DVVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 164)
T35-R ⁹	DILKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 165)
T36-R ⁹	DIKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 166)
T37-R ⁹	DIVKVTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 167)
T38-R ⁹	DIVKITVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 168)
T39-R ⁹	DIVKLTLYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 169)
T40-R ⁹	DIVKLTIIYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 170)
T41-R ⁹	DIVKLTVYDCLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 171)
T42-R ⁹	DIVKLTVYDCVRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 172)
T43-R ⁹	DIDKLTEYDSIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 173)
T44-R ⁹	DIPKLGVPDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 174)
T45-R ⁹	ICDYVTLKVIDRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 175)
T46-R ⁹	VDLVIDCIYKTRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 176)
T47-R ⁹	DIVKLTVYDCIDIVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 177)
T48-R ⁹	IVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (N-琥珀酰) (SEQ ID NO: 178)

[0078]

T49-R ⁹	DIVKLTVYDCIGRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 179)
T50-R ⁹	DIVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (N-乙酰) (SEQ ID NO: 180)
T51-R ⁹	AIVKLTVYACIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 181)
T52-R ⁹	AIHKVYVYACIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 182)
T53	D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile- Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 183)
T54	D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg (SEQ ID NO: 184)
T55	D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile (SEQ ID NO: 185)
T56	Asp-Ile-Val-Lys-Leu-Thr-Val-Tyr-Asp-Cys-Ile-D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg- D-Arg (SEQ ID NO: 186)
1	YIKVQKQDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 187)
2	IKVQKQDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 188)
3	KVQKQDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 189)
4	VQKQDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 190)
5	QKQDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 191)
6	KQDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 192)
7	QDIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 193)
8	DIVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 194)
9	IVKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 195)
10	VKLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 196)
11	KLTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 197)
12	LTVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 198)
13	TVYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 199)
14	VYDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 200)
15	YDCISMIGLCA (SEQ ID NO: 201)
16	DCISMIGLCA (SEQ ID NO: 202)
17	CISMIGLCA (SEQ ID NO: 203)
18	ISMIGLCA (SEQ ID NO: 204)
19	SMIGLCA (SEQ ID NO: 205)
20	MIGLCA (SEQ ID NO: 206)
21	IGLCA (SEQ ID NO: 207)
22	YIKVQKQDIVKLTVYDCISMIGLC (SEQ ID NO: 208)
23	YIKVQKQDIVKLTVYDCISMIGL (SEQ ID NO: 209)
24	YIKVQKQDIVKLTVYDCISMIG (SEQ ID NO: 210)
25	YIKVQKQDIVKLTVYDCISMI (SEQ ID NO: 211)
26	YIKVQKQDIVKLTVYDCISM (SEQ ID NO: 212)
27	YIKVQKQDIVKLTVYDCIS (SEQ ID NO: 213)
28	YIKVQKQDIVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 214)
29	YIKVQKQDIVKLTVYDC (SEQ ID NO: 215)
30	YIKVQKQDIVKLTVYD (SEQ ID NO: 216)
31	YIKVQKQDIVKLTVY (SEQ ID NO: 217)
32	YIKVQKQDIVKLTV (SEQ ID NO: 218)
33	YIKVQKQDIVKLT (SEQ ID NO: 219)
34	YIKVQKQDIVKL (SEQ ID NO: 220)
35	YIKVQKQDIVK (SEQ ID NO: 221)

[0079]

36	YIKVQKQDIV (SEQ ID NO: 222)
37	YIKVQKQDI (SEQ ID NO: 223)
38	YIKVQKQD (SEQ ID NO: 224)
39	YIKVQKQ (SEQ ID NO: 225)
40	YIKVQK (SEQ ID NO: 226)
41	YIKVQ (SEQ ID NO: 227)
42 (S1)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 228)
43 (S2)	MFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 229)
44 (S3)	FTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 230)
45	TILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 231)
46	ILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 232)
47	LEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 233)
48	EEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 234)
49	EYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 235)
50	YFMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 236)
51	FMYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 237)
52	MYRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 238)
53	YRGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 239)
54	RGLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 240)
55	GLLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 241)
56	LLGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 242)
57	LGLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 243)
58	GLRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 244)
59	LRIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 245)
60	RIKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 246)
61	IKYGRLFNEI (SEQ ID NO: 247)
62	KYGRLFNEI (SEQ ID NO: 248)
63	YGRLFNEI (SEQ ID NO: 249)
64	GRLFNEI (SEQ ID NO: 250)
65	RLFNEI (SEQ ID NO: 251)
66	LFNEI (SEQ ID NO: 252)
67	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNE (SEQ ID NO: 253)
68 (S4)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFN (SEQ ID NO: 254)
69 (S5)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLF (SEQ ID NO: 255)
70 (S6)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRL (SEQ ID NO: 256)
71 (S7)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYG R (SEQ ID NO: 257)
72 (S8)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 258)
73 (S9)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKY (SEQ ID NO: 259)
74 (S10)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIK (SEQ ID NO: 260)
75 (S11)	EMFTILEEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 261)
76 (S12)	EMFTILEEYFMYRGLLGL R (SEQ ID NO: 262)
77 (S13)	EMFTILEEYFMYRGLLGL (SEQ ID NO: 263)
78	EMFTILEEYFMYRGLLG (SEQ ID NO: 264)
79 (S14)	EMFTILEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 265)
80 (S15)	EMFTILEEYFMYRGL (SEQ ID NO: 266)
81 (S16)	EMFTILEEYFMYRG (SEQ ID NO: 267)
82	EMFTILEEYFMY R (SEQ ID NO: 268)

[0080]

83 (S17)	EMFTILEEYFMY (SEQ ID NO: 269)
84	EMFTILEEYFM (SEQ ID NO: 270)
85	EMFTILEEYF (SEQ ID NO: 271)
86	EMFTILEEY (SEQ ID NO: 272)
87	EMFTILEE (SEQ ID NO: 273)
88	EMFTILE (SEQ ID NO: 274)
89	EMFTIL (SEQ ID NO: 275)
90	EMFTI (SEQ ID NO: 276)
91	MFTILLEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 277)
92	FTILLEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 278)
93	TILLEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 279)
94	ILLEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 280)
95	LLEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 281)
96	LEEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 282)
97	EYFMYRGLL (SEQ ID NO: 283)
98	YFMYRGLL (SEQ ID NO: 284)
99	FMYRGLL (SEQ ID NO: 285)
100	MYRGLL (SEQ ID NO: 286)
101	YRGLL (SEQ ID NO: 287)
102 (S18)	MFTILLEEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 288)
103 (S19)	FTILLEEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 289)
104 (S20)	TILLEEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 290)
105 (S21)	ILLEEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 291)
106 (S22)	LLEEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 292)
107	EYFMYRGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 293)
108	YFMYRGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 294)
109	FMYRGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 295)
110	MYRGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 296)
111	YRGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 297)
112	RGLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 298)
113	GLLGLRIKYG (SEQ ID NO: 299)
114	LLGLRIKYG (SEQ ID NO: 300)
115	LGLRIKYG (SEQ ID NO: 301)
116	GLRIKYG (SEQ ID NO: 302)
117	LRIKYG (SEQ ID NO: 303)
118	RIKYG (SEQ ID NO: 304)
119	EEYFM (SEQ ID NO: 305)
120	EEYFMY (SEQ ID NO: 306)
121	EEYFMY R (SEQ ID NO: 307)
122	EEYFMYRG (SEQ ID NO: 308)
123	EEYFMYRGL (SEQ ID NO: 309)
124	EEYFMYRGLL (SEQ ID NO: 310)
125	EEYFMYRGLLG (SEQ ID NO: 311)
126	EEYFMYRGLLGL (SEQ ID NO: 312)
127	EEYFMYRGLLGL R (SEQ ID NO: 313)
128	EEYFMYRGLLGLRI (SEQ ID NO: 314)
129	EEYFMYRGLLGLRIK (SEQ ID NO: 315)

[0081]

130	EEYFMYRGLLGLRIKY (SEQ ID NO: 316)
T1	IVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 317)
T2	DIVKLTVYDC (SEQ ID NO: 318)
T3	AIVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 319)
T4	DAVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 320)
T5	DIKLTVYDCI (SEQ ID NO: 321)
T6	DIVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 322)
T7	DIVKATVYDCI (SEQ ID NO: 323)
T8	DIVKLAVYDCI (SEQ ID NO: 324)
T9	DIVKLTA YDCI (SEQ ID NO: 325)
T10	DIVKLTVADCI (SEQ ID NO: 326)
T11	DIVKLTVYACI (SEQ ID NO: 327)
T12	DIVKLTVYDAI (SEQ ID NO: 328)
T13	DIVKLTVYDCA (SEQ ID NO: 329)
T14	EIVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 330)
T15	DIVKLTVYECI (SEQ ID NO: 331)
T16	DIVRLTVYDCI (SEQ ID NO: 332)
T17	DIVHDTVYDCI (SEQ ID NO: 333)
T18	KIVKLTVYKCI (SEQ ID NO: 334)
T19	DIVELTVYDCI (SEQ ID NO: 335)
T20	DIVKLSVYDCI (SEQ ID NO: 336)
T21	DIVKLYVYDCI (SEQ ID NO: 337)
T22	DIVKLTVSDCI (SEQ ID NO: 338)
T23	DIVKLTVTDCI (SEQ ID NO: 339)
T24	DIVKLTVWDCI (SEQ ID NO: 340)
T25	DIVKLTVFDCI (SEQ ID NO: 341)
T26	DIVKLTVYDMI (SEQ ID NO: 342)
T27	DIVKLTVYDSI (SEQ ID NO: 343)
T28	DIVKLTVYDXaal (SEQ ID NO: 344)
T29	DIVKLTVYDXaal (SEQ ID NO: 345)
T30	DIVKLTVYDXaal (SEQ ID NO: 346)
T31	DIVKLTVYDXaal (SEQ ID NO: 347)
T32	DIVKLTVYDXaal (SEQ ID NO: 348)
T33	DLVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 349)
T34	DVVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 350)
T35	DILKLTVYDCI (SEQ ID NO: 351)
T36	DIKLTVYDCI (SEQ ID NO: 352)
T37	DIVKVTVYDCI (SEQ ID NO: 353)
T38	DIVKITVYDCI (SEQ ID NO: 354)
T39	DIVKLTLYDCI (SEQ ID NO: 355)
T40	DIVKLTIIYDCI (SEQ ID NO: 356)
T41	DIVKLTVYDCL (SEQ ID NO: 357)
T42	DIVKLTVYDCV (SEQ ID NO: 358)
T43	DIDKLT EYDSI (SEQ ID NO: 359)
T44	DIPKLGVPDCI (SEQ ID NO: 360)
T45	ICDYVTLKVID (SEQ ID NO: 361)
T46	VDLVIDCIYKT (SEQ ID NO: 362)

[0082]

T47	DIVKLTVYDCIDIVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 363)
T48	IVKLTVYDCI (N-琥珀酰) (SEQ ID NO: 364)
T49	DIVKLTVYDCIG (SEQ ID NO: 365)
T50	DIVKLTVYDCI (N-乙酰) (SEQ ID NO: 366)
T51	AIVKLTVYACI (SEQ ID NO: 367)
T52	AIHKVYVYACI (SEQ ID NO: 368)

[0083] 表 1 注释：

[0084] 肽 T31 和 T31-R⁹ 中的 Xaa 是 α -氨基丁酸；

[0085] 肽 T32 和 T32-R⁹ 中的 Xaa 是 L-正缬氨酸；

[0086] 肽 T30 和 T30-R⁹ 中的 Xaa 是 L-半胱氨酸 (S-Acm)；

[0087] 肽 T28 和 T28-R⁹ 中的 Xaa 是 L-半胱氨酸 (S-羧甲基)；和

[0088] 肽 T29 和 T29-R⁹ 中的 Xaa 是 L-半胱氨酸 (S-脲甲基)。

[0089] 本发明的肽及包含它的组合物有效调节细胞活性。在一些实施方式中，细胞活性调节通过调节细胞信号转导实现。例如，活性可通过 Toll-样受体调节。在一些实施方式中，本发明的肽和组合物抑制细胞因子分泌。在一些实施方式中，本发明的肽和组合物增强细胞因子分泌。在一些实施方式中，细胞因子分泌是对 Toll-样受体依赖性刺激的响应。

[0090] 在一些实施方式中，给予 A52R 或 P13 的衍生肽可使细胞因子分泌抑制至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在一些实施方式中，给予 A52R 或 P13 的衍生肽可使细胞因子分泌增强 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。在一些实施方式中，所述细胞因子分泌是 TLR 依赖性信号转导的结果。

[0091] 在一些实施方式中，由 Toll-样受体介导的活性是 TNF- α 分泌。本发明的肽和组合物对 LPS 刺激后的 TNF- α 分泌有效提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的抑制。本发明的肽和组合物对 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌有效提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的抑制。本发明的肽和组合物对 LPS 和 / 或 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌有效提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的抑制。本发明的肽和组合物对 LPS 刺激后的 TNF- α 分泌有效提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的增强。本发明的肽和组合物对 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌有效提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的增强。本发明的肽和组合物对 LPS 和 / 或 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌有效提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的增强。

[0092] 本发明的一些实施方式考虑包含氨基酸序列 DIVKLTVYDCI (SEQ ID NO: 369) 的肽，所述氨基酸序列连接有 9-精氨酸的细胞转导序列或其他类型细胞转导序列。所述肽 DIVKLTVYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 378) 有效抑制应答 TLR 激活的细胞因子分泌。所述肽对独立于 TLR 刺激启动的细胞激活所导致的细胞因子分泌没有影响。采用有渗出物中耳炎 (OME) 小鼠模型，将热灭活的肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*) 给予 BALB/c 小鼠中耳内导致显著的炎症反应，肽处理显著减轻该反应。实验还表明所述肽将降低 LPS 诱发感染性休克中的促炎介质。所述肽在细菌或病毒感染所引起慢性炎症的治疗中有效。

[0093] 在一些实施方式中，本发明考虑的药物组合物能在含耳部炎症的小鼠中有效地：

[0094] a) 使中耳流体量降低约 30-80%；

[0095] b) 使中耳流体中的浸润细胞数降低约 30-80% ;和

[0096] c) 使鼓膜厚度降低约 30-80%, 其中所述组合物以约 0.1 μ g-60 μ g 的量给予所述小鼠。在一些实施方式中, 所述药物组合物是耳用药物组合物。在一些实施方式中, 所述药物组合物配制用于耳内给予。在一些实施方式中, 所述药物组合物配制成滴剂。在一些实施方式中, 所述药物组合物配制成滴耳剂。

[0097] 在一些实施方式中, 本发明的药物组合物包含肽。在一些实施方式中, 所述肽是 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。在一些实施方式中, 所述肽是 P13、包含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。在一些实施方式中, 所述肽是 P13。在一些实施方式中, 所述肽源自 A52R。在一些实施方式中, 所述肽是 S1-S22 所示肽。本发明还考虑治疗有相关需要或要求动物耳部炎症的方法, 所述方法包括给予所述动物本发明的药物组合物。

[0098] 使用中耳炎 (OM) 的小鼠模型证明 P13 的体内功效。OM 是中耳的炎性疾病, 伴有流体积累。其特征为白细胞、巨噬细胞和肥大细胞的浸润以及炎性介体和酶的释放 (参考文献 21)。这些介体提高血管通透性和分泌活性, 并启动炎性事件级联, 导致流体积累和粘蛋白分泌 (参考文献 26 和 27)。OM 中炎症的启动被归因于多种因素, 包括细菌或病毒感染、咽鼓管功能障碍和过敏。然而, 有证据指出在多数情况中细菌性病因引起细胞因子激活。从多至 40% 的渗出中培养出细菌, 且研究表明约 80% 的渗出中 PCR 得到细菌 DNA, 培养物中通常没有活性生物 (参考文献 28)。侵入中耳的最常见细菌是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌 (*H. influenzae*) 和卡他莫拉菌 (*M. catarrhalis*)。这 3 种细菌占急性中耳感染的 85% (参考文献 27), 其中肺炎链球菌是最常见的病因。最初, 活细菌引起需要消除所述病原体的急性炎症。在急性感染期, 对先天免疫应答的干扰可能对宿主有害并可能导致进一步的细菌扩散。由细菌感染启动的急性炎症自行消退或可用抗生素治疗。慢性炎症涉及免疫系统的持续激活, 通常由非活细菌产物造成。OM 通常为持续性或抗生素耐受, 表明无活细菌下的 TLR 刺激。

[0099] 本文公开的实验中用 P13 处理小鼠导致中耳内细菌引发炎症的显著减轻。中耳内的流体积累、细胞浸润和鼓膜厚度均因肽处理而显著降低。给予含有多种潜在 TLR 配体的热灭活细菌引发中耳内的炎性应答, 这很可能由多种 TLR 的激活所导致。使用热灭活细菌能检查肽对炎症的抑制, 而不会导致活细菌启动的急性感染中可能发生的细菌扩散。肽 P13 在体内显著抑制该应答的能力和表明对多种 TLR 配体单用或联用时细胞因子分泌抑制的体外数据一致。这些研究中, 单剂量的肽与热灭活肺炎链球菌同时给予到正常 BALB/c 小鼠的中耳内。该体外数据还表明即便在 TLR 激活启动数小时后添加 P13 时仍抑制细胞因子分泌。

[0100] 除 P13 和表 1 所示肽以外, 本文公开的本发明还考虑更广泛鉴定为本发明中任何肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物的肽。这些术语并非穷举, 可考虑协同描述由这些术语中的一个或多个所描述的肽。此类肽中很多但非所有在本文中明确公开, 它们被构想为肽, 作为制剂或药物组合物的成分, 和作为本发明中所示方法和用途的要素。

[0101] 在一些实施方式中, 本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物包括的肽包含本发明的肽和多精氨酸序列。在一些实施方式中, 本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物包含 1 个或多个 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中, 本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物的氨基酸残基中 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、

20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 个为 D- 构型。在一些实施方式中,本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物的所有氨基酸残基为 D- 构型。

[0102] 在一些实施方式中,本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物在类似于或源自本发明肽的肽区域内包含 1 个或多个 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,类似于或源自 P13 的肽区域包含一个以上 D- 氨基酸残基。

[0103] 在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域包含 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,所述多精氨酸序列包含 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,所述多精氨酸序列包含一个以上 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域或者多精氨酸序列包含 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域或者多精氨酸序列包含一个以上 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域和多精氨酸序列都独立地包含 D- 氨基酸残基。在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域和多精氨酸序列都独立地包含一个以上 D- 氨基酸残基。

[0104] 在一些实施方式中包含的肽包含含多精氨酸序列的本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物时,类似于或源自 P13 的肽区域由 D- 氨基酸残基组成。在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域由 D- 氨基酸残基组成,且所述多精氨酸序列由 L- 氨基酸残基组成。在一些实施方式中,类似于或源自本发明肽的肽区域由 D- 氨基酸残基组成,且所述多精氨酸序列包含 1 个或多个 D- 氨基酸残基。

[0105] 在一些实施方式中,所述多精氨酸序列由 D- 氨基酸残基组成。在一些实施方式中,所述多精氨酸序列由 D- 氨基酸残基组成,且类似于或源自本发明肽的肽区域由 L- 氨基酸残基组成。在一些实施方式中,所述多精氨酸序列由 D- 氨基酸残基组成,且类似于或源自本发明肽的肽区域包含 1 个或多个 D- 氨基酸残基。

[0106] 在一些实施方式中包含的肽包含含多精氨酸序列的本发明肽的变体、衍生物、立体异构体或类似物时,所述肽由 D- 氨基酸残基组成。

[0107] 在一些实施方式中,肽包含含立体侧链的氨基酸残基,例如苏氨酸、别-苏氨酸、异亮氨酸或别-异亮氨酸。在一些实施方式中,肽包含 D- 别-苏氨酸或 D- 别-异亮氨酸残基。

[0108] 疾病

[0109] 对病原体炎性应答的启动是先天免疫应答的组件,并旨在控制感染。但是,炎性介体的持续产生可导致慢性炎症、组织损伤和疾病发展。PAMP/TLR 相互作用启动的信号级联和最终导致的细胞活性已和包括中耳炎、内耳炎症、自体免疫疾病、哮喘、心脏病和癌症在内的很多疾病状态关联(参考文献 29)。OM 是中耳的炎性疾病。OM 通常为持续性或抗生素耐受,这些特征表明无活性细菌下的 TLR 刺激。异常的 TLR 信号转导应答可引起导致败血症的细胞激活响应放大(参考文献 30 和 31)。

[0110] 炎症也是自体免疫的一方面,被推测在疾病如多发性硬化症、类风湿性关节炎、和胰岛素依赖性糖尿病中的组织破坏中起作用(参考文献 32)。先天免疫系统的细胞在后天/继承免疫中有关键作用。TLR 蛋白参与树突细胞的成熟和激活,认为所述抗原呈递细胞类型与后天免疫的发展最相关(参考文献 33)。过敏性哮喘是具有继承免疫应答的慢性炎症性疾病的示例,且所述 TLR 信号转导途径参与过敏性表型的诱导期(参考文献 30)。导致炎性

细胞激活提高的细菌和病毒感染是疾病如哮喘和 COPD (慢性阻塞性肺病) 恶化的主要原因 (参考文献 30)。

[0111] 在一些实施方式中,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。在一些实施方式中,所述炎症与病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合关联。在一些实施方式中,所述炎症与病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合有关。在一些实施方式中,所述炎症伴有病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合。在一些实施方式中,患有所述炎症的动物还具有病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合。

[0112] 在一些实施方式中,将本文提供的肽给予对象治疗炎症。炎症起因的非限制性示例包括病毒、细菌或真菌感染。在一些实施方式中,所述炎症是响应自体抗原或任意其他抗原的结果。在一些实施方式中,所述炎症是响应抗自体抗原的结果。

[0113] 在一些实施方式中,所述炎症包含耳部的炎症。所述耳部炎症可以是内耳和 / 或中耳的炎症。在一些实施方式中,所述炎症包括中耳炎。在一些实施方式中,本发明的药物组合物用于治疗中耳炎。

[0114] 已知 TLR4 信号转导有缺陷的 C3H/HeJ 小鼠自发产生慢性中耳炎 (“COM”)。此类具有内耳炎症的小鼠可显示中耳传导性失聪以外的感音神经性失聪。患有 COM 的 C3H/HeJ 小鼠的组织学检查记录中耳的粘膜表面增厚、圆窗膜增厚、纤维化、内耳炎和咽鼓管阻塞。这些组织学变化与来自有 COM 和内耳炎病史患者的人颞骨所见组织学相关。所述小鼠研究表明有 COM 的 C3H/HeJ 小鼠的中耳中有革兰氏阴性克雷伯菌 (*Klebsiella*)。小鼠实验和人 COM 和内耳炎患者中所述观察间的相似性表明用本文公开的本发明肽或药物组合物的小鼠实验提供预测人体对象内治疗效果的结果。

[0115] 在一些实施方式中,中耳炎与听力损失或听力减退关联。给予本发明的肽或其药物组合物可改善受影响生物的听力使恢复至普通听力水平。在一些实施方式中,将治疗有效量的药物组合物给予对其有需要或要求的生物改善所述生物的听力,其中所述生物患有中耳炎和听力减弱。在一些实施方式中,所述肽或药物组合物局部给予。在一些实施方式中,在给予本发明的肽或其药物组合物后,听力损失生物的听力恢复比不给予所述肽或药物组合物时听力的恢复更快。

[0116] 在一些实施方式中,将治疗有效量肽或含所述肽的药物组合物给予患中耳炎的生物以提供中耳炎症状的治疗性缓解,其中所述生物对此有需要或要求。中耳炎症状的非限制性示例包括耳痛 (疼痛)、耳液溢、发热、烦躁、厌食、呕吐或腹泻。在一些实施方式中,所述症状是疼痛。

[0117] 在一些实施方式中,所述炎症包括皮肤、关节、肌肉组织、脑或结缔组织的炎症。在一些实施方式中,本发明的药物组合物用于治疗皮肤、关节、肌肉组织、脑或结缔组织的炎症。

[0118] 在一些实施方式中,所述炎症包含关节炎、皮炎、红斑狼疮、脑膜炎或银屑病。在一些实施方式中,所述关节炎包含骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、青少年特发性关节炎、斯蒂尔病或强直性脊柱炎。在一些实施方式中,所述皮炎包含海绵水肿性皮炎、儿童湿疹、过敏接触性皮炎、脂溢性皮炎、出汗障碍性皮炎、荨麻疹、水泡型或大疱型皮炎或丘疹性荨麻疹。在一些实施方式中,所述银屑病包含斑块状银屑病、屈侧银屑病、点滴性银屑病、脓疱性银屑病、银屑病甲、银屑病性关节炎或红皮病型银屑病。

[0119] 在一些实施方式中,所述给予包括局部施用。在一些实施方式中,所述给予包括局部施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、鼻腔、口颊或舌下。

[0120] 在一些实施方式中,本发明的肽及其药物组合物能有效治疗鼻窦炎。在一些实施方式中,将本发明的药物组合物给予有相关需要或要求的对象提供对鼻窦炎或其症状的治疗效果。鼻窦炎的非限制性示例包括鼻塞或流涕、鼻溢液、涕中带血、打喷嚏、咳嗽、鼻痛、头痛、鼻后滴流、面部发痒、嗅觉或味觉减退、口臭、发热、发冷、牙疼或面部疼痛。在一些实施方式中,本发明的药物组合物作为气溶胶剂、吸入剂、喷剂或雾剂给予。

[0121] 治疗用途

[0122] 用本发明的药物组合物治疗的“患者”、“对象”或“宿主”可以指人或非人动物。在一些实施方式中,所述对象是人。本发明所述肽有助于治疗的疾病或病症如那些有炎症的疾病,但不限于此。在一种实施方式中,本发明所述肽和药物组合物可用于制备任意用途的药物,例如治疗患者的任意疾病或其他可治疗症状。

[0123] 本文所用术语“治疗效果”涵盖治疗益处和/或预防益处。治疗益处指消除或缓解所治疗的主要失调。治疗益处也由消除或缓解一种或多种所述主要失调相关生理症状使可观察到患者的改善而得以实现,尽管所述患者可能仍患有所述主要失调。对于预防益处,可将所述组合物给予有发生特定疾病风险的患者或报道有某疾病的一种或多种生理症状的患者,尽管可能尚未对该疾病作出诊断。预防效果包括延缓或排除疾病或症状的出现,延缓或排除某疾病或病症的症状发生,减慢、中止或逆转某疾病或病症的发展,或其任意组合。

[0124] 给药

[0125] 可将含肽药物组合物与药物赋形剂或稀释剂一起给予患者。合适的药物赋形剂或稀释剂的非限制性示例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩(chalk)、硅胶、碳酸镁、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇、缓冲的水、磷酸缓冲盐水等。这些组合物可采取滴剂、溶液剂、混悬剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉末剂、缓释制剂等形式。在一些实施方式中,所述组合物为滴耳液。在另一优选实施方式中,任意形式的所述含肽组合物可用合适的赋形剂和稀释剂进一步配制,所述赋形剂和稀释剂包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水糖浆和甲基纤维素、甲基和丙基羟基苯甲酸酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。所述制剂还可包括润滑剂、润湿剂、乳化与悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。所述组合物能配制成单位剂量形式,例如,每剂量包含约 1ng-1000mg 所述肽。在一些实施方式中,某剂量含 100-1000mg 所述肽。在一些实施方式中,某剂量含 100-500mg 所述肽。在一些实施方式中,某剂量含 200-300mg 所述肽。术语“单位剂量形式”指适合作为单一剂量用于人体对象或其他哺乳动物的物理离散单位,每个单位包含预定量的活性成分和合适的药用稀释剂或赋形剂,所述预定量经计算能够产生所需的治疗效果。这些组合物可以和药学上可接受的稀释剂或赋形剂以单位剂量形式给予人、家养宠物、牲畜或其他动物。给予可以是局部、耳内、胃肠外、静脉内、动脉内、皮下、肌肉内、颅内、眶内、眼部、心室内、囊内、脊柱内、脑池内、腹膜内、鼻内、气溶胶剂、栓剂或口服给药。口服使用的制剂包括在混合物中含活性成分和无毒药学上可接受赋形剂的片剂。例如,这些赋形剂可以是惰性稀释剂或填充剂(例如,蔗糖和山梨糖

醇)、润滑剂、助流剂和抗粘剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅类、氢化植物油或滑石粉)。

[0126] 本发明所述活性治疗制剂可以用于复溶的冻干形式提供,例如复溶于等渗、水性或盐水缓冲液中用于胃肠外、皮下、皮内、肌肉内或静脉内给药。本发明所述主题组合物也可通过用于通孔如口、耳内、鼻或舌下的液体制剂作为例如混悬液、糖浆或酞剂给予需要治疗肽的患者。本发明所述主题组合物也可制备用于口服给药的例如胶囊、片剂、丸剂等以及可咀嚼固体制剂。本发明所述主题组合物也可制备为用于皮肤给药的例如液体、粘性液体、糊剂或粉剂。本发明的主题组合物也可制备为含或不含雾化剂的粉末用于肺部给药。本发明的组合物可制备为滴剂,例如耳滴剂。

[0127] 本文公开的组合物可用于以口服、耳内、鼻内、舌下、十二指肠内、皮下、含服、结肠内、直肠、阴道、粘膜、肺、透皮、皮内、胃肠外、静脉内、肌肉内和眼用形式递送以及能跨越血脑屏障。

[0128] 剂量

[0129] 本发明任意肽的所述剂量可根据患者的症状、年龄和体重、待治疗或预防的所述疾病的特性和严重性、给药途径和所述组合物的形式而改变。任意所述主题制剂可以单剂量或分次剂量给药。本发明所述肽的剂量可通过本领域技术人员已知或本文教导的技术方面的确定。本发明也考虑超过一种主题肽以及其他治疗剂的混合物。

[0130] 在某些实施方式中,所述主题肽的剂量一般在每公斤体重约 0.01ng-10g 范围内,特别是每公斤约 1ng-0.1g,更具体为每公斤约 100ng-10mg。

[0131] 可能需要对本发明的任何特定肽确定有效剂量或含量,和对于所述制剂给药时间的可能影响。这可通过如本文所述的常规实验,使用一组或多组动物或适当时在人体临床中实现。任何肽或指令或预防方法的功效可通过给予所述补充物并由测量感兴趣肿瘤的一个或多个指标来评估给药的效果,并将这些指标在治疗后的数值与治疗前相同指标的数值比较。

[0132] 任意特定肽对给定患者给出最有效治疗的具体给药时间和含量将取决于特定肽的活性、药代动力学和生物利用度,所述患者的生理状况(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、总体身体状况、对给定剂量的响应度和药物类型),给药途径等。本文提供的指导可用于优化治疗,例如,确定最优时间和/或给药量,这只需由监控对象和调节剂量和/或时间组成的常规实验。

[0133] 在对象接受治疗的同时,所述对象的健康情况可通过在 24 小时期间的预定时间测量一个或多个相关指标来监控。可根据此类监控的结果来优化治疗,包括补充物、量、给药时间和制剂。可定期再评估所述患者以通过测量相同参数来确定改善程度,此类再评估通常首次发生在治疗开始后 4 周的末期,后续的再评估在治疗过程中每 4-8 周进行一次,此后每 3 月进行一次。治疗可持续数月甚至数年,治疗人的典型时长最少为 1 月。可基于这些再评估作出对所给予肽的量调节和对给药时间的可能调节。

[0134] 可用低于所述肽最优剂量的较小剂量开始治疗。此后,所述剂量可小量递增直至达到最优治疗效果。

[0135] 本发明多种肽或其他肽的联用可减少任何单独组分的所需剂量,因为不同组分效果的开始和持续时间可能互补。在此类联合治疗中,所述不同的肽可一起或分别递送,且可

同时或在一天内的不同时间递送。

[0136] 可通过标准药理学方法在细胞培养物或实验动物模型中确定主题肽的毒性和疗效，例如测定 LD_{50} 和 ED_{50} 。尽管可使用显示毒副作用的肽，但应谨慎设计使所述肽靶向所需位点的递送系统，以降低副作用。

[0137] 获自细胞培养试验和动物研究的数据可用于配制可用于人体的剂量范围。任何补充物或者其中任意组分的剂量优选属于毒性很小或无毒性的包括 ED_{50} 在内的循环浓度范围。该剂量可根据所用剂型和所用给药途径在此范围内变化。就本发明的肽而言，最初可由细胞培养实验估计治疗有效剂量。可在动物模型中配制剂量，以获得包括如细胞培养所测定 IC_{50} （即，受试肽实现半数最大症状抑制的浓度）的循环血浆浓度范围。可利用这些信息更精确地确定人用剂量。例如，可通过高效液相色谱（HPLC）测定血浆水平。

[0138] 制剂

[0139] 如本领域熟知，本发明的肽基组合可基于其目标用途通过多种方式给予。例如，若本发明的组合将口服给予，它们可配制为片剂、胶囊剂、颗粒、粉剂或糖浆。或者，本发明的制剂可作为注射（静脉内肌肉内或皮下）、滴注制品或栓剂胃肠外给予。所述肽基组合也可通过用本领域已知的标准技术添加或不添加雾化赋形剂使所述组合雾化或 1-5 μ m 颗粒而给予肺深处。就经眼部粘膜途径应用而言，本发明的组合可配制成滴眼液或眼膏。耳用药物组合可配制成供内用或表面施用于耳的滴耳液、油膏剂、乳膏剂、液体、凝胶剂或软膏剂。这些制剂可由常规手段制备，且在需要时，所述组合可混合任何常规添加剂，例如赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、增溶剂、悬浮助剂、乳化剂或涂覆剂。

[0140] 在所述主题发明的制剂中，配得的药剂中可以有润湿剂、乳化剂和润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、脱模剂、涂覆剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0141] 主题的肽基组合可适于口服、耳内、经鼻、局部（包括含服和舌下）、直肠、阴道、气溶胶剂和 / 或胃肠外给药。所述肽基组合的制剂可以是方便的单位剂型，可通过药学领域熟知的任何方法制造。可与其他赋形剂组合得到单一剂量的组合物的量可以根据需治疗的对象以及具体的给药模式而变化。

[0142] 适于口服给药的制剂可以采用胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂（使用调味基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶）、粉剂、颗粒剂、或作为溶液或混悬液、或作为酞剂或糖浆、或作为锭剂（使用惰性基质，如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶），其中各含有预定量的主题组合物作为活性成分。本发明的组合物也可作为大丸剂、药糖剂或贴剂给予。

[0143] 在用于口服给药的固体剂量形式（胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣剂、粉剂、颗粒剂等）中，所述主题肽组合物混合一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙，和 / 或以下任一种：(1) 填充剂或增补剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和 / 或硅酸；(2) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和 / 或阿拉伯胶；(3) 保湿剂，例如甘油；(4) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂，例如石蜡；(6) 吸收促进剂，例如季铵化合物；(7) 湿润剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸附剂，例如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；和 (10) 着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述肽组合物也可含有缓冲剂。亦可使用诸如乳糖和高分子量聚乙二醇等

赋形剂,将类型相似的固体组合物填充到软和硬填充明胶胶囊中。

[0144] 片剂可以通过与任选的一种或多种辅助成份压缩或模塑来制得。压片可使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉乙醇酸钠、或交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性或分散剂制得。模塑片可通过将惰性液态稀释剂湿润的所述主题组合物的混合物在合适的机器中模塑制得。可任选用包衣和衣壳,例如药物配制领域熟知的肠衣和其它包衣来刻制或制备片剂和其他固体剂型如锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂。

[0145] 口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、凝聚剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。所述液体剂型制剂可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇脂肪酸酯,和它们的混合物。

[0146] 所述制剂的混悬剂可含有悬浮剂如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶,及它们的混合物。

[0147] 用于直肠或阴道给药的所述制剂可提供为栓剂,其可通过将肽与一种或多种合适载体和其他赋形剂混合制得,所述赋形剂包含如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,其在室温下为固体,但在身体温度下为液体,从而将在体腔内熔化并释放肽。适于阴道给药的制剂还包括本领域认为合适的含赋形剂的阴道栓、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫、或喷雾制剂。

[0148] 主题组合物用于透皮给予的所述剂型包括滴剂、粉剂、喷剂、油膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝聚剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。所述活性成分可在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂、缓冲剂或可能需要的推进剂混合。

[0149] 除主题组合物外,所述油膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂可含有赋形剂如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌,或其混合物。本发明的肽组合物也可以是婴儿擦巾的形式。

[0150] 除主题组合物外,粉剂和喷剂可包含赋形剂如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉,或这些物质的混合物。喷剂还可包含常规推进剂如氯氟烃和挥发性非取代烃如丁烷和丙烷。

[0151] 或者,本发明所述肽组合物可通过气溶胶剂给予。这通过制备含所述化合物的水性气溶胶剂、脂质体制品或固体颗粒得以实现。可使用非水性(如氟碳推进剂)混悬液。可使用声波喷雾剂,因为它们将所述肽接触的剪切最小化,剪切会导致所述主题组合物中所含肽降解。

[0152] 通常,水性气溶胶剂通过配制主题组合物与常规药学上可接受载体和稳定剂的水性溶液或混悬液制得。所述载体和稳定剂随具体主题组合物而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温、普流罗尼或聚乙二醇)、无害蛋白如血清白蛋白、去水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。通常由等渗溶液制备气溶胶剂。

[0153] 适于胃肠外给予的本发明药物组合物包含主题组合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、混悬液或乳液的组合,或可在临用前复溶成可注射溶液或分散体的无菌粉末,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述制剂与目标受体

的血液等渗的溶质,或悬浮或增稠剂。

[0154] 可用于本发明药物组合物的适当水性和非水性载体的示例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和它们的合适混合物,植物油如橄榄油,以及可注射有机酯如油酸乙酯。例如,可通过使用涂覆材料如卵磷脂、如果是分散体则保持所需粒度,以及使用表面活性剂,来维持合适的流动性。

实施例

[0155] 实施例 1:材料和方法

[0156] 天然构型的肽:由模拟表位公司(Mimotopes)用其独有的专用平行阵列合成平台合成肽。各肽含有本发明的某氨基酸序列,并可选在所述肽的 C-末端含有 9-残基的精氨酸细胞转导序列以促进细胞摄取。所述肽见表 1。

[0157] 含 D-氨基酸残基的肽的合成如含 L-氨基酸的肽。含适当保护基团的 D-氨基酸市售可得供自动系统使用以构建肽。本文所述肽可完全由 L-氨基酸、完全由 D-氨基酸、或由两者任意比例的混合物制得。所述肽包含至少 1 个 L-和至少 1 个 D-氨基酸残基时,认为肽是立体化学混合的。类似地,所述转导标记可完全由 L-氨基酸、完全由 D-氨基酸、或由两者任意比例的混合物制得。仅在立体化学上有差异的肽可能在相同或不同受体处具有不同性质、益处、特异性、亲和性和活性。在以下情况中,仅在立体化学上有差异的肽可显示可比的特异性和活性。

[0158] 各肽构建成有和没有 FITC-标记(荧光素异硫氰酸酯)。FITC 标记肽用于 FACS 分析。没有 FITC 标记的肽用于体外抑制试验和体内治疗研究。

[0159] 试剂:核酸酶耐受性磷酸化寡核苷酸购自 OE 有限公司(Oligos Etc., Inc.)。序列为 5'-TCCATGACGTTCTGACGTT-3'(SEQ ID NO:377)(CpG-寡脱氧核苷酸(ODN)。用购自 R&D 系统公司的测试试剂盒进行 TNF- α 试验。小鼠 IL-1 α 和 TNF- α 购自 R&D 系统公司。PMA(佛波醇肉豆蔻酸酯乙酸酯)和 LPS(脂多糖)购自西格玛公司(Sigma)。TLR 配体鞭毛蛋白、酵母聚糖和聚(I:C)购自英韦沃基公司(Invivogen)。用购自 R&D 系统公司的测试试剂盒进行细胞因子试验。(热灭活肺炎链球菌是俄亥俄州哥伦布市的俄亥俄州立大学医学院耳鼻喉科系 Thomas DeMaria 博士的慷慨馈赠。)

[0160] 细胞系与培养:RAW264.7(小鼠单核细胞/巨噬细胞(美国典型培养物保藏中心))培养在 37°C 的 5% CO₂ 湿化培养箱中并培养于加有 10% (v/v) 热灭活 FCS、1.5mM L-谷氨酰胺、100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 DMEM(英杰生命技术公司(Invitrogen Life Technologies))中。

[0161] 细胞因子分泌:RAW264.7 细胞以 1.5x10⁵ 细胞/孔-3x10⁵ 细胞/孔接种入 48 孔板中。24 小时后,在用各种 PAMP 激活之前、同时或之后将所述细胞与不同浓度的肽一起一式三份室温孵育 18 小时。可通过 ELISA 一式四份分析无细胞上清液的细胞因子。用 CpG-ODN(1 μ g/ml 或 1.25 μ g/ml)、LPS(约 1ng/ml)、聚(I:C)(约 10 μ g/ml)、鞭毛蛋白(约 5ng/ml)或酵母聚糖(约 10 μ g/ml)刺激 RAW264.7 细胞。用每种 PAMP 制得剂量反应曲线以确定最优刺激浓度。对于 CpG-ODN 刺激,细胞在 37°C 孵育 4 小时,收集上清,并通过 ELISA 测定 TNF- α 。参与炎症疾病介导 toll 受体信号转导的任何细胞因子可用相似试验测定。

[0162] 流式细胞分析:通过流式细胞分析(FACScan, BD 公司(Becton Dickinson))使用

Cellquest 软件分析细胞以定量分析肽的内化。划定门控来基于 7-AAD (7-氨基-放线菌素 D) 染色排除死细胞。用台盼蓝淬灭因细胞表面结合 FITC- 标记肽导致的荧光。所得数据为减去背景自发荧光后的几何平均荧光单位 (F)。

[0163] 免疫印迹 :RAW264.7 细胞 (6×10^5) 接种入 12 孔板过夜。细胞和待测试的肽或对照的乱序肽一起在室温下孵育 15 分钟,然后用培养基或 LPS (1ng/ml) 刺激 15 或 30 分钟。裂解细胞,然后用 SDS/PAGE (十二烷基硫酸钠 / 聚丙烯酰胺凝胶电泳) (12%) 分离蛋白。免疫印迹使用磷酸化 -I κ B- α (Ser32) 抗体 (细胞信号公司 (Cell Signaling)) 完成、用辣根过氧化物酶偶联二抗检测并通过化学发光观察。用爱普生 (Epson) 快速 636 扫描仪所接核技术凝胶专家 (Nucleo Tech Gel Expert) 软件完成条带强度检测并表述为强度 / 面积。

[0164] 细胞活力 :用 CT (CellTiter) 96 水性单溶液细胞增殖试验 (Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, 普洛麦格公司 (Promega)) 按生产商的说明分析细胞活力。简单来说,细胞接种入 96 孔板并在湿化 5% CO₂ 气氛中 37°C 孵育过夜。样品即将分析时,各孔内加入 20 μ l 试剂并在湿化 5% CO₂ 气氛中 37°C 孵育 1.5 小时。用 ELx800 吸光酶标仪 (BioTek 公司) 读取 490nm 的吸光度并用 Gen5 软件 (BioTek) 分析数据。用台盼蓝染色分析一些肽在一定浓度范围对细胞活力的影响,然后在对细胞活力没有影响的最大浓度下测试肽的细胞因子抑制。

[0165] 实施例 2 :肽对 CpG-ODN- 诱导细胞因子分泌的影响

[0166] 研究多个肽对 RAW264.7 细胞响应 CpG-ODN 刺激的 TNF- α 分泌的影响。每个肽最初测试 3 个浓度 :37 μ M、22.2 μ M 和 11.1 μ M。列出在所有 3 个剂量下显示抑制 TNF- α 分泌达 50-100% 的 17 种肽 (表 2)。然后,在 11.1 μ M、7.4 μ M 和 3.7 μ M 下测试每个肽 (表 3)。所述肽在 7.4 μ M 仍显示抑制活性,其中 12 种在 3.7 μ M 具有抑制活性。在测试 TNF- α 抑制的浓度下对各肽检测细胞活力。未见细胞活力降低。

[0167]

表 2.带 R⁹ 序列的 S1-S22 对 TNF- α 分泌的百分抑制。RAW264.7 以 3×10^5 细胞/孔接种入 48 孔板中。24 小时后,所述细胞与不同浓度的肽一起一式三份室温孵育 15 分钟,然后用 1 $\mu\text{g/ml}$ CpG-ODN 刺激。然后,细胞 37°C 孵育 4 小时,收集上清,通过 ELISA 测定 TNF- α 。通过和肽一起孵育的细胞和无肽处理的对照细胞间的 TNF- α 分泌比较计算百分抑制。

肽	37 μM	22.2 μM	11.1 μM	序列
42 (S1) -R ⁹	97	96	85	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 42)
43 (S2) -R ⁹	100	94	91	MFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 43)
44 (S3) -R ⁹	95	96	91	FTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 44)
68 (S4) -R ⁹	100	100	95	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 68)
69 (S5) -R ⁹	100	100	93	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 69)
70 (S6) -R ⁹	100	100	93	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 70)
71 (S7) -R ⁹	91	82	56	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 71)
72 (S8) -R ⁹	100	100	92	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 72)
73 (S9) -R ⁹	100	100	84	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 73)
74 (S10) -R ⁹	100	100	91	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 74)
75 (S11) -R ⁹	98	97	92	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 75)
76 (S12) -R ⁹	87	84	82	EMFTILEEYFMYRGLLGLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 76)
77 (S13) -R ⁹	93	89	84	EMFTILEEYFMYRGLLGLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 77)
79 (S14) -R ⁹	97	93	85	EMFTILEEYFMYRGLLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 79)
80 (S15) -R ⁹	91	87	78	EMFTILEEYFMYRGLRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 80)
81 (S16) -R ⁹	90	86	84	EMFTILEEYFMYRGRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 81)
83 (S17) -R ⁹	89	82	72	EMFTILEEYFMYRRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 83)
102 (S18) -R ⁹	—	91	72	MFTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 102)
103 (S19) -R ⁹	—	99	93	FTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 103)
104 (S20) -R ⁹	—	93	74	TILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 104)
105 (S21) -R ⁹	—	91	62	ILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 105)
106 (S22) -R ⁹	—	92	70	LEEYFMYGLLGLRIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 106)

[0168]

表 3.带 R⁹ 序列的 S1-S22 对 TNF- α 分泌的抑制。RAW264.7 以 3x10⁵ 细胞/孔接种入 48 孔板中。24 小时后, 所述细胞与不同浓度的肽一起一式三份室温孵育 15 分钟, 然后用 1 μ g/ml CpG-ODN 刺激。然后, 细胞 37°C 孵育 4 小时, 收集上清, 通过 ELISA 测定 TNF- α 。通过和肽一起孵育的细胞和无肽处理的对照细胞间的 TNF- α 分泌比较计算百分抑制。

肽	11 μ M	7 μ M	3.1 μ M	序列
42 (S1) -R ⁹	83	67	37	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 42)
43 (S2) -R ⁹	70	51	0	MFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 43)
44 (S3) -R ⁹	78	24	0	FTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 44)
68 (S4) -R ⁹	95	83	69	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 68)
69 (S5) -R ⁹	93	94	66	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 69)
70 (S6) -R ⁹	94	87	63	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 70)
71 (S7) -R ⁹	38	29	21	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 71)
72 (S8) -R ⁹	93	80	43	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 72)
73 (S9) -R ⁹	85	76	3	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 73)
74 (S10) -R ⁹	92	80	35	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIKRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 74)
75 (S11) -R ⁹	93	84	31	EMFTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 75)
76 (S12) -R ⁹	84	67	44	EMFTILEEYFMYRGLLGLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 76)
77 (S13) -R ⁹	81	77	18	EMFTILEEYFMYRGLLGLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 77)
79 (S14) -R ⁹	86	77	0	EMFTILEEYFMYRGLLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 79)
80 (S15) -R ⁹	81	68	57	EMFTILEEYFMYRGLRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 80)
81 (S16) -R ⁹	70	53	26	EMFTILEEYFMYRGRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 81)
83 (S17) -R ⁹	57	44	0	EMFTILEEYFMYRRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 83)
102 (S18) -R ⁹	72	48	—	MFTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 102)
103 (S19) -R ⁹	93	87	—	FTILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 103)
104 (S20) -R ⁹	74	60	—	TILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 104)
105 (S21) -R ⁹	62	52	—	ILEEYFMYRGLLGLRIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 105)
106 (S22) -R ⁹	70	53	—	LEEYFMYGLLGLRIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 106)

[0169] 实施例 3: 肽对 CpG-ODN- 诱导细胞因子分泌的影响

[0170] 检测 TNF- α 分泌受不同 T- 肽的抑制。RAW264.7 以 3x10⁵ 细胞 / 孔接种入 48 孔板中。24 小时后, 所述细胞与不同浓度的肽一起一式三份室温孵育 15 分钟, 然后用 1.25 μ g/

ml CpG-ODN 或 1ng/ml LPS 刺激。然后,细胞 37℃ 孵育 4 小时,收集上清,通过 ELISA 测定 TNF- α 。通过和肽一起孵育的细胞和无肽处理的对照细胞间的 TNF- α 分泌比较计算百分抑制。将肽 T3、T11、T21、T36、T37、T51 和 T52 的抑制与在 C- 末端有 9 个精氨酸残基序列的 P13 类似物 (P13-R⁹) 的抑制作比较。(表 4)。

[0171]

表 4.T 肽对 TNF- α 分泌的百分抑制。通过和肽一起孵育的细胞和无肽处理的对照细胞间的 TNF- α 分泌比较计算百分抑制。

肽	22 μ M	11.1 μ M	7.1 μ M	序列
<i>CpG 刺激</i>				
P13-R ⁹	86	65	32	DIVKLT VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 378)
T3-R ⁹	99	92	85	AIVKLT VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 133)
T21-R ⁹	98	90	69	DIVKLY VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 151)
T36-R ⁹	82	70	50	DIKLT VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 166)
T37-R ⁹	93	87	46	DIVKVT VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 167)
T51-R ⁹	99.7	98	94	AIVKLT VYACIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 181)
T52-R ⁹	100	99.2	97.8	AIKLVY VYACIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 182)
<i>LPS 刺激</i>				
肽	22.2 μ M	11.1 μ M	7.4 μ M	序列
P13-R ⁹	69	13	0	DIVKLT VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 378)
T3-R ⁹	77	65	33	AIVKLT VYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 133)
T11-R ⁹	91	81	68	DIVKLT VYACIRRRRRRRRR (SEQ ID NO: 141)

[0172] 实施例 4 :P13 衍生肽的构效测试

[0173] 研究构效关系 (SAR) 以确定 P13 中对残基修饰的容限。SAR 中所用肽包括 SEQ ID NO :131-182,用于研究 SEQ ID NO :317-368 的活性。制备具有下列结构修饰的肽并评估与 P13 相比的活性 :

[0174] 1. 缺失 N- 和 / 或 C- 末端残基 ;

[0175] 2. 各残基处的丙氨酸扫描 ;

[0176] 3. 在同一位置比较具有类似电荷的残基 (例如,在同一位置的 Asp 或 Glu ;在同一位置的 Lys、Arg 或 His) ;

[0177] 4. 在同一位置比较羟基化侧链 (例如,在同一位置的 Ser 或 Thr) ;

[0178] 5. 在同一位置比较芳族侧链 (例如,在同一位置的 Phe、Tyr、His 或 Trp) ;

[0179] 6. 用含硫侧链置换侧链 (例如, Met 和 Cys) ;

[0180] 7. 分支脂族侧链的保守置换 (例如, Leu、Ile 和 Val) ;

[0181] 8. 通过纳入另选残基破坏结构 ;

[0182] 9. 反转和打乱序列 ;以及

[0183] 10. 二聚化。

[0184] SAR 显示某些取代导致肽的活性优于 P13。在至少 5 种不同情况下的单氨基酸取代和至少两种情况下的 2 个或更多氨基酸取代导致更好的活性。这 7 种肽为 SEQ ID NO :133、141、151、166、167、181 和 182 所示。这一发现出乎意料,因为预期 SAR 衍生物的活性与 P13 相当或更低。活性定义为用 CpG 刺激 RAW264.7 细胞后 TNF- α 的抑制。

[0185] 实施例 5 :肽对中耳炎的效果

[0186] 中耳炎的诱发:8-12 周龄的 BALB/c (Bagg 白化株) 小鼠皮下注射赛拉嗪和氯胺酮 (约 0.1 毫克/30 克体重) 以麻醉,在手术用显微镜下检查其耳朵确保没有感染或穿孔。一组动物一侧耳朵注射 PBS (磷酸缓冲盐水),另一侧耳朵注射约 10 μ M 表 1 所示肽,以确定无细菌添加下肽的效果。第二组动物的一侧耳朵接受约 5.0 μ l 加有热灭活肺炎链球菌 (约 10^9 CFU/ml) 的 PBS,另一侧耳朵接受约 5.0 μ l 加有热灭活肺炎链球菌 (约 10^9 CFU/ml) 的肽 (约 10 μ M)。透过鼓膜完成注射。细菌注射约 3 天后杀死动物,组织学处理组织以评估中耳疾病。通过测量 1) 中耳内存在的流体面积;2) 中耳流体内的细胞数量;3) 取自远离注射位点处的鼓膜 (TM) 的厚度定量分析炎症。测定仅注射 PBS 的小鼠 ($n = 18$) 的各组织学参数获取数据,作为对照组。疾病诱发定义为若注射有不含肽的肺炎链球菌的耳朵在评估中耳炎症的 3 个参数中至少 2 个显示比对照 PBS 处理小鼠提高至少 2 倍标准差,所述 3 个参数是:流体面积、细胞数量、鼓膜厚度。

[0187] 组织采集:试验处理的末期,杀死小鼠并采集组织用于组织学分析。小鼠被麻醉过量然后心内灌注约 1.0ml 盐水,然后约 20ml 固定剂 (含约 1.5%多聚甲醛、约 3%戊二醛的约 0.1M 磷酸缓冲液)。中耳保持完整并彼此通过颅底相连,从而两耳一起进行组织学和切片处理。这使两侧的所有组织学包埋、切片、染色和分析同时进行,降低加工变量对后续定量分析的任何影响。将中耳脱钙、包埋入甲基丙烯酸二醇酯塑料,切片成约 5 μ m,依序安放在玻片上,染色并盖上盖玻片。

[0188] 组织病理学分析:选择鼓脐和鼓岬水平处的 3 个连续切片测定 1) 中耳内存在的流体面积;2) 中耳流体内的细胞数量;3) 鼓膜厚度。在每个试样的 3 个序列切片进行各测定。

[0189] 统计学分析:为确定不添加细菌时肽的效果,动物在一侧耳仅注射 PBS,另一侧耳注射约 10 μ M 肽。进行成对 t -检验,对 3 种组织学参数各比较单独 PBS 的效果与肽的效果,所述 3 种参数是:1) 中耳内存在的流体面积;2) 中耳流体内的细胞数量;和 3) 鼓膜厚度。用这些动物进行成对 t -检验比较一侧耳中肽添加肺炎链球菌和另一侧耳中仅肺炎链球菌对上述各组织学参数的效果。

[0190] 实施例 6:肽对感染性休克的效果

[0191] 小鼠感染性休克模型中炎症介体的抑制。BALB/c 小鼠接受 i.p. 注射 PBS、约 100 微克/小鼠/250 微升 LPS 或约 100 μ g LPS 添加不同剂量的肽。处理后约 2 小时和约 6 小时采集血清并通过 ELISA 评估促炎细胞因子 MIP-2 与 TNF- α ,并评估可溶 ICAM-1。

[0192] 实施例 7:P13 对小鼠中耳的影响

[0193] 肽不添加细菌导致效果的试验

[0194] 将 5 只小鼠的一侧耳注射 PBS,另一侧耳注射 10 μ M 肽 P13。3 天后杀死动物,将中耳包埋、切片、染色并评估流体面积、浸润细胞数和鼓膜厚度。用成对 t -检验 (双侧) 分析 3 种参数中的每一个。没有细菌诱发炎症时, PBS 注射耳和 P13 注射耳之间的 1) 流体面积 ($p = 0.104$);2) 细胞数 ($p = 0.880$);或 3) 鼓膜厚度 ($p = 0.891$) 没有差别。

[0195] 肽添加细菌导致效果的试验

[0196] 为检查肽在体内影响炎症的功效,20 只 BALB/c 小鼠在一侧中耳内注射热灭活肺炎链球菌与 PBS,在另一侧中耳内注射热灭活肺炎链球菌与 10 μ M 肽 P13。3 天后杀死动物并评估中耳流体面积、浸润细胞数和鼓膜厚度。疾病发展定义为相较背景对照 (PBS 注射耳 $n = 18$) 在定量分析的 3 种参数中 2 种提高至少 2 倍标准差。20 只小鼠中共 7 只符合疾病

诱发的标准。这 7 只患病小鼠所得中耳的成对 t- 检验分析表面肽处理显著降低流体量 ($p = 0.004$)、浸润细胞数 ($p = 0.02$) 和鼓膜厚度 ($p = 0.002$)。对各患病小鼠分别检查这 3 种炎症参数发现单次肽 P13 处理的显著效果。值得一提的是, 7 只小鼠中 6 只在炎症的所有方面都有降低, 而 1 只仅在流体面积和鼓膜厚度方面显示中等降低, 细胞数未见降低。注射热灭活细菌 3 天后导致中耳内的显著炎性反应。其特征为粘膜和鼓膜肿胀、细胞浸润和流体(溢液)显著分泌和积累充填中耳空间。所述炎性反应导致显著的粘膜细胞肥大和粘蛋白与其他流体的活跃分泌。肽 P13 与细菌一同注射时, 发现中耳空间的流体积聚显著降低且粘膜肥大减弱。

[0197] 表 5 : 中耳炎症的肽抑制^a

处理	流体面积 (微米 ² ± S.D.)	细胞数 (± S.D.)	鼓膜厚度 (微米 ± S.D.)
	(微米 ² ± S.D.)	(± S.D.)	(微米 ± S.D.)
PBS ^b	1016 ± 1397	31 ± 41	44 ± 20
肺炎链球菌 ^c	5771 ± 2077	252 ± 140	105 ± 33
肺炎链球菌+肽 ^c	1486 ± 1192	111 ± 119	44 ± 15
P 值(双侧) ^d	p=0.004	p=0.020	p=0.002

[0199] ^a 通过对 3 个连续组织切片测量中耳内存在的流体面积、中耳流体内的细胞数量和取自远离注射位点处的鼓膜厚度评估中耳炎症。数据表述有中耳炎症动物的均值 ± SD。用成对 t- 检验完成统计评估。

[0200] ^b 所述 PBS 处理动物不接受细菌或肽。

[0201] ^c 动物的一侧耳注射肺炎链球菌 + PBS, 另一侧耳注射肺炎链球菌 + 肽 (约 10 μ M)。

[0202] ^d 用采自注射细菌的患病小鼠的数据进行采用成对 t- 检验的统计评估, 并比较肽和无肽处理。

[0203] 实施例 8 : 用 FITC 标记 P13-R⁹ 进行的跨鼓膜试验

[0204] BALB/c 小鼠通过下列方案经鼓泡 (bullae) 接受注射。

[0205] 3 只 8-12 周龄的 BALB/c 小鼠在细菌给予前用氯胺酮 (100mg/kg) 和赛拉嗪 (20mg/kg) 麻醉。在颈部进行腹侧中线切开, 在钝剥离后暴露鼓泡。中耳经骨壁 (bony wall) 用细针接种约 3.5 μ l 菌悬液 (热灭活肺炎链球菌 10¹⁰ CFU/ml)。左侧和右侧耳均通过鼓泡注射接受细菌。

[0206] 24 小时后, 动物接受手术用显微镜的耳镜检查。小鼠如上所述被麻醉, 检查鼓膜是否存在急性中耳炎 (AOM) 的下列 3 种标准: 1) 鼓膜后的中耳溢液; 2) 鼓膜颜色从澄清变为发红或发白 (表明炎症和 / 或中耳含脓); 和 3) 鼓膜定位从中性变为凸起或凹陷。只使用由这些标准显示有 AOM 的小鼠。

[0207] 4 只耳朵符合 AOM 标准。FITC 标记的肽 P13-R⁹ (10 μ g/30 μ l) 滴加到中耳上。使所述肽吸收 10 分钟。10 分钟后, 冲洗 2 次外耳道并吸干以除去任何残留的肽。然后用装有 30g 针头的 10 μ l 汉密尔顿注射器吸出中耳流体, 抹在玻片上。在荧光视野下观察 FITC 标记的肽。照片显示 FITC 标记的 P13-R⁹ 覆盖鼓膜并结合中耳流体内的细胞。

[0208] 图 1A 亮场显微显示中耳流体中的细胞。图 1B 荧光显微显示结合中耳流体中细胞的 FITC 标记 P13-R⁹。

[0209] 实施例 9 : 局部给予 P13 降低中耳炎症和流体滞留

[0210] 本实验中,在临床前 AOM 模型中由滴耳液给予 P13 以减轻炎症和液体潴留。用手术用显微镜对 BALB/c 小鼠 ($n = 13$) 作耳镜检查以确立 AOM 的临床症状。小鼠被麻醉并检查鼓膜 (TM) 是否有 AOM 的以下 3 项标准:1) 鼓膜后的中耳溢液;2) 鼓膜颜色从澄清变为发红或发白表明炎症和/或中耳含脓;和 3) 鼓膜定位从中性变为凸起或凹陷。显示这些变化中任一项的动物记为炎症阳性。所有小鼠在预筛选中记为阴性并在双耳透膜注射 $5 \mu\text{l}$ 热灭活肺炎链球菌 (10^9CFU/ml)。细菌感染 24 小时后,对小鼠进行耳镜检查,符合上述炎症标准的动物继续进行研究。记为阳性的 13 只耳朵中,7 只用 P13 ($1 \mu\text{g}/30 \mu\text{l}$) 局部处理,6 只耳朵用 PBS ($30 \mu\text{l}$) 局部处理。就局部处理而言,动物被轻度麻醉并将 P13 或 PBS 滴加到外鼓膜上。使所述动物保持镇静 15-20 分钟。细菌注射 72 小时后,杀死动物并组织学处理组织以评估中耳疾病。如下所述通过测定中耳内存在的流体面积和所测中耳流体面积内的细胞数来定量分析炎症。小鼠被麻醉过量然后心内灌注约 1.0ml 盐水,然后约 20ml 固定剂 (含 1.5% 多聚甲醛-3% 戊二醛的 0.1M 磷酸缓冲液)。将中耳脱钙、包埋入甲基丙烯酸二醇酯塑料,切片成约 $5 \mu\text{m}$,依序安放在玻片上,染色并盖上盖玻片。选择鼓脐和鼓岬水平处的 3 个连续切片测定 1) 中耳内存在的流体面积;2) 中耳流体内的细胞数量。在每个试样的 3 个序列切片进行各测定。给出的各参数数值表示所述 3 个切片的均值 (图 2)。该实验证实滴耳液给予 P13 显著降低临床前 AOM 模型中的细胞浸润和残余流体。值得一提的是,P13 处理组中显示高细胞数和高流体面积的动物是同一只动物。

[0211] 实施例 10:局部给予 P13 显著降低听力损伤的严重性和持久性

[0212] A. 局部给予 P13 在 AOM 小鼠模型中显示功效。

[0213] AOM 患者通常经历残余中耳流体潴留,可能导致听力受损、感染复发,并在极端情况下需要手术植入耳管。为确定在 AOM 临床前模型中局部给予 P13 是否会影响听力,13 周龄的 BALB/c 小鼠 ($n = 8$) 接受基线听性脑干反应 (ABR) 和双耳的耳镜检查。ABR 刺激由 4kHz、8kHz、16kHz 和 32kHz 的 5 个强度水平 10dB 步幅的 20 种短音序列组成。每个短音持续 2 毫秒,发音间隔为 12 毫秒。提供相差 5dB 的两个单独序列作为刺激,然后在数据分析中组合以确定 5dB 幅度的阈值。用数码示波器对 300 次重复刺激的响应取平均。阈值基于能鉴定响应的最低强度。阈值处波的出现数量有所变化,但将出现至少两个波视为有效阈值。如前所述,利用手术用显微镜进行耳镜检查以确立 AOM 的临床症状。仍在研究中的所有 8 只小鼠在双耳透膜注射 $5 \mu\text{l}$ 热灭活肺炎链球菌 (10^9CFU/ml)。细菌注射 24 小时后,对小鼠进行耳镜检查,符合炎症标准的动物继续进行研究。24 小时后,各动物进行局部处理,一侧耳内用 P13 ($1 \mu\text{g}/30 \mu\text{l}$),另一侧用 PBS ($30 \mu\text{l}$)。就局部处理而言,动物被轻度麻醉并将 P13 或 PBS 滴加到外鼓膜上。使所述动物保持镇静 15-20 分钟。

[0214] 细菌注射 5 和 13 天后,所有动物接受上述 ABR 测试。通过从细菌后的各频率 ABR 中减去基线 ABR,然后加和所有 4 个频率 (4、8、16 和 32kHz),计算得 ABR 数据。进行双向重复测量 ANOVA 用于分析 5 天和 13 天的数据。该实验证实滴耳液给予 P13 显著限制对照处理动物中所见的听力损伤。用 P13 处理降低了听力损伤的严重性并缩短恢复至正常基线听力水平的时间 (图 3A)。与 PBS 处理相比,P13 处理显著降低听力损失动物的数量 (图 3B)。总之,这些数据证实 P13 在降低听力损伤的严重性和持久性中的功效。

[0215] B. 局部给予 P13 在慢性中耳炎小鼠模型中显示功效。

[0216] 给予 8 只 C3H/HeJ 小鼠 (12 月龄) 临床耳检查。对显示重度耳部炎症的这些小鼠

(6 只小鼠) 相隔一周进行两次基线 ABR, 然后用 PBS 或 $1 \mu\text{g}$ P13 局部处理每个耳朵。P13/PBS 处理 1 周和 2 周后, 动物再次接受耳镜检查和 ABR 评估。通过从细菌后的各频率 ABR 中减去基线 ABR, 然后加和所有 4 个频率, 计算得 ABR 数据。局部 P13 处理导致在所有 4 个频率和处理后 1 周和 2 周由 ABR 评估的听力阈值都有统计学显著性改善。该数据显示两个时间点的听力阈值显著改善, 在第 2 周改善了 40db。单频率 (4kHz) 检查显示 P13 处理对听力的影响, 与对照相比, P13 处理的动物在处理第 2 周听力改善约 12db。肽处理后任一时间耳镜检查所评估的中耳炎性状态未见变化。

[0217] C. P13 的 D- 和 L- 异构体在处理 COM 中的比较。

[0218] 肽的生物半衰期可通过使用氨基酸残基的 D- 异构体替换 L- 异构体得以改善。因此, 测试 P13 含所有 D- 氨基酸残基的立体异构体 (D-P13) 在处理患 COM 的 C3H/HeJ 小鼠中的功效, 将结果与用含所有 L- 氨基酸残基的立体异构体 (L-P13) 作比较。所述 D-P13 肽由标准方法制得并纯化至 $> 95\%$ 。如上所述用 D-P13 局部处理 3 只患有 COM 的 C3H/HeJ 小鼠的双耳, 并在处理后 1 周和 2 周评估 ABR。与用 L-P13 处理所见类似, 用 D-P13 处理也显示改善患临床记录疾病的 COM 小鼠的听力阈值。处理后 2 周, D-P13 在所有频率使听力阈值改善约 20db, 作为对比, L-P13 处理后改善约 40db。尽管 P13 的 L- 异构体显示的听力阈值改善更显著, 但 P13 的 D- 和 L- 异构体形式在本实验中显示相似水平的统计学置信度。

[0219] 实施例 11: 局部给予 P13 没有耳毒性

[0220] 研究 P13 在滴耳液给予后对正常小鼠可能的不良影响。16 周龄的 BALB/c 小鼠 ($n = 16$) 接受相隔一周的两次基线听性脑干反应 (ABR) 测试, 和两耳的耳镜检查。如前所述, ABR 刺激由 4kHz、8kHz、16kHz 和 32kHz 的 5 个强度水平 10dB 步幅的 20 种短音序列组成。如前所述, 利用手术用显微镜进行耳镜检查以确立 AOM 的临床症状。预筛选中具有异常 ABR 或检查的任何动物不进入本研究。

[0221] 所有 16 只动物保持在本研究中, 并分成如下 5 组:

[0222] 第 1 组: ($n = 6$ 只耳朵) $1 \mu\text{g}$ P13/ $30 \mu\text{l}$, 局部, 给予 1 次;

[0223] 第 2 组: ($n = 7$ 只耳朵) $10 \mu\text{g}$ P13/ $30 \mu\text{l}$, 局部, 给予 1 次;

[0224] 第 3 组: ($n = 7$ 只耳朵) $10 \mu\text{g}$ P13/ $30 \mu\text{l}$, 局部, 给予 2 次, 相隔 24 小时;

[0225] 第 4 组: ($n = 6$ 只耳朵) $60 \mu\text{g}$ P13/ $30 \mu\text{l}$, 局部, 给予 1 次; 以及

[0226] 第 5 组: ($n = 6$ 只耳朵) 未处理小鼠。

[0227] 在 P13 处理后 1、2、3 和 4 周进行 ABR。两次基线 ABR 取平均并和 P13 处理后的 ABR 比较。本实验显示在这些正常小鼠中局部给予 P13 对听力阈值没有不良影响。

[0228] 实施例 12: 评估肽处理小鼠中的 TNF- α 分泌

[0229] 研究多个肽对小鼠中响应 CpG-ODN 和 LPS 刺激的 TNF- α 分泌的影响。对各肽-R⁹ 制备 3 个浓度: $37 \mu\text{M}$ 、 $22.2 \mu\text{M}$ 和 $11.1 \mu\text{M}$ 的肽组合物并测试。本试验中显示活性的肽进一步配制成 $11.1 \mu\text{M}$ 、 $7.4 \mu\text{M}$ 和 $3.7 \mu\text{M}$ 的肽组合物再作试验。

[0230] 约 8-12 周龄的 BALB/c (Bagg 白化株) 小鼠皮下注射赛拉嗪和氯胺酮 (约 0.1 毫克/30 克体重) 进行麻醉。所述小鼠两耳内注射 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ CpG-ODN 或 $1 \text{ng}/\text{ml}$ LPS。24 小时后, 所述小鼠一侧耳内用 1 微克肽/30 微升、另一侧耳用 PBS ($30 \mu\text{l}$) 局部 (滴耳液) 处理。肽/PBS 处理后 24 小时, 采集中耳流体, 通过 ELISA 分析 TNF- α 分泌。根据相较对照耳朵分泌较少 TNF- α 的耳朵鉴定出在活小鼠中有效抑制 TNF- α 分泌的肽。

[0231] 实施方式

[0232] 下列实施方式提供本发明目的的非限制性例子。

[0233] 在一些实施方式中,本发明考虑含肽的药物组合物,所述肽包含:

[0234] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列;或

[0235] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物。

[0236] 在一些实施方式中,权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述肽还在 C-末端包含转导序列。

[0237] 在一些实施方式中,所述转导序列是多精氨酸序列。

[0238] 在一些实施方式中,所述转导序列含 9 个连续精氨酸残基。

[0239] 在一些实施方式中,所述转导序列由 9 个连续精氨酸残基组成。

[0240] 在一些实施方式中,所述肽包括含有至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物。

[0241] 在一些实施方式中,所述肽的氨基酸残基是 D-氨基酸残基。

[0242] 在一些实施方式中,不是所述转导序列一部分的所述氨基酸残基是 D-氨基酸残基。

[0243] 在一些实施方式中,所述转导序列的至少一个氨基酸残基是 D-氨基酸残基。

[0244] 在一些实施方式中,所述转导序列的所有氨基酸残基都是 D-氨基酸残基。

[0245] 在一些实施方式中,所述肽是 SEQ ID NO:42-44、68-77、79-81、83、102-106、133、141、151、166、167、181 和 182 中任一项。

[0246] 在一些实施方式中,所述肽是 SEQ ID NO:228-230、254-263、265-267、269、288-292、319、327、337、352、353、367 和 368 中任一项。

[0247] 在一些实施方式中,所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0248] 在一些实施方式中,所述药物组合物为滴剂形式。

[0249] 在一些实施方式中,所述药物组合物为气溶胶剂、吸入剂、喷剂或雾剂形式。

[0250] 在一些实施方式中,本发明考虑含肽的药物组合物,所述肽包含 SEQ ID NO:1-186 中任一项所示的序列。

[0251] 在一些实施方式中,本发明考虑包含 SEQ ID NO:1-368 中任一项所示序列的肽。

[0252] 在一些实施方式中,所述肽包含 SEQ ID NO:42-44、68-77、79-81、83、102-106、133、141、151、166、167、181、182、228-230、254-263、265-267、269、288-292、319、327、337、352、353、367 和 368 中任一项所示序列。

[0253] 在一些实施方式中,本发明考虑包含 SEQ ID NO:1-369 中任一项所示序列的肽的衍生物,其中所述衍生物包含至少一个 D-氨基酸残基。

[0254] 在一些实施方式中,本发明考虑调节细胞活性的方法,所述方法包括给予有相关需要或要求的生物有效量的含肽药物组合物,所述肽包含:

[0255] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列;或

[0256] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0257] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0258] 在一些实施方式中,所述细胞活性由 Toll-样受体介导。

[0259] 在一些实施方式中,所述由 Toll-样受体介导的细胞活性是 TNF- α 分泌。

[0260] 在一些实施方式中,所述方法对 LPS 和 / 或 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌提供

10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的抑制。

[0261] 在一些实施方式中,所述给予导致细胞因子分泌的抑制。

[0262] 在一些实施方式中,本发明考虑治疗动物中炎症的方法,所述方法包括给予有相关需要或要求的动物以含肽药物组合物,所述肽包含:

[0263] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列;或

[0264] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0265] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0266] 在一些实施方式中,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。

[0267] 在一些实施方式中,所述炎症为耳部炎症。

[0268] 在一些实施方式中,所述炎症是中耳炎。

[0269] 在一些实施方式中,所述给予减轻或消除中耳炎的症状。

[0270] 在一些实施方式中,所述症状是疼痛、耳液溢、发热、烦躁、厌食、呕吐或腹泻。

[0271] 在一些实施方式中,所述症状是疼痛。

[0272] 在一些实施方式中,所述炎症是皮肤、关节、肌肉组织、脑或结缔组织的炎症。

[0273] 在一些实施方式中,所述炎症是关节炎、皮炎、红斑狼疮、脑膜炎或银屑病。

[0274] 在一些实施方式中,所述关节炎是骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、青少年特发性关节炎、斯蒂尔病或强直性脊柱炎。

[0275] 在一些实施方式中,所述皮炎是海绵水肿性皮炎、儿童湿疹、过敏接触性皮炎、脂溢性皮炎、出汗障碍性皮炎、荨麻疹、水泡型或大疱性皮炎或丘疹性荨麻疹。

[0276] 在一些实施方式中,所述银屑病是斑块状银屑病、屈侧银屑病、点滴性银屑病、脓疱性银屑病、银屑病甲、银屑病性关节炎或红皮病型银屑病。

[0277] 在一些实施方式中,所述药物组合物经局部施用给予。

[0278] 在一些实施方式中,所述局部施用包括施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊、鼻腔或舌下。

[0279] 在一些实施方式中,所述局部施用包括施用到鼓膜。

[0280] 在一些实施方式中,所述施用到鼓膜包括将滴剂施加于鼓膜。

[0281] 在一些实施方式中,所述动物是人。

[0282] 在一些实施方式中,本发明考虑治疗鼻窦炎的方法,所述方法包括将气溶胶组合物给予对此有需要或要求的生物,所述气溶胶组合物包含治疗有效量的肽,所述肽包含:

[0283] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列;或

[0284] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0285] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0286] 在一些实施方式中,本发明考虑改善动物听力的方法,所述方法包括给予患有中耳或内耳炎症并听力减退的动物以治疗有效量的肽,所述肽包含:

[0287] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列;或

[0288] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0289] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列,其中所述肽局部给药,其中所述听力改善至不优于普通水平的水平,和/或所述听力改善比不给予所述肽更快。

[0290] 在一些实施方式中,本发明考虑治疗中耳和/或内耳炎症的方法,所述方法包括

向有相关需要或要求的动物的鼓膜给予治疗有效量的肽,所述肽包含:

[0291] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列;或

[0292] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0293] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0294] 在一些实施方式中,本发明考虑肽在制备调节细胞活性用药物中的用途,所述肽包含:

[0295] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列;或

[0296] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0297] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0298] 在一些实施方式中,所述细胞活性由 Toll-样受体介导。

[0299] 在一些实施方式中,所述由 Toll-样受体介导的细胞活性是 TNF- α 分泌。

[0300] 在一些实施方式中,所述药物对 LPS 和 / 或 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌提供 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的抑制。

[0301] 在一些实施方式中,所述药物适于抑制细胞因子分泌。

[0302] 在一些实施方式中,本发明考虑肽在制备治疗动物炎症用药物中的用途,所述肽包含:

[0303] a) SEQ ID NO:187-368 中任一项所示的序列;或

[0304] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0305] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0306] 在一些实施方式中,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。

[0307] 在一些实施方式中,所述炎症为耳部炎症。

[0308] 在一些实施方式中,所述炎症是中耳炎。

[0309] 在一些实施方式中,所述给予减轻或消除中耳炎的症状。

[0310] 在一些实施方式中,所述症状是疼痛、耳液溢、发热、烦躁、厌食、呕吐或腹泻。

[0311] 在一些实施方式中,所述症状是疼痛。

[0312] 在一些实施方式中,所述炎症是皮肤、关节、肌肉组织、脑或结缔组织的炎症。

[0313] 在一些实施方式中,所述炎症是关节炎、皮炎、红斑狼疮、脑膜炎或银屑病。

[0314] 在一些实施方式中,所述关节炎是骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、青少年特发性关节炎、斯蒂尔病或强直性脊柱炎。

[0315] 在一些实施方式中,所述皮炎是海绵水肿性皮炎、儿童湿疹、过敏接触性皮炎、脂溢性皮炎、出汗障碍性皮炎、荨麻疹、水泡型或大疱性皮炎或丘疹性荨麻疹。

[0316] 在一些实施方式中,所述银屑病是斑块状银屑病、屈侧银屑病、点滴性银屑病、脓疱性银屑病、银屑病甲、银屑病性关节炎或红皮病型银屑病。

[0317] 在一些实施方式中,所述药物适于局部施用。

[0318] 在一些实施方式中,所述局部施用包括施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊、鼻腔或舌下。

[0319] 在一些实施方式中,所述局部施用包括施用到鼓膜。

[0320] 在一些实施方式中,所述施用到鼓膜包括将滴剂施加于鼓膜。

[0321] 在一些实施方式中,所述动物是人。

[0322] 在一些实施方式中,本发明考虑肽在制备治疗鼻窦炎用药物中的用途,所述药物含气溶胶组合物,所述肽包含:

[0323] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列;或

[0324] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0325] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0326] 在一些实施方式中,本发明考虑肽在制备改善动物听力用药物中的用途,其中所述动物患有中耳和/或内耳炎症和听力减退,所述肽包含:

[0327] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列;或

[0328] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0329] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列,其中所述药物是局部药物。

[0330] 在一些实施方式中,本发明考虑肽在制备治疗中耳和/或内耳炎症用药物中的用途,所述药物适于给予对其有需要或要求的动物的鼓膜,所述肽包含:

[0331] a) SEQ ID NO:187-369 中任一项所示的序列;或

[0332] b) 含至少一个 D-氨基酸残基的 P13 衍生物,

[0333] 其中所述肽可选还包含 C-末端的转导序列。

[0334] 实施方式 101. 一种组合物,其包括含有氨基酸序列 FTILEEYFMY (SEQ ID NO:371) 的肽。

[0335] 实施方式 102. 实施方式 101 所述的组合物,其特征在于,所述肽选自 S1-S17。

[0336] 实施方式 103. 实施方式 101 所述的组合物,其特征在于,所述肽还包含转导序列。

[0337] 实施方式 104. 实施方式 103 所述的组合物,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。

[0338] 实施方式 105. 一种调节细胞活性的方法,其包括将肽给予细胞,所述肽包含氨基酸序列 FTILEEYFMY (SEQ ID NO:371)。

[0339] 实施方式 106. 实施方式 105 所述的方法,其特征在于,所述肽选自 S1-S17。

[0340] 实施方式 107. 实施方式 105 所述的方法,其特征在于,所述肽还包含转导序列。

[0341] 实施方式 108. 实施方式 106 所述的方法,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。

[0342] 实施方式 109. 实施方式 106 所述的方法,其特征在于,所述活性由 Toll-样受体介导。

[0343] 实施方式 110. 实施方式 105 所述的方法,其特征在于,所述给予导致细胞因子分泌的抑制。

[0344] 实施方式 111. 实施方式 106 所述的方法,其特征在于,所述肽用于治疗炎症。

[0345] 实施方式 112. 实施方式 111 所述的方法,其特征在于,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。

[0346] 实施方式 113. 实施方式 105 所述的方法,其特征在于,所述肽给予所述细胞导致 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌被抑制 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0347] 实施方式 114. 一种降低响应 Toll-样受体信号转导的 TNF- α 分泌的方法,其包括给予治疗有效剂量的 A52R 衍生肽。

- [0348] 实施方式 115. 一种药物组合物,其包含:
- [0349] 包含选自 S1-S17 的任一肽所示氨基酸序列的肽;
- [0350] 位于所述肽 C-末端的 9-精氨酸序列;以及
- [0351] 药学上可接受的赋形剂,
- [0352] 其中所述组合物用于治疗炎症。
- [0353] 实施方式 201. 一种组合物,其包括含有氨基酸序列 LEEYFMY (SEQ ID NO :370) 的肽。
- [0354] 实施方式 202. 实施方式 201 所述的组合物,其特征在于,所述肽选自 S1-S22。
- [0355] 实施方式 203. 实施方式 201 或 202 所述的组合物,其特征在于,所述肽还包含转导序列。
- [0356] 实施方式 204. 实施方式 203 所述的组合物,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。
- [0357] 实施方式 205. 实施方式 201 或 202 所述的组合物,其特征在于,所述肽包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。
- [0358] 实施方式 206. 实施方式 203 所述的组合物,其特征在于,所述肽和 / 或所述转导序列包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。
- [0359] 实施方式 207. 一种调节细胞活性的方法,其包括将肽给予细胞,所述肽包含氨基酸序列 LEEYFMY (SEQ ID NO :370)。
- [0360] 实施方式 208. 实施方式 207 所述的方法,其特征在于,所述肽选自 S1-S22。
- [0361] 实施方式 209. 实施方式 207 或 208 所述的方法,其特征在于,所述肽还包含转导序列。
- [0362] 实施方式 210. 实施方式 209 所述的方法,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。
- [0363] 实施方式 211. 实施方式 207 或 208 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。
- [0364] 实施方式 212. 实施方式 209 所述的方法,其特征在于,所述肽和 / 或所述转导序列包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。
- [0365] 实施方式 213. 实施方式 207 所述的方法,其特征在于,所述活性由 Toll-样受体介导。
- [0366] 实施方式 214. 实施方式 207 所述的方法,其特征在于,所述给予导致细胞因子分泌的抑制。
- [0367] 实施方式 215. 实施方式 208 所述的方法,其特征在于,所述肽用于治疗炎症。
- [0368] 实施方式 216. 实施方式 215 所述的方法,其特征在于,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。
- [0369] 实施方式 217. 实施方式 207 所述的方法,其特征在于,将所述肽给予所述细胞导致 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌被抑制 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。
- [0370] 实施方式 218. 一种降低响应 Toll-样受体信号转导的 TNF- α 分泌的方法,其包括给予治疗有效剂量的 A52R 衍生肽。

[0371] 实施方式 219. 一种药物组合物,其包含:(a) 包含选自 S1-S22 的任一肽所示氨基酸序列的肽;(b) 位于所述肽 C-末端的 9-精氨酸序列;和药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物用于治疗炎症。

[0372] 实施方式 301. 一种组合物,其包括含有氨基酸序列 VYDCI (SEQ ID NO :372)、VYACI (SEQ ID NO :373)、KLTVY (SEQ ID NO :374)、KLYVY (SEQ ID NO :375) 或 KVVYVY (SEQ ID NO :376) 的肽。

[0373] 实施方式 302. 实施方式 301 所述的组合物,其特征在于,所述肽选自表 1 所示的肽。

[0374] 实施方式 303. 实施方式 301 所述的组合物,其特征在于,所述肽还包含转导序列。

[0375] 实施方式 304. 实施方式 303 所述的组合物,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。

[0376] 实施方式 305. 一种调节细胞活性的方法,其包括将肽给予细胞,所述肽含有氨基酸序列 VYDCI (SEQ ID NO :372)、VYACI (SEQ ID NO :373)、KLTVY (SEQ ID NO :374)、KLYVY (SEQ ID NO :375) 或 KVVYVY (SEQ ID NO :376)。

[0377] 实施方式 306. 实施方式 305 所述的方法,其特征在于,所述肽选自表 1 所示的肽。

[0378] 实施方式 307. 实施方式 305 所述的方法,其特征在于,所述肽还包含转导序列。

[0379] 实施方式 308. 实施方式 306 所述的方法,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。

[0380] 实施方式 309. 实施方式 305 所述的方法,其特征在于,所述活性由 Toll-样受体介导。

[0381] 实施方式 310. 实施方式 305 所述的方法,其特征在于,所述给予导致细胞因子分泌的抑制。

[0382] 实施方式 311. 实施方式 306 所述的方法,其特征在于,所述肽用于治疗炎症。

[0383] 实施方式 312. 实施方式 311 所述的方法,其特征在于,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。

[0384] 实施方式 313. 实施方式 305 所述的方法,其特征在于,将所述肽给予所述细胞导致 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌被抑制 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0385] 实施方式 314. 实施方式 305 所述的方法,其特征在于,将所述肽给予所述细胞导致 LPS 刺激后的 TNF- α 分泌被抑制 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0386] 实施方式 315. 一种降低响应 Toll-样受体信号转导的 TNF- α 分泌的方法,其包括给予治疗有效剂量的 P13 衍生肽。

[0387] 实施方式 316. 一种药物组合物,其包含:

[0388] 包含选自表 1 所列的任一肽所示氨基酸序列的肽;

[0389] 位于所述肽 C-末端的 9-精氨酸序列;以及

[0390] 药学上可接受的赋形剂,

[0391] 其中所述组合物用于治疗炎症。

[0392] 实施方式 401. 一种组合物,其包括含有氨基酸序列 VYACI (SEQ ID NO :373)、KLYVY (SEQ ID NO :375) 或 KVVYVY (SEQ ID NO :376) 的肽。

[0393] 实施方式 402. 实施方式 401 所述的组合物,其特征在于,所述肽选自表 1 所示的肽。

[0394] 实施方式 403. 实施方式 401 或 402 所述的组合物,其特征在于,所述肽还包含转导序列。

[0395] 实施方式 404. 实施方式 403 所述的组合物,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。

[0396] 实施方式 405. 实施方式 401 或 402 所述的组合物,其特征在于,所述肽包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。

[0397] 实施方式 406. 实施方式 403 所述的组合物,其特征在于,所述肽和 / 或所述转导序列包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。

[0398] 实施方式 407. 一种调节细胞活性的方法,其包括将肽给予细胞,所述肽含有氨基酸序列 VYACI (SEQ ID NO :373)、KLYVY (SEQ ID NO :375) 或 KVVYVY (SEQ ID NO :376)。

[0399] 实施方式 408. 实施方式 407 所述的方法,其特征在于,所述肽选自表 1 所示的肽。

[0400] 实施方式 409. 实施方式 407 或 408 所述的方法,其特征在于,所述肽还包含转导序列。

[0401] 实施方式 410. 实施方式 409 所述的方法,其特征在于,所述转导序列包含位于 C-末端的 9-精氨酸序列。

[0402] 实施方式 411. 实施方式 407 或 408 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。

[0403] 实施方式 412. 实施方式 409 所述的方法,其特征在于,所述肽和 / 或所述转导序列包含 L-异构体氨基酸或 D-异构体氨基酸或 L-和 D-异构体氨基酸。

[0404] 实施方式 413. 实施方式 407 所述的方法,其特征在于,所述活性由 Toll-样受体介导。

[0405] 实施方式 414. 实施方式 407 所述的方法,其特征在于,所述给予导致细胞因子分泌的抑制。

[0406] 实施方式 415. 实施方式 408 所述的方法,其特征在于,所述肽用于治疗炎症。

[0407] 实施方式 416. 实施方式 415 所述的方法,其特征在于,所述炎症由病毒、细菌、真菌、抗原、自体抗原或其组合引起。

[0408] 实施方式 417. 实施方式 407 所述的方法,其特征在于,将所述肽给予所述细胞导致 CpG-ODN 刺激后的 TNF- α 分泌被抑制 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0409] 实施方式 418. 实施方式 407 所述的方法,其特征在于,将所述肽给予所述细胞导致 LPS 刺激后的 TNF- α 分泌被抑制 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。

[0410] 实施方式 419. 一种降低响应 Toll-样受体信号转导的 TNF- α 分泌的方法,其包括给予治疗有效剂量的 P13 衍生肽。

[0411] 实施方式 420. 一种药物组合物,其包含:

[0412] 包含选自表 1 所列的任一肽所示氨基酸序列的肽;

[0413] 位于所述肽 C-末端的 9-精氨酸序列;以及

[0414] 药学上可接受的赋形剂,

- [0415] 其中所述组合物用于治疗炎症。
- [0416] 实施方式 501. 一种药物组合物,其包含:
- [0417] 包含选自 P13、P13 变体、衍生物、立体异构体或类似物、或表 1 所列肽的任一肽所示氨基酸序列的肽;
- [0418] 位于所述肽 C-末端的 9-精氨酸序列;以及
- [0419] 药学上可接受的赋形剂,
- [0420] 其中所述组合物用于炎症的治疗。
- [0421] 实施方式 502. 实施方式 501 所述的药物组合物,其特征在于,所述炎症包括中耳炎。
- [0422] 实施方式 503. 实施方式 501 所述的药物组合物,其特征在于,还包括所述药物组合物经局部施用而被施用。
- [0423] 实施方式 504. 实施方式 503 所述的药物组合物,其特征在于,所述局部施用包括施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊、鼻腔或舌下。
- [0424] 实施方式 505. 实施方式 504 所述的药物组合物,其特征在于,所述局部施用包括施用到鼓膜。
- [0425] 实施方式 506. 实施方式 505 所述的药物组合物,其特征在于,所述施用到鼓膜包括将滴剂施加于鼓膜。
- [0426] 实施方式 507. 一种药物组合物,其能在含耳部炎症的小鼠内有效:
- [0427] 使中耳流体量降低约 30-80%;
- [0428] 使中耳流体中的浸润细胞数降低约 30-80%;和
- [0429] 使鼓膜厚度降低约 30-80%,其中所述组合物以约 0.1 μ g-60 μ g 的量给予所述小鼠。
- [0430] 实施方式 508. 实施方式 507 所述的药物组合物,其包含肽。
- [0431] 实施方式 509. 实施方式 508 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。
- [0432] 实施方式 510. 实施方式 509 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13、含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。
- [0433] 实施方式 511. 实施方式 509 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13。
- [0434] 实施方式 512. 实施方式 509 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D-构型。
- [0435] 实施方式 513. 实施方式 512 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D-构型。
- [0436] 实施方式 514. 实施方式 507 所述的药物组合物,其特征在于,所述炎症包括中耳炎。
- [0437] 实施方式 515. 实施方式 514 所述的药物组合物,其包含肽。
- [0438] 实施方式 516. 实施方式 515 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。
- [0439] 实施方式 517. 实施方式 516 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13、含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。

- [0440] 实施方式 518. 实施方式 516 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13。
- [0441] 实施方式 519. 实施方式 516 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。
- [0442] 实施方式 520. 实施方式 519 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。
- [0443] 实施方式 521. 实施方式 514 所述的药物组合物,其特征在于,还包括所述药物组合物经局部施用而被施用。
- [0444] 实施方式 522. 实施方式 521 所述的药物组合物,其包含肽。
- [0445] 实施方式 523. 实施方式 522 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。
- [0446] 实施方式 524. 实施方式 523 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13、含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。
- [0447] 实施方式 525. 实施方式 523 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13。
- [0448] 实施方式 526. 实施方式 523 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。
- [0449] 实施方式 527. 实施方式 526 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。
- [0450] 实施方式 528. 实施方式 521 所述的药物组合物,其特征在于,所述局部施用包括施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊或舌下。
- [0451] 实施方式 529. 实施方式 528 所述的药物组合物,其包含肽。
- [0452] 实施方式 530. 实施方式 529 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。
- [0453] 实施方式 531. 实施方式 530 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13、含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。
- [0454] 实施方式 532. 实施方式 530 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13。
- [0455] 实施方式 533. 实施方式 530 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。
- [0456] 实施方式 534. 实施方式 533 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。
- [0457] 实施方式 535. 实施方式 528 所述的药物组合物,其特征在于,所述局部施用包括施用到鼓膜。
- [0458] 实施方式 536. 实施方式 535 所述的药物组合物,其包含肽。
- [0459] 实施方式 537. 实施方式 536 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。
- [0460] 实施方式 538. 实施方式 537 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13、含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。
- [0461] 实施方式 539. 实施方式 537 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13。
- [0462] 实施方式 540. 实施方式 537 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0463] 实施方式 541. 实施方式 540 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0464] 实施方式 542. 实施方式 535 所述的药物组合物,其特征在於,所述施用到鼓膜包括将滴剂施加于鼓膜。

[0465] 实施方式 543. 实施方式 542 所述的药物组合物,其包含肽。

[0466] 实施方式 544. 实施方式 543 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。

[0467] 实施方式 545. 实施方式 544 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13、含 P13 和多精氨酸结构域的肽、或表 1 所示肽。

[0468] 实施方式 546. 实施方式 544 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13。

[0469] 实施方式 547. 实施方式 544 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0470] 实施方式 548. 实施方式 547 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0471] 实施方式 549. 一种治疗有相关需要或要求动物耳部炎症的方法,所述方法包括给予所述动物实施方式 507 所述的药物组合物。

[0472] 实施方式 550. 实施方式 549 所述的方法,其特征在於,所述耳部炎症包括中耳炎。

[0473] 实施方式 551. 实施方式 550 所述的方法,其特征在於,还包括所述药物组合物经局部施用而被施用。

[0474] 实施方式 552. 实施方式 551 所述的方法,其特征在於,所述局部施用包括施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊或舌下。

[0475] 实施方式 553. 实施方式 552 所述的药物组合物,其特征在於,所述局部施用包括施用到鼓膜。

[0476] 实施方式 554. 实施方式 553 所述的药物组合物,其特征在於,所述施用到鼓膜包括将滴剂施加于鼓膜。

[0477] 实施方式 555. 实施方式 549、550、551、552、553 或 554 所述的方法,其特征在於,所述药物组合物包含 P13, P13 的变体、衍生物、立体异构体或类似物,或表 1 所示的肽。

[0478] 实施方式 556. 实施方式 555 所述的方法,其特征在於,所述 P13 变体、衍生物、立体异构体或类似物包含 P13 和多精氨酸结构域。

[0479] 实施方式 557. 实施方式 555 所述的方法,其特征在於,所述药物组合物包含 P13。

[0480] 实施方式 558. 实施方式 555 所述的药物组合物,其特征在於,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0481] 实施方式 559. 实施方式 558 所述的方法,其特征在於,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0482] 实施方式 560. 一种治疗动物耳部炎症的方法,所述方法包括将肽给予所述动物,其特征在於,所述肽包含 P13, P13 的变体、衍生物、立体异构体或类似物,或表 1 所示肽。

[0483] 实施方式 561. 实施方式 560 所述的方法,其特征在於,所述耳部炎症包括中耳炎。

[0484] 实施方式 562. 实施方式 561 所述的方法,其特征在於,所述肽的给予包括施用到皮肤、毛发、外耳、鼓膜、口颊或舌下。

[0485] 实施方式 563. 实施方式 562 所述的方法,其特征在于,所述局部施用包括施用到鼓膜,可选通过滴耳液施用。

[0486] 实施方式 564. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13。

[0487] 实施方式 565. 实施方式 564 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0488] 实施方式 566. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 和多精氨酸结构域。

[0489] 实施方式 567. 实施方式 566 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0490] 实施方式 568. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 DIVKLTVYDCIRRRRRRRRRR (SEQ ID NO :378)。

[0491] 实施方式 569. 实施方式 568 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0492] 实施方式 570. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0493] 实施方式 571. 实施方式 570 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0494] 实施方式 572. 实施方式 571 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0495] 实施方式 573. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物,其中所述类似物的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0496] 实施方式 574. 实施方式 573 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物和多精氨酸结构域,其中所述类似物对应于 P13 的残基的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0497] 实施方式 575. 实施方式 574 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0498] 实施方式 576. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 :D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO :183)。

[0499] 实施方式 577. 实施方式 576 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0500] 实施方式 578. 实施方式 573 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物和多精氨酸结构域,其中所述类似物对应于 P13 的残基的所有氨基酸残基包含 D- 构型,所述多精氨酸结构域包含至少一个 D- 构型氨基酸残基。

[0501] 实施方式 579. 实施方式 578 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0502] 实施方式 580. 实施方式 563 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 :

[0503] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg (SEQ ID NO :184)。

[0504] 实施方式 581. 实施方式 580 所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0505] 实施方式 582. 一种肽,其包含氨基酸序列 :

[0506] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO :183)。

[0507] 实施方式 583. 一种肽,其包含氨基酸序列 :

[0508] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-D-Arg-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg (SEQ ID NO :184)。

[0509] 实施方式 584. 一种肽,其包含氨基酸序列 :

[0510] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile (SEQ ID NO :185)。

[0511] 实施方式 585. 一种肽,其包含氨基酸序列:

[0512] Asp-Ile-Val-Lys-Leu-Thr-Val-Tyr-Asp-Cys-Ile-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg (SEQ ID NO :186)。

[0513] 实施方式 586. 一种含肽药物组合物,所述肽包含:

[0514] P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物;或

[0515] 表 1 所示的肽,

[0516] 其中所述组合物用于治疗对象中皮肤、关节、肌肉组织或结缔组织的炎症。

[0517] 实施方式 587. 实施方式 586 所述的药物组合物,其特征在于,所述炎症包括关节炎、皮炎、红斑狼疮或银屑病。

[0518] 实施方式 588. 实施方式 587 所述的药物组合物,其特征在于,所述关节炎包括骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、青少年特发性关节炎、斯蒂尔病或强直性脊柱炎。

[0519] 实施方式 589. 实施方式 587 所述的药物组合物,其特征在于,所述皮炎包括海绵水肿性皮炎、儿童湿疹、过敏接触性皮炎、脂溢性皮炎、出汗障碍性皮炎、荨麻疹、水泡型或大疱型皮炎或丘疹性荨麻疹。

[0520] 实施方式 590. 实施方式 587 所述的药物组合物,其特征在于,所述银屑病包括斑块状银屑病、屈侧银屑病、点滴性银屑病、脓疱性银屑病、银屑病甲、银屑病性关节炎或红皮病型银屑病。

[0521] 实施方式 591. 实施方式 586 所述的药物组合物,还包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0522] 实施方式 592. 实施方式 586 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。

[0523] 实施方式 593. 实施方式 592 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 或含有 P13 和多精氨酸结构域的肽。

[0524] 实施方式 594. 实施方式 592 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13。

[0525] 实施方式 595. 实施方式 592 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0526] 实施方式 596. 实施方式 595 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0527] 实施方式 597. 实施方式 592 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 和多精氨酸结构域。

[0528] 实施方式 598. 实施方式 597 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 DIVKLTVDYDCIRRRRRRRRR (SEQ ID NO :378)。

[0529] 实施方式 599. 实施方式 592 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物,其中所述类似物的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0530] 实施方式 600. 实施方式 599 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物和多精氨酸结构域,其中所述类似物对应于 P13 的残基的所有氨基酸残基包含 D- 构

型。

[0531] 实施方式 601. 实施方式 599 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含:

[0532] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO :183)。

[0533] 实施方式 602. 实施方式 599 所述的药物组合物,其特征在于,所述肽包含:

[0534] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg (SEQ ID NO :184)。

[0535] 实施方式 603. 一种治疗动物炎症的方法,所述方法包括将肽给予所述动物,其特征在于,所述肽包含 P13, P13 的变体、衍生物、立体异构体或类似物,或表 1 所示肽。

[0536] 实施方式 604. 实施方式 603 所述的方法,其特征在于,所述炎症包括关节炎、皮炎、红斑狼疮、脑膜炎或银屑病。

[0537] 实施方式 605. 实施方式 604 所述的方法,其特征在于,所述关节炎包括骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风、假性痛风、青少年特发性关节炎、斯蒂尔病或强直性脊柱炎。

[0538] 实施方式 606. 实施方式 604 所述的方法,其特征在于,所述皮炎包括海绵水肿性皮炎、儿童湿疹、过敏接触性皮炎、脂溢性皮炎、出汗障碍性皮炎、荨麻疹、水泡型或大疱型皮炎或丘疹性荨麻疹。

[0539] 实施方式 607. 实施方式 604 所述的方法,其特征在于,所述银屑病包括斑块状银屑病、屈侧银屑病、点滴性银屑病、脓疱性银屑病、银屑病甲、银屑病性关节炎或红皮病型银屑病。

[0540] 实施方式 608. 实施方式 603 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 或其变体、衍生物、立体异构体或类似物。

[0541] 实施方式 609. 实施方式 608 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 或含有 P13 和多精氨酸结构域的肽。

[0542] 实施方式 610. 实施方式 608 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13。

[0543] 实施方式 611. 实施方式 608 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0544] 实施方式 612. 实施方式 611 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的立体异构体,其中所述立体异构体的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0545] 实施方式 613. 实施方式 608 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 和多精氨酸结构域。

[0546] 实施方式 614. 实施方式 613 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 DIVKLTVDICIRRRRRRRRR (SEQ ID NO :378)。

[0547] 实施方式 615. 实施方式 608 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物,其中所述类似物的一个或多个氨基酸残基包含 D- 构型。

[0548] 实施方式 616. 实施方式 615 所述的方法,其特征在于,所述肽包含 P13 的类似物和多精氨酸结构域,其中所述类似物对应于 P13 的残基的所有氨基酸残基包含 D- 构型。

[0549] 实施方式 617. 实施方式 615 所述的方法,其特征在于,所述肽包含:

[0550] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-Arg

-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO :183)。

[0551] 实施方式 618. 实施方式 615 所述的方法,其特征在于,所述肽包含:

[0552] D-Asp-D-Ile-D-Val-D-Lys-D-Leu-D-Thr-D-Val-D-Tyr-D-Asp-D-Cys-D-Ile-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Arg (SEQ ID NO :184)。

[0553] 实施方式 619. 实施方式 603-618 中任一项所述的方法,其特征在于,所述动物是人。

[0554] 实施方式 6120. 实施方式 603-618 中任一项所述的方法,其特征在于,所述给药包括局部给药。

[0555] 参考文献

[0556] 下列参考文献和本说明书中引用的参考文献都通过引用全文纳入本文。

[0557] 1. Takeda, K. 和 S. Akira. 2004. TLR signaling pathways (TLR 信号转导途径). Seminars in Immunology 16 :3.

[0558] 2. Schnare M., G. M. Barton, A. C. Holt, K. Takeda, S. Akira 和 R. Medzhitov. 2001. Toll-like receptor control activation of adaptive immune responses (Toll-样受体控制适应性免疫应答的激活). Nat. Immuno. 2 :947.

[0559] 3. Granucci, F., C. Vizzardelli, N. Pavelka, S. Feau, M. Persico, E. Virzi, M. Rescigno, G. Moro 和 P. Ricciardi-Castagnoli. 2001. Inducible II-2 production by dendritic cells revealed by global gene expression analysis (总体基因表达分析揭示树突细胞的诱导型 II-2 产生). Nat. Immunol. 2 :882.

[0560] 4. Krieg, A. M. 2002. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects (细菌 DNA 中的 CpG 基序及其免疫效应). Ann. Rev. Immunol. 20 :709.

[0561] 5. Trinchieri, G. 1998. Interleukin-12 :a cytokine at the interface of inflammation and immunity (白介素-12 :介于炎症和免疫之间的细胞因子). Adv. Immunol. 70 :83.

[0562] 6. Ozato, K., H. Tsujimura 和 T. Tamura. 2002. Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system (免疫系统中 Toll-样受体信号转导和细胞因子基因表达的调节). BioTechniques Oct Suppl :66.

[0563] 7. Yi, A. K., J. G. Yoon, S. J. Yeo, S. C. Hong, B. K. English 和 A. M. Krieg. 2002. Role of mitogen-activated protein kinases in CpG DNA-mediated IL-10 and IL-12 production :central role of extracellular signal-regulated kinase in the negative feedback loop of the CpG DNA-mediated Th1 response (促分裂原活化的蛋白激酶在 CpG DNA-介导的 IL-10 和 IL-12 生产中的作用 :胞外信号调节的激酶在 CpG DNA-介导的 Th1 应答负反馈环路中的关键作用). J. Immunol. 168 :4711.

[0564] 8. Fan, J 和 A. B. Malik. 2003. Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling augments chemokine-induced neutrophil migration by modulating cell surface expression of chemokine receptors (Toll-样受体-4 (TLR4) 信号转导通过调节趋化因子受体的细胞表面表达而放大趋化因子诱导的嗜中性粒细胞迁移). Nat. Med. 9 :315.

[0565] 9. McCoy, S. L., S. E. Kurtz, F. A. Hausman, S. R. Trune, R. M. Bennett 和 S. H. Hefeneider. 2004. Activation of RAW264.7 macrophages by bacterial DNA and

lipopolysaccharide increases cell surface DNA binding and internalization(细菌 DNA 和脂多糖对 RAW264.7 巨噬细胞的激活提高细胞表面 DNA 结合与内化). J. Biol. Chem. 279 :17217.

[0566] 10. Hoshino, K., O. Takeuchi, T. Kawai, H. Sanjo, T. Ogawa, Y. Takeda, K. Takeda 和 S. Akira. 1999. Cutting Edge :Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyproresponsive to lipopolysaccharide :evidence for TLR4as the Lps gene product(前沿 :Toll- 样受体 4(TLR4)- 缺陷型小鼠为脂多糖低反应性 :TLR4 作为 Lps 基因产物的证据). J. Immunol. 162 :3749.

[0567] 11. Hemmi, H., O. Takeuchi, T. Kawai, T. Kaisho, S. Sato, H. Sanjo, M. Matsumo, K. Hoshino, H. Wagner, K. Takeda 和 S. Akira. 2000. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA(Toll- 氧受体识别细菌 DNA). Nature 408 :740.

[0568] 12. Hayashi, F., K. D. Smith, A. Ozinsky, T. R. Hawn, E. C. Yi, D. R. Goodlett, J. K. Eng, S. Akira, D. M. Underhill 和 A. Aderem. 2001. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5(对细菌鞭毛蛋白的先天免疫应答受 Toll- 样受体 5 介导). Nature 410 :1099.

[0569] 13. Takeda, K., T. Kaisho 和 S. Akira. 2003. Toll-like receptors(Toll- 样 受体). Ann. Rev. Immunol. 21 :335.

[0570] 14. Akira, S. 2003. Mammalian Toll- 样受体 s. Curr. Opin. Immunol. 15 :5.

[0571] 15. Bowie, A., E. Kiss-Toth, J. A. Symons, G. L. Smith, S. K. Dower 和 L. A. J. O' Neill. 2000. A46R and A52R from vaccinia virus are antagonists of host IL-1 and Toll-like receptor signaling(痘苗病毒的 A46R 和 A52R 是宿主 IL-1 和 Toll- 样受体信号转导的拮抗剂). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97 :10162.

[0572] 16. O' Neill L. 2000. The Toll/interleukin-1 receptor domain :a molecular switch for inflammation and host defence(Toll/ 白介素-1 受体结构域 :炎症和宿主防御的分子开关). Biochem. Soc. Trans. 28 :557.

[0573] 17. Bellows, C. F., R. F. Garry 和 B. M. Jaffe. 2003. Vaccinia virus-induced inhibition of nitric oxide production(痘苗病毒诱导对产一氧化氮的抑制). J. Surg. Res. 111 :127.

[0574] 18. Harte, M. T., I. R. Haga, G. Maloney, P. Gray, P. C. Reading, N. W. Bartlett, G. L. Smith, A. Bowie 和 L. A. J. O' Neill. 2003. The poxvirus protein A52R targets Toll-like receptor signaling complexes to suppress host defense(痘病毒蛋白 A52R 靶向 Toll- 样受体信号转导复合物以抑制宿主防御). J. Exp. Med. 197 :343.

[0575] 19. Yi, A. K. 和 A. M. Krieg. 1998. Cutting Edge :Rapid induction of mitogen-activated protein kinases by immune stimulatory CpG DNA(前沿 :免疫刺激性 CpG DNA 对促分裂原活化的蛋白激酶的快速诱导). J. Immunol. 161 :4493.

[0576] 20. Wender, P. A., D. J. Mitchell, K. Pattabiraman, E. T. Pelkey 和 L. Steinman. 2000. The design, synthesis and evaluation of molecules that enable or enhance cellular uptake :Peptoid molecular transporters(允许或促进细胞摄取的分子

的设计、合成与评估:拟肽分子运载体). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97 :13003.

[0577] 21. Barzilai A., B. Dekel, R. Dagan 和 E. Leibovitz. 2000. Middle ear effusion II-6 concentration in bacterial and non-bacterial acute otitis media(细菌性和非细菌性急性中耳炎中的中耳溢液 II-6 浓度). *Acta Paediatr* 89 :1068.

[0578] 22. Takeda, K 和 S. Akira. 2004. TLR signaling pathways(TLR 信号转导途径). *Semin. Immunol.* 16 :3.

[0579] 23. Janssens, S. 和 R. Beyaert. 2003. Functional diversity and regulation of different interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) family members(不同白介素-1 受体相关激酶 (IRAK) 家族成员的功能多样性和调节). *Mol. Cell* 11 :293.

[0580] 24. Daun, J. M. 和 M. J. Fenton. 2000. Interleukin-1/Toll receptor family members :receptor structure and signal transduction pathways(白介素-1/Toll 受体家族成员:受体结构和信号转导途径). *J. Interferon Cytokine Res.* 20 :843.

[0581] 25. Barton, G. M. 和 R. Medzhitov. 2003. Linking Toll-like receptors to IFN- α / β expression(关联 Toll-样受体与 IFN- α / β 表达). *Nat. Immunol.* 4 :432.

[0582] 26. Karasen R. M., Y. Sutbeyaz, B. Aktan, H. Ozdemir 和 C. Gundogu. 2000. Effect of web 2170 BS, platelet activating factor receptor inhibitor, in the guinea pig model of middle ear inflammation(血小板激活因子受体抑制剂网状 2170BS 在中耳炎症豚鼠模型中的效果). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109 :549.

[0583] 27. Daly, K. A., L. L. Hunter 和 G. S. Giebink. 1999. Chronic Otitis Media with Effusion(有溢液的慢性中耳炎). *Pediatrics in Review* 20 :85.

[0584] 28. Kubba H., J. P. Pearson 和 J. P. Birchall. 2000. The aetiology of otitis media with effusion :a review(有溢液慢性中耳炎的病因综述). *Clin Otolaryngol* 25 :181.

[0585] 29. O' Neill, L. A. J. 2003. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases(治疗性靶向 Toll-样受体用于炎性和感染性疾病). *Curr. Opin. Pharm.* 3 :396.

[0586] 30. Zuany-Amorim, C., J. Hastewell 和 C. Walker. 2002. Toll-like receptors as potential therapeutic targets for multiple diseases(Toll-样受体作为多种疾病的潜在治疗靶标). *Nat. Rev. Drug Discov.* 1 :797.

[0587] 31. Ikezoe, T., Y. Yang, D. Heber, H. Taguchi 和 H. P. Koeffler. 2003. PC-SPES :A potent inhibitor of nuclear factor- κ B rescues mice from lipopolysaccharide-induced septic shock(PC-SPES:核因子- κ B 的潜在抑制剂拯救脂多糖诱发感染性休克的小鼠). *Mol. Pharmacol.* 64 :1521.

[0588] 32. Delgado, M., C. Abad, C. Martinez, M. G. Juarranz, J. Leceta, D. Ganea 和 R. P. Gomariz. 2003. PACAP in immunity and inflammation(免疫与炎症中的 PACAP). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 992 :141.

[0589] 33. Basu, S. 和 M. J. Fenton. 2004. Toll-样受体 s :function and roles in lung disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 286 :L887.

[0590] 34. Kopp, E. 和 S. Ghosh. 1994. Inhibition of NF- κ B by sodium salicylate

and aspirin(水杨酸钠和阿司匹林对 NF- κ B 的抑制). Science 265 :956.

[0591] 35. Almawi, W. Y. 和 O. K. Melemedjian. 2002. Negative regulation of nuclear factor-kappaB activation and function by glucocorticoids(糖皮质激素对核因子- κ B 激活与功能的负调节). J. Mol. Endocrinol. 28 :69.

[0592] 36. Andreakos, E. T., B. M. Foxwell, F. M. Brennan, R. N. Maini 和 M. Feldmann. 2002. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity :present and future(自体免疫中的细胞因子和抗细胞因子生物学 :现状与展望). Cytokine Growth Factor Rev. 13 :299.

[0593] 37. Meng, G., M. Rutz, M. Schiemann, J. Metzger, A. Grabiec, R. Schwandner, P. B. Lippa, F. Ebel, D. H. Busch, S. Bauer, H. Wagner 和 C. J. Kirschning. 2004. Antagonistic antibody prevents Toll-样受体 2-driven lethal shock-like syndromes. J. Clin. Invest. 113 :1473.

[0594] 38. Sweet, M. J., B. P. Leung, D. Kang, M. Sogaard, K. Schulz, V. Trajkovic, C. C. Campbell, D. Xu 和 F. Y. Liew. 2001. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression(ST2/T1 通过抑制 Toll-样受体 4 表达调节脂多糖诱发休克的新途径). J. Immunol. 166 :6633.

[0595] 39. Brint, E. K., D. Xu, H. Liu, A. Dunne, A. N. McKenzie, L. A. O'Neill 和 F. Y. Liew. 2004. ST2 is an inhibitor of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor 4 signaling and maintains endotoxin tolerance(ST2 是白介素 1 受体和 Toll 样受体 4 信号转导的抑制剂并保持内毒素耐受). Nat. Immunol. 5 :373.

[0596] 40. Chuang, T. H. 和 R. J. Ulevitch. 2004. Triad3A, an E3 ubiquitin-protein ligase regulating Toll-like receptors(Triad3A :一种调节 Toll-样受体的 E3 泛素蛋白连接酶). Nat. Immunol. 5 :495.

[0597] 41. Bartfai, T., M. M. Behrens, S. Gaidarova, J. Pemberton, A. Shivanyuk 和 J. Rebek, Jr. 2003. A low molecular weight mimic of the Toll/IL-1 receptor/resistance domain inhibits IL-1 receptor-mediated responses(Toll/IL-1 受体 / 耐受结构域的低分子量模拟物抑制 IL-1 受体介导的应答). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 100 :7971.

[0598] 42. McCoy, S. L., Kurtz, S. E., MacArthur, C. J., Trune, D. R 和 Hefeneider, S. H. 2005. Identification of a Peptide Derived from Vaccinia Virus A52R Protein That Inhibits Cytokine Secretion in Response to TLR-Dependent Signaling and Reduces In Vivo Bacterial-induced Inflammation(能抑制响应 TLR-依赖性信号转导的细胞因子分泌并减轻体内细菌诱发炎症的痘苗病毒 A52R 蛋白衍生肽的鉴定). Journal of Immunology, 174 :3006-3014.

[0001]

序列表

<110> 13 治疗有限公司(13THERAPEUTICS, INC.)

<120> 免疫调节肽和使用方法

<130> 37501-703.601

<140> PCT/US2010/037443

<141> 2010-06-04

<150> 61/256,364

<151> 2009-10-30

<150> 61/220,745

<151> 2009-06-26

<150> 61/220,738

<151> 2009-06-26

<150> 61/184,455

<151> 2009-06-05

<150> 61/184,438

<151> 2009-06-05

<160> 379

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 1

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5					10					15	

Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20				25					30		

Arg Arg

<210> 2

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

[0002]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2

Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys
1 5 10 15

Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 3

Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10 15

Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 4

Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser
1 5 10 15

Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 5

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0003]

<400> 5
Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met
1 5 10 15

Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 6
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 6
Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile
1 5 10 15

Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 7
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 7
Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly
1 5 10 15

Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 8
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 8
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu
1 5 10 15

Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

[0004]

<210> 9
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 9
Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys
1 5 10 15
Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 10
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 10
Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 11
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 11
Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 12
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0005]

<400> 12
Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 13
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 13
Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 14
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 14
Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 15
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 15
Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

[0006]

<210> 16
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 16
Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 17
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 17
Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 18
Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0007]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 19

Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 20

Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 21

Ile	Gly	Leu	Cys	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10							

<210> 22

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 22

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5				10					15		

Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20				25					30		

Arg

<210> 23

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

[0008]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 23

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5				10						15	

Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20			25						30		

<210> 24

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 24

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5				10						15	

Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20			25						30		

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 25

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5				10						15	

Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20			25						30		

<210> 26

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 26

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5				10						15	

[0009]

Cys Ile Ser Met Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 27
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 27
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 28
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 28
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 29
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 29
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 30
<211> 25
<212> PRT

[0010]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 30

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp
1				5				10						15	

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20				25	

<210> 31

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 31

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Arg
1				5				10						15	

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20				

<210> 32

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 32

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Arg	Arg
1				5				10						15	

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20			

<210> 33

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 33

Tyr	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0011]

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 34
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 34
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 35
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 35
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 36
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 36
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 37
<211> 18

[0012]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 37

Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 38

Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 39

Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 40

Tyr Ile Lys Val Gln Lys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

[0013]

<210> 41
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 41
Tyr Ile Lys Val Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 42
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 42
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg Arg Arg Arg Arg
35

<210> 43
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 43
Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg Arg Arg Arg
35

<210> 44
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

[0014]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 44

Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu
1 5 10 15

Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg Arg Arg
35

<210> 45

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 45

Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg Arg
35

<210> 46

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 46

Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg

<210> 47

<211> 33

[0015]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 47

Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg

<210> 48

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 48

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 49

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 49

Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 50

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0016]

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 50

Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg
1 5 10 15

Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 51

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 51

Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu
1 5 10 15

Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 52

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 52

Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe
1 5 10 15

Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 53

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 53

Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn
1 5 10 15

Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

[0017]

20

25

<210> 54

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 54

Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu

1

5

10

15

Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20

25

<210> 55

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 55

Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile

1

5

10

15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20

25

<210> 56

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 56

Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg

1

5

10

15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

20

<210> 57

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

[0018]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 57

Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 58

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 58

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 59

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 59

Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 60

Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

[0019]

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 61
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 61
Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 62
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 62
Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 63
Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0020]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 64

Gly	Arg	Leu	Phe	Asn	Glu	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 65

Arg	Leu	Phe	Asn	Glu	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 66

Leu	Phe	Asn	Glu	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10							

<210> 67

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 67

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu
1				5				10					15		

Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly	Arg	Leu	Phe	Asn	Glu	Arg	Arg	Arg	Arg
			20				25						30		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				35

<210> 68

<211> 36

[0021]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 68

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg Arg Arg
35

<210> 69

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 69

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg Arg
35

<210> 70

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 70

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Arg Arg

[0022]

<210> 71
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 71
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 20 25 30

Arg

<210> 72
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 72
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 20 25 30

<210> 73
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 73
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 20 25 30

<210> 74
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

[0023]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 74

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 75

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 75

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 76

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 76

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 77

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 77

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

[0024]

Gly Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 78

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 78

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 79

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 79

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 80

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 80

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 81

<211> 23

<212> PRT

[0025]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 81

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Arg	Arg
1				5				10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
						20

<210> 82

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 82

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
					20

<210> 83

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 83

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20

<210> 84

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 84

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0026]

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 85
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 85
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 86
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 86
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 87
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 88
<211> 16

[0027]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 88

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5					10						15	

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 89

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5					10						15	

<210> 90

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 90

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5					10							

<210> 91

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 91

Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	
1				5					10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg							
										20					25	

<210> 92

<211> 24

<212> PRT

[0028]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 92

Phe	Thr	Ile	Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg
1				5					10					15	

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
							20

<210> 93

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 93

Thr	Ile	Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Arg
1				5					10					15	

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
						20

<210> 94

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 94

Ile	Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
					20

<210> 95

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 95

Leu	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0029]

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 96
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 96
Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 97
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 97
Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 98
Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 99
<211> 16

[0030]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 99

Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 100

Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

<210> 101

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 101

Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10							

<210> 102

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 102

Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly
1				5				10					15		

Leu	Arg	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
			20					25							

<210> 103

<211> 28

<212> PRT

[0031]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 103

Phe Thr Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Arg Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 104

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 104

Thr Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu
1 5 10 15

Arg Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 105

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 105

Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 106

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 106

Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Arg

[0032]

1	5	10	15
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg			
20			
<210> 107			
<211> 25			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 107			
Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly			
1 5 10 15			
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg			
20 25			
<210> 108			
<211> 24			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 108			
Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg			
1 5 10 15			
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg			
20			
<210> 109			
<211> 23			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 109			
Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg			
1 5 10 15			
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg			
20			
<210> 110			
<211> 22			

[0033]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 110

Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 111

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 111

Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 112

Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 113

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 113

[0034]

Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 114

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 114

Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 115

Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 116

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

[0035]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 117

Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 118

Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 119

Glu Glu Tyr Phe Met Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 120

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 121

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0036]

<400> 121

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 122

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 123

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 123

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 124

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 125

<211> 20

<212> PRT

[0037]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 125

Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg
			20

<210> 126

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 126

Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
				20

<210> 127

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 127

Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5				10					15		

Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
					20

<210> 128

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 128

Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Arg	Arg
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0038]

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 129
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 129
Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 130
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 130
Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25

<210> 131
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 131
Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 132
<211> 19

[0039]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 132

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 133

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 133

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

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 134

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 134

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

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 135

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 135

[0040]

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

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 136

Asp Ile Val Ala Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 137

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 137

Asp Ile Val Lys Ala Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 138

Asp Ile Val Lys Leu Ala Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 139

[0041]

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 139
Asp Ile Val Lys Leu Thr Ala Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 140
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 140
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Ala Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 141
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 141
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Ala Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 142
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0042]

<400> 142
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Ala Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 143
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 143
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ala Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 144
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 144
Glu Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 145
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 145
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Glu Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

[0043]

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 146

Asp	Ile	Val	Arg	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	

Arg	Arg	Arg	Arg
			20

<210> 147

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 147

Asp	Ile	Val	His	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	

Arg	Arg	Arg	Arg
			20

<210> 148

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 148

Lys	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Lys	Cys	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
1				5					10					15	

Arg	Arg	Arg	Arg
			20

<210> 149

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0044]

<400> 149

Asp Ile Val Glu Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 150

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 150

Asp Ile Val Lys Leu Ser Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 151

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 151

Asp Ile Val Lys Leu Tyr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 152

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Ser Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

[0045]

<210> 153
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 153
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Thr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 154
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 154
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Trp Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 155
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 155
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Phe Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 156
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0046]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 156

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Met Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 157

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 157

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Ser Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> L-半胱氨酸(S-羧甲基)

<400> 158

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 159

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0047]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> L-半胱氨酸(S-脲甲基)

<400> 159
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 160
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> L-半胱氨酸(S-Acm)

<400> 160
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 161
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> α -氨基丁酸

<400> 161
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Xaa Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

[0048]

<210> 162
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> L-正缬氨酸

<400> 162
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Val Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 163
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 163
Asp Leu Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 164
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 164
Asp Val Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 165
<211> 20

[0049]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 165

Asp Ile Leu Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 166

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 166

Asp Ile Ile Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 167

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 167

Asp Ile Val Lys Val Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 168

[0050]

Asp Ile Val Lys Ile Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 169

Asp Ile Val Lys Leu Thr Leu Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 170

Asp Ile Val Lys Leu Thr Ile Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 171

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Leu Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 172

[0051]

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 172
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Val Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 173
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 173
Asp Ile Asp Lys Leu Thr Glu Tyr Asp Ser Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 174
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 174
Asp Ile Pro Lys Leu Gly Val Pro Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Arg
20

<210> 175
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0052]

<400> 175

Ile Cys Asp Tyr Val Thr Leu Lys Val Ile Asp Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 176

Val Asp Leu Val Ile Asp Cys Ile Tyr Lys Thr Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 177

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 177

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Asp Ile Val Lys Leu
1 5 10 15

Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
20 25 30

<210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 178

Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

[0053]

<210> 179

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 179

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Gly Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg
20

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 180

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 181

Ala Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Ala Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0054]

<400> 182
Ala Ile Ile Lys Val Tyr Val Tyr Ala Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 183
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> D-Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> D-Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3).. (3)
<223> D-Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4).. (4)
<223> D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5).. (5)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6).. (6)
<223> D-Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> D-Val

<220>

[0055]

<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> D-Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11).. (11)
<223> D-Ile

<400> 183
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
 20

<210> 184
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> D-Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> D-Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3).. (3)
<223> D-Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4).. (4)

[0056]

<223> D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> D-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> D-Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> D-Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> D-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Asp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11).. (11)

<223> D-Ile

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12).. (20)

<223> D-Arg

<400> 184

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg

1

5

10

15

Arg Arg Arg Arg

20

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

[0057]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> D-Asp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> D-Ile

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3).. (3)

<223> D-Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> D-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> D-Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> D-Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> D-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Asp

<220>

<221> MOD_RES

[0058]

<222> (10).. (10)

<223> D-Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11).. (11)

<223> D-Ile

<400> 185

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile

1 5 10

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12).. (20)

<223> D-Arg

<400> 186

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg

20

<210> 187

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 187

Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp

1 5 10 15

Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala

20 25

<210> 188

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

[0059]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 188

Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys
1 5 10 15

Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
20

<210> 189

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 189

Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10 15

Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
20

<210> 190

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 190

Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser
1 5 10 15

Met Ile Gly Leu Cys Ala
20

<210> 191

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 191

Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met
1 5 10 15

[0060]

Ile Gly Leu Cys Ala
20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 192

Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile
1				5					10					15	

Gly Leu Cys Ala
20

<210> 193

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 193

Gln	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly
1				5					10					15	

Leu Cys Ala

<210> 194

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 194

Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu
1				5					10					15	

Cys Ala

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

[0061]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 195

Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys
1 5 10 15

Ala

<210> 196

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 196

Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 197

Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5 10 15

<210> 198

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 198

Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5 10

<210> 199

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

[0062]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 199

Thr	Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala
1				5					10			

<210> 200

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 200

Val	Tyr	Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala
1				5					10		

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 201

Tyr	Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala
1				5					10	

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 202

Asp	Cys	Ile	Ser	Met	Ile	Gly	Leu	Cys	Ala
1				5					10

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 203

[0063]

Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5

<210> 204
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 204
Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5

<210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 205
Ser Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5

<210> 206
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 206
Met Ile Gly Leu Cys Ala
1 5

<210> 207
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 207
Ile Gly Leu Cys Ala
1 5

<210> 208

[0064]

<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 208
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu Cys
20

<210> 209
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 209
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser Met Ile Gly Leu
20

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

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 210
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser Met Ile Gly
20

<210> 211
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0065]

<400> 211
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser Met Ile
20

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

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 212
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser Met
20

<210> 213
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 213
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile Ser

<210> 214
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 214
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys Ile

[0066]

<210> 215
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 215
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

Cys

<210> 216
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 216
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp
1 5 10 15

<210> 217
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 217
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr
1 5 10 15

<210> 218
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 218
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr Val
1 5 10

<210> 219

[0067]

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 219
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu Thr
1 5 10

<210> 220
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 220
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys Leu
1 5 10

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 221
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val Lys
1 5 10

<210> 222
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 222
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile Val
1 5 10

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0068]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 223
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp Ile
1 5

<210> 224
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 224
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln Asp
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 225
Tyr Ile Lys Val Gln Lys Gln
1 5

<210> 226
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 226
Tyr Ile Lys Val Gln Lys
1 5

<210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 227

[0069]

Tyr Ile Lys Val Gln

1 5

<210> 228

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 228

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu

1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile

20 25

<210> 229

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 229

Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly

1 5 10 15

Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile

20 25

<210> 230

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 230

Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu

1 5 10 15

Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile

20 25

<210> 231

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

[0070]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 231

Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
20 25

<210> 232

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 232

Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
20 25

<210> 233

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 233

Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
20

<210> 234

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 234

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr
1 5 10 15

[0071]

Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
20

<210> 235

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 235

Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly
1				5					10					15	

Arg Leu Phe Asn Glu Ile
20

<210> 236

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 236

Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly	Arg
1				5					10					15	

Leu Phe Asn Glu Ile
20

<210> 237

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 237

Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly	Arg	Leu
1				5					10					15	

Phe Asn Glu Ile
20

<210> 238

<211> 19

<212> PRT

[0072]

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 238

Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe
1 5 10 15

Asn Glu Ile

<210> 239

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 239

Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn
1 5 10 15

Glu Ile

<210> 240

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 240

Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu
1 5 10 15

Ile

<210> 241

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 241

Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile

[0073]

1	5	10	15
<210> 242			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成肽			
<400> 242			
Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile			
1	5	10	15
<210> 243			
<211> 14			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成肽			
<400> 243			
Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile			
1	5	10	
<210> 244			
<211> 13			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成肽			
<400> 244			
Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile			
1	5	10	
<210> 245			
<211> 12			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成肽			
<400> 245			
Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile			
1	5	10	
<210> 246			
<211> 11			

[0074]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 246
Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
1 5 10

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 247
Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
1 5 10

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 248
Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
1 5

<210> 249
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 249
Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
1 5

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0075]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 250

Gly Arg Leu Phe Asn Glu Ile
1 5

<210> 251

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 251

Arg Leu Phe Asn Glu Ile
1 5

<210> 252

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 252

Leu Phe Asn Glu Ile
1 5

<210> 253

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 253

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn Glu
20 25

<210> 254

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0076]

<400> 254

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe Asn
20 25

<210> 255

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 255

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu Phe
20 25

<210> 256

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 256

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg Leu
20 25

<210> 257

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 257

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly Arg
20

[0077]

<210> 258
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 258
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
 20

<210> 259
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 259
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr
 20

<210> 260
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 260
Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile Lys
 20

<210> 261
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0078]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 261

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ile
 20

<210> 262

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 262

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu Arg

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 263

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 264

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly

[0079]

<210> 265

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 265

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu
1				5				10						15	

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 266

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu
1				5				10						15

<210> 267

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 267

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly
1				5				10					

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 268

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg
1				5				10				

<210> 269

<211> 12

[0080]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 269

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met	Tyr
1				5						10	

<210> 270

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 270

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Met
1				5						10

<210> 271

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 271

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr	Phe
1				5					10

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 272

Glu	Met	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Tyr
1				5				

<210> 273

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0081]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 273

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu
1 5

<210> 274

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 274

Glu Met Phe Thr Ile Leu Glu
1 5

<210> 275

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 275

Glu Met Phe Thr Ile Leu
1 5

<210> 276

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 276

Glu Met Phe Thr Ile
1 5

<210> 277

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 277

Met Phe Thr Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu

[0082]

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 278
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 278
Phe Thr ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

<210> 279
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 279
Thr Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10

<210> 280
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 280
Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10

<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 281
Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10

<210> 282
<211> 11

[0083]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 282

Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5 10

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 283

Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 284

Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 285

Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu
1 5

<210> 286

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0084]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 286

Met Tyr Arg Gly Leu Leu

1 5

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 287

Tyr Arg Gly Leu Leu

1 5

<210> 288

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 288

Met Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly

1 5 10 15

Leu Arg Ile

<210> 289

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 289

Phe Thr Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly

1 5 10 15

Leu Arg Ile

<210> 290

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

[0085]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 290

Thr Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu
1 5 10 15

Arg Ile

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 291

Ile Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Ile

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 292

Leu Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile
1 5 10 15

<210> 293

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 293

Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 294

<211> 15

[0086]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 294

Tyr	Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly
1				5					10					15

<210> 295

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 295

Phe	Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly
1				5					10				

<210> 296

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 296

Met	Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly
1				5					10			

<210> 297

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 297

Tyr	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Tyr	Gly
1				5					10		

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0087]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 298

Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5 10

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 299

Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5 10

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 300

Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5

<210> 301

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 301

Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5

<210> 302

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 302

Gly Leu Arg Ile Lys Tyr Gly

[0088]

1 5

<210> 303
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 303
Leu Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5

<210> 304
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 304
Arg Ile Lys Tyr Gly
1 5

<210> 305
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 305
Glu Glu Tyr Phe Met
1 5

<210> 306
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 306
Glu Glu Tyr Phe Met Tyr
1 5

<210> 307
<211> 7

[0089]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 307

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg

1 5

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 308

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly

1 5

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 309

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu

1 5

<210> 310

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 310

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu

1 5 10

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0090]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 311

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly
1 5 10

<210> 312

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 312

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 313

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 313

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg
1 5 10

<210> 314

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 314

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile
1 5 10

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 315

Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys

[0091]

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 316
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 316
Glu Glu Tyr Phe Met Tyr Arg Gly Leu Leu Gly Leu Arg Ile Lys Tyr
1 5 10 15

<210> 317
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 317
Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 318
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 318
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys
1 5 10

<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 319
Ala Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 320
<211> 11

[0092]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 320
Asp Ala Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 321
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 321
Asp Ile Ala Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 322
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 322
Asp Ile Val Ala Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 323
Asp Ile Val Lys Ala Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0093]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 324

Asp Ile Val Lys Leu Ala Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 325

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 325

Asp Ile Val Lys Leu Thr Ala Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 326

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 326

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Ala Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 327

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 327

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Ala Cys Ile
1 5 10

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 328

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Ala Ile

[0094]

1	5	10
<210> 329		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<400> 329		
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ala		
1	5	10
<210> 330		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<400> 330		
Glu Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile		
1	5	10
<210> 331		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<400> 331		
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Glu Cys Ile		
1	5	10
<210> 332		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<400> 332		
Asp Ile Val Arg Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile		
1	5	10
<210> 333		
<211> 11		

[0095]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 333

Asp Ile Val His Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 334

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 334

Lys Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Lys Cys Ile
1 5 10

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 335

Asp Ile Val Glu Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 336

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 336

Asp Ile Val Lys Leu Ser Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0096]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 337

Asp Ile Val Lys Leu Tyr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 338

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Ser Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 339

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Thr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 340

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Trp Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 341

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 341

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Phe Asp Cys Ile

[0097]

1	5	10
<210> 342		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<400> 342		
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Met Ile		
1	5	10
<210> 343		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<400> 343		
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Ser Ile		
1	5	10
<210> 344		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (10).. (10)		
<223> L-半胱氨酸(S-羧甲基)		
<400> 344		
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile		
1	5	10
<210> 345		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<220>		

[0098]

<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> L-半胱氨酸(S-脲甲基)

<400> 345
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 346
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> L-半胱氨酸(S-Acm)

<400> 346
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 347
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> α -氨基丁酸

<400> 347
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Xaa Ile
1 5 10

<210> 348
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES

[0099]

<222> (10)..(10)

<223> L-正缬氨酸

<400> 348

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Val Ile

1 5 10

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 349

Asp Leu Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile

1 5 10

<210> 350

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 350

Asp Val Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile

1 5 10

<210> 351

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 351

Asp Ile Leu Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile

1 5 10

<210> 352

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 352

[0100]

Asp Ile Ile Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 353

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 353

Asp Ile Val Lys Val Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 354

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 354

Asp Ile Val Lys Ile Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 355

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 355

Asp Ile Val Lys Leu Thr Leu Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 356

Asp Ile Val Lys Leu Thr Ile Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 357

[0101]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 357
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Leu
1 5 10

<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 358
Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Val
1 5 10

<210> 359
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 359
Asp Ile Asp Lys Leu Thr Glu Tyr Asp Ser Ile
1 5 10

<210> 360
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 360
Asp Ile Pro Lys Leu Gly Val Pro Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0102]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 361

Ile Cys Asp Tyr Val Thr Leu Lys Val Ile Asp
1 5 10

<210> 362

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 362

Val Asp Leu Val Ile Asp Cys Ile Tyr Lys Thr
1 5 10

<210> 363

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 363

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Asp Ile Val Lys Leu
1 5 10 15

Thr Val Tyr Asp Cys Ile
20

<210> 364

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 364

Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 365

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0103]

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 365

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Gly
1 5 10

<210> 366

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 366

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile
1 5 10

<210> 367

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 367

Ala Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Ala Cys Ile
1 5 10

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 368

Ala Ile Ile Lys Val Tyr Val Tyr Ala Cys Ile
1 5 10

<210> 369

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 369

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile

[0104]

1	5	10
---	---	----

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 370
Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr
1 5

<210> 371
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 371
Phe Thr Ile Leu Glu Glu Tyr Phe Met Tyr
1 5 10

<210> 372
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 372
Val Tyr Asp Cys Ile
1 5

<210> 373
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 373
Val Tyr Ala Cys Ile
1 5

<210> 374
<211> 5

[0105]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 374

Lys Leu Thr Val Tyr

1 5

<210> 375

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 375

Lys Leu Tyr Val Tyr

1 5

<210> 376

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 376

Lys Val Tyr Val Tyr

1 5

<210> 377

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<400> 377

tccatgacgt tctgacgtt

20

<210> 378

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0106]

<400> 378

Asp Ile Val Lys Leu Thr Val Tyr Asp Cys Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg
20

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 379

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

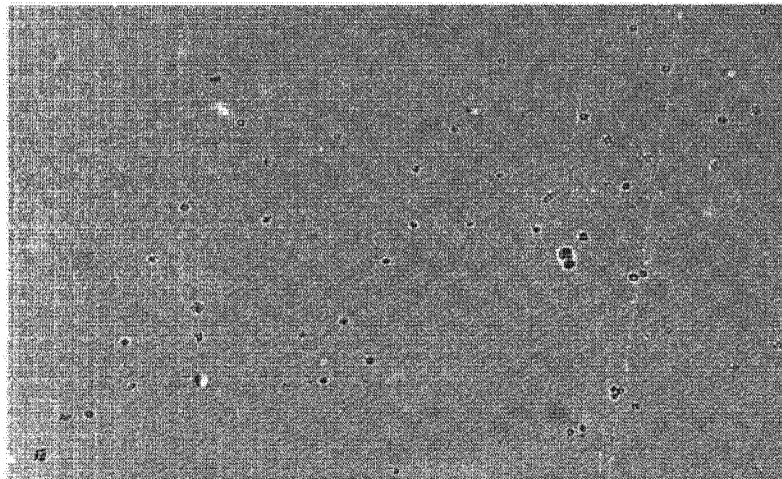


图 1A

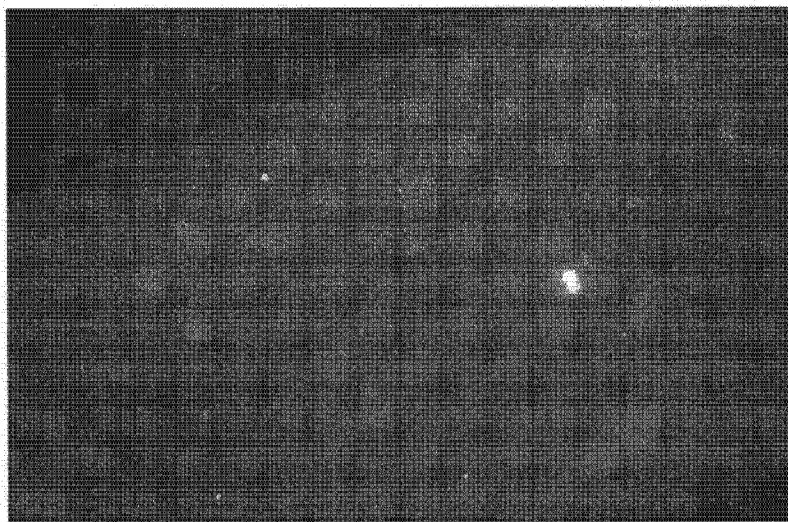


图 1B

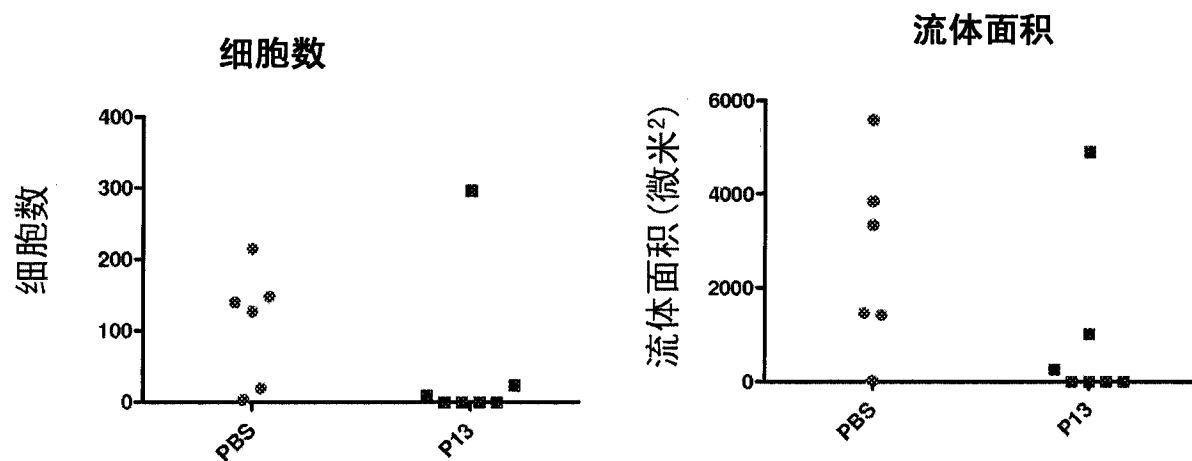
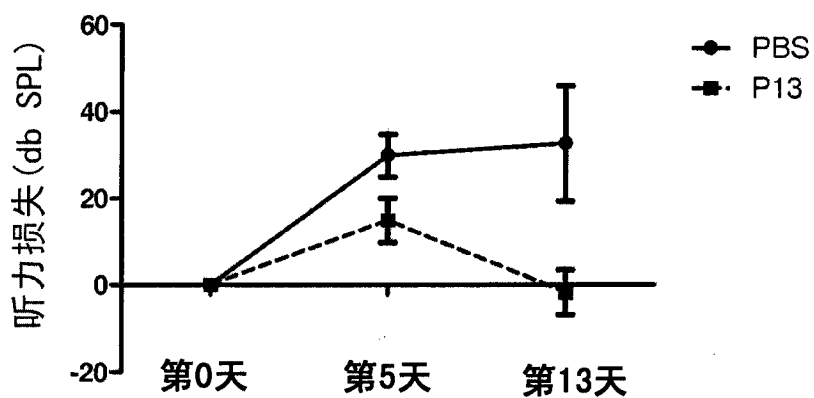


图 2

图A: 听力阈值
所有频率相加

图B: 出现听力损失的动物数

	第5天	第13天
PBS	75% (6/8)	63% (5/8)
P13	25% (2/8)	13% (1/8)

图 3

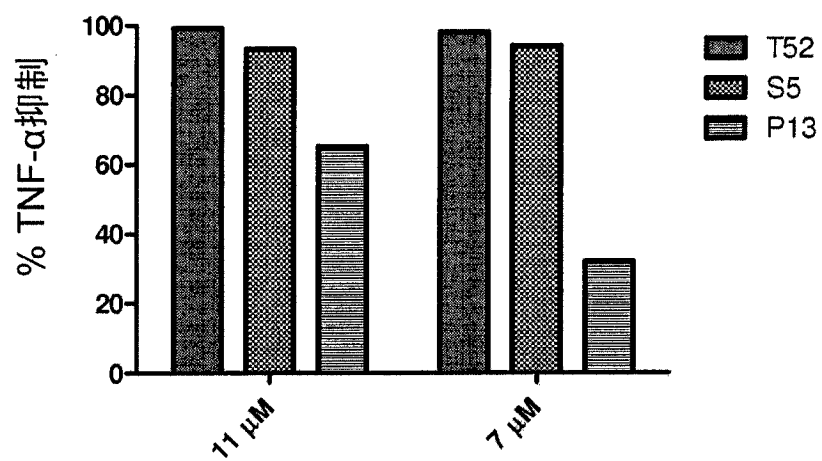


图 4