



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117203178 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 08

(21) 申请号 202280030208.0

(22) 申请日 2022.02.23

(30) 优先权数据

63/153,279 2021.02.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/017508 2022.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/182749 EN 2022.09.01

(71) 申请人 治疗调适公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 路易斯·阿尔瓦雷斯 托德·海尔

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王璐美 武晶晶

(51) Int.Cl.

C04B 35/634 (2006.01)

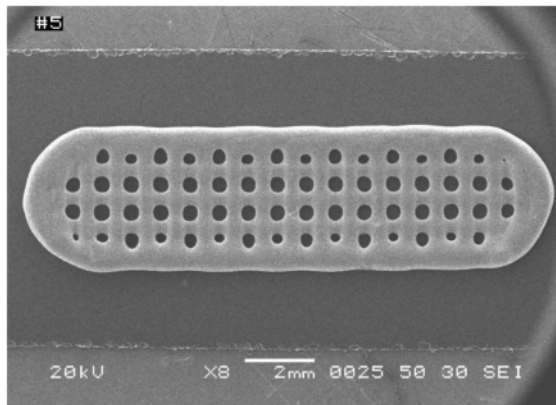
权利要求书2页 说明书88页
序列表200页 附图18页

(54) 发明名称

陶瓷组合物和使用方法

(57) 摘要

本公开内容提供了包括结合至打印的三维结构的治疗剂的装置。还公开了用于三维打印的油墨制剂。附加地,本文提供了用于制造装置的方法及其例如在治疗有需要的对象的病况中的用途。该装置可涂覆有治疗剂(诸如促进骨生长的治疗剂)并且/或者接种有细胞,以生成用于组织置换和移植的装置。



1. 一种三维结构,所述三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中所述结构具有多个微孔。

2. 根据权利要求1所述的结构,其中所述微孔的平均孔径为约1微米至约500微米、或约50微米至约250微米、或约150微米直径。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的结构,其中所述微孔为所述结构提供附加表面积以用于与治疗剂接触。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的结构,其中所述微孔在从所述结构中除去一种或多种成孔剂之后形成。

5. 根据权利要求4所述的结构,其中所述成孔剂包括第二聚合物、糖或盐,或其组合。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的结构,其中所述微孔通过在所述结构制造期间存在的发泡剂释放二氧化碳而形成。

7. 根据权利要求6所述的结构,其中所述发泡剂包括碳酸氢钠。

8. 一种三维结构,所述三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中所述结构的开口孔隙率为约15%至约50%。

9. 一种三维结构,所述三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中所述结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 。

10. 一种三维结构,所述三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中所述结构的支柱直径为约300微米至约600微米。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的结构,其中所述陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的结构,其中所述聚合物包括聚己内酯、己内酯/乙交酯共聚物、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物,或其组合。

13. 根据权利要求1至10中任一项所述的结构,其中所述陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合,并且所述聚合物包括聚己内酯、己内酯/乙交酯共聚物、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物,或其组合。

14. 根据权利要求1至10中任一项所述的结构,其中所述聚合物包括聚己内酯,并且所述陶瓷包括磷酸钙。

15. 根据权利要求14所述的结构,所述结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚己内酯。

16. 一种结构,所述结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚己内酯。

17. 根据权利要求1至10中任一项所述的结构,其中所述聚合物包括己内酯/乙交酯共聚物,并且所述陶瓷包括磷酸钙。

18. 根据权利要求17所述的结构,所述结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的己内酯/乙交酯共聚物。

19. 一种结构,所述结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的己内酯/乙交酯共聚物。

20. 根据权利要求1至10中任一项所述的结构,其中所述聚合物包括聚(D,L-丙交酯-

共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物,并且所述陶瓷包括磷酸钙。

21. 根据权利要求20所述的结构,所述结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物。

22. 一种结构,所述结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的结构,所述结构由包含所述陶瓷、所述聚合物和牺牲性成孔剂的油墨形成。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的结构,所述结构使用基于挤出的三维打印方法由长丝形成。

25. 一种装置,所述装置包括根据权利要求1至24中任一项所述的结构和治疗剂。

26. 根据权利要求25所述的装置,其中所述治疗剂包括骨形态发生蛋白(BMP)。

27. 根据权利要求25或权利要求26所述的装置,其中所述治疗剂包括靶向部分,并且所述靶向部分非共价结合至所述三维结构。

28. 根据权利要求27所述的装置,其中所述靶向部分包括与表2-3的序列中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的多肽。

29. 根据权利要求24-28中任一项所述的装置,其中所述治疗剂包括嵌合多肽,所述嵌合多肽包括与SEQ ID NO:433-441中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

陶瓷组合物和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年2月24日提交的美国申请号63/153,279的权益,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 政府权利

[0004] 本发明是在美国陆军医疗物资司令部(U.S.Army Medical Material Command)授予的W81XWH-18-C-0182和美国陆军医学研究采办活动(U.S.Army Medical Research Acquisition Activity)授予的W81XWH-20-C-0069下由政府支持完成的。政府对本发明具有某些权利。

[0005] 序列表

[0006] 本申请含有经由EFS-Web以ASCII格式提交的序列表,并通过引用整体并入于此。ASCII副本创建于2020年12月3日,命名为50222-709_601_SL.txt,大小为285,147字节。

背景技术

[0007] 三维(3D)打印是由数字文件制备三维固体物体的制造过程。在3D打印的添加过程中,通过放置连续的材料层来创建物体,直至创建所需物体,精度高达微米。与计算机辅助设计(CAD)软件配合,3D打印能够生产复杂的功能形状,其与传统制造方法相比,可以轻松定制。

[0008] 如果支架和/或其他形式的移植材料可以匹配天然组织的机械特性,则外科植入该植入物以促进组织再生是一种有用的技术。各种材料可用作制造用于植入的多孔3D打印结构的油墨,包括模拟组织并使组织能够再生长的材料。具有有效生物活性和机械特性的油墨是天然组织再生所需的,如果用于3D打印中,则可以定制并用于大组织缺损修复。

发明内容

[0009] 本公开内容提供了用于3D打印支架的油墨制剂和方法。还提供了可使用此类油墨制剂和方法生成的支架。支架可涂覆有治疗剂(诸如促进骨生长的治疗剂)并且/或者接种有细胞,以生成用于组织置换和移植的装置。对于一些装置,治疗剂可经由与支架组分(诸如陶瓷材料)相互作用的靶向部分栓系至支架。本文所述的材料和方法的优点包括提供3D打印的可定制植入物以及更通用的物体,诸如条带、块或圆柱形物体。由于植入物是3D打印的,植入物几何形状的精确控制是可能的。因此,用这些油墨打印的植入物适用于许多不同疗法,包括长骨修复、脊柱融合、颌面结构等。油墨的不同制剂产生的材料导致可植入装置具有不同特性,包括不同的孔隙率和柔性。

[0010] 本公开内容的各种油墨和支架设计为增强治疗剂和/或靶向部分对支架组分(诸如陶瓷材料,如 β -磷酸三钙)的不可及性。例如,实施例1-2中描述的油墨制剂。

[0011] 本公开内容的各种油墨和方法设计为通过将油墨转化成1.75mm直径的长丝来提高3D打印的支架的可制造性。以长丝形式(而不是基于注射器的生物打印油墨),在需要重新填充3D打印机中的材料之前,可以连续地制备、存储和使用更大量的材料(例如,缠绕在

卷轴上的1kg长丝)。附加地,熔丝制造(FFF)3D打印机通常具有比基于注射器的生物打印机更大的可用构建体积,并且可以以更快的喷嘴速度进行打印,这两者都提高了制造吞吐量。此外,与种类相对较少的基于注射器的生物打印机相比,市场上存在种类广泛的FFF打印机。例如,将油墨制剂#5和#6都制成1.75mm直径的长丝材料,并在FFF 3D打印机中进行展示,如实施例1-2中进一步描述的。

[0012] 本公开内容的各种油墨和支架设计为优化支架的生物吸收特性。例如,油墨制剂#2(己内酯/乙交酯共聚物(95:5))、油墨制剂#3(己内酯/乙交酯共聚物(90:10))和油墨制剂#4(聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50))中使用的共聚物的吸收速率比聚己内酯更快。吸收速率从最慢到最快如下:聚己内酯、聚己内酯/聚乙交酯共聚物(95:5)、聚己内酯/乙交酯共聚物(90:10)、聚对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物(90:10)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)。

[0013] 在一方面,本文提供了一种三维结构,该三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中该结构具有多个微孔。在一些实施方式中,微孔的平均孔径为约1微米至约500微米、或约50微米至约250微米、或约150微米直径。在一些实施方式中,微孔为结构提供附加表面积以用于与治疗剂接触。在一些实施方式中,微孔在从结构中除去一种或多种成孔剂之后形成。在一些实施方式中,成孔剂包括第二聚合物、糖或盐,或其组合。在一些实施方式中,微孔通过由在结构制造期间存在的发泡剂释放二氧化碳而形成。在一些实施方式中,发泡剂包括碳酸氢钠。

[0014] 在另一方面,本文提供了一种三维结构,该三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中该结构的开口孔隙率为约15%至约50%。

[0015] 在另一方面,本文提供了一种三维结构,该三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中该结构的密度为约1g/cm³至约2g/cm³。

[0016] 在另一方面,本文提供了一种三维结构,该三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物,其中该结构的支柱直径为约300微米至约600微米。

[0017] 在本文提供的结构的一些实施方式中,陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。在本文提供的结构的一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯、己内酯/乙交酯共聚物、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物,或其组合。在本文提供的结构的一些实施方式中,陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合,并且聚合物包括聚己内酯、己内酯/乙交酯共聚物、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物,或其组合。

[0018] 在本文提供的结构的一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯,并且陶瓷包括磷酸钙。在一些实施方式中,该结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚己内酯。在一些实施方式中,提供了一种结构,该结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚己内酯。

[0019] 在本文提供的结构的一些实施方式中,聚合物包括己内酯/乙交酯共聚物,并且陶瓷包括磷酸钙。在一些实施方式中,该结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重

量计约15%至约35%的己内酯/乙交酯共聚物。在一些实施方式中,提供了一种结构,该结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的己内酯/乙交酯共聚物。

[0020] 在本文提供的结构的一些实施方式中,聚合物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物,并且陶瓷包括磷酸钙。在一些实施方式中,该结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物。在一些实施方式中,提供了一种结构,该结构包含按重量计约65%至约85%的磷酸钙和按重量计约15%至约35%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物。

[0021] 在本文提供的结构的一些实施方式中,该结构由包含陶瓷、聚合物和牺牲性成孔剂的油墨形成。在本文提供的结构的一些实施方式中,该结构使用基于挤出的三维打印方法由长丝形成。

[0022] 还提供了一种装置,该装置包括本文提供的结构和治疗剂。在一些实施方式中,治疗剂包括骨形态发生蛋白(BMP)。在一些实施方式中,治疗剂包括靶向部分,并且该靶向部分非共价结合至三维结构。在一些实施方式中,靶向部分包括与表2-3的序列中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的多肽。在一些实施方式中,治疗剂包括嵌合多肽,该嵌合多肽包括与SEQ ID NO:433-441中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0023] 在一方面,本文提供了一种装置,该装置包括:治疗剂和打印的三维结构,该打印的三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物。在一些实施方式中,治疗剂非共价结合至打印的三维结构。在一些实施方式中,陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。在一些实施方式中,陶瓷包括 β -磷酸三钙(β -TCP)。在一些实施方式中,结构包含按重量计约70%至约80%的陶瓷。在一些实施方式中,结构包含按重量计约75%的陶瓷。在一些实施方式中,聚合物包括聚酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)。在一些实施方式中,聚合物包括聚乙交酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。在一些实施方式中,聚合物包括丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括L-丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。在一些实施方式中,聚合物包括共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。在一些实施方式中,结构包含按重量计约15%至约25%的聚合物。在一些实施方式中,结构包含按重量计约25%的聚合物。在一些实施方式中,打印的三维结构由油墨形成,该油墨包含按重量计约30%至约70%的陶瓷、按重量计约10%至约30%的聚合物并且任选地包含一种或多种附加试剂。在一些实施方式中,油墨包

含按重量计约50%至约70%的陶瓷。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约60%的陶瓷。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约15%至约25%的陶瓷。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约20%的陶瓷。在一些实施方式中,油墨包含一种或多种附加试剂。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约1%至约30%的一种或多种附加试剂。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括附加聚合物、颗粒或发泡剂,或其组合。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括附加聚合物。在一些实施方式中,附加聚合物包括聚乙二醇。在一些实施方式中,附加聚合物以按重量计约10%至约30%存在于油墨中。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括颗粒。在一些实施方式中,颗粒包括氯化钠、氯化钙、蔗糖、海藻糖(例如, α , α 海藻糖二水合物)或甘露醇(例如,D-甘露醇),或其组合。在一些实施方式中,颗粒以按重量计约1%至约10%存在于油墨中。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括发泡剂。在一些实施方式中,发泡剂包括烘焙粉(例如,磷酸一钙、碳酸氢钠、玉米淀粉)和/或偶氮二甲酰胺。在一些实施方式中,颗粒以按重量计约5%至约20%存在于油墨中。在一些实施方式中,治疗剂包括哺乳动物生长因子或其功能部分。在一些实施方式中,治疗剂包括选自表1的一种或多种多肽或其功能部分。在一些实施方式中,治疗剂包括骨形态发生蛋白(BMP)。在一些实施方式中,治疗剂包括靶向部分,并且该靶向部分非共价结合至打印的三维结构。在一些实施方式中,靶向部分以约1pM至约100 μ M的亲和力结合至打印的三维结构。在一些实施方式中,靶向部分包括与表2-3的序列中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的多肽。在一些实施方式中,靶向部分包括选自表2-3的序列的约2、3、4、5、6、7、8、9或10个序列。在一些实施方式中,治疗剂包括嵌合多肽,该嵌合多肽包括与SEQ ID NO:433-441中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0024] 还提供了一种治疗有需要的对象的病况的方法,该方法包括向对象施用该装置。在一些实施方式中,病况包括骨缺损、软骨缺损、软组织缺损、腱缺损、筋膜缺损、韧带缺损、器官缺损、骨髓组织缺损、皮肤缺损、骨软骨缺损、骨质疏松症、缺血性坏死或先天性骨骼畸形,或其组合。在一些实施方式中,该方法包括脊柱融合。在一些实施方式中,脊柱融合包括后路腰椎融合(PLF)和/或椎体间融合。在一些实施方式中,该方法包括骨修复、牙科修复、颅颌面修复、踝关节融合、脊柱后凸矫治术、骨成形术、舟状骨骨折修复、腱-骨修复、肋骨重建、软骨下骨修复、软骨修复或三维结构或装置的外科植入,或其组合。

[0025] 还提供了一种制剂,该制剂包含按重量计约30%至约70%的陶瓷、按重量计约10%至约30%的聚合物并且任选地包含一种或多种附加试剂。在一些实施方式中,陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。在一些实施方式中,陶瓷包括 β -磷酸三钙(β -TCP)。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约50%至约70%的陶瓷。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约60%的陶瓷。在一些实施方式中,聚合物包括聚酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)。在一些实施方式中,聚合物包括聚乙交酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。在一些实施方式中,聚合物包括丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括L-丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。在一些实施方式中,聚合物包括共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的

PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。在一些实施方式中,油墨包含一种或多种附加试剂。在一些实施方式中,油墨包含按重量计约1%至约30%的一种或多种附加试剂。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括附加聚合物、颗粒或发泡剂,或其组合。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括附加聚合物。在一些实施方式中,附加聚合物包括聚乙二醇。在一些实施方式中,附加聚合物以按重量计约10%至约30%存在于油墨中。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括颗粒。在一些实施方式中,颗粒包括氯化钠、氯化钙、蔗糖、海藻糖(例如, α,α 海藻糖二水合物)或甘露醇(例如,D-甘露醇),或其组合。在一些实施方式中,颗粒以按重量计约1%至约10%存在于油墨中。在一些实施方式中,一种或多种附加试剂包括发泡剂。在一些实施方式中,发泡剂包括烘焙粉(例如,磷酸一钙、碳酸氢钠、玉米淀粉)和/或偶氮二甲酰胺。在一些实施方式中,颗粒以按重量计约5%至约20%存在于油墨中。

[0026] 还提供了一种长丝,该长丝包含该制剂。在一些实施方式中,长丝的直径为约1.5mm至约2mm。

[0027] 还提供了一种制备三维结构的方法,该方法包括在三维打印方法中使用该制剂。

[0028] 还提供了一种使用油墨制剂制备的三维结构。在一些实施方式中,结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷。在一些实施方式中,结构包含按重量计约50%至约90%的磷酸三钙。在一些实施方式中,结构包含按重量计约10%至约50%的聚合物。在一些实施方式中,聚合物包括聚酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)。在一些实施方式中,聚合物包括聚乙交酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。在一些实施方式中,聚合物包括丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括L-丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。在一些实施方式中,聚合物包括共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。在一些实施方式中,结构包含按重量计约15%至约25%的聚合物。在一些实施方式中,结构包含按重量计约25%的聚合物。

[0029] 还提供了一种三维结构,该三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约30%的聚合物。在一些实施方式中,陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。在一些实施方式中,陶瓷包括 β -磷酸三钙(β -TCP)。在一

些实施方式中,结构包含按重量计约65%至约85%的陶瓷。在一些实施方式中,结构包含按重量计约70%至约80%的陶瓷。在一些实施方式中,结构包含按重量计约75%的陶瓷。在一些实施方式中,聚合物包括聚酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。在一些实施方式中,聚合物包括聚己内酯(PCL)。在一些实施方式中,聚合物包括聚乙交酯。在一些实施方式中,聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。在一些实施方式中,聚合物包括丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括L-丙交酯。在一些实施方式中,丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。在一些实施方式中,聚合物包括共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。在一些实施方式中,结构包含按重量计约15%至约25%的聚合物。在一些实施方式中,结构包含按重量计约25%的聚合物。在一些实施方式中,结构通过三维打印方法来制备。

[0030] 还提供了一种制造三维结构的方法,该方法包括以三维形式沉积油墨制剂。在一些实施方式中,油墨制剂包括本文的油墨制剂。

[0031] 还提供了一种治疗有需要的对象的病况的方法,该方法包括向对象的器官或组织递送结构。

[0032] 还提供了一种治疗有需要的对象的病况的方法,该方法包括向对象的器官或组织递送通过本文的方法制造的结构。

[0033] 在一些实施方式中,病况包括骨缺损、软骨缺损、软组织缺损、腱缺损、筋膜缺损、韧带缺损、器官缺损、骨髓组织缺损、皮肤缺损、骨软骨缺损、骨质疏松症、缺血性坏死或先天性骨骼畸形,或其组合。在一些实施方式中,该方法包括脊柱融合。在一些实施方式中,脊柱融合包括后路腰椎融合(PLF)和/或椎体间融合。在一些实施方式中,该方法包括骨修复、牙科修复、颅颌面修复、踝关节融合、脊柱后凸矫治术、骨成形术、舟状骨骨折修复、腱-骨修复、肋骨重建、软骨下骨修复、软骨修复或三维结构或装置的外科植入,或其组合。在一些实施方式中,该方法还包括用治疗剂治疗对象。

[0034] 还提供了一种向有需要的对象递送治疗剂的方法,该方法包括向对象的器官或组织递送包含治疗剂和结构的装置。

[0035] 在一些实施方式中,治疗剂包括哺乳动物生长因子或其功能部分。在一些实施方式中,治疗剂包括选自表1的一种或多种多肽或其功能部分。在一些实施方式中,治疗剂包括骨形态发生蛋白(BMP)。在一些实施方式中,治疗剂包括非共价结合至结构的靶向部分。在一些实施方式中,靶向部分以约1pM至约100 μ m的亲和力结合至打印的三维结构。在一些实施方式中,靶向部分包括与表5-6的序列中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的多肽。在一些实施方式中,靶向部分包括选自表5-6的序列的约2、3、4、5、6、7、8、9或10个序列。在一些实施方式中,治疗剂包括嵌合多肽或是嵌合多肽的一部分,该嵌合多肽包括与SEQ ID NO:433-441中的任一个具有至少约70%、75%、80%、

85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0036] 在本文的装置和/或结构的一些实施方式中,结构的密度为约1g/cm³至约2g/cm³。在本文的装置和/或结构的一些实施方式中,结构的开口孔隙率为约15%至约50%。在本文的装置和/或结构的一些实施方式中,根据权利要求91-139中任一项所述的结构,其中结构的支柱直径为约300 μ m至约600 μ m。

[0037] 在附图和以下描述中阐述了本公开内容的一个或多个实施方式的细节。本公开内容的其他特征、目的和优点将根据描述和附图以及权利要求显而易见。

附图说明

[0038] 图1A-图1C是用实施例2中所述的油墨制剂#1制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图1A和图1C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图1B是物体侧面的SEM图像。

[0039] 图2A-图2C是用实施例2中所述的油墨制剂#2制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图2A和图2C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图2B是物体侧面的SEM图像。

[0040] 图3A-图3C是用实施例2中所述的油墨制剂#3制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图3A和图3C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图3B是物体侧面的SEM图像。

[0041] 图4A-图4C是用实施例2中所述的油墨制剂#4制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图4A和图4C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图4B是物体侧面的SEM图像。

[0042] 图5A-图5C是用实施例2中所述的油墨制剂#5制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图5A和图5C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图5B是物体侧面的SEM图像。

[0043] 图6A-图6C是用实施例2中所述的油墨制剂#6制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图6A和图6C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图6B是物体侧面的SEM图像。

[0044] 图7A-图7C是用实施例2中所述的油墨制剂#7制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图7A和图7C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图7B是物体侧面的SEM图像。

[0045] 图8A-图8C是用实施例2中所述的油墨制剂#8制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图8A和图8C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图8B是物体侧面的SEM图像。

[0046] 图9A-图9C是用实施例2中所述的油墨制剂#9制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图9A和图9C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图9B是物体侧面的SEM图像。

[0047] 图10A-图10C是用实施例2中所述的油墨制剂#10制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像(SEM图像)。图10A和图10C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图10B是物体侧面的SEM图像。

[0048] 图11A-图11C是用实施例2中所述的油墨制剂#11制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像 (SEM图像)。图11A和图11C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图11B是物体侧面的SEM图像。

[0049] 图12A-图12C是用实施例2中所述的油墨制剂#12制成的示例性3D打印物体的扫描电子显微镜图像 (SEM图像)。图12A和图12C是在增加的放大倍数下物体表面的SEM图像。图12B是物体侧面的SEM图像。

具体实施方式

[0050] 本文提供了各种制剂和结构。该结构可涂覆有可栓系蛋白质 (例如,生长因子) 以获得所需的治疗效果,诸如在植入栓系结构之后促进骨生长。

[0051] 制剂

[0052] 在一方面,本文提供了用于制造3D打印结构的制剂。作为非限制性实例,制剂包含陶瓷材料,诸如磷酸钙 (例如,磷酸三钙、 β 磷酸三钙、 α 磷酸三钙)、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨 (例如,脱矿骨)、玻璃 (生物玻璃) (诸如硅酸盐、钒酸盐和相关陶瓷矿物) 或螯合的二价金属离子,或其组合。在一些实施方式中,陶瓷材料包括 β -磷酸三钙 (β -TCP)。在一些实施方式中,制剂包含按制剂的重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、55-70%、55-65%、55-60%、60-70%、60-65%或65-70%的陶瓷。例如,制剂包含按重量计约30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷。在一些实施方式中,陶瓷是 β -TCP。在一些实施方式中,将 β -TCP作为粉末引入制剂中。在一些实施方式中,制剂包含一种或多种附加组分。附加组分的非限制性实例包括水、聚合物 (包括共聚物)、消泡剂、分散剂、溶剂、颗粒、发泡剂和增塑剂。

[0053] 在一些实施方式中,制剂包含一种或多种聚合物,例如约1、2、3、4或5种聚合物。聚合物的非限制性实例包括聚 (环氧乙烷)、聚 (环氧丙烷)、聚乙二醇 (PEG) 和聚酯。在一些实施方式中,制剂包含按制剂的重量计约5-30%的聚合物。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约20-60%的总聚合物。例如,总聚合物包括制剂中的两种或更多种聚合物,其中制剂中聚合物的总百分比为制剂重量的约20-60%。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约30%至约50%的总聚合物。作为非限制性实例,制剂包含按重量计约35-45%的总聚合物。在一个实例中,聚合物包括泊洛沙姆。泊洛沙姆是聚 (环氧乙烷) (PEO) 和聚 (环氧丙烷) (PPO) 的嵌段共聚物。泊洛沙姆的非限制性实例是泊洛沙姆407,诸如Pluronic®F-127。在一些情况下,制剂包含按重量计约5-20%、5-15%、5-10%、10-20%、10-15%或15-20%的泊洛沙姆407。作为另一实例,聚合物包括聚乙二醇 (PEG)。在一些情况下,制剂包含按重量计约5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的PEG。例如,制剂包含按重量计约5-30%,或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%或30%的PEG。在一些实施方式中,存在具有第一分子量的第一PEG和具有第二分子量的第二PEG。在一些实施方式中,PEG的分子量可以为500g/mol至25,000g/mol。在一些情况下,PEG的分子量为约500g/mol、约1,000g/mol、约1,500g/mol、约2,000g/mol、约2,500g/mol、约3,000g/mol、约3,500g/mol、约4,000g/mol、约4,500g/mol、约5,000g/mol、约5,500g/mol、约6,000g/mol、约6,500g/mol、约7,000g/mol、约7,500g/mol、约8,000g/mol、约8,500g/mol、约9,000g/mol、约9,500g/mol、约10,000g/mol、约10,500g/mol、约11,000g/mol、约11,500g/mol、约12,000g/mol、约12,500g/mol、约13,000g/mol、约13,500g/mol、约14,000g/mol、约14,500g/mol、约15,000g/mol、约15,500g/mol、约16,000g/mol、约16,500g/mol、约17,000g/mol、约17,500g/mol、约18,000g/mol、约18,500g/mol、约19,000g/mol、约19,500g/mol、约20,000g/mol、约20,500g/mol、约21,000g/mol、约21,500g/mol、约22,000g/mol、约22,500g/mol、约23,000g/mol、约23,500g/mol、约24,000g/mol、约24,500g/mol或约25,000g/mol。在非限制性示例性实施方式中,制剂包含分子量为1,500g/mol的PEG。在另一非限制性示例性实施方式中,制剂包含分子量为8,000g/mol的PEG。在另一非限制性示例性实施方式中,制剂包含分子量为20,000g/mol的PEG。在非限制性示例性实施方式中,制剂包含按重量计约15%的第一PEG和按重量计约15%的第二PEG。作为另一实例,聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。在一些情况下,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的PDS。例如,制剂包含按重量计约15-25%,或15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%的PDS。作为另一实例,聚合物包括聚酯。在一些实施方式中,聚酯包括可生物降解的聚酯,诸如聚己内酯(PCL)。在一些情况下,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的PCL。例如,制剂包含按重量计约15-25%,或15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%的PCL。在一些情况下,制剂包含分子量为50,000g/mol的PCL。在一些实施方式中,聚酯包括聚乙交酯或聚(乙醇酸)(PGA)。在一些情况下,制剂包含按重量计约0.5-20%、0.5-18%、0.5-16%、0.5-14%、0.5-12%、0.5-10%、0.5-8%、0.5-6%、0.5-4%、0.5-2%、1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的PGA。例如,制剂包含按重量计约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的PGA。在某些情况下,PGA的分子量为约38,000-54,000。在一些实施方式中,聚酯包括聚丙交酯,诸如聚(D,L-丙交酯)。在一些情况下,制剂包含按重量计约0.5-20%、0.5-18%、0.5-16%、0.5-14%、0.5-12%、0.5-10%、0.5-8%、0.5-6%、0.5-4%、0.5-2%、1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的聚丙交酯。例如,制剂包含

按重量计约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的聚丙交酯。

[0054] 在一些实施方式中,聚合物包括共聚物。在一些情况下,共聚物包含聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包含PCL和聚乙交酯。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的PCL和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包含PDS和聚乙交酯。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的PDS和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。例如,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%、25-30%或20%的PDS-乙交酯共聚物。在一些情况下,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。例如,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%、25-30%或20%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些情况下,共聚物包含丙交酯(例如,聚(D,L-丙交酯))和聚乙交酯。例如,共聚物包含按摩尔计约35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-65%、50-60%、50-55%、55-65%、55-60%、60-65%的丙交酯(例如聚(D,L-丙交酯))和按摩尔计约35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-65%、50-60%、50-55%、55-65%、55-60%、60-65%的乙交酯。在一些情况下,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。例如,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%、25-30%或20%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些情况下,共聚物包含丙交酯(例如,L-丙交酯)和PDS。例如,共聚物包含按摩尔计约35-65%、35-60%、35-

55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-65%、50-60%、50-55%、55-65%、55-60%、60-65%的PDS和按摩尔计约35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-65%、50-60%、50-55%、55-65%、55-60%、60-65%的丙交酯(例如,L-丙交酯)。在一些情况下,共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。例如,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%、25-30%或20%的PDS-L-丙交酯共聚物。在一些情况下,共聚物包含对二氧环己酮。在一些情况下,共聚物包含对二氧环己酮和丙交酯(例如,L-丙交酯)。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的对二氧环己酮和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的丙交酯(例如,L-丙交酯)。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约85-95%的对二氧环己酮和按摩尔计约5-15%的丙交酯(例如,L-丙交酯)。

[0055] 在一些情况下,共聚物的吸收速率比单一聚合物更快。例如,油墨制剂#2(聚己内酯/聚乙交酯共聚物(95:5))、油墨制剂#3(聚己内酯/聚乙交酯共聚物(90:10))和油墨制剂#4(聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50))的示例性实施方式中使用的共聚物的吸收速率比聚己内酯更快。吸收速率从最慢到最快如下:聚己内酯、聚己内酯/聚乙交酯共聚物(95:5)、聚己内酯/乙交酯共聚物(90:10)、聚对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物(90:10)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)。

[0056] 在一些实施方式中,制剂包含两种或更多种聚合物。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第一聚合物和按重量计约5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第二聚合物。在非限制性实例中,制剂包含按重量计约10-30%的第一聚合物和按重量计约10-30%的第二聚合物,或按重量计约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%的第一聚合物和按重量计约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%的第二聚合物。在一些情况下,第一和/或第二聚合物包括PEG。在一些情况下,第一聚合物包括PCL,并且第二聚合物包括PEG。在一些情况下,第一聚合物包括PDS,并且第二聚合物包括PEG。在一些情况下,第一聚合物包括共聚物,并且第二聚合物包括PEG。共聚物可包含PCL和聚乙交酯(例如,95mol%的聚己内酯、5mol%的聚乙交酯;90mol%的聚己内酯、10mol%的聚乙交酯)。共聚物可包含聚丙交酯(例如,聚(D,L-丙交酯)和聚乙交酯(例如,

50mol %的聚(D,L-丙交酯)、50mol %的聚乙交酯)。共聚物可包括PDS-乙交酯共聚物(例如,90mol %的PDS、10mol %的聚乙交酯)。共聚物可包含PDS-L-丙交酯共聚物(例如,90mol %的PDS、10mol %的L-丙交酯)。

[0057] 在一些实施方式中,制剂包含一种或多种颗粒。颗粒可以是成孔剂。颗粒可以是水溶性的。颗粒可包括盐和/或糖。颗粒的非限制性实例包括氯化钠、氯化钙、蔗糖、海藻糖(例如, α,α 海藻糖二水合物)和甘露醇(例如,D-甘露醇)。在一些情况下,颗粒包括蔗糖。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约1-10%、1-9%、1-8%、1-7%、1-6%、1-5%、2-10%、2-9%、2-8%、2-7%、2-6%、2-5%、3-10%、3-9%、3-8%、3-7%、3-6%、3-5%、4-10%、4-9%、4-8%、4-7%、4-6%、4-5%、5-10%、5-9%、5-8%、5-7%或5-6%的颗粒。在一些情况下,制剂包含约1-10%,或约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的颗粒。在一些实施方式中,颗粒或成孔剂的平均大小为约1微米至约500微米直径。例如,约1微米至约450微米、约1微米至约400微米、约1微米至约350微米、约1微米至约300微米、约1微米至约250微米、约1微米至约200微米、约1微米至约150微米、约50微米至约500微米、约50微米至约450微米、约50微米至约400微米、约50微米至约350微米、约50微米至约300微米、约50微米至约250微米、约50微米至约200微米、约50微米至约150微米、约100微米至约500微米、约100微米至约450微米、约100微米至约400微米、约100微米至约350微米、约100微米至约300微米、约100微米至约250微米、约100微米至约200微米、约100微米至约150微米、约150微米至约500微米、约150微米至约450微米、约150微米至约400微米、约150微米至约350微米、约150微米至约300微米、约150微米至约250微米或约150微米至约200微米直径。在一些情况下,颗粒或成孔剂的平均大小为约50微米至约250微米、约60微米至约240微米、约70微米至约230微米、约80微米至约220微米或约90微米至约210微米直径。在一些实施方式中,颗粒或成孔剂的平均大小为约100微米至约200微米,例如约110微米至约190微米、约120微米至约180微米、约130微米至约170微米、约140微米至约160微米,或约100微米、约110微米、约120微米、约130微米、约140微米、约150微米、约160微米、约170微米、约180微米、约190微米或约200微米直径。在一些实施方式中,颗粒或成孔剂的平均大小为约150微米直径。在一些实施方式中,在除去颗粒或成孔剂后,由制剂形成的结构具有微孔,与用不含颗粒或成孔剂的制剂形成的结构相比,该微孔为结构提供附加表面积以用于与治疗剂接触。在一些实施方式中,结构的微孔的平均孔径为约1微米至约500微米、或约50微米至约250微米、或约150微米直径。

[0058] 在一些实施方式中,制剂包含一种或多种发泡剂。在一些实施方式中,发泡剂包含按重量计约5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、6-20%、6-18%、6-16%、6-14%、6-12%、6-10%、6-8%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%、8-10%、10-20%、10-18%、10-16%、10-14%、10-12%、5-15%,或约5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的发泡剂。在一些情况下,发泡剂在打印期间释放二氧化碳基以创建泡沫结构,该泡沫结构可以增加3D打印的结构孔隙率。发泡剂的非限制性实例包括烘焙粉(例如,磷酸一钙、碳酸氢钠、玉米淀粉)和偶氮二甲酰胺。在一些情况下,发泡剂包括碳酸氢钠。在一些情况下,制剂包含按重量计约5-15%,或约5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的碳酸氢钠。在一些实施方式中,发泡剂在结构中提供平均直径为约1微米至约500微米、或约50微米至约250微米、或约150微米的微孔。

[0059] 在一些实施方式中,制剂包含陶瓷材料(例如, β -TCP)和聚合物。聚合物包括PEO、PPO、PDS、PEG、聚酯、共聚物或其组合。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、55-70%、55-65%、55-60%、60-70%、60-65%或65-70%的陶瓷材料(例如, β -TCP),例如,按重量计约30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。在一些情况下,制剂包含按重量计约5-20%、5-15%、5-10%、10-20%、10-15%或15-20%的泊洛沙姆407。在一些情况下,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的PEG。在一些情况下,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的PCL。在一些情况下,制剂包含按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的PDS。在一些实施方式中,制剂还包含消泡剂。在一些实施方式中,制剂还包含分散剂。在一些实施方式中,制剂还包含溶剂。在一些实施方式中,制剂还包含增塑剂。在一些实施方式中,制剂还包含颗粒。在一些情况下,制剂还包含发泡剂。

[0060] 在一些实施方式中,制剂包含陶瓷材料(例如, β -TCP)和颗粒。颗粒可以是水溶性的。颗粒的非限制性实例包括盐和糖,例如氯化钠、氯化钙、蔗糖、海藻糖(例如, α , α 海藻糖二水合物)和甘露醇(例如,D-甘露醇)。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、55-70%、55-65%、55-60%、60-70%、60-65%或65-70%的陶瓷材料(例如, β -TCP),例如,按重量计约30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约1-10%、1-9%、1-8%、1-7%、1-6%、1-5%、2-10%、2-9%、2-8%、2-7%、2-6%、2-5%、3-10%、3-9%、3-8%、3-7%、3-6%、3-5%、4-10%、4-9%、4-8%、4-7%、4-6%、4-5%、5-10%、5-9%、5-8%、5-7%或5-6%的颗粒。在一些实施方式中,制剂还包含水。在一些实施方式中,制剂还包含聚合物。在一些实施方式中,制剂还包含消泡剂。在一些实施方式中,制剂还包含分散剂。在一些实施方式中,制剂还包含溶剂。在一些实施方式中,制剂还包含增塑剂。在一些情况下,制剂还包含发泡剂。

[0061] 在一些实施方式中,制剂包含陶瓷材料(例如, β -TCP)和发泡剂。发泡剂的非限制性实例包括烘焙粉(例如,磷酸一钙、碳酸氢钠、玉米淀粉)和偶氮二甲酰胺。发泡剂可包括碳酸氢钠。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-

45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、55-70%、55-65%、55-60%、60-70%、60-65%或65-70%的陶瓷材料(例如, β -TCP),例如,按重量计约30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约5-20%、5-18%、5-16%、5-15%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、6-20%、6-18%、6-16%、6-14%、6-12%、6-10%、6-8%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%、8-10%、10-20%、10-18%、10-16%、10-14%、10-12%、5-15%,或约5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的发泡剂。在一些情况下,制剂包含按重量计约5-15%,或约5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的碳酸氢钠。在一些实施方式中,制剂还包含水。在一些实施方式中,制剂还包含聚合物。在一些实施方式中,制剂还包含消泡剂。在一些实施方式中,制剂还包含分散剂。在一些实施方式中,制剂还包含溶剂。在一些实施方式中,制剂还包含增塑剂。在一些实施方式中,制剂还包含颗粒。

[0062] 在另一方面,制剂包含陶瓷材料和一种或多种聚合物。在一些实施方式中,制剂包含约30%至约70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。例如,制剂包含按重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、60-70%、60-65%、65-70%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。在一些实施方式中,制剂包含第一聚合物,例如,按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第一聚合物。第一聚合物可以是聚己内酯(PCL)。第一聚合物可以是聚对二氧环己酮(PDS)。在一些实施方式中,制剂包含第二聚合物,例如,按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第二聚合物。第二聚合物可以是聚乙二醇(PEG)。在非限制性实施方式中,制剂包含按重量计约30-70%的陶瓷、按重量计约10-30%的第一聚合物和按重量计约10-30%的第二聚合物。例如,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PCL和按重量计约10-30%的PEG。作为另一实例,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PDS和按重量计约10-30%的PEG。

[0063] 在一些进一步的实施方式中,制剂包含颗粒。颗粒可以是水溶性的。在一些情况下,颗粒包括蔗糖。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约1-10%、1-9%、1-8%、1-7%、1-6%、1-5%、2-10%、2-9%、2-8%、2-7%、2-6%、2-5%、3-10%、3-9%、3-8%、3-7%、3-6%、3-5%、4-10%、4-9%、4-8%、4-7%、4-6%、4-5%、5-10%、5-9%、5-8%、5-7%或5-6%的颗粒。例如,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PCL、按重量计约10-30%的PEG和按重量计约1-10%的颗粒。

[0064] 在一些进一步的实施方式中,制剂包含发泡剂。在一些情况下,发泡剂包括碳酸氢钠。在一些实施方式中,制剂包含按重量计约5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、6-20%、6-18%、6-16%、6-14%、6-12%、6-10%、6-8%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%、8-10%、10-20%、10-18%、10-16%、10-14%、10-12%、5-15%,或约5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的发泡剂。例如,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PCL、按重量计约10-30%的PEG和按重量计约5-20%的发泡剂。

[0065] 在一些进一步的实施方式中,制剂的聚合物是共聚物,诸如PCL和聚乙交酯共聚物。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的PCL和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一个实例中,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PCL和聚乙交酯共聚物(例如,95mol%的聚己内酯、5mol%的聚乙交酯)和按重量计约10-30%的PEG。在一个实例中,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PCL和聚乙交酯共聚物(例如,90mol%的聚己内酯、10mol%的聚乙交酯)和按重量计约10-30%的PEG。

[0066] 在一些进一步的实施方式中,制剂的聚合物是共聚物,诸如PDS和聚乙交酯共聚物。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的PDS和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的聚乙交酯。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。在一个实例中,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PDS和聚乙交酯共聚物(例如,90mol%的PDS、10mol%的聚乙交酯)和按重量计约10-30%的PEG。

[0067] 在一些进一步的实施方式中,制剂的聚合物是共聚物,诸如PDS和丙交酯共聚物。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-

93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的PDS和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的丙交酯。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的丙交酯。在一个实例中,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PDS和丙交酯共聚物(例如,90mol%的PDS、10mol%的丙交酯)和按重量计约10-30%的PEG。

[0068] 在另一方面,制剂包含陶瓷材料和一种或多种聚合物。在一些实施方式中,制剂包含约30%至约70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。例如,制剂包含按重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、60-70%、60-65%、65-70%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。在一些实施方式中,制剂包含第一聚合物,例如,按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第一聚合物。第一聚合物可以是共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含丙交酯(例如,聚(D,L-丙交酯))和聚乙交酯。在一些实施方式中,共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。在一些实施方式中,共聚物包含约50mol%的聚(D,L-丙交酯)和约50mol%的聚乙交酯。在一些实施方式中,制剂包含第二聚合物,例如,按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第二聚合物。第二聚合物可以是聚乙二醇(PEG)。在非限制性实施方式中,制剂包含按重量计约30-70%的陶瓷、按重量计约10-30%的第一聚合物和按重量计约10-30%的第二聚合物。例如,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的共聚物和按重量计约10-30%的PEG。

[0069] 在一些进一步的实施方式中,制剂包含陶瓷材料和一种或多种聚合物。在一些实施方式中,制剂包含约30%至约70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。例如,制剂包含按重量计约30-70%、30-65%、30-60%、30-55%、30-50%、30-45%、30-40%、30-35%、35-70%、35-65%、35-60%、35-55%、35-50%、35-45%、35-40%、40-70%、40-65%、40-60%、40-55%、40-50%、40-45%、45-70%、45-65%、45-60%、45-55%、45-50%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、60-70%、60-65%、65-70%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%的陶瓷材料(例如, β -TCP)。在一些实施方式中,制剂包含第一聚合物,例

如,按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第一聚合物。第一聚合物可以是共聚物,例如对二氧环己酮和丙交酯(例如,L-丙交酯)共聚物。例如,共聚物包含按摩尔计约80-99%、80-98%、80-97%、80-96%、80-95%、80-94%、80-93%、80-92%、80-91%、80-90%、80-89%、80-88%、80-87%、80-86%、80-85%、85-99%、85-98%、85-97%、85-96%、85-95%、85-94%、85-93%、85-92%、85-91%、85-90%、90-99%、90-98%、90-97%、90-96%、90-95%、90-94%、90-93%、90-92%、90-91%、95-99%、95-98%、95-97%或95-96%的对二氧环己酮和按摩尔计约1-20%、1-18%、1-16%、1-14%、1-12%、1-10%、1-8%、1-6%、1-4%、1-2%、2-20%、2-18%、2-16%、2-14%、2-12%、2-10%、2-8%、2-6%、2-4%、3-20%、3-18%、3-16%、3-14%、3-12%、3-10%、3-8%、3-6%、3-4%、4-20%、4-18%、4-16%、4-14%、4-12%、4-10%、4-8%、4-6%、5-20%、5-18%、5-16%、5-14%、5-12%、5-10%、5-8%、5-6%、8-20%、8-18%、8-16%、8-14%、8-12%或8-10%的丙交酯。在一些情况下,共聚物包含按摩尔计约90-95%的对二氧环己酮和按摩尔计约5-10%的丙交酯。在一些实施方式中,制剂包含第二聚合物,例如,按重量计约10-30%、10-25%、10-20%、10-15%、15-30%、15-25%、15-20%、20-30%、20-25%或25-30%的第二聚合物。第二聚合物可以是聚乙二醇(PEG)。在非限制性实施方式中,制剂包含按重量计约30-70%的陶瓷、按重量计约10-30%的第一聚合物和按重量计约10-30%的第二聚合物。例如,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的共聚物和按重量计约10-30%的PEG。在一个实例中,制剂可包含按重量计约30-70%的 β -TCP、按重量计约10-30%的PDS和丙交酯共聚物(例如,90mol%的对二氧环己酮、10mol%的L-丙交酯)和按重量计约10-30%的PEG。

[0070] 在一方面,制剂具有低黏度,其在制造期间可用于通过小直径喷嘴挤出。喷嘴的直径可以为约240 μm 至约500 μm 或约280 μm 至约450 μm ,例如,约240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480或500 μm 。在非限制性示例性实施方式中,在双不对称离心混合器中熔融混合制剂,以产生均匀的液体油墨。

[0071] 在一方面,制剂具有较高黏度,其在制造期间可用于将制剂形成长丝。然后,长丝可用于熔丝制造。

[0072] 在一方面,制剂呈长丝形式。例如,如实施例2中进一步描述的,将油墨制剂制备成长丝,用于在熔丝制造(FFF)3D打印机上3D打印结构。在一些实施方式中,长丝制剂的直径为约1至约3mm、或约1至约2.75mm、约1至约2.5mm、约1至约2.25mm、约1至约2mm、约1至约1.75mm、约1至约1.5mm、约1.25至约3mm、约1.25至约2.75mm、约1.25至约2.5mm、约1.25至约2.25mm、约1.25至约2mm、约1.25至约1.75mm、约1.25至约1.5mm、约1.5至约3mm、约1.5至约2.75mm、约1.5至约2.5mm、约1.5至约2.25mm、约1.5至约2mm、约1.5至约1.75mm、约1.75至约3mm、约1.75至约2.75mm、约1.75至约2.5mm、约1.75至约2.25mm、约1.75至约2mm、约2至约3mm、约2至约2.75mm、约2至约2.5mm或约2至约2.25mm。作为非限制性实例,长丝制剂的直径为约1.5mm至约2mm,或约1.5mm、约1.75mm或约2mm。

[0073] 在一方面,制剂呈粒料形式。例如,如实施例2中进一步描述的,将油墨制剂制备成粒料,用于3D结构。在一些实施方式中,可以将粒料制成长丝。在一些实施方式中,可以将粒料制成粉末。在一些实施方式中,粒料的长度为约1至约6mm、或约1至约5.5mm、约1至约5mm、约1至约4.5mm、约1至约4mm、约1至约3.5mm、约1至约3mm、约1至约2.5mm、约1至约2mm、约1至

约1.5mm、约1.5至约6mm、约1.5至约5.5mm、约1.5至约5mm、约1.5至约4.5mm、约1.5至约4mm、约1.5至约3.5mm、约1.5至约3mm、约1.5至约2.5mm、约2至约6mm、约2至约5.5mm、约2至约5mm、约2至约4.5mm、约2至约4mm、约2至约3.5mm、约2至约3mm、约2至约2.5mm、约2.5至约6mm、约2.5至约5.5mm、约2.5至约5mm、约2.5至约4.5mm、约2.5至约4mm、约2.5至约3.5mm、约2.5至约3mm、约3至约6mm、约3至约5.5mm、约3至约5mm、约3至约4.5mm、约3至约4mm、约3至约3.5mm、约3.5至约6mm、约3.5至约5.5mm、约3.5至约5mm、约3.5至约4.5mm、约3.5至约4mm、约4至约6mm、约4至约5.5mm、约4至约5mm、约4至约4.5mm、约4.5至约6mm、约4.5至约5.5mm、约4.5至约5mm、约5至约6mm、约5至约5.5mm或约5.5至约6mm。作为非限制性示例性实施方式，粒料的长度为约2.5mm至约4.5mm，或约2.5mm、约3mm、约3.5mm、约4mm或约4.5mm。在一些实施方式中，粒料包括各种不同的形状，包括矛、杆、颗粒、块、粒子和任何合适形状的粒子。

[0074] 在一方面，制剂呈粉末形式。在一些实施方式中，粉末可以由粒料产生。在非限制性示例性实施方式中，将制剂的组分熔融混合成均匀的油墨并低温研磨以形成粉末。在非限制性示例性实施方式中，将制剂的组分溶于基于溶剂的浆液中并喷雾干燥以形成粉末。在一些实施方式中，粉末用于选择性激光烧结。

[0075] 3D打印的结构

[0076] 在另一方面，本文提供了3D打印的结构。该结构可使用本文所述的制剂和/或制造方法来制备。

[0077] 在一些实施方式中，三维结构具有微孔。微孔可在除去颗粒或成孔剂之后形成。微孔可通过在配制期间使用发泡剂来形成。在一些实施方式中，与缺乏微孔的结构相比，微孔为结构提供附加表面积以用于与治疗剂接触。在非限制性实例中，治疗剂包含靶向部分，该靶向部分非共价结合至结构的陶瓷材料。在一些实施方式中，微孔的平均直径为约1微米至约500微米。例如，约1微米至约450微米、约1微米至约400微米、约1微米至约350微米、约1微米至约300微米、约1微米至约250微米、约1微米至约200微米、约1微米至约150微米、约50微米至约500微米、约50微米至约450微米、约50微米至约400微米、约50微米至约350微米、约50微米至约300微米、约50微米至约250微米、约50微米至约200微米、约50微米至约150微米、约100微米至约500微米、约100微米至约450微米、约100微米至约400微米、约100微米至约350微米、约100微米至约300微米、约100微米至约250微米、约100微米至约200微米、约100微米至约150微米、约150微米至约500微米、约150微米至约450微米、约150微米至约400微米、约150微米至约350微米、约150微米至约300微米、约150微米至约250微米或约150微米至约200微米直径。在一些情况下，微孔的平均直径为约50微米至约250微米、约60微米至约240微米、约70微米至约230微米、约80微米至约220微米或约90微米至约210微米。在一些实施方式中，微孔的平均直径为约100微米至约200微米，例如，约110微米至约190微米、约120微米至约180微米、约130微米至约170微米、约140微米至约160微米，或约100微米、约110微米、约120微米、约130微米、约140微米、约150微米、约160微米、约170微米、约180微米、约190微米或约200微米。在一些实施方式中，微孔的平均直径为约150微米。

[0078] 在一些实施方式中，三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $3\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中，三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 。(例如，约1、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95或 $2\text{g}/\text{cm}^3$ ，或其间的任何值)。

[0079] 在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约15%至约50%、约15%至约45%、约15%至约40%、约20%至约50%、约20%至约45%、约25%至约40%、约25%至约50%、约25%至约45%或约25%至约40%。在一些实施方式中,开口孔隙率为约25%至约40%,例如,约25%、30%、35%或40%,或其间的任何值。

[0080] 在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约300 μm 至约600 μm 、约325 μm 至约600 μm 、约350 μm 至约600 μm 、约375 μm 至约600 μm 、约400 μm 至约600 μm 、约425 μm 至约600 μm 、约450 μm 至约600 μm 、约475 μm 至约600 μm 、约500 μm 至约600 μm 、约525 μm 至约600 μm 、约550 μm 至约600 μm 、约300 μm 至约575 μm 、约325 μm 至约575 μm 、约350 μm 至约575 μm 、约375 μm 至约575 μm 、约400 μm 至约575 μm 、约425 μm 至约575 μm 、约450 μm 至约575 μm 、约475 μm 至约575 μm 、约500 μm 至约575 μm 、约525 μm 至约575 μm 、约550 μm 至约575 μm 、约300 μm 至约550 μm 、约325 μm 至约550 μm 、约350 μm 至约550 μm 、约375 μm 至约550 μm 、约400 μm 至约550 μm 、约425 μm 至约550 μm 、约450 μm 至约550 μm 、约475 μm 至约550 μm 、约500 μm 至约550 μm 、约525 μm 至约550 μm 、约300 μm 至约525 μm 、约325 μm 至约525 μm 、约350 μm 至约525 μm 、约375 μm 至约525 μm 、约400 μm 至约525 μm 、约425 μm 至约525 μm 、约450 μm 至约525 μm 、约475 μm 至约525 μm 、约500 μm 至约525 μm 、约300 μm 至约500 μm 、约325 μm 至约500 μm 、约350 μm 至约500 μm 、约375 μm 至约500 μm 、约400 μm 至约500 μm 、约425 μm 至约500 μm 、约450 μm 至约500 μm 、约475 μm 至约500 μm 、约300 μm 至约475 μm 、约325 μm 至约475 μm 、约350 μm 至约475 μm 、约375 μm 至约475 μm 、约400 μm 至约475 μm 、约425 μm 至约475 μm 、约450 μm 至约475 μm 、约300 μm 至约450 μm 、约325 μm 至约450 μm 、约350 μm 至约450 μm 、约375 μm 至约450 μm 、约400 μm 至约450 μm 、约425 μm 至约450 μm 、约300 μm 至约400 μm 、约325 μm 至约400 μm 、约350 μm 至约400 μm 或约375 μm 至约400 μm 。

[0081] 在一些实施方式中,结构包含陶瓷材料,诸如磷酸钙。在一些实施方式中,结构包含约50-100%、50-95%、50-90%、50-85%、50-80%、50-75%、50-70%、50-65%、50-60%、50-55%、55-100%、55-95%、55-90%、55-85%、55-80%、55-75%、55-70%、55-65%、55-60%、60-100%、60-95%、60-90%、60-85%、60-80%、60-75%、60-70%、60-65%、65-100%、65-95%、65-90%、65-85%、65-80%、65-75%、65-70%、70-100%、70-95%、70-90%、70-85%、70-80%、70-75%、75-100%、75-95%、75-90%、75-85%、75-80%、80-100%、80-95%、80-90%、80-85%、85-100%、85-95%、85-90%、90-100%、90-95%、95-100%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的陶瓷材料。在一些情况下,陶瓷材料是磷酸钙,诸如 β -磷酸三钙(β -TCP)。

[0082] 在非限制性实例中,结构具有约50-90%的陶瓷材料,诸如 β -TCP。在一些情况下,结构具有约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%的陶瓷材料,诸如 β -TCP。在一些实施方式中,结构具有约10-50%的聚合物,诸如聚己内酯(PCL)或聚对二氧环己酮(PDS)。在一些情况下,结构具有约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的聚合物,诸如PCL或PDS。示例性结构包括具有以下的那些结构:按重量计约85-90%的陶瓷(例如, β -TCP)和约10-15%的聚合物(例如,PCL或PDS)、按重量计约80-85%的陶瓷(例如, β -TCP)和约15-20%的聚合物(例如,PCL或PDS)、按重量计约75-80%的陶瓷(例如, β -TCP)

瓷(例如, β -TCP)和约50%的聚合物(例如,PCL或PDS)。

[0083] 该结构可使用3D打印由油墨制造,该油墨包含按重量计约30-70%的 β -TCP粉末、按重量计约10-30%的第一聚合物和按重量计约10-30%的第二聚合物。在一些情况下,第一聚合物包括PCL。在一些情况下,第一聚合物包括PDS。在一些情况下,第二聚合物包括PEG。在一些情况下,油墨还包含按重量计约1-10%的颗粒(例如,蔗糖)。在一些情况下,油墨还包含约5-20%的发泡剂(例如,碳酸氢钠)。

[0084] 在一些实施方式中,三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.25\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.75\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约20%至约40%、约25%至约35%,例如,约25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%或35%。在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约 $400\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$ 、约 $400\mu\text{m}$ 至约 $450\mu\text{m}$ 或约 $425\mu\text{m}$ 至约 $450\mu\text{m}$ 。

[0085] 在一些实施方式中,三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约30%至约50%、约35%至约45%,例如,约35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%。在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约 $325\mu\text{m}$ 至约 $425\mu\text{m}$ 、约 $350\mu\text{m}$ 至约 $400\mu\text{m}$ 或约 $360\mu\text{m}$ 至约 $390\mu\text{m}$ 。

[0086] 在一些实施方式中,三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约30%至约50%、约35%至约45%,例如,约35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%。在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约 $350\mu\text{m}$ 至约 $450\mu\text{m}$ 、约 $350\mu\text{m}$ 至约 $400\mu\text{m}$ 或约 $380\mu\text{m}$ 至约 $405\mu\text{m}$ 。

[0087] 在非限制性实例中,结构具有约50-90%的陶瓷材料,诸如 β -TCP。在一些情况下,结构具有约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%的陶瓷材料,诸如 β -TCP。在一些实施方式中,结构具有约10-50%的共聚物,诸如聚己内酯/聚乙交酯共聚物(PCL/PGA,例如,90:10、95:5)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(PLGA,例如,50:50)、PDS-乙交酯共聚物(PDS/PGA,例如,90:10)、PDS-L-丙交酯共聚物(PDS/PLA,例如,90:10)或对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物(例如,90:10)。在一些情况下,结构具有约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的聚合物,诸如PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯。示范性结构包括具有以下的那些结构:按重量计约85-90%的陶瓷(例如, β -TCP)和约10-15%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约80-85%的陶瓷(例如, β -TCP)和约15-20%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约75-80%的陶瓷(例如, β -TCP)和约20-25%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约70-75%的陶瓷(例如, β -TCP)和约25-30%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约65-70%的陶瓷(例如, β -TCP)和约30-35%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约60-65%的陶瓷(例如, β -TCP)和约35-40%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约55-60%的陶瓷(例如, β -TCP)和约40-45%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约50-55%的陶瓷(例如, β -TCP)和约45-50%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约90%的陶瓷(例如, β -TCP)

瓷(例如, β -TCP)和约38%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约61%的陶瓷(例如, β -TCP)和约39%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约60%的陶瓷(例如, β -TCP)和约40%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约59%的陶瓷(例如, β -TCP)和约41%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约58%的陶瓷(例如, β -TCP)和约42%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约57%的陶瓷(例如, β -TCP)和约43%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约56%的陶瓷(例如, β -TCP)和约44%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约55%的陶瓷(例如, β -TCP)和约45%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约54%的陶瓷(例如, β -TCP)和约46%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约53%的陶瓷(例如, β -TCP)和约47%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约52%的陶瓷(例如, β -TCP)和约48%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)、按重量计约51%的陶瓷(例如, β -TCP)和约49%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)以及按重量计约50%的陶瓷(例如, β -TCP)和约50%的聚合物(例如,PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯)。

[0088] 该结构可使用3D打印由油墨制造,该油墨包含按重量计约30-70%的 β -TCP粉末、按重量计约10-30%的第一聚合物和按重量计约10-30%的第二聚合物。在一些情况下,第一聚合物包括PCL/PGA、PDS/PGA、PDS/PLA、PLGA或对二氧环己酮/L-丙交酯。在一些情况下,第二聚合物包括PEG。

[0089] 在一些实施方式中,三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.25\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.75\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约15%至约35%、约20%至约30%,例如,约20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约 $350\mu\text{m}$ 至约 $450\mu\text{m}$ 、约 $375\mu\text{m}$ 至约 $425\mu\text{m}$ 或约 $385\mu\text{m}$ 至约 $415\mu\text{m}$ 。

[0090] 在一些实施方式中,三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约15%至约35%、约20%至约30%,例如,约20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约 $500\mu\text{m}$ 至约 $600\mu\text{m}$ 、约 $550\mu\text{m}$ 至约 $600\mu\text{m}$ 或约 $555\mu\text{m}$ 至约 $585\mu\text{m}$ 。

[0091] 在一些实施方式中,三维结构的密度为约 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.25\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.75\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施方式中,三维结构的开口孔隙率为约20%至约40%、约25%至约35%,例如,约25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%或35%。在一些实施方式中,三维结构的支柱直径为约 $400\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$ 、约 $450\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$ 或约 $450\mu\text{m}$ 至约 $475\mu\text{m}$ 。

[0092] 在一些实施方式中,改变本文中油墨制剂的组分以优化比表面积。可以优化表面积,以与某种治疗剂组合。例如,结构的表面积为约 $0.2\text{-}2\text{m}^2/\text{g}$,以与BMP蛋白(例如,tBMP-2)

组合。在一些实施方式中,本文的结构的外表面积为约0.2-2、0.2-1.8、0.2-1.6、0.2-1.4、0.2-1.2、0.2-1、0.2-0.8、0.2-0.6、0.2-0.4、0.4-2、0.4-1.8、0.4-1.6、0.4-1.4、0.4-1.2、0.4-1、0.4-0.8、0.4-0.6、0.6-2、0.6-1.8、0.6-1.6、0.6-1.4、0.6-1.2、0.6-1、0.6-0.8、0.8-2、0.8-1.8、0.8-1.6、0.8-1.4、0.8-1.2、0.8-1、1-2、1-1.8、1-1.6、1-1.4、1-1.2、1.2-2、1.2-1.8、1.2-1.6、1.2-1.4、1.4-2、1.4-1.8、1.4-1.6、1.6-2、1.6-1.8或 $1.8-2\text{m}^2/\text{g}$ 。在一些实施方式中,通过气体物理吸附由Brunauer-Emmett-Teller (BET) 计算表面积。

[0093] 在一些实施方式中,改变本文中油墨制剂的组分以优化支架的一种或多种材料的吸收速率。例如,基于吸收速率选择聚合物。吸收速率从最慢到最快如下:聚己内酯、聚己内酯/聚乙交酯共聚物(95:5)、聚己内酯/乙交酯共聚物(90:10)、聚对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物(90:10)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)。

[0094] 制造方法

[0095] 在另一方面,提供了使用3D打印技术制造结构的方法。

[0096] 在一些实施方式中,该方法包括基于注射器的熔体挤出生物打印。用于该方法的示例性油墨可以是低黏度的,以便通过窄喷嘴挤出油墨。实施例2中描述了使用该方法制造的非限制性示例性方法,例如,关于打印油墨制剂#1、#2、#3、#4。

[0097] 在一方面,该方法是基于挤出的方法,其包括将材料挤出喷嘴的3D打印方法。

[0098] 在一些实施方式中,基于挤出的方法包括生物打印(基于注射器的气动打印)或熔融颗粒制造(FGF),其中将原料的粒料从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融并将材料推出细喷嘴。在一些实施方式中,油墨形成小的(例如,2-5mm)粒料或颗粒。

[0099] 在一些实施方式中,该方法包括熔丝制造(FFF)。用于该方法的示例性油墨可形成长丝,用于在FFF 3D打印机上打印。实施例2中描述了使用该方法制造的非限制性示例性方法,例如,关于打印油墨制剂#5和#6。

[0100] 在一些实施方式中,该方法包括造粒熔融沉积成型。熔融沉积成型(FDM)是一种增材制造过程。三维物体通过挤出和沉积单独的热塑性材料层而形成。FDM涉及通过加热的喷嘴熔融挤出长丝材料,并作为薄固体层沉积在平台上。将热塑性聚合物材料进料至温度控制的FDM挤出头中,并加热至半液体状态。之后,FDM挤出头精确地将超薄层的材料挤出并沉积至基底上。将材料固化,层压至前一层。以这种方式,分层制造部件,其中每一层通过挤出小材料珠(称为路)以特定图案来构建,使得该层被相邻的路覆盖。在每一层完成之后,增加挤出头高度并构建后续层以构造该部件。通常,FDM用于制造实体模型。为了制造多孔结构,光栅填充间隙具有正值,其用于在构建层内赋予通道。通道以规则的方式布置,即使在三维空间中也互连。逐层制造允许设计在支架结构上变化的孔形态。

[0101] 在一些实施方式中,该方法包括选择性激光烧结(SLS)。选择性激光烧结(SLS)是其中分配器将粉末状材料层沉积至靶区域中的过程。存在激光控制机构,通常包括存储有制品设计的计算机。激光控制机构调制并移动激光束以在设计的限定边界内选择性地照射粉末层,熔融激光束落在其上的粉末。这样做是为了选择性地烧结连续的粉末层。该方法产生由烧结在一起的多个层组成的完整制品。

[0102] 在一些实施方式中,在3D打印之后,将所得对象浸泡在水中以溶解油墨的某些组分,例如PEG、颗粒(例如,成孔剂、蔗糖)、发泡剂(例如,碳酸氢钠)或其组合。然后可以将该结构干燥、灭菌、用如本文别处所述的治疗剂处理,或其组合。

[0103] 本文所述3D打印的结构中的任一种可以涂覆有可栓系蛋白质(例如,tBMP2)。在使用本文讨论的方法中的任一种完成结构后,可以在酸性乙酸钠缓冲液中洗涤该结构。洗涤可以进行一次、两次或多次。洗涤之后可以将结构在含有1mg/mL浓度的tBMP2蛋白的乙酸钠缓冲液中温育两小时。可栓系tBMP2以单层与可植入结构的 β -TCP表面结合。

[0104] 在其他实施方式中,本文讨论的油墨制剂可以包括与陶瓷粉末混合的光敏树脂,用于数字光处理(DLP),该数字光处理是一种比机器人浇铸(robotcasting)或熔融挤出更快速的增材制造技术。用于骨植入物的DLP 3D打印的光敏陶瓷填充树脂中的组分通常包括陶瓷粉末(例如, β -TCP、羟基磷灰石、生物玻璃,通常为 $\leq 10\mu\text{m}$ 粒度)、一种或多种交联丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯(例如,聚乙二醇二丙烯酸酯、聚己内酯甲基丙烯酸酯)、降低树脂黏度的增塑剂(例如,水)、促进粉末团聚物分解的分散剂(例如,Darvan®821-A)、引发光交联反应的光引发剂(例如,苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰基次膦酸锂)和保持高x-y分辨率的光吸收剂(例如,酒石黄)。一旦通过组分的不对称离心混合制备树脂制剂,则将油墨逐层暴露于DLP图像,使得发光像素在树脂遇到光时选择性固化。一旦可植入结构已逐层构建,则其可以被热处理以烧尽所包含的聚合物,并使陶瓷(例如,含聚乙二醇二丙烯酸酯的树脂)致密化,或原样保留,得到柔性陶瓷/聚合物复合植入物(例如,含聚己内酯甲基丙烯酸酯的树脂)。

[0105] 装置

[0106] 在另一方面,提供了包括本文所述的3D打印的结构和治疗剂的装置和试剂盒。在一些实施方式中,装置包括连接至3D打印结构、分散在3D打印结构内或以其他方式与3D打印结构组合的治疗剂。如本文所用,治疗剂包括多种治疗剂,诸如2、3、4或5种治疗剂。

[0107] 治疗剂

[0108] 在一些实施方式中,治疗剂包括哺乳动物生长因子或其功能部分。哺乳动物生长因子可以是能够引发和增强骨修复过程的骨诱导分子。哺乳动物生长因子的功能部分是具有治疗效果的区域。例如,哺乳动物生长因子的功能部分是骨诱导性的。作为另一实例,哺乳动物生长因子的功能部分能够引发和/或增强骨修复。哺乳动物生长因子的功能部分可具有成骨活性。

[0109] 本文描述了哺乳动物生长因子的非限制性实例。在一些情况下,哺乳动物生长因子包括:表皮生长因子(EGF)、血小板衍生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、成纤维细胞生长因子(FGF)、成纤维细胞生长因子2(FGF2)、成纤维细胞生长因子18(FGF18)、转化生长因子 α (TGF- α)、转化生长因子 β (TGF- β)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、转化生长因子 β 3(TGF- β 3)、成骨蛋白1(OP-1)、成骨蛋白2(OP-2)、成骨蛋白3(OP-3)、骨形态发生蛋白2(BMP-2)、骨形态发生蛋白3(BMP-3)、骨形态发生蛋白4(BMP-4)、骨形态发生蛋白5(BMP-5)、骨形态发生蛋白6(BMP-6)、骨形态发生蛋白7(BMP-7)、骨形态发生蛋白9(BMP-9)、骨形态发生蛋白10(BMP-10)、骨形态发生蛋白11(BMP-11)、骨形态发生蛋白12(BMP-12)、骨形态发生蛋白13(BMP-13)、骨形态发生蛋白15(BMP-15)、牙本质磷蛋白(DPP)、植物相关生长因子(Vgr)、生长分化因子1(GDF-1)、生长分化因子3(GDF-3)、生长分化因子5(GDF-5)、生长分化因子6(GDF-6)、生长分化因子7(GDF-7)、生长分化因子8(GDF8)、生长分化因子11(GDF11)、生长分化因子15(GDF15)、血管内皮生长因子(VEGF)、透明质酸结合蛋白(HABP)、胶原结合蛋白(CBP)、成纤维细胞生长因子18(FGF-18)、角质形成细胞生长因子(KGF)、肿瘤坏死因子

α (TNF α)、肿瘤坏死因子 (TNF) 相关凋亡诱导配体 (TRAIL)、wnt 家族成员1 (WNT1)、wnt 家族成员2 (WNT2)、wnt 家族成员2B (WNT2B)、wnt 家族成员3 (WNT3)、wnt 家族成员3A (WNT3A)、wnt 家族成员4 (WNT4)、wnt 家族成员5A (WNT5A)、wnt 家族成员5B (WNT5B)、wnt 家族成员6 (WNT6)、wnt 家族成员7A (WNT7A)、wnt 家族成员7B (WNT7B)、wnt 家族成员8A (WNT8A)、wnt 家族成员8B (WNT8B)、wnt 家族成员9A (WNT9A)、wnt 家族成员9B (WNT9B)、wnt 家族成员10A (WNT10A)、wnt 家族成员10B (WNT10B)、wnt 家族成员11 (WNT11) 或 wnt 家族成员16 (WNT16), 或其成熟肽或功能部分。

[0110] 在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子是人生长因子。表1中提供了人生长因子及其成熟肽和/或功能部分的非限制性实例。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子包含与表1序列中的任一个或任何分泌的人生长因子具有至少70%同一性 (例如, 至少75%同一性、至少80%同一性、至少85%同一性、至少90%同一性、至少95%同一性或至少99%同一性) 的序列, 并且具有成骨活性。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子中在不同物种之间保守的氨基酸对于成骨活性可能是重要的并且可能不会突变, 而哺乳动物生长因子中在不同物种之间不保守的氨基酸对于成骨活性可能不是重要的并且可能会突变。

[0111] 在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子包括BMP-2。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子是BMP-2的成熟肽 (例如, 不包含信号序列)。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子包含BMP-2的功能部分。在一些实施方式中, BMP-2的功能部分包含与以下序列具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列: QAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWNDWIVAPPGYHAFYCHGECPFPLADHLNSTNHAIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVVLK NYQDMVVEGCGCR (SEQ ID NO: 454)。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子包含与SEQ ID NO: 454具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子包含与SEQ ID NO: 454具有至少约90%同一性的序列。在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子包括SEQ ID NO: 454。

[0112] 在一些实施方式中, 哺乳动物生长因子是非人哺乳动物生长因子。非人哺乳动物生长因子可与人生长因子同源, 诸如表1的人生长因子中的一种或多种。在一些实施方式中, 如截至本申请日使用NCBI Blast比对算法所测定的, 如果非人哺乳动物生长因子与人哺乳动物生长因子具有至少约80%同一性, 则非人哺乳动物生长因子与人生长因子同源。在一些情况下, 覆盖率为至少约90%。在一些实施方式中, 如截至本申请日使用NCBI Blast比对算法所测定的, 如果非人哺乳动物生长因子与人哺乳动物生长因子相比为至少约80%阳性, 则非人哺乳动物生长因子与人生长因子同源。在一些情况下, 覆盖率为至少约90%。在一些实施方式中, 如果截至本申请日使用NCBI Blast与人生长因子比对的非人哺乳动物生长因子的E值小于约 $1E-40$ 、至少约 $1E-50$ 、 $1E-60$ 、 $1E-70$ 或 $1E-10$, 并且查询覆盖率为至少约90%, 则非人哺乳动物生长因子与人生长因子同源。

[0113] 表1. 治疗性生长因子

[0114]

名称	蛋白质序列	SEQ ID NO:
EGF	NSDSECPLSHDGYCLHDGVCMYIEALDKYAC NCVVG YIGERCQYRDLKWWELR	442
PDGF	EEAEIPREVIERLARSQIHSIRDLQRLLEIDSVGS EDSLDTS LRAHG VHATKHVPEKRPLPIRRKR	443
IGF-1	GPETLCGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGY GSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRRLEMYCAP LKPAKSA	444
FGF	FNLPPGNYKKPKLLYCSNGGHFLRILPDGTVD GTRDRSDQHIQLQLSAESVGEVYIKSTETGQY LAMDTDGLLYGSQTPNEECLFLERLEENHYNT YISKKHA EKNWFVGLKKN GSCKRGPRTHYGQ KAILFLPLPVSSD	445
FGF2	PALPEDGGSGAFPPGHFKDPKRLYCKNGGFFL	446

[0115]

	RIHPDGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVVS IKGVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTDECFFFE RLESNNYNTYRSRKYTSWYVALKRTGQYKLG SKTGPGQKAILFLPMSAKS	
FGF18	EENVDFRIHVENQTRARDDVSRKQLRLYQLYS RTSGKHIQVLGRRISARGEDGDKYAQLLVETD TFGSQVRIKGGKETFYLCMNRKGKLVGKPDG TSKECVFIEKVLNNYTALMSAKYSGWYVGF TKKGRPRKGPKTRENQQDVHFMKRYPKGQPE LQKPFKYTTVTKRSRRIRPHTPA	447
TGF- α	ENSTSPLSADPPVAAA VVSHFNDCPDSHTQFC FHGTCRFLVQEDKPACVCHSGYVGARCEHAD LLAVVAASQKKQAITALVVVSIVALAVLIITCV LIHCCQVRKHCEWCRALICRHEKPSALLKGRT ACCHSETVV	448
TGF- α	VVSHFNDCPDSHTQFCFHGTCRFLVQEDKPAC VCHSGYVGARCEHADLLA	449
TGF- β 1	ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWK WIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVL LYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRK PKVEQLSNMIVRSCKCS	450
TGF- β 3	ALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDLGWK WVHEPKGYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVL GLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTIYYVGR PKVEQLSNMVVKSCCKCS	451
OP-2 (BMP-8)	AVRPLRRRQPKKSNEPQANRLPGIFDDVHGS HGRQVCRRHELIVSFQDLGWLDWVIAPQGYS AYYCEGECSPDSCMNATNHAILQSLVHLM MPDAVPKACCAPTKLSATSVLYYDSSNNVILR	452

[0116]

	KHRNMVVKACGCH	
BMP8A	AVRPLRRRQPKKSNELPQANRLPGIFDDVRGS HGRQVCRRHELIVVSFQDLGWLDWVIAPQGY AYYCEGECFPLDSCMNATNHAILQSLVHLM KPNVAVPKACCAPTKLSATSVLYYDSSNNVILR KHRNMVVKACGCH	453
BMP-2	QAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWWD WIVAPPGYHAFYCHGECFPPLADHLNSTNHAI VQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDE NEKVVLKQDMVVEGCGCR	454
BMP-3	QWIEPRNCARRYLVDFADIGWSEWIISPKSF DAYYCSGACQFPMPKSLKPSNHATIQSIVRAV GVVPGIPEPCCVPEKMSSLSILFFDENKNVVLK VYPNMTVESCACR	455
BMP-4	SPKHHSQRARKKNKNCRRHSLYVDFSDVGWN DWIVAPPGYQAFYCHGDCFPPLADHLNSTNH AIVQTLVNSVNSSIPKACCVPTELSAISMLYLD EYDKVVLKQEMVVEGCGCR	456
BMP-5	AANKRKNQNRNKSSSHQDSSRMSSVGDYNTS EQKQACKKHELIVSFRDLGWQDWIIAPEGYA AFYCDGECFPLNAHMNATNHAIQTLVHLM FPDHVPKPCCAPTKLNAISVLYFDDSSNVILKK YRNMVVRSCGCH	457
BMP-6/ VGR	SASSRRRQQSRNRSTQSQDVARVSSASDYNSS ELKTACRKHELIVVSFQDLGWQDWIIAPKGYA ANYCDGECFPLNAHMNATNHAIQTLVHLM NPEYVPKPCCAPTKLNAISVLYFDDNSNVILK KYRNMVVRACGCH	458
BMP-7/	STGSKQRSQNRSKTPKNQEALRMANVAENSS	459

[0117]

OP-1	SDQRQACKKHEL YVSFRDLGWQDWIIAPEGY AAYYCEGECAPLNSYMNATNHAI VQTLVHFI NPETVPKPCCAPTQLNAISVLYFDDSSNVILKK YRNMVVRACGCH	
BMP-9	SAGAGSHCQKTSLRVNFEDIGWDSWIIAPKEY EAYECKGGCFFPLADDVTPTKHAI VQTLVHLK FPTKVGKACCVPTKLSPI SVLYKDDMGVPTLK YHYEGMSVAECGCR	460
BMP-1 0	NAKGNYCKRTPLYIDFKEIGWDSWIIAPPGYE AYECRGVCNYPLAEHLTPTKHAI IQALVHLKN SQKASKACCVPTKLEPISILYLDKGVV TYKFK YEGMAVSECGCR	461
BMP-1 1/GDF- 11	NLGLDCDEHSSESRCRYPLTVDFEAFGW DWI IAPKRYKANYCSGQCEYMF MQKYPHTHLVQQ ANPRGSAGPCCTPTKMSPINMLYFNDKQQIY GKIPGMVVDRCGCS	462
BMP-1 2	TALAGTRTAQSGGGAGRGHGRRGRS RCSRK PLHVDFKELGWDDWIIAPLDYEAYHCEGLCD FPLRSHLEPTNHAI IQTLLNSMAPDAAPASCCV PARLSPISILYIDAANNV VYKQYEDMVVEACG CR	463
BMP-1 3/GDF- 6	TAFASRHGKRHGKKSRLRCSKKPLHVNF KEL GWDDWIIAPLEYEAYHCEGVCDFPLRSHLEPT NHAI IQTLMNSMDPGSTPPSCCVPTKLTPI SILY IDAGNNV VYKQYEDMVVE SCGCR	464
BMP-1 5	QADGISA EVTASSSKHSGPENNQCSLHPFQISF RQLGWDHWIIAPPFYTPNYCKGTCLRVLRDGL NSPNHAI IQNLINQLVDQSVPRPSCVPYKYVPIS VLMIEANGSILYKEYEGMIAESCTCR	465

[0118]

<p>DPP 同 工型 1</p>	<p>IPVPQSKPLERHVEKSMNLHLLARSNVSVQDE LNASGTIKESGVLVHEGDRGRQENTQDGHKG EGNGSKWAEVGGKSFSTYSTLANEEGNIEGW NGDTGKAETYGHGDIHGKEENITANGIQGQVS IIDNAGATNRSNTNGNTDKNTQNGDVGDA GH NEDVAVVQEDGPQVAGSNNSTDNEDEI IENSC RNEGNTSEITPQINSKRNGTKEAEVTPGTGEDA GLDNSDGSPSGNGADEDEDEDESGDDEDEEAG NGKDSSNNSKGQEGQDHGKEDDHDSSIGQNS DSKEYYDPEGKEDPHNEVDGDKTSKSEENSA GIPEDNGSQRIEDTQKLNHRESKRVENRITKES ETHAVGKSQDKGIEIKGPSSGNRNITKEVGKG NEGKEDKGQHGMILGKGNVKTQGEVVNIEGP GQKSEPGNKVGHSTGSDSNSDGYDSYDFDD KSMQG</p>	<p>466</p>
<p>DPP 同 工型 2</p>	<p>IPVPQSKPLERHVEKSMNLHLLARSNVSVQDE LNASGTIKESGVLVHEGDRGRQENTQDGHKG EGNGSKWAEVGGKSFSTYSTLANEEGNIEGW NGDTGKAETYGHGDIHGKEENITANGIQGQVS IIDNAGATNRSNTNGNTDKNTQNGDVGDA GH NEDVAVVQEDGPQVAGSNNSTDNEDEI IENSC RNEGNTSEITPQINSKRNGTKEAEVTPGTGEDA GLDNSDGSPSGNGADEDEDEDESGDDEDEEAG NGKDSSNNSKGQEGQDHGKEDDHDSSIGQNS DSKEYYDPEGKEDPHNEVDGDKTSKSEENSA GIPEDNGSQRIEDTQKLNHRESKRVENRITKES ETHAVGKSQDKGIEIKGPSSGNRNITKEVGKG NEGKEDKGQHGMILGKGNVKTQGEVVNIEGP GQKSEPGNKVGHSTGSDSNSDGYDSYDFDD</p>	<p>467</p>

[0119]

	<p>KSMQGDDPNSSDESNGNDDANSESDNNSSSR GDASYNSESKDNGNGSDSKGAEDDDSDSTS DTNNSDSNGNGNNGNDDNDKSDSGKGKSDSS DSDSSDSSNSSDSSDSSDSDSSDSNSSSDSDSSD SDSSDSSDSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSDSSD SSDSKSDSSKSESDSSDSDSKSDSSDSNSSDSSD NSDSSDSSNSSNSSDSSDSSDSSDSSSSSDSSNS SDSSDSSDSSNSESSESDSSDSSDSDSSDSSDSSN SNSSDSDSSNSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSNSSD SSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSDSSNSSDSDNS SNSSDSSDSSNSSDSSNSSDSSDSSDSSDSDSSN SSDSSNSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSDSSDSS NRSDSSNSSDSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSN SSDSSDSSNSSDSDSSDSSNSSDSSDSSNSSDSS ESSNSSDNSNSSDSSNSSDSSDSSDSSNSSDSSN SSDSSNSSDSSDSDSNSSDSSDSSNSSDSSDSSDSS DSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSNSSDSSNSSD SSNSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSNSSDS SDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSNSS DSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSNSSDSSD SSDSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSD SDSSDSSDSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSDSSDSS DSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSDSSD SNESSDSSDSSDSSDSSNSSDSSDSSDSSDSSDSTSD SNDESDSQSKSGNGNNGSDSDSDSEGSNSH STSD</p>	
<p>DPP 同 工型 3</p>	<p>DDPNSSDESNGNDDANSESDNNSSSRGDASYN SESKDNGNGSDSKGAEDDDSDSTS DTNNSDS NGNGNNGNDDNDKSDSGKGKSDSSDSDSSD</p>	<p>468</p>

[0121]

	NVILRHYEDMVVDECGCG	
GDF-5	APLATRQGKRPSKNLKARCSRKALHVNFKDM GWDDWIIAPLEYEAFHCEGLCEFPLRSHLEPT NHAVIQTLMNSMDPESTPPTCCVPTRLSPISILF IDSANNVVYKQYEDMVVESCGR	471
GDF8	DFGLDCDEHSTESRCCRYPLTVDFEAFGWDWI IAPKRYKANYCSGECEVFVLQKYPHTHLVHQA NPRGSAGPCCTPTKMSPINMLYFNGKEQIIYG KIPAMVVDRCGCS	472
GDF15	ARARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQ IKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKT DTGVSLQTYDDLAKDCHCI	473
VEGF	APMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIET LVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDE GLECVPTESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFL QHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKKGKQKR KRKKSRYKSWSVYVGARCCLMPWSLPGPHPC GPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKAR QLELNERTCRC DKPRR	474
HABP 同工型 1	FSLMSLLES LDPDWTPDQYDYSYEDYNQEEN TSSTLTHAENPDWYYTEDQADPCQPNPCEHG GDCLVHGSTFTCSCLAPFSGNKCQKVQNTCK DNPCGRGQCLITQSPYYRCVCKHPYTGPPSCS QVVPVCRPNPCQNGATCSRHKRRSKFTCACP DQFKGKFCEIGSDDCYVGDGYSYRGKMNRTV NQHACLYWNSHLLLQENYNMFMEDAETHGI GEHNFCRNPDADEKPWCFIKVTNDKVKWEYC DVSACSAQDVAYPEESPTEPSTKLPGFDSCGK	475

	TEIAERKIKR	
HABP 同工型 2	IYGGFKSTAGKHPWQASLQSSLPLTISMPQGH FCGGALIHPCWVLTA AHCTDIKTRHLKVVLG DQDLKKEEFHEQSF RVEKIFKYSHYNERDEIPH NDIAL LKLPVDGHCALESKYVKT VCLPDGSF PSGSECHISGWGVTETGKGSRQLLDAKVKLIA NTLCNSRQLYDHMIDDSMICAGNLQKPGQDT CQGDSGGPLTCEKDGTYVYVYGIVSWGLECGK RPGVYTQVTKFLNWIKATIKSESGF	477
[0122]	CBP AEVKKPAAAAAPGTA EKLSPKAATLAERSAG LAFSLYQAMAKDQAVENILVSPVVVASSLGL VSLGGKATTASQAKAVLSAEQLRDEEVHAGL GELLRSLSNSTARNVTWKLGSRLYGPSSVSFA DDFVRSSKQHYNCEH SKINFRDKRSALQSINE WAAQT TDGKLPEVTKDVERTDGALLVNAMFF KPHWDEKFHHKMVDNRGFMVTRS YTVGVM MMHRTGLYNYDDEKEKLQIVEMPLAHLSS LIILMPHHVEPLERLEKLLTKEQLKIWMGKMQ KKAV AISLPKGVVEVTHDLQKHLAGLGLTEAI DKNKADLSRMSGKKDLYLASVFHATAFELDT DGNPFDQDIYGREELRSPKLFYADHPFIFLVRD TQSGSLLFIGRLVRPKGDKMRDEL	479
	KGF CNDMTPEQMATNVNCS SPERHTRS YDYMEGG DIRVRR LFCRTQWYLRI DKRGKVKG TQEMKN NYNIMEIRTVA VGIVA IKGVESEFYLAMNKEG KLYAKKECNEDCNFKELILENH YNTYASAKW THNGGEMFVALN QKGIPVRGKKTKEQKTAH FLPMAIT	480
	TNF α GPQREEFPRDLSLISPLAQA VRSSSRTPSDKPV	481

[0123]

	AHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVEL RDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGGQCPSTHVL LTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEG AEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPD YLDFAESGQVYFGIHAL	
TRAIL	TNELKQMOKDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPND EESMNSPCWQVKWQLRQLVRKMILRTSEETIS TVQEKQQNISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRS NTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSN LHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKEN TKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSC WSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTN EHLIDMDHEASFFGAFLVG	482
WNT1	ANSSGRWWGIVNVASSTNLLTDSKSLQLVLEP SLQLLSRKQRRIRQNPILHSVSGGLQSAVRE CKWQFRNRRWNCPTAPGPHLFGKIVNRGCRE TAFIFAITSAGVTHSVARSCSEGSIESCTCDYRR RGPGGPDWHWGGCSDNIDFGRLFGREFVDSG EKGRDLRFLMNLHNNEAGRITVFSEMRQECK CHGMSGSCTVRTCWMRLPTLRAVGDVLRDRF DGASRVLYGNRGSNRASRAELLRLEPEDPAH KPPSPHDLVYFEKSPNFCTYSGRLGTAGTAGR ACNSSPALDGCCELLCCGRGHRTRTQRVTERC NCTFHWCCHVSCRNCTHTRVLHECL	483
WNT2	SWWYMRATGGSSRVMCDNVPGLVSSQRQLC HRHPDVMRAISQGVAEWTAECQHQRQHRW NCNTLDRDHSLSFGRVLLRSSRESAFVYAISSAG VVFAITRACSQGEVKSCSCDPKKMGSAKDSK GIFDWGGCSDNIDYGIKFARAFVDAKERKGGKD	484

[0124]

	ARALMNLHNNRAGRKAVKRFLKQECKCHGV SGSCTLRTCWLAMADFRKTGDYLWRKYNGAI QVVMNQDGTGFTVANERFKKPTKNDLVYFEN SPDYCIRDREAGSLGTAGRVCNLTSRGMDSCE VMCCGRGYDTSHVTRMTKCGCKFWCCAVR CQDCLEALDVHTCKAPKNADWTTAT	
WNT2 B	SWWYIGALGARVICDNIPGLVSRQRQLCQRYP DIMRSVGEAREWIRECQHQRHHRWNCTTL DRDHTVFGRVMLRSSREAAAFVYAISSAGVVH AITRACSQGELSVCSDDPYTRGRHHDQRGDFD WGGCSDNIHYGVRFKAFVDAKEKRLKDAR ALMNLHNNRCGRTAVRRFLKLECKCHGVSGS CTLRTCWRALSDFRRTGDYLRRLRYDGAVQV MATQDGANFTAARQGYRRATRDLVYFDNSP DYCVLDKAAGSLGTAGRVCSTKSGTDGCEI MCCGRGYDTTRVTRVTQCECKFWCCAVRC KECRNTVDVHTCKAPKKAEWLDQT	485
WNT3	GYPIWWSLALGQQYTSLGSQPLLCGSIPGLVP KQLRFCRNYIEIMPSVAEGVKLGIQECQHQR GRRWNCTTIDDSLAIFGPVLDKATRESAFVHAI ASAGVAFAVTRSCAEGTSTICGCDSHHKGPPG EGWKWGGCSEDADFGVLSREFADARENRPD ARSAMNKHNNEAGRRTILDHMHLKCKCHGLS GSCEVKTCWWAQPFDRAIGDFLKDKYDSASE MVVEKHRESRGWVETLRKYSFLKPPTERDL VYYENSPNFCEPNPETGSFGTRDRTCNTSHGI DGC DLLCCGRGHNTRTEKRKEKCHCIFHWCC YVSCQECIRIYDVHTCK	486
WNT3	SYPIWWSLAVGPQYSSLGSQPILCASIPGLVPK	487

[0125]

A	QLRFCRNYVEIMPSVAEGIKIGIQECQHQRGR RWNCTTVHDSLAIFGPVLDKATRESAFVHAIA SAGVAFAVTRSCAEGTAAICGCSSRHQGS PGK GWK WGGCSEDI EFGGMVSREFADARE NRPDA RSAMNRHNNEAGRQAIASHMHLKCK CHGLSG SCEVKTCWWSQPDFRAIGDFLKDK YDSASEM VVEKHRESRGWVETLRPRYTYFK VPTERDLV YYEASPNFCEPNPETGSFGTRD RTCNVSSHGID GCDLLCCGRGHNARAERRRE KCRCVFWCC YVSCQECTRVYDVHTCK	
WNT4	SNWLYLAKLSSVGSISEEETCEKLGKLIQRQV QMCKRNLEVMDSVRRGAQLAIEECQYQFRNR RWNCSTLDSL PVFGKVVTQGTREAA FVYAISS AGVAFAVTRACSSGELEKCGCDRTVHGVSPQ GFQWSGCS DNIA YGVAFS QSFVDVRERSK GAS SSRALMNLHNNEAGRKAILTHMRVECK CHGV SGSCVKTCWRAVPPFRQVGHALKEK FDGAT EVEPRRVGSSRALVPRNAQFKPHTD EDLVYLE PSPDFCEQDMRSGVLGTRGRTC NKTSKAIDGC ELLCCGRGFHTAQVELAERC SCKFWCCFVK CRQCQRLVELHTCR	488
WNT5 A	IIGAQPLCSQLAGLSQGQKKLCHLYQDHMQYI GEGAKTGIKECQYQFRHRRWNCSTVDNTSVF GRVMQIGSRETAFTYAVSAAGVVNAMSRA CR EGELSTCGCSRAARPKDLPRDWLWGGC GDNI DYGYRFAKEFVDARERERIHAKGSY ESARILM NLHNNEAGRRTVYNLADVACKCH GVS GSCSL KTCWLQLADFRKVG DALKEK YDSAAAMRLN SRGKLVQVNSRFNSPTTQD LVYIDPSPDYCVR	489

[0126]

	<p>NESTGSLGTQGRLCNKTSEGMDGCELMCCGR GYDQFKTVQTERCHCKFWCCYVKCKKCTEI VDQFVCK</p>	
<p>WNT5 B</p>	<p>QLLTDANSWWSLALNPVQRPEMFIIGAQPVCS QLPGLSPGQRKLCQLYQEHMAYIGEGAKTGIK ECQHQRQRRWNCSTADNASVFGRVMQIGSR ETAFTHAVSAAGVVNAISRACREGELSTCGCS RTARPKDLPRDWLWGGCGDNVEYGYRFAKE FVDAREREKNFAKGSEEQGRVLMNLQNNEAG RRAVYKMADVACKCHGVSGSCSLKTCWLQL AEFRKVGDRLEKEYDSAAAMRVTRKGRLELV NSRFTQPTPEDLVYVDPSPDYCLRNESTGSLGT QGRLCNKTSEGMDGCELMCCGRGYNQFKSV QVERCHCKFWCCFVRCKKCTEIVDQYICK</p>	<p>490</p>
<p>WNT6</p>	<p>LWWAVGSPLVMDPTSICRKARRLAGRQAE LC QAEPEVVAELARGARLGVRECQFQFRFRRWN CSSHSAFGRILQQDIRETAFVFAITAAGASHA VTQACSMGELLQCGCQAPRGRAPPRPSGLPGT PGPPGPAGSPEGSAAWEWGGCGDDVDFGDEK SRLFMDARHKRGRGDIRALVQLHNNEAGRLA VRSHTRTECKCHGLSGSCALRTCWQKLPPFRE VGARLLERFHGASRVMGTNDGKALLPAVRTL KPPGRADLLYAADSPDFCAPNRRTGSPGTRGR ACNSSAPDLSGCDLLCCGRGHRQESVQLEENC LCRFHWCCVVQCHRCRVRKELSLCL</p>	<p>491</p>
<p>WNT7 A</p>	<p>LGASIICNKIPGLAPRQRAICQSRPDAIIVIGEGS QMGLDECQFQFRNGRWNCALGERTVFGKEL KVGSRFAAFTYAIIAAGVAHAITA ACTQGNLS DCGCDKEKQGQYHRDEGWKWGGCSADIRYG</p>	<p>492</p>

[0127]

	IGFAKVFVDAREIKQNARTLMNLHNNEAGRKI LEENMKLECKCHGVSGSCTTKTCWTTLPQFRE LGYVLKDKYNEAVHVEPVRASRNKRPTFLKIK KPLSYRKPMDTDLVYIEKSPNYCEEDPVTGSV GTQGRACNKTAPQASGCDLMCCGRGYNTHQ YARVWQCNCKFWCCYVKCNTCSERTEMYT CK	
WNT7 B	ALSSVVALGANIICNKIPGLAPRQRAICQSRPD AIIVIGEGAQMGINECQYQFRFRGRWNCALGE KTVFGQELRVGSREAAFTYAITAAGVAHAVT AACSQGNLSNCGCDREKQGYYNQAEGWKWG GCSADVRYGIDFSRRFVDAREIKKNARRLMNL HNNEAGRKVLEDRMQLECKCHGVSGSCTTKT CWTTLPKFREVGHLLKEKYNAAVQVEVVRAS RLRQPTFLRIKQLRSYQKPMETDLVYIEKSPNY CEEDAATGSVGTQGRRLCNRTSPGADGCDTMC CGRGYNTHQYTKVWQCNCKFWCCFVKCNT CSERTEVFTCK	493
WNT8 A	VNNFLITGPKAYLTYTTSVALGAQSGIEECKFQ FAWERWNCPENALQLSTHNRLRSATRETSFIH AISSAGVMYIITKNCSMGDFENCDCGDSNNGK TGGHGWIWGGCSDNVEFGERISKLFVDSLEKG KDARALMNLHNNRAGRLAVRATMKRTCKCH GISGSCSIQTCWLQLAEFREMGDYKAKYDQ ALKIEMDKRQLRAGNSAEGHWVPAEAFPLSA EAELIFLEESPDYCTCNSSLGIYGTEGRECLQN SHNTSRWERRSCGRLCTECGLQVEERKTEVIS SCNCKFQWCCTVKCDQCRHVVSKYYCARSPG SAQSLGKGSA	494

WNT8 B	WSVNNFLMTGPKAYLIYSSSSVAAGAQSGIEEC KYQFAWDRWNCPERALQLSSHGGLRSANRET AFVHAISSAGVMYTLTRNCSLGDFDNCGCDD SRNGQLGGQGWLWGGCSDNVGFGEAISKQFV DALETGQDARAAMNLHNNEAGRKAVKGTMK RTCKCHGVSGSCTTQTCWLQLPEFREVG AHL KEYHAALKVDLLQGAGNSAAGRGAIA DTFR SISTRELVHLEDSPDYCLENKTLGLLGTEGREC LRRGRALGRWERRSCRRLCGDCGLAVEERRA ETVSSCNCKFWCCAVRCEQCRRRVTKYFCS RAERPRGGAAHKPGRKP	495
WNT9 A	YFGLTGSEPLTILPLTLEPEAAAQAHYKACDRL KLERKQRRMCRRDPGVAETLVEAVSMSALEC QFQFRFERWNCTLEGRYRASLLKRGFKETAFL YAISSAGLTHALAKACSAGRMERCTCDEAPDL ENREAWQWGGCGDNLKYSSKFVKEFLGRRSS KDLRARVDFHNNLVGVKVIKAGVETTCKCHG VSGSCTVRTCWRQLAPFHEVGKHLKHKYETA LKVGSTTNEAAGEAGAISPPRGRASGAGGSDP LPRTPELVHLDDSPSFCLAGRFSPGTAGRRCHR EKNCESICCGRGHNTQSRVVTRPCQCQVRWC CYVECRQCTQREEVYTCKG	496
WNT9 B	SYFGLTGREVLTPFPGLGTAAPAQGG AHLKQ CDLLKLSRRQKQLCRREPGLAETLRDAAHLGL LECQFQFRHERWNCSLEGRMGLLKRGFKETA FLYAVSSAALHTLARACSAGRMERCTCDDSP GLESRQAWQWGVCGDNLKYSTKFLSNFLGSK RGNKDLRARADAHNTHVGIKAVKSGLR TTCK CHGVSGSCAVRTCWKQLSPFRETGQVLK LRY	497

[0128]

[0129]

	<p>DSAVKVSSATNEALGRLELWAPARQGS�TKG LAPRSGDLVYMEDSPSFCRPSKYSPGTAGRVC SREASCSSLCCGRGYDTQSRLVAFSCHCQVQ WCCYVECQQCVQEELVYTCKH</p>	
<p>WNT10 A</p>	<p>MPRSAPNDILDLRLPPEPVLNANTVCLTLPGLS RRQMEVCVRHPDVAASAIQGIQIAIHECQHQF RDQRWNCSSLETRNKIPYESPIFSRGFRESAFA YAIAAAGVVHAVSNACALGKLLKACGCDASRR GDEEAFRRKHLHRLQLDALQRGKGLSHGVPEH PALPTASPLQDSWEWGGCSPDMGFGERFSK DFLDSREPHRDIHARMRLHNNRVGRQAVMEN MRRKCKCHGTSGSCQLKTCWQVTPEFRTVGA LLRSRFHRATLIRPHNRNGGQLEPGPAGAPSPA PGAPGPRRRASPADLVYFEKSPDFCEREPRLDS AGTVGRLCNKSSAGSDGCGSMCCGRGHNILR QTRSERCHCRFWCCFVVCEECRITWVSVK K</p>	<p>498</p>
<p>WNT10 B</p>	<p>NEILGLKLPGEPLTANTVCLTSLGSKRQLGL CLRNPDVTASALQGLHIAVHECQHQLRDQRW NCSALEGGGRLPHHSAILKRGFRESAFSFSML AAGVMHAVATACSLGKLVSCGCGWKGSGEQ DRLRAKLLQLQALSARGKSFPHSLPSPGPGSSPS PGPQDTWEWGGCNHDMDFGEKFSRDFLDSRE APRDIQARMRIHNNRVGRQVVTENLKRKCKC HGTSAGSCQFKTCWRAAPEFRAVGAALRERLG RAIFIDTHNRNSGAFQPRLRPRRLSGELVYFEK SPDFCERDPTMGSPGTRGRACNKTSRLLDGCG SLCCGRGHNVLRLQTRVERCHCRFWCCYVLC DECKVTEWVNVCK</p>	<p>499</p>

[0130]	<p>WNT11 IKWLALSKTSPALALNQTQHCKQLEGLVSAQ VQLCRSNLELMHTVVHAAREVMKACRRAFA DMRWNCSSIELAPNYLLDLERGTRESAFVYAL SAAAISHAIARACTSGDLPGCSCGPVPGEPGP GNRWGGCADNLSYGLLMGAKFSDAPMKVKK TGSQANKLMRLHNSEVGRQALRASLEMKCKC HGVS GSCSIRTCWKGLQELQDVAADLKTRYL SATKVVHRPMGTRKHLVPKDLDIRPVKDSEL VYLQSSPDFCMKNEKVGSHGTQDRQCNKTSN GSDSCDLMCCGRGYNPYTDRVVERCHCKYH WCCYVTCRRCERTVERYVCK</p>	500
	<p>WNT16 NWMWLGIA SFGVPEKLG CANLPLNSRQKELC KRKPYLLPSIREGARLGIQECGSQFRHERWNC MITAAATTAPMGASPLFGYELSSGTKETAFIY AVMAAGLVHSVTRSCSAGNMTECSCDTTLQN GGSASEGWHWGGCSDDVQYGMWFSRKFLDF PIGNTTGKENKVLLAMNLHNNEAGRQAVAKL MSVDCRCHGVSGSCAVKTCWKTMSSEKIGH LLKDKYENSIQISDKTKRKMRRREKDQRKIPIH KDDL LYVNKSPNYCVEDKKLGIPGTQGREC N RTSEGADGCNLLCCGRGYNTHVVRHVERCEC KFIWCCYVRCRRCESMTDVHTCK</p>	501

[0131] 靶向部分

[0132] 在一些实施方式中,装置或试剂盒包括将治疗剂栓系至结构的靶向部分。在一些实施方式中,靶向部分连接至治疗剂,并且该部分非共价结合至结构。作为非限制性实例,靶向部分经由肽键共价连接至治疗剂。例如,靶向部分包含靶向肽,该靶向肽经由肽键与治疗剂连接。

[0133] 在一些实施方式中,靶向部分对结构或结构的组分具有亲和力,例如,对结构的陶瓷材料(诸如磷酸钙)具有亲和力。在一些实施方式中,靶向部分与结构或其组分之间结合的解离常数(KD)为:(i)至少约1fM、至少约10fM、至少约100fM或至少约1pM;和(ii)小于约100 μ M、小于约90 μ M、小于约80 μ M、小于约70 μ M、小于约60 μ M、小于约50 μ M、小于约40 μ M、小于约30 μ M、小于约20 μ M、小于约10 μ M、小于约5 μ M、小于约1 μ M或小于约100pM。例如,靶向部分可以以约100fM至约100 μ M、约1pM至约100 μ M、约10pM至约100 μ M、约100pM至约100 μ M、或约1 μ M

至约100 μ M的亲合力结合至 β -磷酸三钙。

[0134] 在一些实施方式中,靶向部分包括一种或多种各自结合至结构的靶向肽。在一些实施方式中,靶向肽结合至结构的陶瓷材料。例如,靶向肽结合磷酸钙(例如,磷酸三钙、 β 磷酸三钙、 α 磷酸三钙)、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨(例如,脱矿骨)、玻璃(生物玻璃)(诸如硅酸盐、钒酸盐和相关陶瓷矿物)或螯合的二价金属离子,或其组合。在一些实施方式中,靶向肽包括两种或更多种靶向肽。在一些实施方式中,两种或更多种靶向肽不超过约50、45、40、35、30、25、20、15或10种靶向肽。在一些实施方式中,两种或更多种靶向肽是约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25或30种靶向肽。在一些实施方式中,两种或更多种靶向肽是约2至约10种靶向肽。在一些实施方式中,两种或更多种靶向肽是约5种靶向肽。

[0135] 在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:1具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:2具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:3具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:4具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:5具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:6具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:7具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:8具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:9具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:10具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:11具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:12具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:13具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:14具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:15具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:16具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:17具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:18具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:19具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:20具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:21具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:22具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:23具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%

70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:54具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:55具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:56具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:57具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:58具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:59具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:60具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与SEQ ID NO:61具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0136] 表2. 靶向肽

[0137]

序列	SEQ ID NO:
LLADTTHHRPWT	1
VIGESTHHRPWS	2
LIADSTHHSPWT	3
ILAESTHHKPWT	4
ILAETTHHRPWS	5
IIGESSHHKPFT	6
GLGDTTHHRPWG	7
VLGDTTHHKPWT	8
IVADSTHHRPWT	9
STADTSHHRPS	10
TSGGESTHHRPS	11
TSGGESSHHKPS	12

[0138]

TGSGDSSHHRPS	13
GSSGESTHHKPST	14
VGADSTHHRPVT	15
GAADTTHHRPVT	16
AGADTTHHRPVT	17
GGADTTHHRPAT	18
GGADTTHHRPGT	19
LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWS	20
LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT	21
LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGD TTHHRPWGILAEESTHHKPWT	22
LLADTTHHRPWTILAEESTHHKPWT	23
LLADTTHHRPWTILAEESTHHKPWTLLADTTHHRPWTILA ESTHHKPWTLLADTTHHRPWT	24
LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWG	25
LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT	26
LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTG LGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT	27
LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTG LGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLL ADTTHHRPWT	28
STADTSHHRPSTSGGESTHHRPSTSGGESSHHKPSTGSGD SSHHRPSGSSGESTHHKPST	29
VGADSTHHRPVTGAADTTHHRPVTAGADTTHHRPVTG GADTTHHRPATGGADTTHHRPGT	30
STADTSHHRPSLLADTTHHRPWTTSGGESTHHRPSVGAD STHHRPVTTSGGESSHHKPSGAADTTHHRPVTTSGGDSS HHRPSGSSGESTHHKPSTGGADTTHHRPAT	31
AAADTTHHRPWT	32

[0139]

AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT	33
LLADAAHHRPWTLADAAHHRPWTLADAAHHRPWTL LADAAHHRPWTLADAAHHRPWT	34
LLADTTAARPWTLLADTTAARPWTLLADTTAARPWTLL ADTTAARPWTLLADTTAARPWT	35
LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT	36
LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT	37
LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTL ADTTHHRPWTLADTTHHRPWT	38
STSGSTVIGESTHHRPWSLIADSTHHSPWTILAESTHHKP WTILAE TTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGV LGDTTHHKPWTIVADSTHHRPWTGQVLPTTTPSSPSTTS GS	39
LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGD TTHHRPWG	40
VIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAE STHHKPWT	41
(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 1, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1-41 中的一个或多个。	42
(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 2, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1-41 中的一个或多个。	43
(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 4, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1-41 中的一个或多个。	44
(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 6, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1-41 中的一个或多个。	45
(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 7, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1-41 中的一个或多个。	46
(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 1, 并且 X2 包含 SEQ	47

	ID NO: 2、4、6 或 7 中的一个或多个。	
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 2, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、6 或 7 中的一个或多个。	48
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 4, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、2、6 或 7 中的一个或多个。	49
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 6, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、2 或 7 中的一个或多个。	50
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 7, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、6 或 2 中的一个或多个。	51
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 1, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 2、4、6 或 7 中的两个或更多个。	52
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 2, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、6 或 7 中的两个或更多个。	53
[0140]	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 4, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、2、6 或 7 中的两个或更多个。	54
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 6, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、2 或 7 中的两个或更多个。	55
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 7, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、6 或 2 中的两个或更多个。	56
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 1, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 2、4、6 或 7 中的三个或更多个。	57
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 2, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、6 或 7 中的三个或更多个。	58
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 4, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、2、6 或 7 中的三个或更多个。	59
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 6, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、2 或 7 中的三个或更多个。	60
	(X1)(X2), 其中 X1 包含 SEQ ID NO: 7, 并且 X2 包含 SEQ ID NO: 1、4、6 或 2 中的三个或更多个。	61

[0141] 在一些实施方式中, 靶向肽包含表2的一个或多个序列。在一些实施方式中, 靶向肽包含与表2的序列具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

表 3.附加靶向肽

序列	SEQ ID NO
ACAPLMFSQC	62
ACHASLKHRC	63
ACLSTKTNIC	64
ACTTPSKHQC	65
AHFSPNLLGG	66
AHSLKSITNHGL	67
AKQTPVPV	68
AKTLMPSFPRT	69
AMSQTMTAAIEK	70
ANPPLSL	71
ANPYHRH	72
APLSLSL	73
APYHPTIPASVHGG GK	74
ASAVGSL SIRWX	75
ASGPTNV	76
ASHNPKL	77
ASWVDSRQPSAA	78
ATFSPPL	79
ATWSHHLSSAGL	80
ATWSHHLSSAGLG GGS	81
CAHLSPHKC	82
CDIPWRNEC	83
CDPLRQHSC	84
CDSLGHWLC	85
CDYTTRHSC	86
CHGTLNPEC	87
CHHNLSWEC	88
CHIWTLASC	89
CHNTFSPRC	90
CIPLHASLC	91
CITTSLSLSC	92
CKLTTCKDC	93

[0142]

CKNHTTFWC	94
CLKLLSRSC	95
CLLKAHPSC	96
CLNQLKQAC	97
CLSTKTNIC	98
CMNFSPPHC	99
CNYPTLKSC	100
CPQLTVGQHRT	101
CPQSPTYTC	102
CPSSAIHTC	103
CPTSTARIC	104
CQASSFPSC	105
CQPYFWYRC	106
CQTLTPSIC	107
CSKLGHLWC	108
CSKTPERIX	109
CSNNRMTC	110
CSPILSLSC	111
CSPTNFTRC	112
CSR PAMNVC	113
CSTKAYPNC	114
CSTSSCGSC	115
CSYWGHRDC	116
CTAHDANAC	117
CTANSEKTC	118
CTHPKASMC	119
CTKTINGKC	120
CTNMQSPLC	121
CTPFTKLPC	122
CTPTTDSIC	123
CTQQNGHPC	124
CTTPSKHQC	125
CTYNVAKPC	126
DKLHRLA	127
DLNYFTLSSKRE	128
DLPPTLHTTGSP	129
DMRQQRS	130
DQYWGLR	131
DSSNPIFWRPSS	132

[0143]

DSSNPIFWRPSSGG GS	133
EFLGVPASLVNP	134
EPNHTRF	135
EPRRAVAAL	136
EPRRAVAEL	137
EPRREVAEL	138
EPRREVCEL	139
ESDLTHALHWLG	140
ESLKSIS	141
ETRTQLL	142
ETVCASS	143
ETYARPL	144
ETYQQPL	145
EVHSTDRYRSIP	146
FGLQPTGDIARR	147
FSMDDPERVRSP	148
FSPLHTSTYRPS	149
FTLPTIR	150
FVNLLGQ	151
GDFNSGHHTTTR	152
GGGAAAA	153
GIHVPWMPPVAF	154
GIHVPWMPPVAFG GGS	155
GPSNNLPWSNTP	156
GSAGLKYPLYKS	157
GSCPPKK	158
GSLFKAL	159
GTQTPQP	160
GTSRLFS	161
GVHKHFYSRWLG	162
HAPLTRSPAPNL	163
HAPVQPN	164
HGSLTTLXRYEP	165
HHFHLPKLRPPV	166
HHQRSPA	167
HHTWDTRIWQAF	168
HMLAQTF	169
HNVTTTRTQRLMP	170

HPTTPIHMPNF	171
HQFISPEPFLIS	172
HQFPXSNLVWKP	173
HQWDHKY	174
HRDPXSXPSAXRP	175
HRLGHMS	176
HSACHASLKHRC	177
HSACKLTTCKDG	178
HSACLSTKTNIC	179
HSMPHMGTYLLT	180
HSTGPTR	181
HTLLSTT	182
HYPTVNF	183
IAHVPETRLAQM	184
IFSMGTALARPL	185
IGYPVLP	186
INFQFLKPSTTR	187
INKHPQQVSTLL	188
IQHQAKT	189
IRXLXIS	190
ISPSHSQAQADL	191
KAFDKHG	192
KATITGM	193
KEIPPIPLLAPS	194
KEIPPIPLLAPSGGG S	195
KIPKACCVPTELSAI SMLYL	196
KIPKASSVPTELSAI ATLYLAAAAEPRR AVAAL	197
KIPKASSVPTELSAI STLYL	198
KIPKASSVPTELSAI STLYLAAAAEPRR AVAAL	199
KIPKASSVPTELSAI STLYLAAAAEPRR AVAEL	200

[0144]

KIPKASSVPTELSAI STLYLAAAAEPRRE VAEL	201
KIPKASSVPTELSAI STLYLAAAAXPRR XVAXL	202
KIPKASSVPTELSAI STLYLXPRRXVAX L	203
KLHASLA	204
KLSAWSF	205
KLTWQELYQLKYK GI	206
KLTWQELYQLKYK GIGGGAAAAEPRR EVAEL	207
KMNHMPN	208
KPMQFVH	209
KTSSWAN	210
LASTTHV	211
LDYPIPQTVLHH	212
LFAAVPSTQFFR	213
LGFDPTSTRFYT	214
LGPGKAF	215
LKPFSGA	216
LLADTTHHRPWP	217
LLADTTHHRPWT	218
LLADTTHHRPWTG GGS	219
LLPLKFK	220
LPFQPPI	221
LPLTPLP	222
LPRDLHATPQQI	223
LPSIHNL	224
LPWAPNLPDSTA	225
LPWTEPSFW RTP	226
LPWTEPSFW RTPG GGS	227
LQKSPSL	228
LQSQPQRFAPT	229

LRAFPSLPHTVT	230
LSAPMEY	231
LSKNPLL	232
LSLRASAATDFQ	233
LSPPMQLQPTYS	234
LTPTMFMNHGVL	235
LTQTLQY	236
MHNVSDSNDSAI	237
MKVHERS	238
MPQTLVLPRSL	239
MQFTPAPSPSDH	240
MTSQTLR	241
MYPLPAP	242
NERQMEL	243
NFAMNLR	244
NITQLGS	245
NKPLSTL	246
NNVSQKWQQRLI	247
NNVSQKWQQRLIG GGS	248
NPDHPDIPQDVHG GK	249
NPMIMNQ	250
NPQMORS	251
NPRSQAT	252
NPYAPTIPQSVAGG GK	253
NPYHPTIPQSVH	254
NPYHPTIPQSVHGG GK	255
NSMIAHNKTRMH	256
NSMIAHNKTRMHG GGS	257
NSSMLGMLPSSF	258
NTSSSQGTQRLG	259
NTTDDIPSPSQF	260
NYPTLKS	261
NYSHLRVKLPTP	262
NYSHLRVKLPTPG GGS	263

[0145]

PAKQKAH	264
PDIPLSR	265
PGQWPSSLTYK	266
PHNPGKL	267
PIDAFFD	268
PLTQPSH	269
PPKDSRG	270
PPNMARA	271
PSMKHWR	272
PTNKPHT	273
PTTMTRW	274
PTTWGHL	275
PXGPXGPXGPXGP XGPXAPXGPXGPX GPXGPXGPXG	276
QHNFRGASSAP	277
QIPQMRILHPYG	278
QIQKPPRTPPSL	279
QLTQTMWKDTTL	280
QNLPPERYSAT	281
QNPRQIY	282
QNYLLPK	283
QPGLWPS	284
QRSWTLDSALSM	285
QRSWTLDSALS MG GGS	286
QSLSFAGPPAWQ	287
QSSYNPI	288
QTHARHQ	289
QTHSSLW	290
QTTMTPLWPSFS	291
RCMSEVISFNCP	292
RHTLPLH	293
RPHTITN	294
RSPYYNKWSSKF	295
RTPLQPLEDFRP	296
SAGHIHEAHRPL	297
SAISDHRAHRSH	298
SAKGRAD	299
SAKKVFS	300

SASGTPS	301
SEPTYWRPNMSG	302
SFAPDIKYPVPS	303
SFQSMMLTLVV	304
SFWHHHSPRSPL	305
SGHQLLLKNKMPN	306
SGHQLLLKNKMPNG GGS	307
SIFAHQTPTHKN	308
SIPKMIPTESLL	309
SIPSHSIHSAKA	310
SIRTSMNPPNLL	311
SKTSSTS	312
SLLTPWL	313
SLPHYIDNPFRQ	314
SLSKANILHLYG	315
SLVTADASFTPS	316
SMAAKSS	317
SMVYGNRLPSAL	318
SMYDTHS	319
SPEMKPR	320
SPNFSWLPLGTT	321
SPNLPWSKLSAY	322
SPNNPRE	323
SPNNTRE	324
SPSLMARSSPYW	325
SQHSTQD	326
SQTLPYSNAPSP	327
SRTGAHH	328
SSHHRH	329
SSPPRVY	330
SSSMAKM	331
SSTLKTFFGFPD	332
SSTLKTFFGFPDGG GS	333
SSTQAHPFAPQL	334
SSTQVQHTLLQT	335
SSVPGRP	336
SSYEHYA	337
STLASMR	338

[0146]

STPNSYSLPQAR	339
STQAHPW	340
STSAKHW	341
STVVMQPPRPA	342
SVFLPTRHSPDL	343
SVQTRPLFHSF	344
SVSVGMKPSRP	345
SVSVGMNAESXA	346
SVSVGMNAESYG	347
SVSVGTEAESXA	348
SWPLYSRDSGLG	349
SYIDSMVPSTQT	350
SYKTTSDDTSPL	351
SYSQMDPPRSLPGG GS	352
TAAASNLRAVPP	353
TAPLSHPPRPGA	354
TDHPPKA	355
TGLAKTA	356
TGLLPNSSGAGI	357
TGPPSRQPAPLH	358
TGPTSLS	359
THPVVFEDERLF	360
TIHSKPA	361
TKDWLPS	362
TLAFQTA	363
TLAPTFR	364
TLDKYTRLLSRY	365
TLGLPML	366
TLLRTQV	367
TLMTTPP	368
TLPSPLALLTVH	369
TLQRMGQ	370
TLNNGHRYLELL	371
TMGFTAPRFPHY	372
TMRNPITSLISV	373
TMRNPITSLISVGG GS	374
TMTNMAK	375
TPLSYLKGLVTV	376

TPLTSPSLVRPQ	377
TPSPKLLQVFQA	378
TPSTGLGMSPAV	379
TPVYSLKLGWP	380
TQTWPQSSSHGL	381
TRFYDSL	382
TRLVPSRYHHP	383
TSPIQMRTVPP	384
TTKNFNK	385
TTLSPRT	386
TTNSSMTMQLQR	387
TTTLPVQPTLRN	388
TTTWTARWPL	389
TTYNSPP	390
TVAQMPPHWQLT	391
TVLGTFP	392
TWNSNSTQYGNR	393
TWTLPAMHPRPA	394
VHLTHGQ	395
VHPRPSL	396
VHTSLLQKHPLP	397
VLPNIYMTLSA	398
VMDFASPAHVLP	399
VNQEYWFFPRRP	400
VPPISXTFLFXSTXS	401
VPPLHPALSRXN	402
VSPFLSPTPLLF	403
VSRLGTPSMHPS	404
VVKSNGE	405
VYSSPLSQLPR	406
WLPPRTQ	407
WPANKLSTKSMY	408
WPFNHFPWWNVP	409
WPTYLNPSSLKA	410
WSAHIVPYSHKP	411
WWPNSLNWVPRP	412
WYPNHLA	413
XITXGAY	414
XPRRAVAAL	415
XPRRAVAXL	416

	XPRRXVAXL	417
	XXFPLXG	418
	YATQHNWRLKHE	419
	YCPMRLCTDC	420
	YELQMPLTLPLN	421
	YEPAAAE	422
	YGKGFSPYFHVT	423
[0147]	YPHYSLPGSSTL	424
	YPIMSHTCCHGV	425
	YPKALRN	426
	YPSLLKMQPQFS	427
	YQPRPFVTTSPM	428
	YSAPLARSNVVM	429
	YTRLSHNPYTLS	430
	YTTHVLPFAPSS	431
	YTWQTIREQYEM	432

[0148] 在一些实施方式中,靶向肽包含表3的一个或多个序列。在一些实施方式中,靶向肽包含与表3的序列具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0149] 可用于本公开内容的附加靶向肽包括US 7,572,766的SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:558中的任一个。在一些实施方式中,靶向肽包含与US 7,572,766的SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:558中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0150] 在一些实施方式中,装置或试剂盒包括嵌合多肽,该嵌合多肽包含靶向肽和靶向部分。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:433 (ASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWNDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVV LKNYQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:434 (MPIGSLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWNDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVV LKNYQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:435 (LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWNDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVV LKNYQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:436 (VIGESTHHRPWSIIGESSHHPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWNDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVV LKNYQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:437 (IIGESSHHPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWNDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIVQ

TLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVVLKQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:438 (GLGDTTHHRPWGILAESTHHKPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWWDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVVLKQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:439 (ILAESTHHKPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWWDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVVLKQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:440 ((X)QAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWWDWIVAPPGYHAF YCHGECPPFLADHLNSTNHAIIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVVLKQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列,其中X包含靶向肽并且任选地包含接头。例如,靶向肽包含SEQ ID NO:1-41中的一个或多个。在一些情况下,嵌合多肽包含与SEQ ID NO:441 ((X)ASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGGASTGGGTGQAKH KQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGWWDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIIVQTLVNSVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVVLKQDMVVEGCGCR) 具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列,其中X包含靶向肽并且任选地包含接头。例如,靶向肽包含SEQ ID NO:1-41中的一个或多个。

[0151] 在一些实施方式中,治疗剂不使用靶向部分连接至结构。例如,治疗剂可经由非共价键与结构相互作用。治疗剂可通过氢键、离子键、疏水相互作用或范德华力连接至结构。治疗剂也可使用共价键连接至结构。使用共价键连接的方法的实例包括用于修饰蛋白质内的活性基团(例如胺、硫醇和碳水化合物)的化学接头和间隔区。

[0152] 在一些实施方式中,提供一种装置,该装置包括接种有细胞的结构。细胞的非限制性实例包括骨细胞和其他骨骼细胞、软骨细胞和半月板细胞。在一些情况下,可以将细胞添加到完整的可植入结构中。

[0153] 装置制造

[0154] 本文还提供了制造包括结构和治疗剂的装置的方法。一些方法包括:(a)提供治疗剂的第一溶液(例如,包含治疗剂和靶向部分的嵌合多肽),(b)提供3D结构,和(c)组合(a)和(b)。在一些实施方式中,治疗剂以约0.25-1.5、0.25-1.25、0.25-1、0.25-0.75、0.25-0.5、0.5-1.5、0.5-1.25、0.5-1、0.5-0.75、0.75-1.5、0.75-1.25、0.75-1、1-1.5、1-1.25、1.25-1.5、0.25、0.5、1、1.25或1.5mg/mL的浓度存在于第一溶液中。在一些方法中,步骤(c)包括将第一溶液和结构温育约10-240、10-180、10-120、20-240、20-180、20-120、30-240、30-180、30-120、40-240、40-180、40-120、50-240、50-180、50-120、60-240、60-180、60-120、70-240、70-180、70-120、80-240、80-180、80-120、90-240、90-180、90-120、100-240、100-180、100-120、110-240、110-180、110-120、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230或240分钟。在一些方法中,步骤(c)包括在诸如旋转和/或摇荡器(例如,使用板摇荡器)的移动下温育第一溶液和结构。在一些情况下,第一溶液包含缓冲液。例如,缓冲液包含乙酸钠和乙酸。在一些情况下,第一溶液的pH为约4至约5,或约4、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.45、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95或5。在一些情况下,第一溶液包含盐。例如,第一溶液包含氯化

钠, 诸如约50-150、50-140、50-130、50-120、50-110、50-100、50-90、50-80、50-70、50-60、60-150、60-140、60-130、60-120、60-110、60-100、60-90、60-80、60-70、70-150、70-140、70-130、70-120、70-110、70-100、70-90、70-80、80-150、80-140、80-130、80-120、80-110、80-100、80-90、90-150、90-140、90-130、90-120、90-110、90-100、100-150、100-140、100-130、100-120、100-110、110-150、110-140、110-130、110-120、120-150、120-140、120-130、130-150、130-140或140-150。在一些实施方式中, 第一溶液包含10mM乙酸钠、7mM乙酸、100mM NaCl, pH=4.75。在一些实施方式中, 该方法还包括(d) 用第二溶液(诸如磷酸盐缓冲盐水(PBS)) 洗涤步骤(c) 的3D结构。在一些实施方式中, 该方法还包括干燥步骤(c) 或步骤(d) 的3D结构。

[0155] 在一些实施方式中, 装置中每立方厘米结构的治疗剂(例如, 单独的治疗剂或连接至靶向部分的治疗剂) 的质量为约0.05至50(mg/cc), 例如, 约0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/cc, 或其间的任何数。例如, 治疗剂为每立方厘米装置约1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2mg。一种测量与结构结合的治疗性肽的量的方法包括: (1) 测量第一溶液中输入的治疗性肽的质量, (2) 测量与结构组合和从结构中除去之后保留在第一溶液中的治疗剂的质量, (3) 如果包括洗涤步骤, 则测量第二溶液中的治疗剂的质量, (4) 将(2) 和(3) 相加; 以及从(1) 中减去(4) 的总和。

[0156] 治疗方法

[0157] 在另一方面, 提供了用本文的结构治疗对象的方法。在一些方法中, 用包括治疗性肽和结构的装置治疗对象。在一些情况下, 对象患有骨折或骨缺损。在一些情况下, 对象需要脊柱的椎体融合。在一些情况下, 对象患有软骨撕裂或软骨缺损。在一些情况下, 对象患有软骨损失。

[0158] 在一些实施方式中, 对象患有骨、软骨、软组织、腱、筋膜、韧带、器官、骨髓组织、皮肤或骨软骨的缺损, 或上述缺损中的一种或多种的组合。在一些实施方式中, 缺损是缺乏骨、软骨、软组织、腱、筋膜、韧带、器官、骨髓组织、皮肤或骨软骨, 或上述缺损中的一种或多种的组合。在一些实施方式中, 对象的缺损由创伤引起。在一些实施方式中, 对象的缺损由先天性病况引起。在一些实施方式中, 对象的缺损由获得性病况引起。在一些实施方式中, 缺损是指身体的组织和/或器官不存在、损失和/或破裂。在一些实施方式中, “骨缺损” 是指在对象的解剖学位置处的骨的不存在或损失(例如, 部分损失), 而其在对照健康对象中应存在。骨缺损可能是感染(例如, 骨髓炎)、肿瘤、创伤或治疗的不良事件的结果。骨缺损还可能影响骨缺损周围的肌肉、软组织、腱或关节并造成损伤。在一些实施方式中, 骨缺损包括对软组织的损伤。在一些实施方式中, “软骨缺损” 是指在对象的解剖学位置处的软骨的不存在或损失(例如, 部分损失), 而其在对照健康对象中应存在。软骨缺损可能是疾病、骨关节炎、骨坏死或创伤的结果。例如, 软骨缺损可能影响膝关节。

[0159] 适用于用本文所述的结构或装置治疗的病况的非限制性实例包括骨关节炎、椎间盘退变、先天性缺损、椎管狭窄、脊椎前移、椎关节僵硬、骨折、脊柱侧弯、脊柱后凸、脊柱融合(PLF和椎体间融合)、骨创伤修复、牙科修复、颅颌面修复、踝关节融合、脊柱后凸矫治术、球囊骨成形术、舟状骨骨折修复、腱-骨修复、骨质疏松症、缺血性坏死、先天性骨骼畸形、肋骨重建、软骨下骨修复、软骨修复(例如, 在低剂量下) 或创伤, 或其组合。BMP2也参与毛囊发

育,因此该方法可包括对毛囊的治疗。创伤可以是骨、软骨、软组织、腱、筋膜、韧带、器官、骨髓组织、或皮肤组织或骨软骨组织的创伤。在一些实施方式中,该方法用于治疗骨软骨损伤。

[0160] 该治疗方法可包括脊柱融合。在一些实施方式中,脊柱融合是连接两个或更多个椎体的外科技术。在一些实施方式中,脊柱融合包括PLF。在一些实施方式中,脊柱融合包括椎体间融合。

[0161] 本文提供了促进有需要的对象的骨或软骨形成的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的结构或装置中的任一种。这些方法的一些实施方式还可以包括首先选择需要骨或软骨形成的对象。在一些实施方式中,将结构或装置施用至对象需要骨或软骨形成的部位附近。

[0162] 本文还提供了置换和/或修复有需要的对象的骨或软骨的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的结构或装置中的任一种。这些方法的一些实施方式还可以包括首先选择需要骨置换、骨修复、软骨置换或软骨修复的对象。在一些实施方式中,将结构或装置施用至对象需要骨或软骨置换或修复的部位附近。

[0163] 本文还提供了治疗有需要的对象的骨折或骨损失的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的结构或装置中的任一种。这些方法的一些实施方式还可以包括首先选择患有骨折或骨损失的对象。在一些实施方式中,将结构或装置施用至对象骨折或骨损失的部位附近。

[0164] 本文还提供了修复有需要的对象的软组织的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的结构或装置中的任一种。这些方法的一些实施方式还可以包括首先选择患有骨折或骨损失的对象。在一些实施方式中,将组合物施用至对象骨折或骨损失的部位附近。

[0165] 本文还提供了向有需要的对象局部递送治疗剂的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的本文所述的结构或装置中的任一种。这些方法的一些实施方式还可以包括首先选择患有骨折或骨损失的对象。在一些实施方式中,将结构或装置施用至对象骨折或骨损失的部位附近。

[0166] 测定对象骨折或骨损失的治疗功效的方法是本领域已知的,并且包括例如成像技术(例如,磁共振成像、X射线或计算机断层扫描)。

[0167] 检测对象的骨或软骨形成或者骨或软骨的置换或修复的方法也是本领域已知的,并且包括例如成像技术(例如,磁共振成像、X射线或计算机断层扫描)。

[0168] 用于骨折或骨损失治疗、骨或软骨形成或者骨或软骨置换或修复的合适动物模型是本领域已知的。此类动物模型的非限制性实例描述于实施例,以及例如Drosse等人, *Tissue Engineering Part C* 14(1):79-88,2008;Histing等人, *Bone* 49:591-599,2011;和Poser等人, Hindawi Publishing Corporation, *BioMed Research International*; 文章 ID 348635,2014。

[0169] 如本文所用,治疗方法包括向对象施用本文的结构或装置。在一些实施方式中,施用包括植入本文的多肽或组合物。

[0170] 在一些实施方式中,将本文的包含BMP-2的多肽和/或组合物施用至对象。在一些实施方式中,BMP2包含与SEQ ID NO:454具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或

100%同一性的序列。在一些实施方式中,施用BMP-2以诱导对象的骨形成。在一些实施方式中,施用BMP-2以诱导软骨形成。在一些实施方式中,BMP-2在脊柱融合中施用。

[0171] 本文所用的术语仅是为了描述特定的情况,而不旨在限制。除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一种”、“一个”和“该”也旨在包括复数形式。就在具体实施方式和/或权利要求中使用的术语“包括”、“具有”、“带有”或其变体而言,这些术语旨在以类似于术语“包含”的方式是包含性的。

[0172] 在一些实施方式中,术语“约”或“大约”是指在如本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差范围内,其将部分取决于如何测量或测定该值,例如,测量系统的局限性。例如,“约”可以指根据给定值的实践,在1个或超过1个标准偏差内。

[0173] 如本文所用的术语“对象”是指任何哺乳动物。因此,对象是指例如小鼠、大鼠、狗、猫、马、牛、猪、豚鼠、大鼠、人、猴等。当对象是人时,对象在本文中可称为患者。在一些实施方式中,对象或“需要治疗的对象”可以是犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马科动物(例如,马)、绵羊、牛科动物、猪、山羊、灵长类动物(例如,猿猴(例如,猴(例如,狨猴、狒狒)或猿(例如,大猩猩、黑猩猩、红毛猩猩或长臂猿))、人或啮齿动物(例如,小鼠、豚鼠、仓鼠或大鼠)。在一些实施方式中,对象或“需要治疗的对象”可以是非人哺乳动物,特别是可采用通常用作模型以证明对人类的治疗功效的哺乳动物(例如,鼠、兔、猪、犬科动物或灵长类动物)。

[0174] 在一些实施方式中,术语“治疗有效量”是指有效“治疗”对象的疾病、病况或病症的多肽或组合物的量。在一些情况下,治疗有效量的多肽或组合物降低疾病、病况或病症的症状的严重性。在一些情况下,疾病、病况或病症包括器官或组织的缺损。

[0175] 在一些实施方式中,“亲和力”是指 β -TCP结合序列(或嵌合多肽或包含 β -TCP结合序列的多肽)与其结合配偶体(例如, β -TCP)之间非共价相互作用的总和的强度。亲和力可通过本领域已知的常规方法来测量,包括本文所述的那些。例如,亲和力可以使用表面等离子体共振(SPR)技术(例如,BIACORE®)或生物层干涉测量法(例如,FORTEBIO®)来测定。

[0176] 相对于参考多肽序列的序列同一性百分比(%)是候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比,在比对序列并引入空隙(如果需要)以获得最大序列同一性百分比之后,不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分。为了测定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以各种已知的方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megaalign(DNASTAR)软件。用于比对序列的适当参数能够被测定,包括在待比较的全长序列上实现最大比对所需的算法。然而,就本文目的而言,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来生成氨基酸序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech, Inc. 编写,并且源代码已与用户文档一起提交给华盛顿特区美国版权局,邮编20559(U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559),其在美国版权注册号TXU510087下注册。ALIGN-2程序可从Genentech, Inc., South San Francisco, Calif. 公开获得,或可从源代码编译。应编译ALIGN-2程序,以在UNIX操作系统(包括数字UNIX V4.0D)上使用。所有序列比较参数由ALIGN-2程序设定,并且不会改变。

[0177] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可以替代地表述为与给定氨基酸序列B具有或包含特定氨基

酸序列同一性%的给定氨基酸序列A) 计算如下:100乘以分数X/Y,其中X是在A和B的程序比对中通过序列比对程序ALIGN-2评分为相同匹配的氨基酸残基数,并且其中Y是B中氨基酸残基的总数。应理解,当氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另有特别说明,否则本文所用的所有氨基酸序列同一性%值如前一段所述使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0178] 本文所述和示出的实施方式中的每一个都具有分离的组成部分和特征,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,它们可容易与其他若干实施方式中的任一项的特征分开或组合。任何列举的方法可以以列举的事件的顺序或以逻辑上可能的任何其他顺序来执行。

[0179] 已经描述了本公开内容的多个实施方式。然而,应理解,在不脱离本公开内容精神和范围的情况下,可进行各种改变。附加地,尽管描述了油墨的具体制剂,但每种油墨成分的具体量可能变化。因此,其他实施方式在以下权利要求的范围内。

[0180] 示例性实施方式

[0181] 1. 一种装置,该装置包括:治疗剂和打印的三维结构,该打印的三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和按重量计约10%至约50%的聚合物。

[0182] 2. 根据实施方式1所述的装置,其中治疗剂非共价结合至打印的三维结构。

[0183] 3. 根据实施方式1或实施方式2所述的装置,其中陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。

[0184] 4. 根据实施方式1-3中任一项所述的装置,其中陶瓷包括 β -磷酸三钙(β -TCP)。

[0185] 5. 根据实施方式1-4中任一项所述的装置,其中结构包含按重量计约70%至约80%的陶瓷。

[0186] 6. 根据实施方式5所述的装置,其中结构包含按重量计约75%的陶瓷。

[0187] 7. 根据实施方式1-6中任一项所述的装置,其中聚合物包括聚酯。

[0188] 8. 根据实施方式1-7中任一项所述的装置,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。

[0189] 9. 根据实施方式1-8中任一项所述的装置,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)。

[0190] 10. 根据实施方式1-9中任一项所述的装置,其中聚合物包括聚乙交酯。

[0191] 11. 根据实施方式1-10中任一项所述的装置,其中聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。

[0192] 12. 根据实施方式1-11中任一项所述的装置,其中聚合物包括丙交酯。

[0193] 13. 根据实施方式12所述的装置,其中丙交酯包括L-丙交酯。

[0194] 14. 根据实施方式12或实施方式13所述的装置,其中丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。

[0195] 15. 根据实施方式1-14中任一项所述的装置,其中聚合物包括共聚物。

[0196] 16. 根据实施方式15所述的装置,其中共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。

[0197] 17. 根据实施方式16所述的装置,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。

[0198] 18. 根据实施方式15-17中任一项所述的装置,其中共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。

[0199] 19. 根据实施方式18所述的装置,其中共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。

- [0200] 20. 根据实施方式15-19中任一项所述的装置,其中共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。
- [0201] 21. 根据实施方式20所述的装置,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。
- [0202] 22. 根据实施方式15-21中任一项所述的装置,其中共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。
- [0203] 23. 根据实施方式20所述的装置,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。
- [0204] 24. 根据实施方式1-23中任一项所述的装置,其中结构包含按重量计约15%至约25%的聚合物。
- [0205] 25. 根据实施方式24所述的装置,其中结构包含按重量计约25%的聚合物。
- [0206] 26. 根据实施方式1-25中任一项所述的装置,其中打印的三维结构由油墨形成,该油墨包含按重量计约30%至约70%的陶瓷、按重量计约10%至约30%的聚合物并且任选地包含一种或多种附加试剂。
- [0207] 27. 根据实施方式26所述的装置,其中油墨包含按重量计约50%至约70%的陶瓷。
- [0208] 28. 根据实施方式27所述的装置,其中油墨包含按重量计约60%的陶瓷。
- [0209] 29. 根据实施方式26-28中任一项所述的装置,其中油墨包含按重量计约15%至约25%的陶瓷。
- [0210] 30. 根据实施方式29所述的装置,其中油墨包含按重量计约20%的陶瓷。
- [0211] 31. 根据实施方式26-30中任一项所述的装置,其中油墨包含一种或多种附加试剂。
- [0212] 32. 根据实施方式26-31中任一项所述的装置,其中油墨包含按重量计约1%至约30%的一种或多种附加试剂。
- [0213] 33. 根据实施方式26-32中任一项所述的装置,其中一种或多种附加试剂包括附加聚合物、颗粒或发泡剂,或其组合。
- [0214] 34. 根据实施方式33所述的装置,其中一种或多种附加试剂包括附加聚合物。
- [0215] 35. 根据实施方式33或实施方式34所述的装置,其中附加聚合物包含第一聚乙二醇并且任选地包含第二聚乙二醇,其中如果第二聚乙二醇存在,其分子量与第一聚乙二醇不同。
- [0216] 36. 根据实施方式33-35中任一项所述的装置,其中附加聚合物以按重量计约10%至约30%存在于油墨中。
- [0217] 37. 根据实施方式33-36中任一项所述的装置,其中一种或多种附加试剂包括颗粒。
- [0218] 38. 根据实施方式33-37中任一项所述的装置,其中颗粒包括氯化钠、氯化钙、蔗糖、海藻糖(例如, α, α 海藻糖二水合物)或甘露醇(例如,D-甘露醇),或其组合。
- [0219] 39. 根据实施方式33-38中任一项所述的装置,其中颗粒以按重量计约1%至约10%存在于油墨中。
- [0220] 40. 根据实施方式33-39中任一项所述的装置,其中一种或多种附加试剂包括发泡剂。

- [0221] 41. 根据实施方式33-40中任一项所述的装置,其中发泡剂包括烘焙粉(例如,磷酸一钙、碳酸氢钠,玉米淀粉)和/或偶氮二甲酰胺。
- [0222] 42. 根据实施方式33-41中任一项所述的装置,其中颗粒以按重量计约5%至约20%存在于油墨中。
- [0223] 43. 根据实施方式1-42中任一项所述的装置,其中治疗剂包括哺乳动物生长因子或其功能部分。
- [0224] 44. 根据实施方式1-43中任一项所述的装置,其中治疗剂包括选自表1的一种或多种多肽或其功能部分。
- [0225] 45. 根据实施方式1-44中任一项所述的装置,其中治疗剂包括骨形态发生蛋白(BMP)。
- [0226] 46. 根据实施方式1-45中任一项所述的装置,其中治疗剂包括靶向部分,并且该靶向部分非共价结合至打印的三维结构。
- [0227] 47. 根据实施方式46所述的装置,其中靶向部分以约1pM至约100 μ m的亲和力结合至打印的三维结构。
- [0228] 48. 根据实施方式46或实施方式47所述的装置,其中靶向部分包括与表2-3的序列中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的多肽。
- [0229] 49. 根据实施方式46或实施方式47所述的装置,其中靶向部分包括选自表2-3的序列的约2、3、4、5、6、7、8、9或10个序列。
- [0230] 50. 根据实施方式1-49中任一项所述的装置,其中治疗剂包括嵌合多肽,该嵌合多肽包括与SEQ ID NO:433-441中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。
- [0231] 51. 一种治疗有需要的对象的病况的方法,该方法包括向对象施用根据实施方式1-50中任一项所述的装置。
- [0232] 52. 根据实施方式51所述的方法,其中病况包括骨缺损、软骨缺损、软组织缺损、腱缺损、筋膜缺损、韧带缺损、器官缺损、骨髓组织缺损、皮肤缺损、骨软骨缺损、骨质疏松症、缺血性坏死或先天性骨骼畸形,或其组合。
- [0233] 53. 根据实施方式51或实施方式52所述的方法,其中该方法包括脊柱融合。
- [0234] 54. 根据实施方式53所述的方法,其中脊柱融合包括后路腰椎融合(PLF)和/或椎体间融合。
- [0235] 55. 根据实施方式51或实施方式52所述的方法,其中该方法包括骨修复、牙科修复、颅颌面修复、踝关节融合、脊柱后凸矫治术、骨成形术、舟状骨骨折修复、腱-骨修复、肋骨重建、软骨下骨修复、软骨修复或三维结构或装置的外科植入,或其组合。
- [0236] 56. 一种制剂,该制剂包含按重量计约30%至约70%的陶瓷、按重量计约10%至约30%的聚合物并且任选地包含一种或多种附加试剂。
- [0237] 57. 根据实施方式56所述的制剂,其中陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。
- [0238] 58. 根据实施方式56或实施方式57所述的制剂,其中陶瓷包括 β -磷酸三钙(β -TCP)。
- [0239] 59. 根据实施方式56-58中任一项所述的制剂,其中油墨包含按重量计约50%至约

70%的陶瓷。

[0240] 60. 根据实施方式59所述的制剂,其中油墨包含按重量计约60%的陶瓷。

[0241] 61. 根据实施方式56-60中任一项所述的制剂,其中聚合物包括聚酯。

[0242] 62. 根据实施方式56-61中任一项所述的制剂,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。

[0243] 63. 根据实施方式56-62中任一项所述的制剂,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)。

[0244] 64. 根据实施方式56-63中任一项所述的制剂,其中聚合物包括聚乙交酯。

[0245] 65. 根据实施方式56-64中任一项所述的制剂,其中聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。

[0246] 66. 根据实施方式56-65中任一项所述的制剂,其中聚合物包括丙交酯。

[0247] 67. 根据实施方式56-66中任一项所述的制剂,其中丙交酯包括L-丙交酯。

[0248] 68. 根据实施方式56-67中任一项所述的制剂,其中丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。

[0249] 69. 根据实施方式56-68中任一项所述的制剂,其中聚合物包括共聚物。

[0250] 70. 根据实施方式69所述的制剂,其中共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。

[0251] 71. 根据实施方式70所述的制剂,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。

[0252] 72. 根据实施方式69-71中任一项所述的制剂,其中共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。

[0253] 73. 根据实施方式69-72中任一项所述的制剂,其中共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。

[0254] 74. 根据实施方式69-73中任一项所述的制剂,其中共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。

[0255] 75. 根据实施方式74所述的制剂,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。

[0256] 76. 根据实施方式69-75中任一项所述的制剂,其中共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。

[0257] 77. 根据实施方式76所述的制剂,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。

[0258] 78. 根据实施方式56-77中任一项所述的制剂,其中油墨包含一种或多种附加试剂。

[0259] 79. 根据实施方式56-78中任一项所述的制剂,其中油墨包含按重量计约1%至约30%的一种或多种附加试剂。

[0260] 80. 根据实施方式56-79中任一项所述的制剂,其中一种或多种附加试剂包括附加聚合物、颗粒或发泡剂,或其组合。

[0261] 81. 根据实施方式80所述的制剂,其中一种或多种附加试剂包括附加聚合物。

[0262] 82. 根据实施方式80或实施方式81所述的制剂,其中附加聚合物包含第一聚乙二醇并且任选地包含第二聚乙二醇,其中如果第二聚乙二醇存在,其分子量与第一聚乙二醇不同。

[0263] 83. 根据实施方式80-82中任一项所述的制剂,其中附加聚合物以按重量计约10%

至约30%存在于油墨中。

[0264] 84. 根据实施方式80-83中任一项所述的制剂,其中一种或多种附加试剂包括颗粒。

[0265] 85. 根据实施方式80-84中任一项所述的制剂,其中颗粒包括氯化钠、氯化钙、蔗糖、海藻糖(例如, α,α 海藻糖二水合物)或甘露醇(例如,D-甘露醇),或其组合。

[0266] 86. 根据实施方式80-85中任一项所述的制剂,其中颗粒以按重量计约1%至约10%存在于油墨中。

[0267] 87. 根据实施方式80-86中任一项所述的制剂,其中一种或多种附加试剂包括发泡剂。

[0268] 88. 根据实施方式80-87中任一项所述的制剂,其中发泡剂包括烘焙粉(例如,磷酸一钙、碳酸氢钠、玉米淀粉)和/或偶氮二甲酰胺。

[0269] 89. 根据实施方式80-88中任一项所述的制剂,其中颗粒以按重量计约5%至约20%存在于油墨中。

[0270] 90. 一种制备三维结构的方法,该方法包括在三维打印方法中使用根据实施方式56-89中任一项所述的制剂。

[0271] 91. 一种使用根据实施方式56-89中任一项所述的油墨制剂制备的三维结构。

[0272] 92. 根据实施方式91所述的结构,该结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷。

[0273] 93. 根据实施方式91所述的结构,该结构包含按重量计约50%至约90%的磷酸三钙。

[0274] 94. 根据实施方式91-93中任一项所述的结构,该结构包含按重量计约10%至约50%的聚合物。

[0275] 95. 根据实施方式94所述的结构,其中聚合物包括聚酯。

[0276] 96. 根据实施方式94或实施方式95所述的结构,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。

[0277] 97. 根据实施方式94-96中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)。

[0278] 98. 根据实施方式94-97中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚乙交酯。

[0279] 99. 根据实施方式94-98中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。

[0280] 100. 根据实施方式94-99中任一项所述的结构,其中聚合物包括丙交酯。

[0281] 101. 根据实施方式100所述的结构,其中丙交酯包括L-丙交酯。

[0282] 102. 根据实施方式100或实施方式101所述的结构,其中丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。

[0283] 103. 根据实施方式94-102中任一项所述的结构,其中聚合物包括共聚物。

[0284] 104. 根据实施方式103所述的结构,其中共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。

[0285] 105. 根据实施方式104所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。

[0286] 106. 根据实施方式103-105中任一项所述的结构,其中共聚物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。

[0287] 107. 根据实施方式103-106中任一项所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约40-

60%的聚(D,L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。

[0288] 108. 根据实施方式103-107中任一项所述的结构,其中共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。

[0289] 109. 根据实施方式108所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。

[0290] 110. 根据实施方式103-109中任一项所述的结构,其中共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。

[0291] 111. 根据实施方式110所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。

[0292] 112. 根据实施方式94-111中任一项所述的结构,其中结构包含按重量计约15%至约25%的聚合物。

[0293] 113. 根据实施方式112所述的结构,其中结构包含按重量计约25%的聚合物。

[0294] 114. 一种三维结构,该三维结构包含按重量计约50%至约90%的陶瓷和约10%至约30%的聚合物。

[0295] 115. 根据实施方式114所述的结构,其中陶瓷包括磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、骨、硅酸盐或钒酸盐,或其组合。

[0296] 116. 根据实施方式114或实施方式115所述的结构,其中陶瓷包括 β -磷酸三钙(β -TCP)。

[0297] 117. 根据实施方式114-116中任一项所述的结构,该结构包含按重量计约65%至约85%的陶瓷。

[0298] 118. 根据实施方式117所述的结构,该结构包含按重量计约70%至约80%的陶瓷。

[0299] 119. 根据实施方式118所述的结构,该结构包含按重量计约75%的陶瓷。

[0300] 120. 根据实施方式114-119中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚酯。

[0301] 121. 根据实施方式114-120中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)、聚乙交酯、丙交酯或聚对二氧环己酮(PDS),或其组合。

[0302] 122. 根据实施方式114-121中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚己内酯(PCL)。

[0303] 123. 根据实施方式114-122中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚乙交酯。

[0304] 124. 根据实施方式114-123中任一项所述的结构,其中聚合物包括聚对二氧环己酮(PDS)。

[0305] 125. 根据实施方式114-124中任一项所述的结构,其中聚合物包括丙交酯。

[0306] 126. 根据实施方式125所述的结构,其中丙交酯包括L-丙交酯。

[0307] 127. 根据实施方式125或实施方式126所述的结构,其中丙交酯包括聚(D,L-丙交酯)。

[0308] 128. 根据实施方式114-127中任一项所述的结构,其中聚合物包括共聚物。

[0309] 129. 根据实施方式128所述的结构,其中共聚物包含聚己内酯(PCL)和聚乙交酯。

[0310] 130. 根据实施方式129所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PCL和按摩尔计约5-10%的聚乙交酯。

[0311] 131. 根据实施方式128-130中任一项所述的结构,其中共聚物包括聚(D,L-丙交

酯-共-乙交酯)共聚物。

[0312] 132. 根据实施方式131所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约40-60%的聚(D, L-丙交酯)和按摩尔计约40-60%的聚乙交酯。

[0313] 133. 根据实施方式128-132中任一项所述的结构,其中共聚物包括PDS-乙交酯共聚物。

[0314] 134. 根据实施方式133所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的乙交酯。

[0315] 135. 根据实施方式128-134中任一项所述的结构,其中共聚物包括PDS-L-丙交酯共聚物。

[0316] 136. 根据实施方式135所述的结构,其中共聚物包含按摩尔计约90-95%的PDS和按摩尔计约5-10%的L-丙交酯。

[0317] 137. 根据实施方式114-136中任一项所述的结构,其中结构包含按重量计约15%至约25%的聚合物。

[0318] 138. 根据实施方式137所述的结构,其中结构包含按重量计约25%的聚合物。

[0319] 139. 根据实施方式91-138中任一项所述的结构,该结构通过三维打印方法来制备。

[0320] 140. 一种制造根据实施方式91-139中任一项所述的三维结构的方法,该方法包括以三维形式沉积油墨制剂。

[0321] 141. 根据实施方式140所述的方法,其中油墨制剂包括根据实施方式56-89中任一项所述的油墨制剂。

[0322] 142. 一种治疗有需要的对象的病况的方法,该方法包括向对象的器官或组织递送根据实施方式91-139中任一项所述的结构。

[0323] 143. 一种治疗有需要的对象的病况的方法,该方法包括向对象的器官或组织递送通过根据实施方式90、140或141中任一项所述的方法制造的结构。

[0324] 144. 根据实施方式142或实施方式143所述的方法,其中病况包括骨缺损、软骨缺损、软组织缺损、腱缺损、筋膜缺损、韧带缺损、器官缺损、骨髓组织缺损、皮肤缺损、骨软骨缺损、骨质疏松症、缺血性坏死或先天性骨骼畸形,或其组合。

[0325] 145. 根据实施方式142-144中任一项所述的方法,其中该方法包括脊柱融合。

[0326] 146. 根据实施方式145所述的方法,其中脊柱融合包括后路腰椎融合(PLF)和/或椎体间融合。

[0327] 147. 根据实施方式142或实施方式143所述的方法,其中该方法包括骨修复、牙科修复、颅颌面修复、踝关节融合、脊柱后凸矫治术、骨成形术、舟状骨骨折修复、腱-骨修复、肋骨重建、软骨下骨修复、软骨修复或三维结构或装置的外科植入,或其组合。

[0328] 148. 根据实施方式142-147中任一项所述的方法,该方法还包括用治疗剂治疗对象。

[0329] 149. 一种向有需要的对象递送治疗剂的方法,该方法包括向对象的器官或组织递送包含治疗剂和根据实施方式91-139中任一项所述的结构装置。

[0330] 150. 根据实施方式148或实施方式149所述的方法,其中治疗剂包括哺乳动物生长因子或其功能部分。

[0331] 151. 根据实施方式148-150中任一项所述的方法,其中治疗剂包括选自表1的一种或多种多肽或其功能部分。

[0332] 152. 根据实施方式148-151中任一项所述的方法,其中治疗剂包括骨形态发生蛋白(BMP)。

[0333] 153. 根据实施方式148-152中任一项所述的方法,其中治疗剂包括非共价结合至结构的靶向部分。

[0334] 154. 根据实施方式153所述的方法,其中靶向部分以约1pM至约100 μ m的亲合力结合至打印的三维结构。

[0335] 155. 根据实施方式153或实施方式154所述的方法,其中靶向部分包括与表5-6的序列中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的多肽。

[0336] 156. 根据实施方式153或实施方式154所述的方法,其中靶向部分包括选自表5-6的序列的约2、3、4、5、6、7、8、9或10个序列。

[0337] 157. 根据实施方式148-156中任一项所述的方法,其中治疗剂包括嵌合多肽或是嵌合多肽的一部分,该嵌合多肽包括与SEQ ID NO:433-441中的任一个具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%同一性的序列。

[0338] 158. 根据实施方式1-50中任一项所述的装置、根据实施方式51-55、90、140-157中任一项所述的方法或根据实施方式91-139中任一项所述的结构,其中结构的密度为约1g/cm³至约2g/cm³。

[0339] 159. 根据实施方式1-50中任一项所述的装置、根据实施方式51-55、90、140-157中任一项所述的方法或根据实施方式91-139中任一项所述的结构,其中结构的开口孔隙率为约15%至约50%。

[0340] 160. 根据实施方式1-50中任一项所述的装置、根据实施方式51-55、90、140-157中任一项所述的方法或根据实施方式91-139中任一项所述的结构,其中结构的支柱直径为约300 μ m至约600 μ m。

[0341] 161. 一种长丝,该长丝包含根据实施方式56-89中任一项所述的制剂。

[0342] 162. 根据实施方式161所述的长丝,该长丝的直径为约1.5mm至约2mm。

[0343] 163. 一种粒料,该粒料包含根据实施方式56-89中任一项所述的制剂。

[0344] 164. 根据实施方式163所述的粒料,该粒料的长度为约3mm至约4mm。

[0345] 实施例

[0346] 实施例1:油墨制剂和3D打印的支架

[0347] 油墨制剂和支架#1:

[0348] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有两种牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇和水溶性蔗糖)以暴露更多 β -TCP表面积供tBMP2结合。该油墨是通过Allevi 3气动生物打印机上的400 μ m直径喷嘴挤出的低黏度制剂。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇和蔗糖成孔剂。所得支架#1含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚己内酯。

[0349] 该油墨还被转化成长丝形式,并用于使用熔丝制造(FFF或FDM)3D打印机制备3D打印的支架。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇和蔗糖成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚己内酯。

[0350] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0351] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0352] 表4. 示例性油墨制剂#1

	组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
[0353]	β -TCP 粉末	57	喷雾干燥粉末,	3D 打印期间具有良
			10-38 微米粒度	好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 靶向部分的结合位点
[0354]	聚己内酯	19	50,000 MW, 细粉末, T 熔融=60C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不溶于水
	聚乙二醇	19	1500 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低
	蔗糖	5	细粉末	水溶性颗粒, 牺牲性成孔剂

[0355] 油墨制剂#2

[0356] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用95mol%己内酯和5mol%乙交酯共聚物,其与聚己内酯相比具有更快的生物吸收特性。该油墨是通过Allevi 3气动生物打印机上的320 μ m直径喷嘴挤出的低黏度制剂。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架#2含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的己内酯/乙交酯共聚物(95:5)。

[0357] 该油墨还被转化成长丝形式,并用于使用熔丝制造(FFF或FDM)3D打印机制备3D打印的支架。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的己内酯/乙交酯共聚物(95:5)。

[0358] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0359] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0360] 表5. 示例性油墨制剂#2

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
[0361] 己内酯/乙交酯共聚物	20	95 mol%的聚己内酯, 5 mol%的聚乙交酯, 粒料, T 熔融=52-62C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不可溶于水; 与聚己内酯相比具有更快的生物吸收
聚乙二醇	20	1500 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低

[0362] 油墨制剂#3

[0363] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用90mol%己内酯和10mol%乙交酯共聚物,其与聚己内酯相比具有快速的生物吸收特性。该油墨是通过Allievi 3气动生物打印机上的320 μ m直径喷嘴挤出的低黏度制剂。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架#3含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的己内酯/乙交酯共聚物(90:10)。

[0364] 该油墨还被转化成长丝形式,并用于使用熔丝制造(FFF或FDM)3D打印机制备3D打印的支架。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的己内酯/乙交酯共聚物(90:10)。

[0365] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0366] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0367] 表6. 示例性油墨制剂#3

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
[0368] 己内酯/乙交酯共聚物	20	90 mol%的聚己内酯, 10 mol%的聚乙交酯, 碎屑	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不可溶于水; 与聚己内酯相比具有快速的生物吸收
聚乙二醇	20	1500 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低

[0369] 油墨制剂#4

[0370] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用50mol%:50mol%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物,其与聚己内酯相比具有快速的生物吸收特性。该油墨是通过Allievi 3气动生物打印机上的400 μ m直径喷嘴挤出的低黏度制剂。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架#4含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)。

[0371] 该油墨还被转化成长丝形式,并用于使用熔丝制造(FFF或FDM)3D打印机制备3D打印的支架。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)。

[0372] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0373] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0374] 表7. 示例性油墨制剂#4

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
[0375] 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物	20	50 mol%的聚(D,L-丙交酯), 50 mol%的聚乙交酯, 大块, 38,000-54,000 MW, T _g =46-50C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不可溶于水; 与聚己内酯相比具有快速的生物吸收
聚乙二醇	20	1500 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低

[0376] 油墨制剂#5

[0377] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该油墨是中等黏度的制剂,其形成1.75mm的长丝,以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇(对于FFF 3D打印为8000MW,对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料,这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架#5含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚己内酯。

[0378] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0379] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0380] 表8. 示例性油墨制剂#5

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
聚己内酯	20	50,000 MW, 细粉末, T 熔融=60C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不溶于水
聚乙二醇	20	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低

[0382] 油墨制剂#6

[0383] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该油墨还含有发泡剂(碳酸氢钠),其在3D打印期间热分解并释放CO₂气体以产生泡沫结构,从而增加3D打印的支架的孔隙率。该油墨是中等黏度的制剂,其形成1.75mm的长丝,以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇(对于FFF 3D打印为8000MW,对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料,这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂和来自碳酸氢钠热分解的碳酸钠副产物。所得支架#6含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚己内酯。

[0384] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0385] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0386] 表9. 示例性油墨制剂#6

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	54	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
[0387] 聚己内酯	18	50,000 MW, 细粉末, T 熔融=60C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不溶于水
聚乙二醇	18	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低
碳酸氢钠	10	细粉末, 热分解温度 80C	发泡剂

[0388] 油墨制剂#7

[0389] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用90mol%:10mol%的聚(对二氧环己酮-共-L-丙交酯)共聚物,其与聚己内酯相比具有更快的生物吸收特性。该油墨是可以通过Allvi 3气动生物打印机上的400 μ m直径喷嘴挤出的低黏度制剂。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TC粉末和按重量计25%的对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物(90:10)。

[0390] 该油墨还被转化成长丝形式,并用于使用熔丝制造(FFF或FDM)3D打印机制备3D打印的支架。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TC粉末和按重量计25%的对二氧环己酮/L-丙交酯共聚物(90:10)。

[0391] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0392] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0393] 表10. 示例性油墨制剂#7

	组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
[0394]	β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
	对二氧环己酮 /L-丙交酯共聚物	20	90 mol%的聚对二氧环己酮, 10 mol%的聚-L-丙交酯, 白色碎屑, T 熔融=约 110C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂;不可溶于水;与聚己内酯相比具有更快的生物吸收
[0395]	聚乙二醇	20	1500 MW, 薄片, T 熔融=60C	挤出良好的水溶性聚合物, 熔融黏度低

[0396] 油墨制剂#8

[0397] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该油墨是中等黏度的制剂,其可以形成1.75mm的长丝,以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇共混物(对于FFF 3D打印为8000MW和20000MW,对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料,这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚己内酯。

[0398] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0399] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0400] 表11. 示例性油墨制剂#8

	组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
[0401]	β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点

	聚己内酯	20	50,000 MW, 细粉末, T 熔融=60C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂;不溶于水
[0402]	聚乙二醇	10	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度低
	聚乙二醇	10	20,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度中等

[0403] 油墨制剂#9

[0404] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂, 诸如tBMP2。该制剂含有两种牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇和水溶性葡萄糖)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该油墨是中等黏度的制剂, 其可以形成1.75mm的长丝, 以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇共混物(对于FFF 3D打印为8000MW和20000MW, 对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料, 这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后, 将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇和蔗糖成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚己内酯。

[0405] 该油墨还被转化成粒料(例如, 长丝形成为小粒料), 并从料斗进料至微型螺杆挤出头中, 该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0406] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0407] 表12. 示例性油墨制剂#9

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末,	3D 打印期间具有良

		10-38 微米粒度	好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂 的结合位点
[0409]	聚己内酯	20	50,000 MW, 细粉 末, T 熔融=60C
	聚乙二醇	10	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C
	聚乙二醇	10	20,000 MW, 薄片, T 熔融=60C
	蔗糖	5	细粉末
			水溶性颗粒, 牺牲性 成孔剂

[0410] 油墨制剂#10

[0411] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂, 诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用95mol%己内酯和5mol%乙交酯共聚物, 其与聚己内酯相比具有更快的生物吸收特性。该油墨是中等黏度的制剂, 其可以形成1.75mm的长丝, 以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇共混物(对于FFF 3D打印为8000MW和20000MW, 对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料, 这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后, 将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的己内酯/乙交酯共聚物(95:5)。

[0412] 该油墨还被转化成粒料(例如, 长丝形成为小粒料), 并从料斗进料至微型螺杆挤出头中, 该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0413] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0414] 表13. 示例性油墨制剂#10

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
[0415] 己内酯/乙交酯共聚物(95:5)	20	95 mol%的聚己内酯, 5 mol%的聚乙交酯, 粒料, T 熔融=52-62C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不可溶于水; 与聚己内酯相比具有更快的生物吸收
聚乙二醇	10	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度低
聚乙二醇	10	20,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度中等

[0416] 油墨制剂#11

[0417] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用90mol%己内酯和10mol%乙交酯共聚物,其与聚己内酯相比具有快速的生物吸收特性。该油墨是中等黏度的制剂,其可以形成1.75mm的长丝,以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇共混物(对于FFF 3D打印为8000MW和20000MW,对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料,这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的己内酯/乙交酯共聚物(90:10)。

[0418] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0419] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0420] 表14. 示例性油墨制剂#11

组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点
[0421] 己内酯/乙交酯共聚物(90:10)	20	95 mol%的聚己内酯, 5 mol%的聚乙交酯, 碎屑	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不可溶于水; 与聚己内酯相比具有快速的生物吸收
聚乙二醇	10	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度低
聚乙二醇	10	20,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度中等

[0422] 油墨制剂#12

[0423] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。该制剂采用50mol%:50mol%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物,其与聚己内酯相比具有快速的生物吸收特性。该油墨是中等黏度的制剂,其可以形成1.75mm的长丝,以用于在具有400 μ m直径喷嘴的RepRap型FFF 3D打印机(例如Prusa i3 MK3S 3D打印机)上3D打印。较高分子量的聚乙二醇共混物(对于FFF 3D打印为8000MW和20000MW,对于基于注射器的生物打印为1500MW)产生较高黏度的材料,这有助于1.75mm直径长丝的挤出。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有按重量计75%的 β -TCP粉末和按重量计25%的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)。

[0424] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0425] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0426] 表15. 示例性油墨制剂#12

	组分	油墨中的 wt%	组分特性	目的
	β -TCP 粉末	60	喷雾干燥粉末, 10-38 微米粒度	3D 打印期间具有良好可挤出性的球形 β -TCP 粉末, 治疗剂的结合位点。
[0427]	聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物	20	50 mol%的聚(D,L-丙交酯), 50 mol%的聚乙交酯, 块, 38,000-54,000 MW, T _g =46-50C	β -TCP 粉末的柔性聚合物黏合剂; 不可溶于水; 与聚己内酯相比具有快速的生物吸收
	聚乙二醇	10	8,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度低
[0428]	聚乙二醇	10	20,000 MW, 薄片, T 熔融=60C	水溶性聚合物, 熔融黏度中等

[0429] 油墨制剂#13

[0430] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂, 诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。使用呈注射器油墨和长丝形式的制剂进行3D打印。在3D打印完成之后, 将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有 β -TCP和PDS。

[0431] 该油墨还被转化成粒料(例如, 长丝形成为小粒料), 并从料斗进料至微型螺杆挤出头中, 该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0432] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0433] 表16. 示例性油墨制剂#13

组分	油墨中的wt %
β -TCP粉末	50-80
聚对二氧环己酮(PDS)	10-30
聚乙二醇	10-30

[0435] 油墨制剂#14

[0436] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂, 诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。使用呈注射器油墨和长丝形式的制剂进行3D打印。在3D打印完成之后, 将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有 β -TCP和PDS-乙交酯共聚物(90:10)。

[0437] 该油墨还被转化成粒料(例如, 长丝形成为小粒料), 并从料斗进料至微型螺杆挤

出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0438] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0439] 表17. 示例性油墨制剂#14

组分	油墨中的wt %
β -TCP粉末	50-80
PDS-乙交酯共聚物 (90:10)	10-30
聚乙二醇	10-30

[0441] 油墨制剂#15

[0442] 该3D打印油墨材料是含有 β -TCP的柔性聚合物-陶瓷复合材料, β -TCP可栓系至治疗剂,诸如tBMP2。该制剂含有牺牲性成孔剂(水溶性聚乙二醇)以暴露更多 β -TCP表面积供试剂结合。使用注射器油墨和长丝形式的制剂进行3D打印。在3D打印完成之后,将所得支架浸泡在水中以溶解牺牲性聚乙二醇成孔剂。所得支架含有 β -TCP和-L-丙交酯共聚物(90:10)。

[0443] 该油墨还被转化成粒料(例如,长丝形成为小粒料),并从料斗进料至微型螺杆挤出头中,该微型螺杆挤出头熔融材料并将材料推出细喷嘴。

[0444] 该油墨还被低温研磨成细粉末。使用SLS方法将粉末激光加热成所需构型。

[0445] 表18. 示例性油墨制剂#15

组分	油墨中的wt %
β -TCP粉末	50-80
PDS-L-丙交酯共聚物 (90:10)	10-30
聚乙二醇	10-30

[0447] 实施例2:油墨制备和通过3D打印制造的支架

[0448] 油墨制剂和支架#1

[0449] 方法:为了制备5.3cc批次的油墨,将5.6g的 β -TCP粉末、1.87g的聚己内酯粉末、1.87g的聚乙二醇薄片和0.49g的蔗糖添加到玻璃混合容器中。将玻璃广口瓶置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。将混合器在高强度(3500rpm)下混合5min。在混合期间,内部摩擦导致聚己内酯和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末和蔗糖粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。使共混的油墨冷却10-15min,然后在3500rpm下再混合5分钟。重复混合/冷却过程,总共四次在3500rpm下的5min混合。在3500rpm下第四次混合之后,将油墨进料倒在玻璃板上,并使用两个刮刀形成大致1cm直径 \times 6cm长的圆柱体。当油墨仍处于半熔融状态时,用直剃刀将其切成几个约1-2cm长的片。

[0450] 3D打印:将固体聚合物/ β -TCP片转移至5cc不锈钢注射器中(用于Allevi 3生物打印机)。将挤出机CORE打印头加热至135 $^{\circ}$ C,并使其停留大约30min以确保油墨熔融。用400微米内径圆锥金属鲁尔锁头,使用70psi压力和7mm/s喷嘴速度打印油墨。将支架3D打印在施加于光滑玻璃或聚合物表面(诸如玻璃显微镜载玻片、较大玻璃板或96孔板盖)的美工胶带上。

[0451] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇和蔗糖,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/聚己内酯复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与

治疗剂(诸如tBMP2蛋白)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图1A-图1C。

[0452] 3D打印也使用FFF 3D打印机进行。将油墨#1挤出成长丝,并将长丝装载在FFF 3D打印机中以生成3D打印的支架。使用上述后处理方法处理支架。

[0453] 油墨制剂和支架#2

[0454] 方法:为了制备5cc批次的油墨,将5.6g的 β -TCP粉末、1.87g的95:5己内酯/乙交酯共聚物粒料和1.87g的聚乙二醇薄片添加到玻璃混合容器中。将玻璃广口瓶置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。将混合物在高强度(3500rpm)下混合5min。在混合期间,内部摩擦导致95:5己内酯/乙交酯共聚物和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。使共混的油墨冷却10-15min,然后在3500rpm下再混合5分钟。重复混合/冷却过程,总共四次在3500rpm下的5min混合。在3500rpm下第四次混合之后,将油墨进料倒在玻璃板上,并使用两个刮刀形成大致1cm直径 \times 6cm长的圆柱体。当油墨仍处于半熔融状态时,用直剃刀将其切成几个约1-2cm长的片。

[0455] 3D打印:将固体聚合物/ β -TCP片转移至5cc不锈钢注射器中(用于Allevi 3生物打印机)。将挤出机CORE打印头加热至130 $^{\circ}$ C,并使其停留大约30min以确保油墨熔融。用320微米内径圆锥金属鲁尔锁头,使用80psi压力和6mm/s喷嘴速度打印油墨。将支架3D打印在施加于光滑玻璃或聚合物表面(诸如玻璃显微镜载玻片、较大玻璃板或96孔板盖)的美工胶带上。

[0456] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/95:5己内酯/乙交酯共聚物复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图2A-图2C。

[0457] 3D打印也使用FFF 3D打印机进行。将油墨#2挤出成长丝,并将长丝装载在FFF 3D打印机中以生成3D打印的支架。使用上述后处理方法处理支架。

[0458] 油墨制剂和支架#3

[0459] 方法:为了制备5cc批次的油墨,将5.6g的 β -TCP粉末、1.87g的90:10己内酯/乙交酯共聚物碎屑和1.87g的聚乙二醇薄片添加到玻璃混合容器中。将混合物置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)的玻璃广口瓶中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。然后将其在高强度(3500rpm)下混合5min。在混合期间,内部摩擦导致90:10己内酯/乙交酯共聚物和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。使共混的油墨冷却10-15min,然后在3500rpm下再混合5分钟。重复混合/冷却过程,总共四次在3500rpm下的5min混合。在3500rpm下第四次混合之后,将油墨进料倒在玻璃板上,并使用两个刮刀形成大致1cm直径 \times 6cm长的圆柱体。当油墨仍处于半熔融状态时,用直剃刀将其切成几个约1-2cm长的片。

[0460] 3D打印:将固体聚合物/ β -TCP片转移至5cc不锈钢注射器中(用于Allevi 3生物打印机)。将挤出机CORE打印头加热至130 $^{\circ}$ C,并使其停留大约30min以确保油墨熔融。用320微

米内径圆锥金属鲁尔锁头,使用45psi压力和7mm/s喷嘴速度打印油墨。将支架3D打印在施加于光滑玻璃或聚合物表面(诸如玻璃显微镜载玻片、较大玻璃板或96孔板盖)的美工胶带上。

[0461] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/90:10己内酯/乙交酯共聚物复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图3A-图3C。

[0462] 3D打印也使用FFF 3D打印机进行。将油墨#3挤出成长丝,并将长丝装载在FFF 3D打印机中以生成3D打印的支架。使用上述后处理方法处理支架。

[0463] 油墨制剂和支架#4

[0464] 方法:为了制备2.5cc批次的油墨,将2.8g的 β -TCP粉末、0.94g的50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物块和0.94g的聚乙二醇薄片添加到玻璃混合容器中。将玻璃广口瓶置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。将其在高强度(3500rpm)下混合5min。在混合期间,内部摩擦导致50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物和聚乙二醇流动,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。使共混的油墨冷却10-15min,然后在3500rpm下再混合5分钟。重复混合/冷却过程,总共四次在3500rpm下的5min混合。在3500rpm下第四次混合之后,将油墨进料倒在玻璃板上,并使用两个刮刀形成大致1cm直径 \times 3cm长的圆柱体。当油墨仍处于半熔融状态时,用直剃刀将其切成几个约1-2cm长的片。

[0465] 3D打印:将固体聚合物/ β -TCP片转移至5cc不锈钢注射器中(用于Allevi 3生物打印机)。将挤出机CORE打印头加热至85 $^{\circ}$ C,并使其停留大约30min以确保油墨熔融。用400微米内径圆锥金属鲁尔锁头,使用60psi压力和7mm/s喷嘴速度打印油墨。将支架3D打印在施加于光滑玻璃或聚合物表面(诸如玻璃显微镜载玻片、较大玻璃板或96孔板盖)的美工胶带上。

[0466] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图4A-图4C。

[0467] 3D打印也使用FFF 3D打印机进行。将油墨#4挤出成长丝,并将长丝装载在FFF 3D打印机中以生成3D打印的支架。使用上述后处理方法处理支架。

[0468] 油墨制剂和支架#5

[0469] 方法:为了制备5cc批次的油墨,将5.6g的 β -TCP粉末、1.87g的聚己内酯粉末和1.87g的聚乙二醇薄片添加到玻璃混合容器中。将玻璃广口瓶置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。将其在高强度(3500rpm)下混合5min。在混合期间,内部摩擦导致聚己内酯和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物

共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平成大约3mm厚的层用于冷却。冷却之后,使用剪切机切成大约3-4mm的粒料。对两个附加5cc批次重复此操作,以产生用于长丝挤出的总共15cc粒料。

[0470] 长丝制造:将15cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62℃下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0471] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、105℃挤出机温度和15mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0472] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/聚己内酯复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图5A-图5C。

[0473] 油墨制剂和支架#6

[0474] 方法:为了制备5.5cc批次的油墨,将5.6g的 β -TCP粉末、1.87g的聚己内酯粉末、1.87g的聚乙二醇薄片和1.04g的碳酸氢钠添加到玻璃混合容器中。将玻璃广口瓶置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。将其在高强度(3500rpm)下混合2min。在混合期间,内部摩擦导致聚己内酯和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末和碳酸氢钠粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平至大约3mm厚的层用于冷却。冷却之后,使用剪切机切成大约3-4mm的粒料。对两个附加5.5cc批次重复此操作,以产生用于长丝挤出的总共16.5cc粒料。

[0475] 长丝制造:将16.5cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62℃下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0476] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、155℃挤出机温度和15mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0477] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解泡沫状打印材料中的聚乙二醇和碳酸钠(碳酸氢钠热分解的副产物),从而产生多孔且柔性的 β -TCP/聚己内酯复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图6A-图6C。

[0478] 油墨制剂和支架#7

[0479] 方法:为了制备10cc批次的油墨,将11.2g的 β -TCP粉末、3.74g的对二氧环己酮/L-丙交酯(90:10)共聚物碎屑和3.74g的聚乙二醇薄片添加到玻璃混合容器中。将玻璃广口瓶置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。将玻璃广口瓶转移至热板并加热,直至其达到185℃(用IR温度计测量)。接着,立即将玻璃广口瓶转移回到双不对称离心混合器中,并在高强

度(3500rpm)下混合5min。液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。接着,将玻璃广口瓶转移回到热板,并将温度升高至185℃。在达到该温度时,立即将玻璃广口瓶转移回到双不对称离心混合器中,并在3500rpm下再混合5分钟。重复混合/加热过程,总共四次在3500rpm下的5min混合。在3500rpm下第四次混合之后,将油墨进料倒在玻璃板上,并使用两个刮刀形成大致1cm直径×6cm长的圆柱体。当油墨仍处于半熔融状态时,用直剃刀将其切成几个约1-2cm长的片。

[0480] 3D打印:将固体聚合物/ β -TCP片转移至5cc不锈钢注射器中(用于Allevi 3生物打印机)。将挤出机CORE打印头加热至110℃,并使其停留大约30min以确保油墨熔融。用400微米内径圆锥金属鲁尔锁头,使用15psi压力和10mm/s喷嘴速度打印油墨。将支架3D打印在施加于光滑玻璃或聚合物表面(诸如玻璃显微镜载玻片、较大玻璃板或96孔板盖)的美工胶带上。

[0481] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇。该过程产生多孔且柔性的 β -TCP/90:10对二氧环己酮-L-丙交酯共聚物复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(诸如tBMP2蛋白)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图7A-图7C。

[0482] 3D打印也使用FFF 3D打印机进行。将油墨#7挤出成长丝,并将长丝装载在FFF 3D打印机中以生成3D打印的支架。使用上述后处理方法处理支架。

[0483] 油墨制剂和支架#8

[0484] 方法:为了制备16cc批次的油墨,将18g的 β -TCP粉末、6g的聚己内酯粉末、3g的聚乙二醇(8,000MW)薄片和3g的聚乙二醇(20,000MW)薄片添加到特氟龙混合容器中。将特氟龙容器置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。接着,将特氟龙容器在高强度(3500rpm)下混合2.5min。在混合期间,内部摩擦导致聚己内酯和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平成大约3mm厚的层用于冷却。将其冷却10-15min。将混合物返回至特氟龙容器中,并在高强度(3500rpm)下再混合2.5分钟。重复混合/冷却过程,总共四次在3500rpm下的2.5min混合。在第四次和最后一次混合后冷却油墨之后,使用剪切机将其切成大约3-4mm的粒料。

[0485] 长丝制造:将16cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62℃下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0486] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、105℃挤出机温度和15mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0487] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/聚己内酯复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图8A-图8C。

[0488] 油墨制剂和支架#9

[0489] 方法:为了制备16.3cc批次的油墨,将17.1g的 β -TCP粉末、5.7g的聚己内酯粉末、2.85g的聚乙二醇(8,000MW)薄片、2.85g的聚乙二醇(20,000MW)薄片和1.5g的蔗糖添加到特氟龙混合容器中。将特氟龙容器置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。接着,将特氟龙容器在高强度(3500rpm)下混合2min。在混合期间,内部摩擦导致聚己内酯和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平成大约3mm厚的层用于冷却。将其冷却10-15min。将混合物返回至特氟龙容器中,并在高强度(3500rpm)下再混合2分钟。重复混合/冷却过程,总共四次在3500rpm下的2min混合。在第四次和最后一次混合后冷却油墨之后,使用剪切机将其切成大约3-4mm的粒料。

[0490] 长丝制造:将16.3cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62°C下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0491] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、140°C挤出机温度和10mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0492] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇和蔗糖,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/聚己内酯复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图9A-图9C。

[0493] 油墨制剂和支架#10

[0494] 方法:为了制备16cc批次的油墨,将18g的 β -TCP粉末、6g的己内酯/乙交酯共聚物(95:5)粒料、3g的聚乙二醇(8,000MW)薄片和3g的聚乙二醇(20,000MW)薄片添加到特氟龙混合容器中。将特氟龙容器置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。接着,将特氟龙容器在高强度(3500rpm)下混合2.5min。在混合期间,内部摩擦导致己内酯/乙交酯共聚物(95:5)和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平成大约3mm厚的层用于冷却。将其冷却10-15min。将混合物返回至特氟龙容器中,并在高强度(3500rpm)下再混合4分钟。重复混合/冷却过程,总共一次在3500rpm下的2.5分钟混合和三次在3500rpm下的4min混合。在第四次和最后一次混合后冷却油墨之后,使用剪切机将其切成大约3-4mm的粒料。

[0495] 长丝制造:将16cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62°C下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0496] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、150°C挤出机温度和10mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0497] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从

而产生多孔且柔性的 β -TCP/己内酯/乙交酯共聚物(95:5)复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图10A-图10C。

[0498] 油墨制剂和支架#11

[0499] 方法:为了制备16cc批次的油墨,将18g的 β -TCP粉末、6g的己内酯/乙交酯共聚物(90:10)碎屑、3g的聚乙二醇(8,000MW)薄片和3g的聚乙二醇(20,000MW)薄片添加到特氟龙混合容器中。将特氟龙容器置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。接着,将特氟龙容器在高强度(3500rpm)下混合2min。在混合期间,内部摩擦导致己内酯/乙交酯共聚物(90:10)和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平成大约3mm厚的层用于冷却。将其冷却10-15min。将混合物返回至特氟龙容器中,并在高强度(3500rpm)下再混合5分钟。重复混合/冷却过程,总共一次在3500rpm下的2分钟混合和三次在3500rpm下的5min混合。在第四次和最后一次混合后冷却油墨之后,使用剪切机将其切成大约3-4mm的粒料。

[0500] 长丝制造:将16cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62°C下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0501] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、150°C挤出机温度、40°C打印床温度和10mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0502] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/己内酯/乙交酯共聚物(90:10)复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图11A-图11C。

[0503] 油墨制剂和支架#12

[0504] 方法:为了制备8cc批次的油墨,将9g的 β -TCP粉末、3g的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)块、1.5g的聚乙二醇(8,000MW)薄片和1.5g的聚乙二醇(20,000MW)薄片添加到特氟龙混合容器中。将特氟龙容器置于双不对称离心混合器(FlackTek Speedmixer)中,并在以高rpm混合前在低强度(300rpm)下混合2min以均化粉末共混物。接着,将特氟龙容器在高强度(3500rpm)下混合2min。在混合期间,内部摩擦导致聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)和聚乙二醇熔融,将油墨变成黏性熔融液体。这种液相混合促进 β -TCP粉末紧密分散至熔融聚合物共混物中。将熔融的油墨倒至玻璃板上,并用刮刀压平成大约3mm厚的层用于冷却。将其冷却10-15min。将混合物返回至特氟龙容器中,并在高强度(3500rpm)下再混合2.5分钟。重复混合/冷却过程,总共一次在3500rpm下的2分钟混合和两次在3500rpm下的2.5min混合。在第三次和最后一次混合后冷却油墨之后,使用剪切机将其切成大约3-4mm的粒料。

[0505] 长丝制造:将8cc的3-4mm粒料装载至长丝挤出机(Filabot EX2长丝挤出机)的料

斗中。使用具有1.75mm直径孔径的3x长度延伸的熔融过滤器喷嘴(除去滤网)。将冷却风扇置于挤出喷嘴附近以加速挤出的长丝的固化。将1.75mm直径的长丝在挤出温度至62℃下以模拟刻度盘上的1/2速度(大约1cm/秒的挤出速度)挤出。

[0506] 3D打印:将1.75mm的长丝装载在Prusa i3 MK3S 3D打印机中。使用400微米黄铜喷嘴、140℃挤出机温度和10mm/s打印速度打印该长丝材料。

[0507] 后处理:将3D打印的结构在蒸馏水中浸泡过夜以溶解打印材料中的聚乙二醇,从而产生多孔且柔性的 β -TCP/聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(50:50)复合材料。将支架干燥至少12小时以确保在与治疗剂(如tBMP2)结合之前残留的水已经从多孔支架中蒸发。通过在70%乙醇溶液中浸泡2-4小时将支架灭菌,并使其在生物安全柜中干燥大约12小时。支架的图像示于图12A-图12C。

[0508] 油墨制剂和支架#13

[0509] 油墨#13使用基于注射器的熔融挤出打印方法进行打印,例如,使用如针对打印油墨#1-#4所述的方法。油墨#13使用熔丝制造3D打印进行打印,例如,使用如针对油墨#5和油墨#6所述的方法。

[0510] 油墨制剂和支架#14

[0511] 油墨#14使用基于注射器的熔融挤出打印方法来打印,例如,使用如打印油墨#1-#4所述的方法。油墨#14使用熔丝制造3D打印进行打印,例如,使用如针对油墨#5和油墨#6所述的方法。

[0512] 油墨制剂和支架#15

[0513] 油墨#9使用基于注射器的熔融挤出打印方法进行打印,例如,使用如针对打印油墨#1-#4所述的方法。油墨#15使用熔丝制造3D打印进行打印,例如,使用如针对油墨#5和油墨#6所述的方法。

[0514] 结构特性

[0515] 测定支架#1-#6的物理特性并概述于表19中。

[0516] 表19. 示例性支架的特性

[0517]

油墨	密度(g/cm ³)	开口孔隙率(%)	支柱直径(μ m)
油墨#1	1.45	30	434
油墨#2	1.56	23	397
油墨#3	1.70	25	569
油墨#4	1.49	32	464
油墨#5	1.23	39	378
油墨#6	1.22	39	392
油墨#7	1.50	33	499
油墨#8	1.22	37	359
油墨#9	1.23	37	351
油墨#10	1.28	37	374
油墨#11	1.45	29	335
油墨#12	1.30	37	364

[0518] 通过气体物理吸附,使用Brunauer-Emmett-Teller(BET)表面积分析测试本实施

例的结构。

[0519] 还对结构进行压缩测试。

[0520] 实施例3:治疗剂

[0521] 使用标准表达和纯化方法表达和纯化包含与五个 β -磷酸三钙结合肽连接的BMP治疗性肽的嵌合多肽。该嵌合多肽被称为tBMP-2,并且具有以下序列:MPIGSLLADTTHRPWTVI
GESTHHRPWSIIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHKPWTASGAGGSEGGGSEGGTSGATGAGTSTSGGG
ASTGGGTGQAKHKQRKRLKSSCKRHPLYVDFSDVGVNDWIVAPPGYHAFYCHGECPPFLADHLNSTNHAIIVQTLVN
SVNSKIPKACCVPTELSAISMLYLDENEKVV LKNYQDMVVEGCGCR (SEQ ID NO:434)。

[0522] 实施例4:装置制造

[0523] 将3D打印的结构与tBMP-2治疗剂组合以创建装置。制备0.75mg/mL tBMP-2结合溶液(10mM乙酸钠、7mM乙酸、100mM NaCl, pH=4.75),并用0.22 μ m过滤器灭菌。在生物安全柜中,用无菌移液管将tBMP-2结合溶液添加到无菌聚丙烯管中,使得获得每g 3D打印的支架15mg tBMP-2的比率。用无菌镊子将无菌支架添加到结合溶液中,然后将聚丙烯管封闭并用石蜡膜包裹。将该管置于LabLine Instruments滴定板摇床上,设定速度为6,摇动2小时。在生物安全柜中,用无菌镊子取出支架+tBMP-2,并置于含有无菌PBS(与tBMP-2结合溶液的体积相同)的不同无菌聚丙烯管中。盖上盖子,用石蜡膜包裹,并返回至滴定板摇床,以速度6摇动5分钟。在生物安全柜中打开管,用无菌镊子取出支架+tBMP-2,并置于无菌皮氏培养皿中。使支架+tBMP-2在生物安全柜中干燥过夜,得到tBMP-2装置。

[0524] 使用A280吸光度测量来测量结合溶液中剩余tBMP-2的质量和PBS洗涤溶液中tBMP-2的质量。计算这些质量的总和,然后从结合溶液中tBMP-2的初始质量中减去,得到保持结合至3D打印的支架上的tBMP-2的质量。

[0525] 实施例5:动物模型

[0526] 通过在动物模型(例如,大鼠、兔、山羊、猪、狗、绵羊)中证明骨再生并通过 μ CT成像和组织学分析进行评估来证明本文所述实施方式的实用性。适应症可以包括腰椎融合(用于脊柱融合器的3D打印的插入物)、后外侧(PLF)脊柱融合(跨越横突的3D打印的支架)、胫骨节段性缺损(基于患者CT数据的3D打印的支架)和/或牙槽嵴增高(3D打印的薄屏障膜)。

序列表

- <110> 治疗调适公司
 <120> 陶瓷组合物和使用方法
 <130> 50222-709.601
 <140>
 <141>
 <160> 501
 <170> PatentIn版本3.5
 <210> 1
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 1
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 2
 Val Ile Gly Glu Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 3
 Leu Ile Ala Asp Ser Thr His His Ser Pro Trp Thr
 1 5 10

<210> 4
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 4
 Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 5
 Ile Leu Ala Glu Thr Thr His His Arg Pro Trp Ser
 1 5 10
 <210> 6
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 6
 Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro Phe Thr
 1 5 10
 <210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 7
 Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly

1 5 10
 <210> 8
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 8
 Val Leu Gly Asp Thr Thr His His Lys Pro Trp Thr
 1 5 10
 <210> 9
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 9
 Ile Val Ala Asp Ser Thr His His Arg Pro Trp Thr
 1 5 10
 <210> 10
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 10
 Ser Thr Ala Asp Thr Ser His His Arg Pro Ser
 1 5 10
 <210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 11

Thr Ser Gly Gly Glu Ser Thr His His Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 12

Thr Ser Gly Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 13

Thr Gly Ser Gly Asp Ser Ser His His Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 14

Gly Ser Ser Gly Glu Ser Thr His His Lys Pro Ser Thr

1 5 10

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 15
 Val Gly Ala Asp Ser Thr His His Arg Pro Val Thr
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 16
 Gly Ala Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Val Thr
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 17
 Ala Gly Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Val Thr
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 18
 Gly Gly Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Ala Thr
 1 5 10
 <210> 19
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 19

Gly Gly Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Gly Thr

1 5 10

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 20

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Val Ile Gly Glu

1 5 10 15

Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser

20

<210> 21

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 21

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Val Ile Gly Glu

1 5 10 15

Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His

20

25

30

Lys Pro Phe Thr

35

<210> 22

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 22

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Val Ile Gly Glu

1 5 10 15
 Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His
 20 25 30
 Lys Pro Phe Thr Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly
 35 40 45
 Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr
 50 55 60

<210> 23

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<400> 23

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Ile Leu Ala Glu
 1 5 10 15
 Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr
 20

<210> 24

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 24

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Ile Leu Ala Glu
 1 5 10 15
 Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
 20 25 30
 Arg Pro Trp Thr Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr
 35 40 45
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 50 55 60

<210> 25

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 25

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp
1 5 10 15
Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly
 20

<210> 26

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 26

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp
1 5 10 15
Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
 20 25 30
Arg Pro Trp Thr
 35

<210> 27

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 27

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp
1 5 10 15
Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
 20 25 30
Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly
 35 40 45
Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 50 55 60

<210> 28

<211> 84
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 28
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp
 1 5 10 15
 Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
 20 25 30
 Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly
 35 40 45
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Gly Leu Gly Asp
 50 55 60
 Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
 65 70 75 80
 Arg Pro Trp Thr

<210> 29
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 29
 Ser Thr Ala Asp Thr Ser His His Arg Pro Ser Thr Ser Gly Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Thr His His Arg Pro Ser Thr Ser Gly Gly Glu Ser Ser His His
 20 25 30
 Lys Pro Ser Thr Gly Ser Gly Asp Ser Ser His His Arg Pro Ser Gly
 35 40 45
 Ser Ser Gly Glu Ser Thr His His Lys Pro Ser Thr
 50 55 60

<210> 30
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 30

Val	Gly	Ala	Asp	Ser	Thr	His	His	Arg	Pro	Val	Thr	Gly	Ala	Ala	Asp
1				5				10						15	
Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Val	Thr	Ala	Gly	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His
				20				25						30	
Arg	Pro	Val	Thr	Gly	Gly	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Ala	Thr
				35				40						45	
Gly	Gly	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Gly	Thr				
				50				55						60	

<210> 31

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 31

Ser	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	His	His	Arg	Pro	Ser	Leu	Leu	Ala	Asp	Thr
1				5				10						15	
Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Thr	Thr	Ser	Gly	Gly	Glu	Ser	Thr	His	His
				20				25						30	
Arg	Pro	Ser	Val	Gly	Ala	Asp	Ser	Thr	His	His	Arg	Pro	Val	Thr	Thr
				35				40						45	
Ser	Gly	Gly	Glu	Ser	Ser	His	His	Lys	Pro	Ser	Gly	Ala	Ala	Asp	Thr
				50				55						60	
Thr	His	His	Arg	Pro	Val	Thr	Thr	Gly	Ser	Gly	Asp	Ser	Ser	His	His
65								70						75	
Arg	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Glu	Ser	Thr	His	His	Lys	Pro	Ser	Thr
								85						90	
														95	
Gly	Gly	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Ala	Thr				
				100				105							

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 32

Ala Ala Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 33

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 33

Ala Ala Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Ala Ala Ala Asp
1 5 10 15
Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Ala Ala Ala Asp Thr Thr His His
 20 25 30
Arg Pro Trp Thr Ala Ala Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 35 40 45
Ala Ala Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 50 55 60

<210> 34

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 34

Leu Leu Ala Asp Ala Ala His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp
1 5 10 15
Ala Ala His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Ala Ala His His
 20 25 30
Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Ala Ala His His Arg Pro Trp Thr
 35 40 45
Leu Leu Ala Asp Ala Ala His His Arg Pro Trp Thr
 50 55 60

<210> 35

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 35

```

Leu Leu Ala Asp Thr Thr Ala Ala Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp
1           5           10           15
Thr Thr Ala Ala Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Thr Thr Ala Ala
           20           25           30
Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Thr Thr Ala Ala Arg Pro Trp Thr
           35           40           45
Leu Leu Ala Asp Thr Thr Ala Ala Arg Pro Trp Thr
           50           55           60

```

<210> 36

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 36

```

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp
1           5           10           15
Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
           20

```

<210> 37

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 37

```

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp
1           5           10           15
Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
           20           25           30
Arg Pro Trp Thr
           35

```

<210> 38
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 38
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp
 1 5 10 15
 Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His
 20 25 30
 Arg Pro Trp Thr Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 35 40 45
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
 50 55 60
 <210> 39
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 39
 Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ile Gly Glu Ser Thr His His Arg Pro
 1 5 10 15
 Trp Ser Leu Ile Ala Asp Ser Thr His His Ser Pro Trp Thr Ile Leu
 20 25 30
 Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Ile Leu Ala Glu Thr Thr
 35 40 45
 His His Arg Pro Trp Ser Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro
 50 55 60
 Phe Thr Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Val Leu
 65 70 75 80
 Gly Asp Thr Thr His His Lys Pro Trp Thr Ile Val Ala Asp Ser Thr
 85 90 95
 His His Arg Pro Trp Thr Gly Gln Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Ser
 100 105 110
 Ser Pro Ser Thr Thr Ser Gly Ser

	115	120
<210>	40	
<211>	48	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的 多肽	
<400>	40	
Leu	Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Val Ile Gly Glu	
1	5	10 15
Ser	Thr His His Arg Pro Trp Ser Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His	
	20	25 30
Lys	Pro Phe Thr Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly	
	35	40 45
<210>	41	
<211>	48	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的 多肽	
<400>	41	
Val	Ile Gly Glu Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser Ile Ile Gly Glu	
1	5	10 15
Ser	Ser His His Lys Pro Phe Thr Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His	
	20	25 30
Arg	Pro Trp Gly Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr	
	35	40 45
<210>	42	
<211>	132	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的 多肽	
<220>		
<221>	MOD_RES	
<222>	(13) .. (132)	

- <223> 该区域可能包含以下序列中的一个：“LLADTTHHRPWT”或“VIGESTHHRPWS”或“LIADSTHHSPWT”或“ILAESTHHKPWT”或“ILAETTHHRPWS”或“IIGESSHHKPFT”或“GLGDTTHHRPWG”或“VLGDTTHHKPWT”或“IVADSTHHRPWT”或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上：“STADTSHHRPS”或“TSGGESTHHRPS”或“TSGGESSHHKPS”或“TGSGDSSHHRPS”或“GSSGESTHHKPST”或“VGADSTHHRPVT”或“GAADTTHHRPVT”或“AGADTTHHRPVT”或“GGADTTHHRPAT”或“GGADTTHHRPGT”或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上：“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWS”或“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT”或“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHKPWT”或“LLADTTHHRPWTILAESTHHKPWT”或“LLADTTHHRPWTILAESTHHK
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上：
PWLLADTTHHRPWTILAESTHHKPWTLLADTTHHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWG”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGD
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上：
TTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT”或“STADTSHHRPSTSGGESTHHRPSTSGGESSHHKPSTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHKPST”或“VGADSTHHRPVTGAADTTHHRPVTAGADTTHHRPVTGGADTTHHRPATGGADTTHHRPGT”或“STADTSHHRPSLLADTTHHRPWTSGGESTHHRPSVGADSTHHRPVTSGGESSHHKPSG
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上：
AADTTHHRPVTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHKPSTGGADTTHHR

PAT” 或 “AAADTTHHRPWT” 或 “AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT
AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT” 或 “LLADAAHHRPWTLADAAHHRPWTLADAAHHR
PWTLADAAHHRPWTLADAAHHRPWT” 或 “LLADTTAARPWTLADTTAARPWTLADTT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:AARPWTLADTTAARPWTLADTTAARPWT” 或
“LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTT
HHRPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT
LLADTTHHRPWT” 或 “STSGSTVIGESTHHRPWSLIADSTHSPWTILAESTHHPWT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:

ILAETTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGVLGDTT
HHKPWTIVADSTHHRPWGQVLPTTTPSSPSTSGS”或“LLADTTHHRPWTVIGEST
HHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWG” 或 “VIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT
GLGDTTHHRPWGILAESTHHPWT”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,
参见所提交的说明书

<400> 42

Leu	Leu	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20				25						30	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				35				40						45	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				50				55						60	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
65						70				75					80
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
						85				90					95
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
						100				105					110
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
						115				120					125
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa												

- 130
- <210> 43
- <211> 132
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列的描述:合成的多肽
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 该区域可能包含以下序列中的一个:“LLADTTHHRPWT”或“VIGESTHHRPWS”或“LIADSTHHSPWT”或“ILAESTHHKPWT”或“ILAETTHHRPWS”或“IIGESSHHKPFT”或“GLGDTTHHRPWG”或“VLGDTTHHKPWT”或“IVADSTHHRPWT”或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:“STADTSHHRPS”或“TSGGESTHHRPS”或“TSGGESSHHKPS”或“TGSGDSSHHRPS”或“GSSGESTHHKPST”或“VGADSTHHRPVT”或“GAADTTHHRPVT”或“AGADTTHHRPVT”或“GGADTTHHRPAT”或“GGADTTHHRPGT”或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWS”或“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT”或“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHPWT”或“LLADTTHHRPWTILAESTHHPWT”或“LLADTTHHRPWTILAESTHHP
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:
PWTLLADTTHHRPWTILAESTHHPWTLLADTTHHRPWT”或
“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWG”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADT
THHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRP
WGLLADTTHHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGD
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:

TTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT"

或 "STADTSHHRPSTSGGESTHHRPSTSGGESSHHKPSTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHPST"

或 "VGADSTHHRPVTGAADTTHHRPVTAGADTTHHRPVTGGADTTHHRPATGGADTTHHRPVT"

或 "STADTSHHRPSLLADTTHHRPWTTSGGESTHHRPSVGADSTHHRPVTTSGGESSHHKPSG

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:

AAADTTHHRPVTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHPSTGGADTTHHR

PAT" 或 "AAADTTHHRPWT" 或 "AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT

AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT" 或 "LLADAAHHRPWTLADAAHHRPWTLADAAHHR

PWTLADAAHHRPWTLADAAHHRPWT" 或 "LLADTTAARPWTLADTTAARPWTLADTT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:AARPWTLADTTAARPWTLADTTAARPWT" 或

"LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT" 或 "LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTT

HHRPWT" 或 "LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT

LLADTTHHRPWT" 或 "STSGSTVIGESTHHRPWSLIADSTHSPWTILAESTHHPWT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:

ILAETTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGLGDTT

HHPWTIVADSTHHRPWTGQVLPTTTPSSPSTTSGS"或"LLADTTHHRPWTVIGEST

HHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWG" 或 "VIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT

GLGDTTHHRPWGILAESTHHPWT"

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,
参见所提交的说明书

<400> 43

Val Ile Gly Glu Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
115 120 125

Xaa Xaa Xaa Xaa
130

<210> 44
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (132)
<223> 该区域可能包含以下序列中的
一个:"LLADTTHHRPWT" 或 "VIGESTHHRPWS" 或 "LIADSTHHSPWT"
或 "ILAESTHHKPWT" 或 "ILAETTHHRPWS" 或 "IIGESSHHKPFT" 或
"GLGDTTHHRPWG" 或 "VLGDTTHHKPWT" 或 "IVADSTHHRPWT" 或
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (132)
<223> 续上:"STADTSHHRPS" 或 "TSGGESTHHRPS" 或
"TSGGESSHHKPS" 或 "TGSGDSSHHRPS" 或 "GSSGESTHHKPST" 或
"VGADSTHHRPVT" 或 "GAADTTHHRPVT" 或 "AGADTTHHRPVT" 或
"GGADTTHHRPAT" 或 "GGADTTHHRPGT" 或
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (132)
<223> 续上:"LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWS" 或
"LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT" 或
"LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHK

- PWT” 或 “LLADTTHHRPWTLAESTHHKPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLAESTHHK
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:
 PWTLADTTHHRPWTLAESTHHKPWTLLADTTHHRPW” 或
 “LLADTTHHRPWTLGLGDTTHHRPWG” 或 “LLADTTHHRPWTLGLGDTTHHRPWLLADT
 THHRPW” 或 “LLADTTHHRPWTLGLGDTTHHRPWLLADTTHHRPWTLGLGDTTHHRP
 WLLADTTHHRPW” 或 “LLADTTHHRPWTLGLGDTTHHRPWLLADTTHHRPWTLGLG
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:
 TTHHRPWLLADTTHHRPWTLGLGDTTHHRPWLLADTTHHRPW”
 或 “STADTSHHRPSTGGESTHHRPSTGGESSHHKPSTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHKPST”
 或 “VGADSTHHRPVTGAADTTHHRPVTAGADTTHHRPVTGGADTTHHRPATGGADTTHHRPGT”
 或 “STADTSHHRPSLLADTTHHRPWTTGGESTHHRPSVGADSTHHRPVTSSGGESSHHKPSG
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:
 AADTTHHRPVTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHKPSTGGADTTHHR
 PAT” 或 “AAADTTHHRPW” 或 “AAADTTHHRPWAAADTTHHRPWAAADTTHHRPW
 AAADTTHHRPWAAADTTHHRPW” 或 “LLADAAHHRPWLLADAAHHRPWLLADAAHHR
 PWLLADAAHHRPWLLADAAHHRPW” 或 “LLADTTAARPWLLADTTAARPWLLADTT
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:AARPWLLADTTAARPWLLADTTAARPWT” 或
 “LLADTTHHRPWLLADTTHHRPW” 或 “LLADTTHHRPWLLADTTHHRPWLLADTT
 HHRPW” 或 “LLADTTHHRPWLLADTTHHRPWLLADTTHHRPWLLADTTHHRPW
 LLADTTHHRPW” 或 “STSGSTVIGESTHHRPWSLIADSTHSPWTLAESTHHKPWT
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:
 ILAETTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWVGLGDTT
 HHKPWTIVADSTHHRPWGQVLPPTTSSPSTSGS” 或 “LLADTTHHRPWTVIGEST
 HHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWG” 或 “VIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT

GLGDTTHHRPWGILAESTHHKPWT”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 44

Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 50 55 60
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70 75 80
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 85 90 95
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 100 105 110
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 115 120 125
Xaa Xaa Xaa Xaa
 130

<210> 45

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 该区域可能包含以下序列中的
一个:“LLADTTHHRPWT”或“VIGESTHHRPWS”或“LIADSTHHSPWT”
或“ILAESTHHKPWT”或“ILAETTHHRPWS”或“IIGESSHHKPFT”或
“GLGDTTHHRPWG”或“VLGDTTHHKPWT”或“IVADSTHHRPWT”或

<220>

<221> MOD_RES

- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上: "STADTSHHRPS" 或 "TSGGESTHHRPS" 或
"TSGGESSHHKPS" 或 "TGSGDSSHHRPS" 或 "GSSGESTHHKPST" 或
"VGADSTHHRPVT" 或 "GAADTTHHRPVT" 或 "AGADTTHHRPVT" 或
"GGADTTHHRPAT" 或 "GGADTTHHRPGT" 或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上: "LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWS" 或
"LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT" 或
"LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHK
PWT" 或 "LLADTTHHRPWTILAESTHHKPWT" 或 "LLADTTHHRPWTILAESTHHK
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:
PWTLLADTTHHRPWTILAESTHHKPWTLLADTTHHRPWT" 或
"LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWG" 或 "LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADT
THHRPWT" 或 "LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRP
WGLLADTTHHRPWT" 或 "LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGD
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:
TTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT"
或 "STADTSHHRPSTSGGESTHHRPSTSGGESSHHKPSTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHKPST"
或 "VGADSTHHRPVTGAADTTHHRPVTAGADTTHHRPVTGGADTTHHRPATGGADTTHHRPGT"
或 "STADTSHHRPSLLADTTHHRPWTTSGGESTHHRPSVGADSTHHRPVTTSGGESSHHKPSG
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:
AADTTHHRPVTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHKPSTGGADTTHHR
PAT" 或 "AAADTTHHRPWT" 或 "AAADTTHHRPWAAADTTHHRPWAAADTTHHRPWT
AAADTTHHRPWAAADTTHHRPWT" 或 "LLADAAHHRPWLLADAAHHRPWLLADAAHHR
PWLLADAAHHRPWLLADAAHHRPWT" 或 "LLADTTAARPWTLLADTTAARPWTLLADTT
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)

<223> 续上:AARPWTLLADTTAARPWTLLADTTAARPWT” 或
 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTT
 HHRPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT
 LLADTTHHRPWT” 或 “STSGSTVIGESTHHRPWSLIADSTHHSPWTILAESTHHKPWT

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (132)

<223> 续上:

ILAETTHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGVLGDTT
 HHKPWTIVADSTHHRPWGQVLPSTTSSPSTTS”或”LLADTTHHRPWTVIGEST
 HHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWG” 或 “VIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT
 GLGDTTHHRPWGILAESTHHKPWT”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,
 参见所提交的说明书

<400> 45

Ile	Ile	Gly	Glu	Ser	Ser	His	His	Lys	Pro	Phe	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20				25						30	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				35				40						45	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				50				55						60	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
65				70				75						80	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				85				90						95	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				100				105						110	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				115				120						125	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa												
				130											

<210> 46

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

- <223> 人工序列的描述:合成的
多肽
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 该区域可能包含以下序列中的
一个:“LLADTTHHRPWT”或“VIGESTHHRPWS”或“LIADSTHHSPWT”
或“ILAESTHHKPWT”或“ILAETTHHRPWS”或“IIGESSHHKPFT”或
“GLGDTTHHRPWG”或“VLGDTTHHKPWT”或“IVADSTHHRPWT”或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:“STADTSHHRPS”或“TSGGESTHHRPS”或
“TSGGESSHHKPS”或“TGSGDSSHHRPS”或“GSSGESTHHPST”或
“VGADSTHHRPVT”或“GAADTTHHRPVT”或“AGADTTHHRPVT”或
“GGADTTHHRPAT”或“GGADTTHHRPGT”或
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWS”或
“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFT”或
“LLADTTHHRPWTVIGESTHHRPWSIIGESSHHKPFTGLGDTTHHRPWGILAESTHHK
PWT”或“LLADTTHHRPWTILAESTHHKPWT”或“LLADTTHHRPWTILAESTHHK
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:
PWTLADTTHHRPWTILAESTHHKPWTLLADTTHHRPWT”或
“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWG”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADT
THHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRP
WGLLADTTHHRPWT”或“LLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGD
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (132)
- <223> 续上:
TTHHRPWGLLADTTHHRPWTGLGDTTHHRPWGLLADTTHHRPWT”
或“STADTSHHRPSTSGGESTHHRPSTSGGESSHHKPSTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHPST”
或“VGADSTHHRPVTGAADTTHHRPVTAGADTTHHRPVTGGADTTHHRPATGGADTTHHRPGT”
或“STADTSHHRPSLLADTTHHRPWTSGGESTHHRPSVGADSTHHRPVTSGGESSHHKPSG

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:
 AADTTHHRPVTGSGDSSHHRPSGSSGESTHHPSTGGADTTHHR
 PAT” 或 “AAADTTHHRPWT” 或 “AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT
 AAADTTHHRPWTAADTTHHRPWT” 或 “LLADAAHHRPWTLADAAHHRPWTLADAAHHR
 PWTLADAAHHRPWTLADAAHHRPWT” 或 “LLADTTAARPWTLLADTTAARPWTLLADTT

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:AARPWTLLADTTAARPWTLLADTTAARPWT” 或
 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTT
 HHRPWT” 或 “LLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWTLADTTHHRPWT
 LLADTTHHRPWT” 或 “STSGSTVIGESTHHRPWSLIADSTHSPWTILAESTHHPWT

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (132)
 <223> 续上:
 ILAETTHHRPWSIIGESSHHPFTGLGDTTHHRPWVGLGDTT
 HHPWTIVADSTHHRPWGQVLPPTTSPSPSTSGS” 或 “LLADTTHHRPWTVIGEST
 HHRPWSIIGESSHHPFTGLGDTTHHRPWG” 或 “VIGESTHHRPWSIIGESSHHPFT
 GLGDTTHHRPWGILAESTHHPWT”

<220>
 <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
 参见所提交的说明书

<400> 46

Gly	Leu	Gly	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Gly	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10						15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20				25						30	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				35				40						45	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				50				55						60	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
65						70				75					80
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
						85				90					95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 115 120 125

Xaa Xaa Xaa Xaa
 130

<210> 47

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (24)

<223> 该区域可能包含以下序列中的
 一个:"VIGESTHHRPWS" 或 "ILAESTHHKPWT" 或 "IIGESSHHKPFT"
 或 "GLGDTTHHRPWG"

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,
 参见所提交的说明书

<400> 47

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20

<210> 48

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (24)

<223> 该区域可能包含以下序列中的
 一个:"LLADTTHHRPWT" 或 "ILAESTHHKPWT" 或 "IIGESSHHKPFT"

或 "GLGDTTHHRPWG"

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 48

Val	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10				15			
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa							

20

<210> 49

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (24)

<223> 该区域可能包含以下序列中的一个:
"LLADTTHHRPWT" 或 "VIGESTHHRPWS" 或 "IIGESSHHPFT"
或 "GLGDTTHHRPWG"

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 49

Ile	Leu	Ala	Glu	Ser	Thr	His	His	Lys	Pro	Trp	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10				15			
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa							

20

<210> 50

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(24)

<223> 该区域可能包含以下序列中的一个：“LLADTTHHRPWT”或“ILAESTHHKPWT”或“VIGESTHHRPWS”或“GLGDTTHHRPWG”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，参见所提交的说明书

<400> 50

Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20

<210> 51

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(24)

<223> 该区域可能包含以下序列中的一个：“LLADTTHHRPWT”或“ILAESTHHKPWT”或“IIGESSHHKPFT”或“VIGESTHHRPWS”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，参见所提交的说明书

<400> 51

Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20

<210> 52

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的

多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (36)

<223> 该区域可能包含以下序列中的

两个：“VIGESTHHRPWS” 或 “ILAESTHHKPWT” 或 “IIGESSHHKPFT”
或 “GLGDTTHHRPWG”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 52

Leu	Leu	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20				25						30	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa												
				35											

<210> 53

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的
多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (36)

<223> 该区域可能包含以下序列中的

两个：“LLADTTHHRPWT” 或 “ILAESTHHKPWT” 或 “IIGESSHHKPFT”
或 “GLGDTTHHRPWG”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 53

Val	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20				25						30	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa												

- 35
- <210> 54
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列的描述:合成的多肽
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (36)
- <223> 该区域可能包含以下序列中的两个:"LLADTTHHRPWT" 或 "VIGESTHHRPWS" 或 "IIGESSHHPFT" 或 "GLGDTTHHRPWG"
- <220>
- <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述, 参见所提交的说明书
- <400> 54
- Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Xaa
- 35
- <210> 55
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列的描述:合成的多肽
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13) .. (36)
- <223> 该区域可能包含以下序列中的两个:"LLADTTHHRPWT" 或 "ILAESTHHPWT" 或 "VIGESTHHRPWS" 或 "GLGDTTHHRPWG"
- <220>
- <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,

参见所提交的说明书

<400> 55

Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa

35

<210> 56

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (36)

<223> 该区域可能包含以下序列中的
两个:"LLADTTHHRPWT" 或 "ILAESTHHKPWT" 或 "IIGESSHHKPFT"
或 "VIGESTHHRPWS"

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,
参见所提交的说明书

<400> 56

Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa

35

<210> 57

<211> 48

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<220>

- <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (48)
 <223> 该区域可能包含以下序列中的
 三个：“VIGESTHHRPWS” 或 “ILAESTHHKPWT” 或 “IIGESSHHKPFT”
 或 “GLGDTTHHRPWG”
 <220>
 <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
 参见所提交的说明书
 <400> 57
 Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45
 <210> 58
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成的
 多肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (48)
 <223> 该区域可能包含以下序列中的
 三个：“LLADTTHHRPWT” 或 “ILAESTHHKPWT” 或 “IIGESSHHKPFT”
 或 “GLGDTTHHRPWG”
 <220>
 <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
 参见所提交的说明书
 <400> 58
 Val Ile Gly Glu Ser Thr His His Arg Pro Trp Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45
 <210> 59

- <211> 48
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的多肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (48)
 <223> 该区域可能包含以下序列中的三个:"LLADTTHHRPWT" 或 "VIGESTHHRPWS" 或 "IIGESSHHKPFT" 或 "GLGDTTHHRPWG"
 <220>
 <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述, 参见所提交的说明书
 <400> 59
 Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45
 <210> 60
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的多肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (48)
 <223> 该区域可能包含以下序列中的三个"LLADTTHHRPWT" 或 "ILAESTHHKPWT" 或 "VIGESTHHRPWS" 或 "GLGDTTHHRPWG"
 <220>
 <223> 关于取代和优选实施方式的详细描述, 参见所提交的说明书
 <400> 60

Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

<210> 61

<211> 48

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (48)

<223> 该区域可能包含以下序列中的
三个:“LLADTTHHRPWT”或“ILAESTHHKPWT”或“IIGESSHHKPFT”
或“VIGESTHHRPWS”

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述,
参见所提交的说明书

<400> 61

Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 62

Ala Cys Ala Pro Leu Met Phe Ser Gln Cys
1 5 10

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 63
Ala Cys His Ala Ser Leu Lys His Arg Cys
1 5 10
<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 64
Ala Cys Leu Ser Thr Lys Thr Asn Ile Cys
1 5 10
<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 65
Ala Cys Thr Thr Pro Ser Lys His Gln Cys
1 5 10
<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 66
Ala His Phe Ser Pro Asn Leu Leu Leu Gly Gly

1	5	10
<210>	67	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	67	
Ala His Ser Leu Lys Ser Ile Thr Asn His Gly Leu		
1	5	10
<210>	68	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	68	
Ala Lys Gln Thr Val Pro Val		
1	5	
<210>	69	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	69	
Ala Lys Thr Leu Met Pro Ser Pro Phe Pro Arg Thr		
1	5	10
<210>	70	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	70	

Ala Met Ser Gln Thr Met Thr Ala Ala Ile Glu Lys

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 71

Ala Asn Pro Pro Leu Ser Leu

1 5

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 72

Ala Asn Pro Tyr His Arg His

1 5

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 73

Ala Pro Leu Ser Leu Ser Leu

1 5

<210> 74

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 74

Ala Pro Tyr His Pro Thr Ile Pro Ala Ser Val His Gly Gly Gly Lys

1 5 10 15

<210> 75

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 任何氨基酸

<400> 75

Ala Ser Ala Val Gly Ser Leu Ser Ile Arg Trp Xaa

1 5 10

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 76

Ala Ser Gly Pro Thr Asn Val

1 5

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 77

Ala Ser His Asn Pro Lys Leu

1 5

<210> 78

<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 78
Ala Ser Trp Val Asp Ser Arg Gln Pro Ser Ala Ala
1 5 10
<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 79
Ala Thr Phe Ser Pro Pro Leu
1 5
<210> 80
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 80
Ala Thr Trp Ser His His Leu Ser Ser Ala Gly Leu
1 5 10
<210> 81
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 81
Ala Thr Trp Ser His His Leu Ser Ser Ala Gly Leu Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 82

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 82
Cys Ala His Leu Ser Pro His Lys Cys
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 83
Cys Asp Ile Pro Trp Arg Asn Glu Cys
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 84
Cys Asp Pro Leu Arg Gln His Ser Cys
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 85
Cys Asp Ser Leu Gly His Trp Leu Cys
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 86
Cys Asp Tyr Thr Thr Arg His Ser Cys
1 5
<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 87
Cys His Gly Thr Leu Asn Pro Glu Cys
1 5
<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 88
Cys His His Asn Leu Ser Trp Glu Cys
1 5
<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 89
Cys His Ile Trp Thr Leu Ala Ser Cys

1 5
<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 90
Cys His Asn Thr Phe Ser Pro Arg Cys
1 5
<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 91
Cys Ile Pro Leu His Ala Ser Leu Cys
1 5
<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 92
Cys Ile Thr Thr Thr Ser Leu Ser Cys
1 5
<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 93

Cys Lys Leu Thr Thr Cys Lys Asp Cys

1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 94

Cys Lys Asn His Thr Thr Phe Trp Cys

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 95

Cys Leu Lys Leu Leu Ser Arg Ser Cys

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 96

Cys Leu Leu Lys Ala His Pro Ser Cys

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 97
Cys Leu Asn Gln Leu Lys Gln Ala Cys
1 5
- <210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 98
Cys Leu Ser Thr Lys Thr Asn Ile Cys
1 5
- <210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 99
Cys Met Asn Phe Pro Ser Pro His Cys
1 5
- <210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 100
Cys Asn Tyr Pro Thr Leu Lys Ser Cys
1 5
- <210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 101

Cys Pro Gln Leu Thr Val Gly Gln His Arg Thr

1 5 10

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 102

Cys Pro Gln Ser Pro Thr Tyr Thr Cys

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 103

Cys Pro Ser Ser Ala Ile His Thr Cys

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 104

Cys Pro Thr Ser Thr Ala Arg Ile Cys

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 105
Cys Gln Ala Ser Ser Phe Pro Ser Cys
1 5
- <210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 106
Cys Gln Pro Tyr Phe Trp Tyr Arg Cys
1 5
- <210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 107
Cys Gln Thr Leu Thr Pro Ser Ile Cys
1 5
- <210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 108
Cys Ser Lys Leu Gly His Leu Trp Cys
1 5
- <210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 任何氨基酸
<400> 109
Cys Ser Lys Thr Pro Glu Arg Ile Xaa
1 5
<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 110
Cys Ser Asn Asn Asn Arg Met Thr Cys
1 5
<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 111
Cys Ser Pro Ile Leu Ser Leu Ser Cys
1 5
<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 112
Cys Ser Pro Thr Asn Phe Thr Arg Cys

1 5
<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 113
Cys Ser Arg Pro Ala Met Asn Val Cys
1 5
<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 114
Cys Ser Thr Lys Ala Tyr Pro Asn Cys
1 5
<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 115
Cys Ser Thr Ser Ser Cys Gly Ser Cys
1 5
<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 116

Cys Ser Tyr Trp Gly His Arg Asp Cys

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 117

Cys Thr Ala His Asp Ala Asn Ala Cys

1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 118

Cys Thr Ala Asn Ser Glu Lys Thr Cys

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 119

Cys Thr His Pro Lys Ala Ser Met Cys

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 120
Cys Thr Lys Thr Ile Asn Gly Lys Cys
1 5
- <210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 121
Cys Thr Asn Met Gln Ser Pro Leu Cys
1 5
- <210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 122
Cys Thr Pro Phe Thr Lys Leu Pro Cys
1 5
- <210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 123
Cys Thr Pro Thr Thr Asp Ser Ile Cys
1 5
- <210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 124

Cys Thr Gln Gln Asn Gly His Pro Cys

1 5

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 125

Cys Thr Thr Pro Ser Lys His Gln Cys

1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 126

Cys Thr Tyr Asn Val Ala Lys Pro Cys

1 5

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 127

Asp Lys Leu His Arg Leu Ala

1 5

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 128
Asp Leu Asn Tyr Phe Thr Leu Ser Ser Lys Arg Glu
1 5 10
- <210> 129
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 129
Asp Leu Pro Pro Thr Leu His Thr Thr Gly Ser Pro
1 5 10
- <210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 130
Asp Met Arg Gln Gln Arg Ser
1 5
- <210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
- <223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 131
Asp Gln Tyr Trp Gly Leu Arg
1 5
- <210> 132
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 132

Asp Ser Ser Asn Pro Ile Phe Trp Arg Pro Ser Ser
1 5 10

<210> 133

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 133

Asp Ser Ser Asn Pro Ile Phe Trp Arg Pro Ser Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 134

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 134

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

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 135

Glu Pro Asn His Thr Arg Phe
1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

- <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 136
Glu Pro Arg Arg Ala Val Ala Ala Leu
1 5
- <210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 137
Glu Pro Arg Arg Ala Val Ala Glu Leu
1 5
- <210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 138
Glu Pro Arg Arg Glu Val Ala Glu Leu
1 5
- <210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 139
Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu
1 5
- <210> 140
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 140
Glu Ser Asp Leu Thr His Ala Leu His Trp Leu Gly
1 5 10
<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 141
Glu Ser Leu Lys Ser Ile Ser
1 5
<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 142
Glu Thr Arg Thr Gln Leu Leu
1 5
<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 143
Glu Thr Val Cys Ala Ser Ser
1 5
<210> 144

- <211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 144
Glu Thr Tyr Ala Arg Pro Leu
1 5
- <210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 145
Glu Thr Tyr Gln Gln Pro Leu
1 5
- <210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 146
Glu Val His Ser Thr Asp Arg Tyr Arg Ser Ile Pro
1 5 10
- <210> 147
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 147
Phe Gly Leu Gln Pro Thr Gly Asp Ile Ala Arg Arg
1 5 10

<210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 148
Phe Ser Met Asp Asp Pro Glu Arg Val Arg Ser Pro
1 5 10

<210> 149
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 149
Phe Ser Pro Leu His Thr Ser Thr Tyr Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 150
Phe Thr Leu Pro Thr Ile Arg
1 5

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 151
Phe Val Asn Leu Leu Gly Gln

1 5
<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 152
Gly Asp Phe Asn Ser Gly His His Thr Thr Thr Arg
1 5 10
<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 153
Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5
<210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 154
Gly Ile His Val Pro Trp Met Pro Pro Val Ala Phe
1 5 10
<210> 155
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 155

Gly Ile His Val Pro Trp Met Pro Pro Val Ala Phe Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 156
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
 肽
<400> 156
Gly Pro Ser Asn Asn Leu Pro Trp Ser Asn Thr Pro
1 5 10
<210> 157
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
 肽
<400> 157
Gly Ser Ala Gly Leu Lys Tyr Pro Leu Tyr Lys Ser
1 5 10
<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
 肽
<400> 158
Gly Ser Cys Pro Pro Lys Lys
1 5
<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

- <400> 159
Gly Ser Leu Phe Lys Ala Leu
1 5
- <210> 160
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 160
Gly Thr Gln Thr Pro Gln Pro
1 5
- <210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 161
Gly Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5
- <210> 162
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 162
Gly Val His Lys His Phe Tyr Ser Arg Trp Leu Gly
1 5 10
- <210> 163
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 163

His Ala Pro Leu Thr Arg Ser Pro Ala Pro Asn Leu

1 5 10

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 164

His Ala Pro Val Gln Pro Asn

1 5

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8) .. (8)

<223> 任何氨基酸

<400> 165

His Gly Ser Leu Thr Thr Leu Xaa Arg Tyr Glu Pro

1 5 10

<210> 166

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 166

His His Phe His Leu Pro Lys Leu Arg Pro Pro Val

1 5 10

<210> 167

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 167
His His Gln Arg Ser Pro Ala
1 5
<210> 168
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 168
His His Thr Trp Asp Thr Arg Ile Trp Gln Ala Phe
1 5 10
<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 169
His Met Leu Ala Gln Thr Phe
1 5
<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 170
His Asn Val Thr Thr Arg Thr Gln Arg Leu Met Pro
1 5 10

- <210> 171
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 171
 His Pro Thr Thr Pro Ile His Met Pro Asn Phe
 1 5 10
 <210> 172
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 172
 His Gln Phe Ile Ser Pro Glu Pro Phe Leu Ile Ser
 1 5 10
 <210> 173
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> 任何氨基酸
 <400> 173
 His Gln Phe Pro Xaa Ser Asn Leu Val Trp Lys Pro
 1 5 10
 <210> 174
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 174

His Gln Trp Asp His Lys Tyr

1 5

<210> 175

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11) .. (11)

<223> 任何氨基酸

<400> 175

His Arg Asp Pro Xaa Ser Xaa Pro Ser Ala Xaa Arg Pro

1 5 10

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 176

His Arg Leu Gly His Met Ser

1 5

<210> 177

<211> 12

- <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 177
His Ser Ala Cys His Ala Ser Leu Lys His Arg Cys
1 5 10
<210> 178
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 178
His Ser Ala Cys Lys Leu Thr Thr Cys Lys Asp Gly
1 5 10
<210> 179
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 179
His Ser Ala Cys Leu Ser Thr Lys Thr Asn Ile Cys
1 5 10
<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 180
His Ser Met Pro His Met Gly Thr Tyr Leu Leu Thr
1 5 10
<210> 181

- <211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 181
His Ser Thr Gly Pro Thr Arg
1 5
- <210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 182
His Thr Leu Leu Ser Thr Thr
1 5
- <210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 183
His Tyr Pro Thr Val Asn Phe
1 5
- <210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 184
Ile Ala His Val Pro Glu Thr Arg Leu Ala Gln Met
1 5 10

- <210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 185
Ile Phe Ser Met Gly Thr Ala Leu Ala Arg Pro Leu
1 5 10
- <210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 186
Ile Gly Tyr Pro Val Leu Pro
1 5
- <210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 187
Ile Asn Phe Gln Phe Leu Lys Pro Ser Thr Thr Arg
1 5 10
- <210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 188
Ile Asn Lys His Pro Gln Gln Val Ser Thr Leu Leu

1	5	10
<210>	189	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的	
	肽	
<400>	189	
	Ile Gln His Gln Ala Lys Thr	
1	5	
<210>	190	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的	
	肽	
<220>		
<221>	MOD_RES	
<222>	(3) .. (3)	
<223>	任何氨基酸	
<220>		
<221>	MOD_RES	
<222>	(5) .. (5)	
<223>	任何氨基酸	
<400>	190	
	Ile Arg Xaa Leu Xaa Ile Ser	
1	5	
<210>	191	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的	
	肽	
<400>	191	
	Ile Ser Pro Ser His Ser Gln Ala Gln Ala Asp Leu	
1	5	10

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 192

Lys Ala Phe Asp Lys His Gly

1 5

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 193

Lys Ala Thr Ile Thr Gly Met

1 5

<210> 194

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 194

Lys Glu Ile Pro Pro Ile Pro Leu Leu Ala Pro Ser

1 5 10

<210> 195

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 195

Lys Glu Ile Pro Pro Ile Pro Leu Leu Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ser

1	5	10	15
<210> 196			
<211> 20			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述:合成的			
肽			
<400> 196			
Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser			
1	5	10	15
Met Leu Tyr Leu			
	20		
<210> 197			
<211> 33			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述:合成的			
多肽			
<400> 197			
Lys Ile Pro Lys Ala Ser Ser Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ala			
1	5	10	15
Thr Leu Tyr Leu Ala Ala Ala Ala Glu Pro Arg Arg Ala Val Ala Ala			
	20	25	30
Leu			
<210> 198			
<211> 20			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述:合成的			
肽			
<400> 198			
Lys Ile Pro Lys Ala Ser Ser Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser			
1	5	10	15
Thr Leu Tyr Leu			
	20		
<210> 199			

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 199

Lys	Ile	Pro	Lys	Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Ser	Ala	Ile	Ser
1			5					10				15			
Thr	Leu	Tyr	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	Pro	Arg	Arg	Ala	Val	Ala	Ala
			20					25				30			

Leu

<210> 200

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 200

Lys	Ile	Pro	Lys	Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Ser	Ala	Ile	Ser
1			5					10				15			
Thr	Leu	Tyr	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	Pro	Arg	Arg	Ala	Val	Ala	Glu
			20					25				30			

Leu

<210> 201

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 201

Lys	Ile	Pro	Lys	Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Ser	Ala	Ile	Ser
1			5					10				15			
Thr	Leu	Tyr	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	Pro	Arg	Arg	Glu	Val	Ala	Glu
			20					25				30			

Leu

<210> 202

<211> 33
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25) .. (25)
 <223> 任何氨基酸
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (29) .. (29)
 <223> 任何氨基酸
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> 任何氨基酸
 <400> 202

Lys Ile Pro Lys Ala Ser Ser Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser
 1 5 10 15
 Thr Leu Tyr Leu Ala Ala Ala Ala Xaa Pro Arg Arg Xaa Val Ala Xaa
 20 25 30

Leu

<210> 203
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21) .. (21)
 <223> 任何氨基酸
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (25) .. (25)
 <223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28) .. (28)

<223> 任何氨基酸

<400> 203

Lys Ile Pro Lys Ala Ser Ser Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser
 1 5 10 15
 Thr Leu Tyr Leu Xaa Pro Arg Arg Xaa Val Ala Xaa Leu
 20 25

<210> 204

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<400> 204

Lys Leu His Ala Ser Leu Ala
 1 5

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<400> 205

Lys Leu Ser Ala Trp Ser Phe
 1 5

<210> 206

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 肽

<400> 206

Lys Leu Thr Trp Gln Glu Leu Tyr Gln Leu Lys Tyr Lys Gly Ile
 1 5 10 15

<210> 207

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 207

Lys Leu Thr Trp Gln Glu Leu Tyr Gln Leu Lys Tyr Lys Gly Ile Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ala Ala Ala Ala Glu Pro Arg Arg Glu Val Ala Glu Leu
 20 25 30

<210> 208

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 208

Lys Met Asn His Met Pro Asn
1 5

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 209

Lys Pro Met Gln Phe Val His
1 5

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 210
Lys Thr Ser Ser Trp Ala Asn
1 5
- <210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 211
Leu Ala Ser Thr Thr His Val
1 5
- <210> 212
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 212
Leu Asp Tyr Pro Ile Pro Gln Thr Val Leu His His
1 5 10
- <210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 213
Leu Phe Ala Ala Val Pro Ser Thr Gln Phe Phe Arg
1 5 10
- <210> 214
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 214

Leu Gly Phe Asp Pro Thr Ser Thr Arg Phe Tyr Thr

1 5 10

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 215

Leu Gly Pro Gly Lys Ala Phe

1 5

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 216

Leu Lys Pro Phe Ser Gly Ala

1 5

<210> 217

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 217

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Pro

1 5 10

<210> 218

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 218

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 219

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 219

Leu Leu Ala Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Thr Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 220

Leu Leu Pro Leu Lys Phe Lys
1 5

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 221

Leu Pro Phe Gln Pro Pro Ile
1 5

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 222

Leu Pro Leu Thr Pro Leu Pro
1 5

<210> 223

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 223

Leu Pro Arg Asp Leu His Ala Thr Pro Gln Gln Ile
1 5 10

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 224

Leu Pro Ser Ile His Asn Leu
1 5

<210> 225

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 225

Leu Pro Trp Ala Pro Asn Leu Pro Asp Ser Thr Ala
1 5 10

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 226

Leu Pro Trp Thr Glu Pro Ser Phe Trp Arg Thr Pro

1 5 10

<210> 227

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 227

Leu Pro Trp Thr Glu Pro Ser Phe Trp Arg Thr Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 228

Leu Gln Lys Ser Pro Ser Leu

1 5

<210> 229

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 229

Leu Gln Pro Ser Gln Pro Gln Arg Phe Ala Pro Thr

1 5 10

<210> 230

<211> 12

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 230
 Leu Arg Ala Phe Pro Ser Leu Pro His Thr Val Thr
 1 5 10
 <210> 231
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 231
 Leu Ser Ala Pro Met Glu Tyr
 1 5
 <210> 232
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 232
 Leu Ser Lys Asn Pro Leu Leu
 1 5
 <210> 233
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 233
 Leu Ser Leu Arg Ala Ser Ala Ala Thr Asp Phe Gln
 1 5 10
 <210> 234

- <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 234
 Leu Ser Pro Pro Met Gln Leu Gln Pro Thr Tyr Ser
 1 5 10
- <210> 235
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 235
 Leu Thr Pro Thr Met Phe Asn Met His Gly Val Leu
 1 5 10
- <210> 236
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 236
 Leu Thr Gln Thr Leu Gln Tyr
 1 5
- <210> 237
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 237
 Met His Asn Val Ser Asp Ser Asn Asp Ser Ala Ile
 1 5 10

- <210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 238
Met Lys Val His Glu Arg Ser
1 5
- <210> 239
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 239
Met Pro Gln Thr Leu Val Leu Pro Arg Ser Leu Leu
1 5 10
- <210> 240
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 240
Met Gln Phe Thr Pro Ala Pro Ser Pro Ser Asp His
1 5 10
- <210> 241
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 241
Met Thr Ser Gln Thr Leu Arg

1 5
<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 242
Met Tyr Pro Leu Pro Ala Pro
1 5
<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 243
Asn Glu Arg Gln Met Glu Leu
1 5
<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 244
Asn Phe Ala Met Asn Leu Arg
1 5
<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 245

Asn Ile Thr Gln Leu Gly Ser

1 5

<210> 246

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 246

Asn Lys Pro Leu Ser Thr Leu

1 5

<210> 247

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 247

Asn Asn Val Ser Gln Lys Trp Gln Gln Arg Leu Ile

1 5 10

<210> 248

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 248

Asn Asn Val Ser Gln Lys Trp Gln Gln Arg Leu Ile Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 249

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 249
Asn Pro Asp His Pro Asp Ile Pro Gln Asp Val His Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15
- <210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 250
Asn Pro Met Ile Met Asn Gln
1 5
- <210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 251
Asn Pro Gln Met Gln Arg Ser
1 5
- <210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 252
Asn Pro Arg Ser Gln Ala Thr
1 5
- <210> 253
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 253

Asn Pro Tyr Ala Pro Thr Ile Pro Gln Ser Val Ala Gly Gly Gly Lys

1 5 10 15

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 254

Asn Pro Tyr His Pro Thr Ile Pro Gln Ser Val His

1 5 10

<210> 255

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 255

Asn Pro Tyr His Pro Thr Ile Pro Gln Ser Val His Gly Gly Gly Lys

1 5 10 15

<210> 256

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 256

Asn Ser Met Ile Ala His Asn Lys Thr Arg Met His

1 5 10

<210> 257

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 257

Asn Ser Met Ile Ala His Asn Lys Thr Arg Met His Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 258

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 258

Asn Ser Ser Met Leu Gly Met Leu Pro Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 259

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 259

Asn Thr Ser Ser Ser Gln Gly Thr Gln Arg Leu Gly
1 5 10

<210> 260

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 260

Asn Thr Thr Thr Asp Ile Pro Ser Pro Ser Gln Phe
1 5 10

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 261

Asn Tyr Pro Thr Leu Lys Ser

1 5

<210> 262

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 262

Asn Tyr Ser His Leu Arg Val Lys Leu Pro Thr Pro

1 5 10

<210> 263

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 263

Asn Tyr Ser His Leu Arg Val Lys Leu Pro Thr Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 264

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 264

Pro Ala Lys Gln Lys Ala His

1 5

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

- <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 265
Pro Asp Ile Pro Leu Ser Arg
1 5
<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 266
Pro Gly Gln Trp Pro Ser Ser Leu Thr Leu Tyr Lys
1 5 10
<210> 267
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 267
Pro His Asn Pro Gly Lys Leu
1 5
<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 268
Pro Ile Asp Ala Phe Phe Asp
1 5
<210> 269
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 269
Pro Leu Thr Gln Pro Ser His
1 5
<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 270
Pro Pro Lys Asp Ser Arg Gly
1 5
<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 271
Pro Pro Asn Met Ala Arg Ala
1 5
<210> 272
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 272
Pro Ser Met Lys His Trp Arg
1 5
<210> 273

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 273
Pro Thr Asn Lys Pro His Thr
1 5
<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 274
Pro Thr Thr Met Thr Arg Trp
1 5
<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 275
Pro Thr Thr Trp Gly His Leu
1 5
<210> 276
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)

<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8) .. (8)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11) .. (11)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26) .. (26)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29) .. (29)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES

<222> (32) .. (32)

<223> 任何氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35) .. (35)

<223> 任何氨基酸

<400> 276

Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro

1 5 10 15

Xaa Ala Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa Gly Pro Xaa

20 25 30

Gly Pro Xaa Gly

35

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 277

Gln His Asn Phe Arg Gly Ala Ser Ser Ser Ala Pro

1 5 10

<210> 278

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 278

Gln Ile Pro Gln Met Arg Ile Leu His Pro Tyr Gly

1 5 10

<210> 279

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 279

Gln Ile Gln Lys Pro Pro Arg Thr Pro Pro Ser Leu

1 5 10

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 280

Gln Leu Thr Gln Thr Met Trp Lys Asp Thr Thr Leu

1 5 10

<210> 281

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 281

Gln Asn Leu Pro Pro Glu Arg Tyr Ser Glu Ala Thr

1 5 10

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 282

Gln Asn Pro Arg Gln Ile Tyr

1 5

<210> 283

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 283

Gln Asn Tyr Leu Leu Pro Lys

1 5

<210> 284

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 284

Gln Pro Gly Leu Trp Pro Ser

1 5

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 285

Gln Arg Ser Trp Thr Leu Asp Ser Ala Leu Ser Met

1 5 10

<210> 286

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 286

Gln Arg Ser Trp Thr Leu Asp Ser Ala Leu Ser Met Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 287

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 287

Gln Ser Leu Ser Phe Ala Gly Pro Pro Ala Trp Gln

1 5 10

<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 288

Gln Ser Ser Tyr Asn Pro Ile

1 5

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 289

Gln Thr His Ala Arg His Gln

1 5

<210> 290

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 290

Gln Thr His Ser Ser Leu Trp

1 5

<210> 291

<211> 12

<212> PRT

- <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 291
Gln Thr Thr Met Thr Pro Leu Trp Pro Ser Phe Ser
1 5 10
- <210> 292
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 292
Arg Cys Met Ser Glu Val Ile Ser Phe Asn Cys Pro
1 5 10
- <210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 293
Arg His Thr Leu Pro Leu His
1 5
- <210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 294
Arg Pro His Thr Ile Thr Asn
1 5
- <210> 295
<211> 12

- <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 295
Arg Ser Pro Tyr Tyr Asn Lys Trp Ser Ser Lys Phe
1 5 10
<210> 296
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 296
Arg Thr Pro Leu Gln Pro Leu Glu Asp Phe Arg Pro
1 5 10
<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 297
Ser Ala Gly His Ile His Glu Ala His Arg Pro Leu
1 5 10
<210> 298
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 298
Ser Ala Ile Ser Asp His Arg Ala His Arg Ser His
1 5 10
<210> 299

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 299
Ser Ala Lys Gly Arg Ala Asp
1 5
<210> 300
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 300
Ser Ala Lys Lys Val Phe Ser
1 5
<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 301
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Ser
1 5
<210> 302
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 302
Ser Glu Pro Thr Tyr Trp Arg Pro Asn Met Ser Gly
1 5 10

<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 303
Ser Phe Ala Pro Asp Ile Lys Tyr Pro Val Pro Ser
1 5 10

<210> 304
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 304
Ser Phe Gln Ser Met Ser Leu Met Thr Leu Val Val
1 5 10

<210> 305
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 305
Ser Phe Trp His His His Ser Pro Arg Ser Pro Leu
1 5 10

<210> 306
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 306
Ser Gly His Gln Leu Leu Leu Asn Lys Met Pro Asn

1	5	10
<210>	307	
<211>	16	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	307	
	Ser Gly His Gln Leu Leu Leu Asn Lys Met Pro Asn Gly Gly Gly Ser	
1	5	10 15
<210>	308	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	308	
	Ser Ile Phe Ala His Gln Thr Pro Thr His Lys Asn	
1	5	10
<210>	309	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	309	
	Ser Ile Pro Lys Met Ile Pro Thr Glu Ser Leu Leu	
1	5	10
<210>	310	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	310	

Ser Ile Pro Ser His Ser Ile His Ser Ala Lys Ala

1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 311

Ser Ile Arg Thr Ser Met Asn Pro Pro Asn Leu Leu

1 5 10

<210> 312

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 312

Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ser

1 5

<210> 313

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 313

Ser Leu Leu Thr Pro Trp Leu

1 5

<210> 314

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 314
Ser Leu Pro His Tyr Ile Asp Asn Pro Phe Arg Gln
1 5 10
- <210> 315
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 315
Ser Leu Ser Lys Ala Asn Ile Leu His Leu Tyr Gly
1 5 10
- <210> 316
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 316
Ser Leu Val Thr Ala Asp Ala Ser Phe Thr Pro Ser
1 5 10
- <210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 317
Ser Met Ala Ala Lys Ser Ser
1 5
- <210> 318
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 318

Ser Met Val Tyr Gly Asn Arg Leu Pro Ser Ala Leu

1 5 10

<210> 319

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 319

Ser Met Tyr Asp Thr His Ser

1 5

<210> 320

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 320

Ser Pro Glu Met Lys Pro Arg

1 5

<210> 321

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 321

Ser Pro Asn Phe Ser Trp Leu Pro Leu Gly Thr Thr

1 5 10

<210> 322

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 322

Ser Pro Asn Leu Pro Trp Ser Lys Leu Ser Ala Tyr
1 5 10

<210> 323

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 323

Ser Pro Asn Asn Pro Arg Glu
1 5

<210> 324

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 324

Ser Pro Asn Asn Thr Arg Glu
1 5

<210> 325

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 325

Ser Pro Ser Leu Met Ala Arg Ser Ser Pro Tyr Trp
1 5 10

<210> 326

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

- <220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 326
Ser Gln His Ser Thr Gln Asp
1 5
<210> 327
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 327
Ser Gln Thr Leu Pro Tyr Ser Asn Ala Pro Ser Pro
1 5 10
<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 328
Ser Arg Thr Gly Ala His His
1 5
<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 329
Ser Ser His His His Arg His
1 5
<210> 330
<211> 7
<212> PRT

- <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 330
Ser Ser Pro Pro Arg Val Tyr
1 5
<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 331
Ser Ser Ser Met Ala Lys Met
1 5
<210> 332
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 332
Ser Ser Thr Leu Lys Thr Phe Phe Gly Phe Pro Asp
1 5 10
<210> 333
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 333
Ser Ser Thr Leu Lys Thr Phe Phe Gly Phe Pro Asp Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 334
<211> 12

- <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 334
Ser Ser Thr Gln Ala His Pro Phe Ala Pro Gln Leu
1 5 10
<210> 335
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 335
Ser Ser Thr Gln Val Gln His Thr Leu Leu Gln Thr
1 5 10
<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 336
Ser Ser Val Pro Gly Arg Pro
1 5
<210> 337
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 337
Ser Ser Tyr Glu Tyr His Ala
1 5
<210> 338

- <211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 338
Ser Thr Leu Ala Ser Met Arg
1 5
- <210> 339
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 339
Ser Thr Pro Asn Ser Tyr Ser Leu Pro Gln Ala Arg
1 5 10
- <210> 340
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 340
Ser Thr Gln Ala His Pro Trp
1 5
- <210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 341
Ser Thr Ser Ala Lys His Trp
1 5

<210> 342
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 342
 Ser Thr Val Val Met Gln Pro Pro Pro Arg Pro Ala
 1 5 10
 <210> 343
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 343
 Ser Val Phe Leu Pro Thr Arg His Ser Pro Asp Leu
 1 5 10
 <210> 344
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 344
 Ser Val Gln Thr Arg Pro Leu Phe His Ser His Phe
 1 5 10
 <210> 345
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 345
 Ser Val Ser Val Gly Met Lys Pro Ser Pro Arg Pro

1	5	10
<210>	346	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的	
	肽	
<220>		
<221>	MOD_RES	
<222>	(11) .. (11)	
<223>	任何氨基酸	
<400>	346	
Ser Val Ser Val Gly Met Asn Ala Glu Ser Xaa Ala		
1	5	10
<210>	347	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的	
	肽	
<400>	347	
Ser Val Ser Val Gly Met Asn Ala Glu Ser Tyr Gly		
1	5	10
<210>	348	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的	
	肽	
<220>		
<221>	MOD_RES	
<222>	(11) .. (11)	
<223>	任何氨基酸	
<400>	348	
Ser Val Ser Val Gly Thr Glu Ala Glu Ser Xaa Ala		
1	5	10

<210> 349

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 349

Ser Trp Pro Leu Tyr Ser Arg Asp Ser Gly Leu Gly
1 5 10

<210> 350

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 350

Ser Tyr Ile Asp Ser Met Val Pro Ser Thr Gln Thr
1 5 10

<210> 351

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 351

Ser Tyr Lys Thr Thr Asp Ser Asp Thr Ser Pro Leu
1 5 10

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 352

Ser Tyr Ser Gln Met Asp Pro Pro Arg Ser Leu Pro Gly Gly Gly Ser

1	5	10	15
<210>	353		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	肽		
<400>	353		
	Thr Ala Ala Ala Ser Asn Leu Arg Ala Val Pro Pro		
1	5	10	
<210>	354		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	肽		
<400>	354		
	Thr Ala Pro Leu Ser His Pro Pro Arg Pro Gly Ala		
1	5	10	
<210>	355		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	肽		
<400>	355		
	Thr Asp His Pro Pro Lys Ala		
1	5		
<210>	356		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	肽		
<400>	356		

Thr Gly Leu Ala Lys Thr Ala

1 5

<210> 357

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 357

Thr Gly Leu Leu Pro Asn Ser Ser Gly Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 358

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 358

Thr Gly Pro Pro Ser Arg Gln Pro Ala Pro Leu His

1 5 10

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 359

Thr Gly Pro Thr Ser Leu Ser

1 5

<210> 360

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 360
Thr His Pro Val Val Phe Glu Asp Glu Arg Leu Phe
1 5 10
- <210> 361
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 361
Thr Ile His Ser Lys Pro Ala
1 5
- <210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 362
Thr Lys Asp Trp Leu Pro Ser
1 5
- <210> 363
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
- <400> 363
Thr Leu Ala Phe Gln Thr Ala
1 5
- <210> 364
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 364

Thr Leu Ala Pro Thr Phe Arg

1 5

<210> 365

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 365

Thr Leu Asp Lys Tyr Thr Arg Leu Leu Ser Arg Tyr

1 5 10

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 366

Thr Leu Gly Leu Pro Met Leu

1 5

<210> 367

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

肽

<400> 367

Thr Leu Leu Arg Thr Gln Val

1 5

<210> 368

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 368

Thr Leu Met Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 369

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 369

Thr Leu Pro Ser Pro Leu Ala Leu Leu Thr Val His
1 5 10

<210> 370

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 370

Thr Leu Gln Arg Met Gly Gln
1 5

<210> 371

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 371

Thr Leu Ser Asn Gly His Arg Tyr Leu Glu Leu Leu
1 5 10

<210> 372

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 372

Thr Met Gly Phe Thr Ala Pro Arg Phe Pro His Tyr
1 5 10

<210> 373

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 373

Thr Met Arg Asn Pro Ile Thr Ser Leu Ile Ser Val
1 5 10

<210> 374

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 374

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

<210> 375

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 375

Thr Met Thr Asn Met Ala Lys
1 5

<210> 376

<211> 12

<212> PRT

- <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 376
Thr Pro Leu Ser Tyr Leu Lys Gly Leu Val Thr Val
1 5 10
- <210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 377
Thr Pro Leu Thr Ser Pro Ser Leu Val Arg Pro Gln
1 5 10
- <210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 378
Thr Pro Ser Pro Lys Leu Leu Gln Val Phe Gln Ala
1 5 10
- <210> 379
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 379
Thr Pro Ser Thr Gly Leu Gly Met Ser Pro Ala Val
1 5 10
- <210> 380
<211> 12

- <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 380
Thr Pro Val Tyr Ser Leu Lys Leu Gly Pro Trp Pro
1 5 10
<210> 381
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 381
Thr Gln Thr Trp Pro Gln Ser Ser Ser His Gly Leu
1 5 10
<210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 382
Thr Arg Phe Tyr Asp Ser Leu
1 5
<210> 383
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 383
Thr Arg Leu Val Pro Ser Arg Tyr Tyr His His Pro
1 5 10
<210> 384

- <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 384
 Thr Ser Pro Ile Pro Gln Met Arg Thr Val Pro Pro
 1 5 10
- <210> 385
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 385
 Thr Thr Lys Asn Phe Asn Lys
 1 5
- <210> 386
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 386
 Thr Thr Leu Ser Pro Arg Thr
 1 5
- <210> 387
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 387
 Thr Thr Asn Ser Ser Met Thr Met Gln Leu Gln Arg
 1 5 10

<210> 388
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 388
 Thr Thr Thr Leu Pro Val Gln Pro Thr Leu Arg Asn
 1 5 10
 <210> 389
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 389
 Thr Thr Thr Trp Thr Thr Thr Ala Arg Trp Pro Leu
 1 5 10
 <210> 390
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 390
 Thr Thr Tyr Asn Ser Pro Pro
 1 5
 <210> 391
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 391
 Thr Val Ala Gln Met Pro Pro His Trp Gln Leu Thr

1	5	10
<210>	392	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	392	
	Thr Val Leu Gly Thr Phe Pro	
1	5	
<210>	393	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	393	
	Thr Trp Asn Ser Asn Ser Thr Gln Tyr Gly Asn Arg	
1	5	10
<210>	394	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	394	
	Thr Trp Thr Leu Pro Ala Met His Pro Arg Pro Ala	
1	5	10
<210>	395	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述:合成的肽	
<400>	395	

Val His Leu Thr His Gly Gln

1 5

<210> 396

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 396

Val His Pro Arg Pro Ser Leu

1 5

<210> 397

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 397

Val His Thr Ser Leu Leu Gln Lys His Pro Leu Pro

1 5 10

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 398

Val Leu Pro Asn Ile Tyr Met Thr Leu Ser Ala

1 5 10

<210> 399

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

- <400> 399
 Val Met Asp Phe Ala Ser Pro Ala His Val Leu Pro
 1 5 10
- <210> 400
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
- <400> 400
 Val Asn Gln Glu Tyr Trp Phe Phe Pro Arg Arg Pro
 1 5 10
- <210> 401
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6) .. (6)
 <223> 任何氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11) .. (11)
 <223> 任何氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> 任何氨基酸
- <400> 401
 Val Pro Pro Ile Ser Xaa Thr Phe Leu Phe Xaa Ser Thr Xaa Ser
 1 5 10 15
- <210> 402
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11) .. (11)
 <223> 任何氨基酸
 <400> 402
 Val Pro Pro Leu His Pro Ala Leu Ser Arg Xaa Asn
 1 5 10
 <210> 403
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 403
 Val Ser Pro Phe Leu Ser Pro Thr Pro Leu Leu Phe
 1 5 10
 <210> 404
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 404
 Val Ser Arg Leu Gly Thr Pro Ser Met His Pro Ser
 1 5 10
 <210> 405
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 405
 Val Val Lys Ser Asn Gly Glu

1 5
 <210> 406
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 406
 Val Tyr Ser Ser Pro Leu Ser Gln Leu Pro Arg
 1 5 10
 <210> 407
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 407
 Trp Leu Pro Pro Arg Thr Gln
 1 5
 <210> 408
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 408
 Trp Pro Ala Asn Lys Leu Ser Thr Lys Ser Met Tyr
 1 5 10
 <210> 409
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 409

Trp Pro Phe Asn His Phe Pro Trp Trp Asn Val Pro
 1 5 10
 <210> 410
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 410
 Trp Pro Thr Tyr Leu Asn Pro Ser Ser Leu Lys Ala
 1 5 10
 <210> 411
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 411
 Trp Ser Ala His Ile Val Pro Tyr Ser His Lys Pro
 1 5 10
 <210> 412
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 412
 Trp Trp Pro Asn Ser Leu Asn Trp Val Pro Arg Pro
 1 5 10
 <210> 413
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽

- <400> 413
Trp Tyr Pro Asn His Leu Ala
1 5
- <210> 414
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> 任何氨基酸
<400> 414
Xaa Ile Thr Xaa Gly Ala Tyr
1 5
- <210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> 任何氨基酸
<400> 415
Xaa Pro Arg Arg Ala Val Ala Ala Leu
1 5
- <210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8) .. (8)
<223> 任何氨基酸
<400> 416
Xaa Pro Arg Arg Ala Val Ala Xaa Leu
1 5
<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> 任何氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8) .. (8)
<223> 任何氨基酸
<400> 417
Xaa Pro Arg Arg Xaa Val Ala Xaa Leu
1 5
<210> 418
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (2)
 <223> 任何氨基酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6) .. (6)
 <223> 任何氨基酸
 <400> 418
 Xaa Xaa Phe Pro Leu Xaa Gly
 1 5
 <210> 419
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 419
 Tyr Ala Thr Gln His Asn Trp Arg Leu Lys His Glu
 1 5 10
 <210> 420
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 420
 Tyr Cys Pro Met Arg Leu Cys Thr Asp Cys
 1 5 10
 <210> 421
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 421

Tyr Glu Leu Gln Met Pro Leu Thr Leu Pro Leu Asn
1 5 10

<210> 422

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 422

Tyr Glu Pro Ala Ala Ala Glu
1 5

<210> 423

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 423

Tyr Gly Lys Gly Phe Ser Pro Tyr Phe His Val Thr
1 5 10

<210> 424

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
肽

<400> 424

Tyr Pro His Tyr Ser Leu Pro Gly Ser Ser Thr Leu
1 5 10

<210> 425

<211> 12

<212> PRT

- <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 425
 Tyr Pro Ile Met Ser His Thr Cys Cys His Gly Val
 1 5 10
 <210> 426
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 426
 Tyr Pro Lys Ala Leu Arg Asn
 1 5
 <210> 427
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 427
 Tyr Pro Ser Leu Leu Lys Met Gln Pro Gln Phe Ser
 1 5 10
 <210> 428
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 肽
 <400> 428
 Tyr Gln Pro Arg Pro Phe Val Thr Thr Ser Pro Met
 1 5 10
 <210> 429
 <211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 429
Tyr Ser Ala Pro Leu Ala Arg Ser Asn Val Val Met
1 5 10
<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 430
Tyr Thr Arg Leu Ser His Asn Pro Tyr Thr Leu Ser
1 5 10
<210> 431
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 431
Tyr Thr Thr His Val Leu Pro Phe Ala Pro Ser Ser
1 5 10
<210> 432
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成的
肽
<400> 432
Tyr Thr Trp Gln Thr Ile Arg Glu Gln Tyr Glu Met
1 5 10
<210> 433

<211> 152

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 433

Ala	Ser	Gly	Ala	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Thr
1			5					10					15		
Ser	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser
			20					25					30		
Thr	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Gln	Ala	Lys	His	Lys	Gln	Arg	Lys	Arg	Leu
			35					40					45		
Lys	Ser	Ser	Cys	Lys	Arg	His	Pro	Leu	Tyr	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Val
			50					55					60		
Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Val	Ala	Pro	Pro	Gly	Tyr	His	Ala	Phe	Tyr
65					70					75					80
Cys	His	Gly	Glu	Cys	Pro	Phe	Pro	Leu	Ala	Asp	His	Leu	Asn	Ser	Thr
					85					90					95
Asn	His	Ala	Ile	Val	Gln	Thr	Leu	Val	Asn	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Ile
			100							105					110
Pro	Lys	Ala	Cys	Cys	Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Ser	Ala	Ile	Ser	Met	Leu
			115							120					125
Tyr	Leu	Asp	Glu	Asn	Glu	Lys	Val	Val	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gln	Asp	Met
			130												140
Val	Val	Glu	Gly	Cys	Gly	Cys	Arg								
145							150								

<210> 434

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 434

Met	Pro	Ile	Gly	Ser	Leu	Leu	Ala	Asp	Thr	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp
1			5						10					15	
Thr	Val	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Ser	Ile	Ile	Gly
			20						25						30

50	55	60																
Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Thr	Ser	Gly	Ala	Thr			
65				70						75				80				
Gly	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Thr	Gly	Gly	Gly			
				85						90				95				
Thr	Gly	Gln	Ala	Lys	His	Lys	Gln	Arg	Lys	Arg	Leu	Lys	Ser	Ser	Cys			
				100						105				110				
Lys	Arg	His	Pro	Leu	Tyr	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Val	Gly	Trp	Asn	Asp			
				115						120				125				
Trp	Ile	Val	Ala	Pro	Pro	Gly	Tyr	His	Ala	Phe	Tyr	Cys	His	Gly	Glu			
130						135						140						
Cys	Pro	Phe	Pro	Leu	Ala	Asp	His	Leu	Asn	Ser	Thr	Asn	His	Ala	Ile			
145						150						155			160			
Val	Gln	Thr	Leu	Val	Asn	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Ile	Pro	Lys	Ala	Cys			
						165						170			175			
Cys	Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Ser	Ala	Ile	Ser	Met	Leu	Tyr	Leu	Asp	Glu			
						180								185	190			
Asn	Glu	Lys	Val	Val	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gln	Asp	Met	Val	Val	Glu	Gly			
195										200					205			
Cys	Gly	Cys	Arg															
210																		
<210>	436																	
<211>	200																	
<212>	PRT																	
<213>	人工序列																	
<220>																		
<223>	人工序列的描述:合成的																	
	多肽																	
<400>	436																	
Val	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	His	His	Arg	Pro	Trp	Ser	Ile	Ile	Gly	Glu			
1				5					10					15				
Ser	Ser	His	His	Lys	Pro	Phe	Thr	Gly	Leu	Gly	Asp	Thr	Thr	His	His			
				20					25					30				
Arg	Pro	Trp	Gly	Ile	Leu	Ala	Glu	Ser	Thr	His	His	Lys	Pro	Trp	Thr			
				35					40					45				
Ala	Ser	Gly	Ala	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Thr			
				50					55					60				
Ser	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser			
65						70								75			80	

Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gln Ala Lys His Lys Gln Arg Lys Arg Leu
 85 90 95
 Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp Val
 100 105 110
 Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr His Ala Phe Tyr
 115 120 125
 Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His Leu Asn Ser Thr
 130 135 140
 Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val Asn Ser Lys Ile
 145 150 155 160
 Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu
 165 170 175
 Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Asp Met
 180 185 190
 Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg
 195 200

<210> 437

<211> 188

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 437

Ile Ile Gly Glu Ser Ser His His Lys Pro Phe Thr Gly Leu Gly Asp
 1 5 10 15
 Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His
 20 25 30
 Lys Pro Trp Thr Ala Ser Gly Ala Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Glu Gly Gly Thr Ser Gly Ala Thr Gly Ala Gly Thr Ser Thr Ser Gly
 50 55 60
 Gly Gly Ala Ser Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gln Ala Lys His Lys Gln
 65 70 75 80
 Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp
 85 90 95
 Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr
 100 105 110
 His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His

115	120	125
Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val		
130	135	140
Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala		
145	150	155
Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn		
165	170	175
Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg		
180	185	
<210> 438		
<211> 176		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述:合成的 多肽		
<400> 438		
Gly Leu Gly Asp Thr Thr His His Arg Pro Trp Gly Ile Leu Ala Glu		
1	5	10
Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Ala Ser Gly Ala Gly Gly Ser Glu		
20	25	30
Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Thr Ser Gly Ala Thr Gly Ala Gly Thr		
35	40	45
Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ala Ser Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gln Ala		
50	55	60
Lys His Lys Gln Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro		
65	70	75
Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala		
85	90	95
Pro Pro Gly Tyr His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro		
100	105	110
Leu Ala Asp His Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu		
115	120	125
Val Asn Ser Val Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr		
130	135	140
Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val		
145	150	155
Val Leu Lys Asn Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg		
165	170	175

<210> 439
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 439
 Ile Leu Ala Glu Ser Thr His His Lys Pro Trp Thr Ala Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Thr Ser Gly Ala Thr
 20 25 30
 Gly Ala Gly Thr Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ala Ser Thr Gly Gly Gly
 35 40 45
 Thr Gly Gln Ala Lys His Lys Gln Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys
 50 55 60
 Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp
 65 70 75 80
 Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu
 85 90 95
 Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile
 100 105 110
 Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys
 115 120 125
 Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu
 130 135 140
 Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly
 145 150 155 160
 Cys Gly Cys Arg
 <210> 440
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 440

Xaa	Gln	Ala	Lys	His	Lys	Gln	Arg	Lys	Arg	Leu	Lys	Ser	Ser	Cys	Lys
1			5					10						15	
Arg	His	Pro	Leu	Tyr	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Val	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp
			20					25						30	
Ile	Val	Ala	Pro	Pro	Gly	Tyr	His	Ala	Phe	Tyr	Cys	His	Gly	Glu	Cys
			35				40						45		
Pro	Phe	Pro	Leu	Ala	Asp	His	Leu	Asn	Ser	Thr	Asn	His	Ala	Ile	Val
			50				55						60		
Gln	Thr	Leu	Val	Asn	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Ile	Pro	Lys	Ala	Cys	Cys
65					70					75					80
Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Ser	Ala	Ile	Ser	Met	Leu	Tyr	Leu	Asp	Glu	Asn
					85					90					95
Glu	Lys	Val	Val	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gln	Asp	Met	Val	Val	Glu	Gly	Cys
					100					105					110

Gly Cys Arg
115

<210> 441

<211> 153

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> 任何氨基酸

<220>

<223> 关于取代和优选实施方式的详细描述，
参见所提交的说明书

<400> 441

Xaa	Ala	Ser	Gly	Ala	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly
1			5					10						15	
Thr	Ser	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala

	20		25		30
Ser Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gln Ala Lys His Lys Gln Arg Lys Arg					
	35		40		45
Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp					
	50		55		60
Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr His Ala Phe					
65		70		75	80
Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His Leu Asn Ser					
	85		90		95
Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val Asn Ser Lys					
	100		105		110
Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met					
	115		120		125
Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Asp					
	130		135		140
Met Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg					
145		150			

<210> 442

<211> 53

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 442

Asn Ser Asp Ser Glu Cys Pro Leu Ser His Asp Gly Tyr Cys Leu His					
1	5		10		15
Asp Gly Val Cys Met Tyr Ile Glu Ala Leu Asp Lys Tyr Ala Cys Asn					
	20		25		30
Cys Val Val Gly Tyr Ile Gly Glu Arg Cys Gln Tyr Arg Asp Leu Lys					
	35		40		45
Trp Trp Glu Leu Arg					
50					

<210> 443

<211> 66

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 443

Glu Glu Ala Glu Ile Pro Arg Glu Val Ile Glu Arg Leu Ala Arg Ser
 1 5 10 15
 Gln Ile His Ser Ile Arg Asp Leu Gln Arg Leu Leu Glu Ile Asp Ser
 20 25 30
 Val Gly Ser Glu Asp Ser Leu Asp Thr Ser Leu Arg Ala His Gly Val
 35 40 45
 His Ala Thr Lys His Val Pro Glu Lys Arg Pro Leu Pro Ile Arg Arg
 50 55 60

Lys Arg

65

<210> 444

<211> 70

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 444

Gly Pro Glu Thr Leu Cys Gly Ala Glu Leu Val Asp Ala Leu Gln Phe
 1 5 10 15
 Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Asn Lys Pro Thr Gly Tyr Gly
 20 25 30
 Ser Ser Ser Arg Arg Ala Pro Gln Thr Gly Ile Val Asp Glu Cys Cys
 35 40 45
 Phe Arg Ser Cys Asp Leu Arg Arg Leu Glu Met Tyr Cys Ala Pro Leu
 50 55 60

Lys Pro Ala Lys Ser Ala

65

70

<210> 445

<211> 140

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 445

Phe Asn Leu Pro Pro Gly Asn Tyr Lys Lys Pro Lys Leu Leu Tyr Cys

1	5	10	15
Ser Asn Gly Gly His Phe Leu Arg Ile Leu Pro Asp Gly Thr Val Asp			
	20	25	30
Gly Thr Arg Asp Arg Ser Asp Gln His Ile Gln Leu Gln Leu Ser Ala			
	35	40	45
Glu Ser Val Gly Glu Val Tyr Ile Lys Ser Thr Glu Thr Gly Gln Tyr			
	50	55	60
Leu Ala Met Asp Thr Asp Gly Leu Leu Tyr Gly Ser Gln Thr Pro Asn			
65	70	75	80
Glu Glu Cys Leu Phe Leu Glu Arg Leu Glu Glu Asn His Tyr Asn Thr			
	85	90	95
Tyr Ile Ser Lys Lys His Ala Glu Lys Asn Trp Phe Val Gly Leu Lys			
	100	105	110
Lys Asn Gly Ser Cys Lys Arg Gly Pro Arg Thr His Tyr Gly Gln Lys			
	115	120	125
Ala Ile Leu Phe Leu Pro Leu Pro Val Ser Ser Asp			
	130	135	140

<210> 446

<211> 146

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 446

Pro Ala Leu Pro Glu Asp Gly Gly Ser Gly Ala Phe Pro Pro Gly His			
1	5	10	15
Phe Lys Asp Pro Lys Arg Leu Tyr Cys Lys Asn Gly Gly Phe Phe Leu			
	20	25	30
Arg Ile His Pro Asp Gly Arg Val Asp Gly Val Arg Glu Lys Ser Asp			
	35	40	45
Pro His Ile Lys Leu Gln Leu Gln Ala Glu Glu Arg Gly Val Val Ser			
	50	55	60
Ile Lys Gly Val Cys Ala Asn Arg Tyr Leu Ala Met Lys Glu Asp Gly			
65	70	75	80
Arg Leu Leu Ala Ser Lys Cys Val Thr Asp Glu Cys Phe Phe Phe Glu			
	85	90	95
Arg Leu Glu Ser Asn Asn Tyr Asn Thr Tyr Arg Ser Arg Lys Tyr Thr			
	100	105	110

Ser Trp Tyr Val Ala Leu Lys Arg Thr Gly Gln Tyr Lys Leu Gly Ser
 115 120 125
 Lys Thr Gly Pro Gly Gln Lys Ala Ile Leu Phe Leu Pro Met Ser Ala
 130 135 140
 Lys Ser
 145
 <210> 447
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 447
 Glu Glu Asn Val Asp Phe Arg Ile His Val Glu Asn Gln Thr Arg Ala
 1 5 10 15
 Arg Asp Asp Val Ser Arg Lys Gln Leu Arg Leu Tyr Gln Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Arg Thr Ser Gly Lys His Ile Gln Val Leu Gly Arg Arg Ile Ser Ala
 35 40 45
 Arg Gly Glu Asp Gly Asp Lys Tyr Ala Gln Leu Leu Val Glu Thr Asp
 50 55 60
 Thr Phe Gly Ser Gln Val Arg Ile Lys Gly Lys Glu Thr Glu Phe Tyr
 65 70 75 80
 Leu Cys Met Asn Arg Lys Gly Lys Leu Val Gly Lys Pro Asp Gly Thr
 85 90 95
 Ser Lys Glu Cys Val Phe Ile Glu Lys Val Leu Glu Asn Asn Tyr Thr
 100 105 110
 Ala Leu Met Ser Ala Lys Tyr Ser Gly Trp Tyr Val Gly Phe Thr Lys
 115 120 125
 Lys Gly Arg Pro Arg Lys Gly Pro Lys Thr Arg Glu Asn Gln Gln Asp
 130 135 140
 Val His Phe Met Lys Arg Tyr Pro Lys Gly Gln Pro Glu Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Pro Phe Lys Tyr Thr Thr Val Thr Lys Arg Ser Arg Arg Ile Arg Pro
 165 170 175
 Thr His Pro Ala
 180
 <210> 448

<211> 137
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 448
 Glu Asn Ser Thr Ser Pro Leu Ser Ala Asp Pro Pro Val Ala Ala Ala
 1 5 10 15
 Val Val Ser His Phe Asn Asp Cys Pro Asp Ser His Thr Gln Phe Cys
 20 25 30
 Phe His Gly Thr Cys Arg Phe Leu Val Gln Glu Asp Lys Pro Ala Cys
 35 40 45
 Val Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Ala Arg Cys Glu His Ala Asp Leu
 50 55 60
 Leu Ala Val Val Ala Ala Ser Gln Lys Lys Gln Ala Ile Thr Ala Leu
 65 70 75 80
 Val Val Val Ser Ile Val Ala Leu Ala Val Leu Ile Ile Thr Cys Val
 85 90 95
 Leu Ile His Cys Cys Gln Val Arg Lys His Cys Glu Trp Cys Arg Ala
 100 105 110
 Leu Ile Cys Arg His Glu Lys Pro Ser Ala Leu Leu Lys Gly Arg Thr
 115 120 125
 Ala Cys Cys His Ser Glu Thr Val Val
 130 135

<210> 449
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 449
 Val Val Ser His Phe Asn Asp Cys Pro Asp Ser His Thr Gln Phe Cys
 1 5 10 15
 Phe His Gly Thr Cys Arg Phe Leu Val Gln Glu Asp Lys Pro Ala Cys
 20 25 30
 Val Cys His Ser Gly Tyr Val Gly Ala Arg Cys Glu His Ala Asp Leu
 35 40 45

Leu Ala

50

<210> 450

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 450

Ala	Leu	Asp	Thr	Asn	Tyr	Cys	Phe	Ser	Ser	Thr	Glu	Lys	Asn	Cys	Cys
1				5				10						15	
Val	Arg	Gln	Leu	Tyr	Ile	Asp	Phe	Arg	Lys	Asp	Leu	Gly	Trp	Lys	Trp
			20					25						30	
Ile	His	Glu	Pro	Lys	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Phe	Cys	Leu	Gly	Pro	Cys
			35					40						45	
Pro	Tyr	Ile	Trp	Ser	Leu	Asp	Thr	Gln	Tyr	Ser	Lys	Val	Leu	Ala	Leu
			50					55						60	
Tyr	Asn	Gln	His	Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ala	Ala	Pro	Cys	Cys	Val	Pro
65						70					75				80
Gln	Ala	Leu	Glu	Pro	Leu	Pro	Ile	Val	Tyr	Tyr	Val	Gly	Arg	Lys	Pro
						85								90	95
Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Ser	Asn	Met	Ile	Val	Arg	Ser	Cys	Lys	Cys	Ser
				100						105					110

<210> 451

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 451

Ala	Leu	Asp	Thr	Asn	Tyr	Cys	Phe	Arg	Asn	Leu	Glu	Glu	Asn	Cys	Cys
1				5				10						15	
Val	Arg	Pro	Leu	Tyr	Ile	Asp	Phe	Arg	Gln	Asp	Leu	Gly	Trp	Lys	Trp
			20					25						30	
Val	His	Glu	Pro	Lys	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Asn	Phe	Cys	Ser	Gly	Pro	Cys
			35					40						45	
Pro	Tyr	Leu	Arg	Ser	Ala	Asp	Thr	Thr	His	Ser	Thr	Val	Leu	Gly	Leu

多肽

<400> 453

Ala Val Arg Pro Leu Arg Arg Arg Gln Pro Lys Lys Ser Asn Glu Leu
 1 5 10 15
 Pro Gln Ala Asn Arg Leu Pro Gly Ile Phe Asp Asp Val Arg Gly Ser
 20 25 30
 His Gly Arg Gln Val Cys Arg Arg His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Gln
 35 40 45
 Asp Leu Gly Trp Leu Asp Trp Val Ile Ala Pro Gln Gly Tyr Ser Ala
 50 55 60
 Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asp Ser Cys Met Asn
 65 70 75 80
 Ala Thr Asn His Ala Ile Leu Gln Ser Leu Val His Leu Met Lys Pro
 85 90 95
 Asn Ala Val Pro Lys Ala Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Ser Ala Thr
 100 105 110
 Ser Val Leu Tyr Tyr Asp Ser Ser Asn Asn Val Ile Leu Arg Lys His
 115 120 125
 Arg Asn Met Val Val Lys Ala Cys Gly Cys His
 130 135

<210> 454

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 454

Gln Ala Lys His Lys Gln Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg
 1 5 10 15
 His Pro Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile
 20 25 30
 Val Ala Pro Pro Gly Tyr His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro
 35 40 45
 Phe Pro Leu Ala Asp His Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile Val Gln
 50 55 60
 Thr Leu Val Asn Ser Val Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val
 65 70 75 80
 Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu

	85	90	95
Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly Cys Gly			
	100	105	110

Cys Arg

<210> 455

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 455

Gln Trp Ile Glu Pro Arg Asn Cys Ala Arg Arg Tyr Leu Lys Val Asp
1 5 10 15

Phe Ala Asp Ile Gly Trp Ser Glu Trp Ile Ile Ser Pro Lys Ser Phe
20 25 30

Asp Ala Tyr Tyr Cys Ser Gly Ala Cys Gln Phe Pro Met Pro Lys Ser
35 40 45

Leu Lys Pro Ser Asn His Ala Thr Ile Gln Ser Ile Val Arg Ala Val
50 55 60

Gly Val Val Pro Gly Ile Pro Glu Pro Cys Cys Val Pro Glu Lys Met
65 70 75 80

Ser Ser Leu Ser Ile Leu Phe Phe Asp Glu Asn Lys Asn Val Val Leu
85 90 95

Lys Val Tyr Pro Asn Met Thr Val Glu Ser Cys Ala Cys Arg
100 105 110

<210> 456

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 456

Ser Pro Lys His His Ser Gln Arg Ala Arg Lys Lys Asn Lys Asn Cys
1 5 10 15

Arg Arg His Ser Leu Tyr Val Asp Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp
20 25 30

Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr Gln Ala Phe Tyr Cys His Gly Asp

35	40	45	
Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile			
50	55	60	
Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val Asn Ser Ser Ile Pro Lys Ala Cys			
65	70	75	80
Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu			
	85	90	95
Tyr Asp Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Glu Met Val Val Glu Gly			
	100	105	110
Cys Gly Cys Arg			
115			
<210> 457			
<211> 138			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述:合成的			
多肽			
<400> 457			
Ala Ala Asn Lys Arg Lys Asn Gln Asn Arg Asn Lys Ser Ser Ser His			
1	5	10	15
Gln Asp Ser Ser Arg Met Ser Ser Val Gly Asp Tyr Asn Thr Ser Glu			
	20	25	30
Gln Lys Gln Ala Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Arg Asp			
	35	40	45
Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu Gly Tyr Ala Ala Phe			
	50	55	60
Tyr Cys Asp Gly Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met Asn Ala			
65	70	75	80
Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Met Phe Pro Asp			
	85	90	95
His Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala Ile Ser			
	100	105	110
Val Leu Tyr Phe Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr Arg			
	115	120	125
Asn Met Val Val Arg Ser Cys Gly Cys His			
	130	135	
<210> 458			
<211> 139			

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 458
 Ser Ala Ser Ser Arg Arg Arg Gln Gln Ser Arg Asn Arg Ser Thr Gln
 1 5 10 15
 Ser Gln Asp Val Ala Arg Val Ser Ser Ala Ser Asp Tyr Asn Ser Ser
 20 25 30
 Glu Leu Lys Thr Ala Cys Arg Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Gln
 35 40 45
 Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Gly Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Asn Tyr Cys Asp Gly Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met Asn
 65 70 75 80
 Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Met Asn Pro
 85 90 95
 Glu Tyr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala Ile
 100 105 110
 Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Asn Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr
 115 120 125
 Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His
 130 135

<210> 459
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 459
 Ser Thr Gly Ser Lys Gln Arg Ser Gln Asn Arg Ser Lys Thr Pro Lys
 1 5 10 15
 Asn Gln Glu Ala Leu Arg Met Ala Asn Val Ala Glu Asn Ser Ser Ser
 20 25 30
 Asp Gln Arg Gln Ala Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Arg
 35 40 45
 Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu Gly Tyr Ala Ala

50	55	60
Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ala Phe Pro Leu Asn Ser Tyr Met Asn		
65	70	80
Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His Phe Ile Asn Pro		
	85	95
Glu Thr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Gln Leu Asn Ala Ile		
	100	110
Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr		
	115	125
Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His		
130	135	

<210> 460

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 460

Ser Ala Gly Ala Gly Ser His Cys Gln Lys Thr Ser Leu Arg Val Asn		
1	5	10
Phe Glu Asp Ile Gly Trp Asp Ser Trp Ile Ile Ala Pro Lys Glu Tyr		
	20	30
Glu Ala Tyr Glu Cys Lys Gly Gly Cys Phe Phe Pro Leu Ala Asp Asp		
	35	45
Val Thr Pro Thr Lys His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Lys		
	50	60
Phe Pro Thr Lys Val Gly Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Ser		
65	70	80
Pro Ile Ser Val Leu Tyr Lys Asp Asp Met Gly Val Pro Thr Leu Lys		
	85	95
Tyr His Tyr Glu Gly Met Ser Val Ala Glu Cys Gly Cys Arg		
	100	110

<210> 461

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 461

Asn Ala Lys Gly Asn Tyr Cys Lys Arg Thr Pro Leu Tyr Ile Asp Phe
 1 5 10 15
 Lys Glu Ile Gly Trp Asp Ser Trp Ile Ile Ala Pro Pro Gly Tyr Glu
 20 25 30
 Ala Tyr Glu Cys Arg Gly Val Cys Asn Tyr Pro Leu Ala Glu His Leu
 35 40 45
 Thr Pro Thr Lys His Ala Ile Ile Gln Ala Leu Val His Leu Lys Asn
 50 55 60
 Ser Gln Lys Ala Ser Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Ile Ser Ile Leu Tyr Leu Asp Lys Gly Val Val Thr Tyr Lys Phe Lys
 85 90 95
 Tyr Glu Gly Met Ala Val Ser Glu Cys Gly Cys Arg
 100 105

<210> 462

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的

多肽

<400> 462

Asn Leu Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys
 1 5 10 15
 Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
 20 25 30
 Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu
 35 40 45
 Tyr Met Phe Met Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val Gln Gln Ala
 50 55 60
 Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
 65 70 75 80
 Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly
 85 90 95
 Lys Ile Pro Gly Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
 100 105

<210> 463

<211> 129
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 463
 Thr Ala Leu Ala Gly Thr Arg Thr Ala Gln Gly Ser Gly Gly Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Arg Gly His Gly Arg Arg Gly Arg Ser Arg Cys Ser Arg Lys Pro
 20 25 30
 Leu His Val Asp Phe Lys Glu Leu Gly Trp Asp Asp Trp Ile Ile Ala
 35 40 45
 Pro Leu Asp Tyr Glu Ala Tyr His Cys Glu Gly Leu Cys Asp Phe Pro
 50 55 60
 Leu Arg Ser His Leu Glu Pro Thr Asn His Ala Ile Ile Gln Thr Leu
 65 70 75 80
 Leu Asn Ser Met Ala Pro Asp Ala Ala Pro Ala Ser Cys Cys Val Pro
 85 90 95
 Ala Arg Leu Ser Pro Ile Ser Ile Leu Tyr Ile Asp Ala Ala Asn Asn
 100 105 110
 Val Val Tyr Lys Gln Tyr Glu Asp Met Val Val Glu Ala Cys Gly Cys
 115 120 125

Arg

<210> 464
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 464
 Thr Ala Phe Ala Ser Arg His Gly Lys Arg His Gly Lys Lys Ser Arg
 1 5 10 15
 Leu Arg Cys Ser Lys Lys Pro Leu His Val Asn Phe Lys Glu Leu Gly
 20 25 30
 Trp Asp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Leu Glu Tyr Glu Ala Tyr His Cys
 35 40 45
 Glu Gly Val Cys Asp Phe Pro Leu Arg Ser His Leu Glu Pro Thr Asn

50	55	60																	
His	Ala	Ile	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Asn	Ser	Met	Asp	Pro	Gly	Ser	Thr				
65					70						75				80				
Pro	Pro	Ser	Cys	Cys	Val	Pro	Thr	Lys	Leu	Thr	Pro	Ile	Ser	Ile	Leu				
				85							90				95				
Tyr	Ile	Asp	Ala	Gly	Asn	Asn	Val	Val	Tyr	Lys	Gln	Tyr	Glu	Asp	Met				
			100								105				110				
Val	Val	Glu	Ser	Cys	Gly	Cys	Arg												
		115					120												
<210>	465																		
<211>	125																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	人工序列的描述:合成的																		
	多肽																		
<400>	465																		
Gln	Ala	Asp	Gly	Ile	Ser	Ala	Glu	Val	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Lys	His				
1			5						10					15					
Ser	Gly	Pro	Glu	Asn	Asn	Gln	Cys	Ser	Leu	His	Pro	Phe	Gln	Ile	Ser				
			20						25					30					
Phe	Arg	Gln	Leu	Gly	Trp	Asp	His	Trp	Ile	Ile	Ala	Pro	Pro	Phe	Tyr				
			35						40					45					
Thr	Pro	Asn	Tyr	Cys	Lys	Gly	Thr	Cys	Leu	Arg	Val	Leu	Arg	Asp	Gly				
			50						55					60					
Leu	Asn	Ser	Pro	Asn	His	Ala	Ile	Ile	Gln	Asn	Leu	Ile	Asn	Gln	Leu				
65									70					75					80
Val	Asp	Gln	Ser	Val	Pro	Arg	Pro	Ser	Cys	Val	Pro	Tyr	Lys	Tyr	Val				
				85										90					95
Pro	Ile	Ser	Val	Leu	Met	Ile	Glu	Ala	Asn	Gly	Ser	Ile	Leu	Tyr	Lys				
			100											105					110
Glu	Tyr	Glu	Gly	Met	Ile	Ala	Glu	Ser	Cys	Thr	Cys	Arg							
			115											120					125
<210>	466																		
<211>	447																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	人工序列的描述:合成的																		

多肽

<400> 466

Ile Pro Val Pro Gln Ser Lys Pro Leu Glu Arg His Val Glu Lys Ser
 1 5 10 15
 Met Asn Leu His Leu Leu Ala Arg Ser Asn Val Ser Val Gln Asp Glu
 20 25 30
 Leu Asn Ala Ser Gly Thr Ile Lys Glu Ser Gly Val Leu Val His Glu
 35 40 45
 Gly Asp Arg Gly Arg Gln Glu Asn Thr Gln Asp Gly His Lys Gly Glu
 50 55 60
 Gly Asn Gly Ser Lys Trp Ala Glu Val Gly Gly Lys Ser Phe Ser Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ser Thr Leu Ala Asn Glu Glu Gly Asn Ile Glu Gly Trp Asn Gly
 85 90 95
 Asp Thr Gly Lys Ala Glu Thr Tyr Gly His Asp Gly Ile His Gly Lys
 100 105 110
 Glu Glu Asn Ile Thr Ala Asn Gly Ile Gln Gly Gln Val Ser Ile Ile
 115 120 125
 Asp Asn Ala Gly Ala Thr Asn Arg Ser Asn Thr Asn Gly Asn Thr Asp
 130 135 140
 Lys Asn Thr Gln Asn Gly Asp Val Gly Asp Ala Gly His Asn Glu Asp
 145 150 155 160
 Val Ala Val Val Gln Glu Asp Gly Pro Gln Val Ala Gly Ser Asn Asn
 165 170 175
 Ser Thr Asp Asn Glu Asp Glu Ile Ile Glu Asn Ser Cys Arg Asn Glu
 180 185 190
 Gly Asn Thr Ser Glu Ile Thr Pro Gln Ile Asn Ser Lys Arg Asn Gly
 195 200 205
 Thr Lys Glu Ala Glu Val Thr Pro Gly Thr Gly Glu Asp Ala Gly Leu
 210 215 220
 Asp Asn Ser Asp Gly Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ala Asp Glu Asp Glu
 225 230 235 240
 Asp Glu Gly Ser Gly Asp Asp Glu Asp Glu Glu Ala Gly Asn Gly Lys
 245 250 255
 Asp Ser Ser Asn Asn Ser Lys Gly Gln Glu Gly Gln Asp His Gly Lys
 260 265 270
 Glu Asp Asp His Asp Ser Ser Ile Gly Gln Asn Ser Asp Ser Lys Glu
 275 280 285
 Tyr Tyr Asp Pro Glu Gly Lys Glu Asp Pro His Asn Glu Val Asp Gly

290	295	300
Asp Lys Thr Ser Lys Ser Glu Glu Asn Ser Ala Gly Ile Pro Glu Asp		
305	310	315
Asn Gly Ser Gln Arg Ile Glu Asp Thr Gln Lys Leu Asn His Arg Glu		
	325	330
Ser Lys Arg Val Glu Asn Arg Ile Thr Lys Glu Ser Glu Thr His Ala		
	340	345
Val Gly Lys Ser Gln Asp Lys Gly Ile Glu Ile Lys Gly Pro Ser Ser		
	355	360
Gly Asn Arg Asn Ile Thr Lys Glu Val Gly Lys Gly Asn Glu Gly Lys		
370	375	380
Glu Asp Lys Gly Gln His Gly Met Ile Leu Gly Lys Gly Asn Val Lys		
385	390	395
Thr Gln Gly Glu Val Val Asn Ile Glu Gly Pro Gly Gln Lys Ser Glu		
	405	410
Pro Gly Asn Lys Val Gly His Ser Asn Thr Gly Ser Asp Ser Asn Ser		
	420	425
Asp Gly Tyr Asp Ser Tyr Asp Phe Asp Asp Lys Ser Met Gln Gly		
435	440	445
<210> 467		
<211> 1286		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述:合成的		
多肽		
<400> 467		
Ile Pro Val Pro Gln Ser Lys Pro Leu Glu Arg His Val Glu Lys Ser		
1	5	10
Met Asn Leu His Leu Leu Ala Arg Ser Asn Val Ser Val Gln Asp Glu		
	20	25
Leu Asn Ala Ser Gly Thr Ile Lys Glu Ser Gly Val Leu Val His Glu		
	35	40
Gly Asp Arg Gly Arg Gln Glu Asn Thr Gln Asp Gly His Lys Gly Glu		
50	55	60
Gly Asn Gly Ser Lys Trp Ala Glu Val Gly Gly Lys Ser Phe Ser Thr		
65	70	75
Tyr Ser Thr Leu Ala Asn Glu Glu Gly Asn Ile Glu Gly Trp Asn Gly		
	85	90
		95

Asp Thr Gly Lys Ala Glu Thr Tyr Gly His Asp Gly Ile His Gly Lys		
100	105	110
Glu Glu Asn Ile Thr Ala Asn Gly Ile Gln Gly Gln Val Ser Ile Ile		
115	120	125
Asp Asn Ala Gly Ala Thr Asn Arg Ser Asn Thr Asn Gly Asn Thr Asp		
130	135	140
Lys Asn Thr Gln Asn Gly Asp Val Gly Asp Ala Gly His Asn Glu Asp		
145	150	155
Val Ala Val Val Gln Glu Asp Gly Pro Gln Val Ala Gly Ser Asn Asn		
165	170	175
Ser Thr Asp Asn Glu Asp Glu Ile Ile Glu Asn Ser Cys Arg Asn Glu		
180	185	190
Gly Asn Thr Ser Glu Ile Thr Pro Gln Ile Asn Ser Lys Arg Asn Gly		
195	200	205
Thr Lys Glu Ala Glu Val Thr Pro Gly Thr Gly Glu Asp Ala Gly Leu		
210	215	220
Asp Asn Ser Asp Gly Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ala Asp Glu Asp Glu		
225	230	235
Asp Glu Gly Ser Gly Asp Asp Glu Asp Glu Glu Ala Gly Asn Gly Lys		
245	250	255
Asp Ser Ser Asn Asn Ser Lys Gly Gln Glu Gly Gln Asp His Gly Lys		
260	265	270
Glu Asp Asp His Asp Ser Ser Ile Gly Gln Asn Ser Asp Ser Lys Glu		
275	280	285
Tyr Tyr Asp Pro Glu Gly Lys Glu Asp Pro His Asn Glu Val Asp Gly		
290	295	300
Asp Lys Thr Ser Lys Ser Glu Glu Asn Ser Ala Gly Ile Pro Glu Asp		
305	310	315
Asn Gly Ser Gln Arg Ile Glu Asp Thr Gln Lys Leu Asn His Arg Glu		
325	330	335
Ser Lys Arg Val Glu Asn Arg Ile Thr Lys Glu Ser Glu Thr His Ala		
340	345	350
Val Gly Lys Ser Gln Asp Lys Gly Ile Glu Ile Lys Gly Pro Ser Ser		
355	360	365
Gly Asn Arg Asn Ile Thr Lys Glu Val Gly Lys Gly Asn Glu Gly Lys		
370	375	380
Glu Asp Lys Gly Gln His Gly Met Ile Leu Gly Lys Gly Asn Val Lys		
385	390	395
Thr Gln Gly Glu Val Val Asn Ile Glu Gly Pro Gly Gln Lys Ser Glu		

	405	410	415
Pro Gly Asn Lys Val Gly His Ser Asn Thr Gly Ser Asp Ser Asn Ser			
	420	425	430
Asp Gly Tyr Asp Ser Tyr Asp Phe Asp Asp Lys Ser Met Gln Gly Asp			
	435	440	445
Asp Pro Asn Ser Ser Asp Glu Ser Asn Gly Asn Asp Asp Ala Asn Ser			
	450	455	460
Glu Ser Asp Asn Asn Ser Ser Ser Arg Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Ser			
465	470	475	480
Asp Glu Ser Lys Asp Asn Gly Asn Gly Ser Asp Ser Lys Gly Ala Glu			
	485	490	495
Asp Asp Asp Ser Asp Ser Thr Ser Asp Thr Asn Asn Ser Asp Ser Asn			
	500	505	510
Gly Asn Gly Asn Asn Gly Asn Asp Asp Asn Asp Lys Ser Asp Ser Gly			
	515	520	525
Lys Gly Lys Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn			
	530	535	540
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn			
545	550	555	560
Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser			
	565	570	575
Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser			
	580	585	590
Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Lys			
	595	600	605
Ser Asp Ser Ser Lys Ser Glu Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Lys			
	610	615	620
Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Asn Ser Asp			
625	630	635	640
Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser			
	645	650	655
Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser			
	660	665	670
Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Glu Ser Ser Asp			
	675	680	685
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser			
	690	695	700
Asn Ser Asn Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser			
705	710	715	720

Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn
 725 730 735
 Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser
 740 745 750
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser
 755 760 765
 Asp Ser Asn Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn
 770 775 780
 Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
 785 790 795 800
 Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp
 805 810 815
 Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
 820 825 830
 Ser Asp Gly Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asn Arg Ser Asp Ser Ser Asn
 835 840 845
 Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser
 850 855 860
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn Glu Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser
 865 870 875 880
 Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser
 885 890 895
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Glu Ser Ser
 900 905 910
 Asn Ser Ser Asp Asn Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp
 915 920 925
 Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser
 930 935 940
 Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp
 945 950 955 960
 Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
 965 970 975
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser
 980 985 990
 Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn
 995 1000 1005
 Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp
 1010 1015 1020
 Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp

1025	1030	1035
Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1040	1045	1050
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Glu		
1055	1060	1065
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1070	1075	1080
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1085	1090	1095
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1100	1105	1110
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1115	1120	1125
Ser Ser Asp Ser Ser Glu Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1130	1135	1140
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1145	1150	1155
Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1160	1165	1170
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1175	1180	1185
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
1190	1195	1200
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn Glu		
1205	1210	1215
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn		
1220	1225	1230
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Thr Ser		
1235	1240	1245
Asp Ser Asn Asp Glu Ser Asp Ser Gln Ser Lys Ser Gly Asn Gly		
1250	1255	1260
Asn Asn Asn Gly Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Glu Gly Ser Asp		
1265	1270	1275
Ser Asn His Ser Thr Ser Asp Asp		
1280	1285	
<210> 468		
<211> 839		
<212> PRT		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 468

```

Asp Asp Pro Asn Ser Ser Asp Glu Ser Asn Gly Asn Asp Asp Ala Asn
1           5           10           15
Ser Glu Ser Asp Asn Asn Ser Ser Ser Arg Gly Asp Ala Ser Tyr Asn
           20           25           30
Ser Asp Glu Ser Lys Asp Asn Gly Asn Gly Ser Asp Ser Lys Gly Ala
           35           40           45
Glu Asp Asp Asp Ser Asp Ser Thr Ser Asp Thr Asn Asn Ser Asp Ser
           50           55           60
Asn Gly Asn Gly Asn Asn Gly Asn Asp Asp Asn Asp Lys Ser Asp Ser
65           70           75           80
Gly Lys Gly Lys Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser
           85           90           95
Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser
           100          105          110
Asn Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser
           115          120          125
Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp
           130          135          140
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
145          150          155          160
Lys Ser Asp Ser Ser Lys Ser Glu Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser
           165          170          175
Lys Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Asn Ser
           180          185          190
Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp
           195          200          205
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser
           210          215          220
Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Glu Ser Ser
225          230          235          240
Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
           245          250          255
Ser Asn Ser Asn Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser
           260          265          270
Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser

```

275	280	285
Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp		
290	295	300
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser		
305	310	315
Ser Asp Ser Asn Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser		
325	330	335
Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
340	345	350
Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser		
355	360	365
Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
370	375	380
Ser Ser Asp Gly Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asn Arg Ser Asp Ser Ser		
385	390	395
Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp		
405	410	415
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn Glu Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser		
420	425	430
Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn		
435	440	445
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Glu Ser		
450	455	460
Ser Asn Ser Ser Asp Asn Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser		
465	470	475
Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn		
485	490	495
Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asn Ser Ser		
500	505	510
Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
515	520	525
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser		
530	535	540
Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser		
545	550	555
Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp		
565	570	575
Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser		
580	585	590

Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser
 595 600 605
 Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Glu Ser Ser Asp
 610 615 620
 Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
 625 630 635 640
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser
 645 650 655
 Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp
 660 665 670
 Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Glu Ser
 675 680 685
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser
 690 695 700
 Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asn Ser Ser Asp
 705 710 715 720
 Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
 725 730 735
 Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser
 740 745 750
 Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp
 755 760 765
 Ser Asn Glu Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
 770 775 780
 Ser Asn Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Thr
 785 790 795 800
 Ser Asp Ser Asn Asp Glu Ser Asp Ser Gln Ser Lys Ser Gly Asn Gly
 805 810 815
 Asn Asn Asn Gly Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Glu Gly Ser Asp Ser
 820 825 830
 Asn His Ser Thr Ser Asp Asp
 835
 <210> 469
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 469

Asp Ala Glu Pro Val Leu Gly Gly Gly Pro Gly Gly Ala Cys Arg Ala
 1 5 10 15
 Arg Arg Leu Tyr Val Ser Phe Arg Glu Val Gly Trp His Arg Trp Val
 20 25 30
 Ile Ala Pro Arg Gly Phe Leu Ala Asn Tyr Cys Gln Gly Gln Cys Ala
 35 40 45
 Leu Pro Val Ala Leu Ser Gly Ser Gly Gly Pro Pro Ala Leu Asn His
 50 55 60
 Ala Val Leu Arg Ala Leu Met His Ala Ala Ala Pro Gly Ala Ala Asp
 65 70 75 80
 Leu Pro Cys Cys Val Pro Ala Arg Leu Ser Pro Ile Ser Val Leu Phe
 85 90 95
 Phe Asp Asn Ser Asp Asn Val Val Leu Arg Gln Tyr Glu Asp Met Val
 100 105 110
 Val Asp Glu Cys Gly Cys Arg
 115

<210> 470

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 470

Ala Ala Ile Pro Val Pro Lys Leu Ser Cys Lys Asn Leu Cys His Arg
 1 5 10 15
 His Gln Leu Phe Ile Asn Phe Arg Asp Leu Gly Trp His Lys Trp Ile
 20 25 30
 Ile Ala Pro Lys Gly Phe Met Ala Asn Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro
 35 40 45
 Phe Ser Leu Thr Ile Ser Leu Asn Ser Ser Asn Tyr Ala Phe Met Gln
 50 55 60
 Ala Leu Met His Ala Val Asp Pro Glu Ile Pro Gln Ala Val Cys Ile
 65 70 75 80
 Pro Thr Lys Leu Ser Pro Ile Ser Met Leu Tyr Gln Asp Asn Asn Asp
 85 90 95
 Asn Val Ile Leu Arg His Tyr Glu Asp Met Val Val Asp Glu Cys Gly
 100 105 110

Cys Gly

<210> 471

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 471

Ala Pro Leu Ala Thr Arg Gln Gly Lys Arg Pro Ser Lys Asn Leu Lys
1 5 10 15

Ala Arg Cys Ser Arg Lys Ala Leu His Val Asn Phe Lys Asp Met Gly
 20 25 30

Trp Asp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Leu Glu Tyr Glu Ala Phe His Cys
 35 40 45

Glu Gly Leu Cys Glu Phe Pro Leu Arg Ser His Leu Glu Pro Thr Asn
 50 55 60

His Ala Val Ile Gln Thr Leu Met Asn Ser Met Asp Pro Glu Ser Thr
65 70 75 80

Pro Pro Thr Cys Cys Val Pro Thr Arg Leu Ser Pro Ile Ser Ile Leu
 85 90 95

Phe Ile Asp Ser Ala Asn Asn Val Val Tyr Lys Gln Tyr Glu Asp Met
 100 105 110

Val Val Glu Ser Cys Gly Cys Arg
 115 120

<210> 472

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 472

Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15

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

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu
 35 40 45

Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala
 50 55 60
 Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
 65 70 75 80
 Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly
 85 90 95
 Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
 100 105

<210> 473

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 473

Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
 1 5 10 15
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
 20 25 30
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
 35 40 45
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
 50 55 60
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
 65 70 75 80
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
 85 90 95
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 100 105 110

Cys Ile

<210> 474

<211> 206

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 474

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys
 1 5 10 15
 Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu
 20 25 30
 Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys
 35 40 45
 Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu
 50 55 60
 Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile
 65 70 75 80
 Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe
 85 90 95
 Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg
 100 105 110
 Gln Glu Lys Lys Ser Val Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys
 115 120 125
 Arg Lys Lys Ser Arg Tyr Lys Ser Trp Ser Val Tyr Val Gly Ala Arg
 130 135 140
 Cys Cys Leu Met Pro Trp Ser Leu Pro Gly Pro His Pro Cys Gly Pro
 145 150 155 160
 Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys
 165 170 175
 Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu
 180 185 190
 Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
 195 200 205

<210> 475

<211> 290

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 475

Phe Ser Leu Met Ser Leu Leu Glu Ser Leu Asp Pro Asp Trp Thr Pro
 1 5 10 15
 Asp Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Glu Asp Tyr Asn Gln Glu Glu Asn Thr
 20 25 30
 Ser Ser Thr Leu Thr His Ala Glu Asn Pro Asp Trp Tyr Tyr Thr Glu

35	40	45																	
Asp	Gln	Ala	Asp	Pro	Cys	Gln	Pro	Asn	Pro	Cys	Glu	His	Gly	Gly	Asp				
50	55	60																	
Cys	Leu	Val	His	Gly	Ser	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Cys	Leu	Ala	Pro	Phe				
65	70	75	80																
Ser	Gly	Asn	Lys	Cys	Gln	Lys	Val	Gln	Asn	Thr	Cys	Lys	Asp	Asn	Pro				
	85	90	95																
Cys	Gly	Arg	Gly	Gln	Cys	Leu	Ile	Thr	Gln	Ser	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Arg				
	100	105	110																
Cys	Val	Cys	Lys	His	Pro	Tyr	Thr	Gly	Pro	Ser	Cys	Ser	Gln	Val	Val				
	115	120	125																
Pro	Val	Cys	Arg	Pro	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Ala	Thr	Cys	Ser	Arg				
	130	135	140																
His	Lys	Arg	Arg	Ser	Lys	Phe	Thr	Cys	Ala	Cys	Pro	Asp	Gln	Phe	Lys				
	145	150	155	160															
Gly	Lys	Phe	Cys	Glu	Ile	Gly	Ser	Asp	Asp	Cys	Tyr	Val	Gly	Asp	Gly				
	165	170	175																
Tyr	Ser	Tyr	Arg	Gly	Lys	Met	Asn	Arg	Thr	Val	Asn	Gln	His	Ala	Cys				
	180	185	190																
Leu	Tyr	Trp	Asn	Ser	His	Leu	Leu	Leu	Gln	Glu	Asn	Tyr	Asn	Met	Phe				
	195	200	205																
Met	Glu	Asp	Ala	Glu	Thr	His	Gly	Ile	Gly	Glu	His	Asn	Phe	Cys	Arg				
	210	215	220																
Asn	Pro	Asp	Ala	Asp	Glu	Lys	Pro	Trp	Cys	Phe	Ile	Lys	Val	Thr	Asn				
	225	230	235	240															
Asp	Lys	Val	Lys	Trp	Glu	Tyr	Cys	Asp	Val	Ser	Ala	Cys	Ser	Ala	Gln				
	245	250	255																
Asp	Val	Ala	Tyr	Pro	Glu	Glu	Ser	Pro	Thr	Glu	Pro	Ser	Thr	Lys	Leu				
	260	265	270																
Pro	Gly	Phe	Asp	Ser	Cys	Gly	Lys	Thr	Glu	Ile	Ala	Glu	Arg	Lys	Ile				
	275	280	285																
Lys	Arg																		
	290																		
<210>	476																		
<400>	476																		
000																			
<210>	477																		
<211>	247																		
<212>	PRT																		

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 477

Ile	Tyr	Gly	Gly	Phe	Lys	Ser	Thr	Ala	Gly	Lys	His	Pro	Trp	Gln	Ala	1	5	10	15
Ser	Leu	Gln	Ser	Ser	Leu	Pro	Leu	Thr	Ile	Ser	Met	Pro	Gln	Gly	His	20	25	30	
Phe	Cys	Gly	Gly	Ala	Leu	Ile	His	Pro	Cys	Trp	Val	Leu	Thr	Ala	Ala	35	40	45	
His	Cys	Thr	Asp	Ile	Lys	Thr	Arg	His	Leu	Lys	Val	Val	Leu	Gly	Asp	50	55	60	
Gln	Asp	Leu	Lys	Lys	Glu	Glu	Phe	His	Glu	Gln	Ser	Phe	Arg	Val	Glu	65	70	75	80
Lys	Ile	Phe	Lys	Tyr	Ser	His	Tyr	Asn	Glu	Arg	Asp	Glu	Ile	Pro	His	85	90	95	
Asn	Asp	Ile	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Lys	Pro	Val	Asp	Gly	His	Cys	Ala	100	105	110	
Leu	Glu	Ser	Lys	Tyr	Val	Lys	Thr	Val	Cys	Leu	Pro	Asp	Gly	Ser	Phe	115	120	125	
Pro	Ser	Gly	Ser	Glu	Cys	His	Ile	Ser	Gly	Trp	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	130	135	140	
Gly	Lys	Gly	Ser	Arg	Gln	Leu	Leu	Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Leu	Ile	Ala	145	150	155	160
Asn	Thr	Leu	Cys	Asn	Ser	Arg	Gln	Leu	Tyr	Asp	His	Met	Ile	Asp	Asp	165	170	175	
Ser	Met	Ile	Cys	Ala	Gly	Asn	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Asp	Thr	Cys	180	185	190	
Gln	Gly	Asp	Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Thr	Cys	Glu	Lys	Asp	Gly	Thr	Tyr	195	200	205	
Tyr	Val	Tyr	Gly	Ile	Val	Ser	Trp	Gly	Leu	Glu	Cys	Gly	Lys	Arg	Pro	210	215	220	
Gly	Val	Tyr	Thr	Gln	Val	Thr	Lys	Phe	Leu	Asn	Trp	Ile	Lys	Ala	Thr	225	230	235	240
Ile	Lys	Ser	Glu	Ser	Gly	Phe										245			

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<211> 400

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 479

Ala Glu Val Lys Lys Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro Gly Thr Ala Glu
1 5 10 15
Lys Leu Ser Pro Lys Ala Ala Thr Leu Ala Glu Arg Ser Ala Gly Leu
20 25 30
Ala Phe Ser Leu Tyr Gln Ala Met Ala Lys Asp Gln Ala Val Glu Asn
35 40 45
Ile Leu Val Ser Pro Val Val Val Ala Ser Ser Leu Gly Leu Val Ser
50 55 60
Leu Gly Gly Lys Ala Thr Thr Ala Ser Gln Ala Lys Ala Val Leu Ser
65 70 75 80
Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Glu Val His Ala Gly Leu Gly Glu Leu
85 90 95
Leu Arg Ser Leu Ser Asn Ser Thr Ala Arg Asn Val Thr Trp Lys Leu
100 105 110
Gly Ser Arg Leu Tyr Gly Pro Ser Ser Val Ser Phe Ala Asp Asp Phe
115 120 125
Val Arg Ser Ser Lys Gln His Tyr Asn Cys Glu His Ser Lys Ile Asn
130 135 140
Phe Arg Asp Lys Arg Ser Ala Leu Gln Ser Ile Asn Glu Trp Ala Ala
145 150 155 160
Gln Thr Thr Asp Gly Lys Leu Pro Glu Val Thr Lys Asp Val Glu Arg
165 170 175
Thr Asp Gly Ala Leu Leu Val Asn Ala Met Phe Phe Lys Pro His Trp
180 185 190
Asp Glu Lys Phe His His Lys Met Val Asp Asn Arg Gly Phe Met Val
195 200 205
Thr Arg Ser Tyr Thr Val Gly Val Met Met Met His Arg Thr Gly Leu
210 215 220
Tyr Asn Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Glu Lys Leu Gln Ile Val Glu Met
225 230 235 240

	85	90	95
Tyr Ala Lys Lys Glu Cys Asn Glu Asp Cys Asn Phe Lys Glu Leu Ile			
	100	105	110
Leu Glu Asn His Tyr Asn Thr Tyr Ala Ser Ala Lys Trp Thr His Asn			
	115	120	125
Gly Gly Glu Met Phe Val Ala Leu Asn Gln Lys Gly Ile Pro Val Arg			
	130	135	140
Gly Lys Lys Thr Lys Lys Glu Gln Lys Thr Ala His Phe Leu Pro Met			
145	150	155	160
Ala Ile Thr			
<210>	481		
<211>	177		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	多肽		
<400>	481		
Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro			
1	5	10	15
Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro			
	20	25	30
Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp			
	35	40	45
Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg			
	50	55	60
Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser			
65	70	75	80
Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu			
	85	90	95
Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn			
	100	105	110
Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly			
	115	120	125
Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe			
	130	135	140
Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp			
145	150	155	160
Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala			

	165	170	175
Leu			
<210>	482		
<211>	243		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	多肽		
<400>	482		
Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys Tyr Ser Lys Ser Gly Ile			
1	5	10	15
Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr Trp Asp Pro Asn Asp Glu			
	20	25	30
Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val Lys Trp Gln Leu Arg Gln			
	35	40	45
Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr			
	50	55	60
Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro Leu Val Arg Glu Arg Gly			
65	70	75	80
Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn			
	85	90	95
Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys			
	100	105	110
Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn			
	115	120	125
Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr			
	130	135	140
Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu			
145	150	155	160
Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr			
	165	170	175
Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys			
	180	185	190
Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly			
	195	200	205
Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn			
	210	215	220
Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe			

225	230	235	240
Leu Val Gly			
<210> 483			
<211> 343			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述:合成的			
多肽			
<400> 483			
Ala Asn Ser Ser Gly Arg Trp Trp Gly Ile Val Asn Val Ala Ser Ser			
1	5	10	15
Thr Asn Leu Leu Thr Asp Ser Lys Ser Leu Gln Leu Val Leu Glu Pro			
	20	25	30
Ser Leu Gln Leu Leu Ser Arg Lys Gln Arg Arg Leu Ile Arg Gln Asn			
	35	40	45
Pro Gly Ile Leu His Ser Val Ser Gly Gly Leu Gln Ser Ala Val Arg			
	50	55	60
Glu Cys Lys Trp Gln Phe Arg Asn Arg Arg Trp Asn Cys Pro Thr Ala			
65	70	75	80
Pro Gly Pro His Leu Phe Gly Lys Ile Val Asn Arg Gly Cys Arg Glu			
	85	90	95
Thr Ala Phe Ile Phe Ala Ile Thr Ser Ala Gly Val Thr His Ser Val			
	100	105	110
Ala Arg Ser Cys Ser Glu Gly Ser Ile Glu Ser Cys Thr Cys Asp Tyr			
	115	120	125
Arg Arg Arg Gly Pro Gly Gly Pro Asp Trp His Trp Gly Gly Cys Ser			
	130	135	140
Asp Asn Ile Asp Phe Gly Arg Leu Phe Gly Arg Glu Phe Val Asp Ser			
145	150	155	160
Gly Glu Lys Gly Arg Asp Leu Arg Phe Leu Met Asn Leu His Asn Asn			
	165	170	175
Glu Ala Gly Arg Thr Thr Val Phe Ser Glu Met Arg Gln Glu Cys Lys			
	180	185	190
Cys His Gly Met Ser Gly Ser Cys Thr Val Arg Thr Cys Trp Met Arg			
	195	200	205
Leu Pro Thr Leu Arg Ala Val Gly Asp Val Leu Arg Asp Arg Phe Asp			
	210	215	220
Gly Ala Ser Arg Val Leu Tyr Gly Asn Arg Gly Ser Asn Arg Ala Ser			

225	230	235	240
Arg Ala Glu Leu Leu Arg Leu Glu Pro Glu Asp Pro Ala His Lys Pro			
	245	250	255
Pro Ser Pro His Asp Leu Val Tyr Phe Glu Lys Ser Pro Asn Phe Cys			
	260	265	270
Thr Tyr Ser Gly Arg Leu Gly Thr Ala Gly Thr Ala Gly Arg Ala Cys			
	275	280	285
Asn Ser Ser Ser Pro Ala Leu Asp Gly Cys Glu Leu Leu Cys Cys Gly			
	290	295	300
Arg Gly His Arg Thr Arg Thr Gln Arg Val Thr Glu Arg Cys Asn Cys			
305	310	315	320
Thr Phe His Trp Cys Cys His Val Ser Cys Arg Asn Cys Thr His Thr			
	325	330	335
Arg Val Leu His Glu Cys Leu			
	340		
<210>	484		
<211>	335		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	多肽		
<400>	484		
Ser Trp Trp Tyr Met Arg Ala Thr Gly Gly Ser Ser Arg Val Met Cys			
1	5	10	15
Asp Asn Val Pro Gly Leu Val Ser Ser Gln Arg Gln Leu Cys His Arg			
	20	25	30
His Pro Asp Val Met Arg Ala Ile Ser Gln Gly Val Ala Glu Trp Thr			
	35	40	45
Ala Glu Cys Gln His Gln Phe Arg Gln His Arg Trp Asn Cys Asn Thr			
	50	55	60
Leu Asp Arg Asp His Ser Leu Phe Gly Arg Val Leu Leu Arg Ser Ser			
65	70	75	80
Arg Glu Ser Ala Phe Val Tyr Ala Ile Ser Ser Ala Gly Val Val Phe			
	85	90	95
Ala Ile Thr Arg Ala Cys Ser Gln Gly Glu Val Lys Ser Cys Ser Cys			
	100	105	110
Asp Pro Lys Lys Met Gly Ser Ala Lys Asp Ser Lys Gly Ile Phe Asp			
	115	120	125

Trp Gly Gly Cys Ser Asp Asn Ile Asp Tyr Gly Ile Lys Phe Ala Arg
 130 135 140
 Ala Phe Val Asp Ala Lys Glu Arg Lys Gly Lys Asp Ala Arg Ala Leu
 145 150 155 160
 Met Asn Leu His Asn Asn Arg Ala Gly Arg Lys Ala Val Lys Arg Phe
 165 170 175
 Leu Lys Gln Glu Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly Ser Cys Thr Leu
 180 185 190
 Arg Thr Cys Trp Leu Ala Met Ala Asp Phe Arg Lys Thr Gly Asp Tyr
 195 200 205
 Leu Trp Arg Lys Tyr Asn Gly Ala Ile Gln Val Val Met Asn Gln Asp
 210 215 220
 Gly Thr Gly Phe Thr Val Ala Asn Glu Arg Phe Lys Lys Pro Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Asp Leu Val Tyr Phe Glu Asn Ser Pro Asp Tyr Cys Ile Arg Asp
 245 250 255
 Arg Glu Ala Gly Ser Leu Gly Thr Ala Gly Arg Val Cys Asn Leu Thr
 260 265 270
 Ser Arg Gly Met Asp Ser Cys Glu Val Met Cys Cys Gly Arg Gly Tyr
 275 280 285
 Asp Thr Ser His Val Thr Arg Met Thr Lys Cys Gly Cys Lys Phe His
 290 295 300
 Trp Cys Cys Ala Val Arg Cys Gln Asp Cys Leu Glu Ala Leu Asp Val
 305 310 315 320
 His Thr Cys Lys Ala Pro Lys Asn Ala Asp Trp Thr Thr Ala Thr
 325 330 335

<210> 485

<211> 333

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 485

Ser Trp Trp Tyr Ile Gly Ala Leu Gly Ala Arg Val Ile Cys Asp Asn
 1 5 10 15
 Ile Pro Gly Leu Val Ser Arg Gln Arg Gln Leu Cys Gln Arg Tyr Pro
 20 25 30
 Asp Ile Met Arg Ser Val Gly Glu Gly Ala Arg Glu Trp Ile Arg Glu

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 486
 Gly Tyr Pro Ile Trp Trp Ser Leu Ala Leu Gly Gln Gln Tyr Thr Ser
 1 5 10 15
 Leu Gly Ser Gln Pro Leu Leu Cys Gly Ser Ile Pro Gly Leu Val Pro
 20 25 30
 Lys Gln Leu Arg Phe Cys Arg Asn Tyr Ile Glu Ile Met Pro Ser Val
 35 40 45
 Ala Glu Gly Val Lys Leu Gly Ile Gln Glu Cys Gln His Gln Phe Arg
 50 55 60
 Gly Arg Arg Trp Asn Cys Thr Thr Ile Asp Asp Ser Leu Ala Ile Phe
 65 70 75 80
 Gly Pro Val Leu Asp Lys Ala Thr Arg Glu Ser Ala Phe Val His Ala
 85 90 95
 Ile Ala Ser Ala Gly Val Ala Phe Ala Val Thr Arg Ser Cys Ala Glu
 100 105 110
 Gly Thr Ser Thr Ile Cys Gly Cys Asp Ser His His Lys Gly Pro Pro
 115 120 125
 Gly Glu Gly Trp Lys Trp Gly Gly Cys Ser Glu Asp Ala Asp Phe Gly
 130 135 140
 Val Leu Val Ser Arg Glu Phe Ala Asp Ala Arg Glu Asn Arg Pro Asp
 145 150 155 160
 Ala Arg Ser Ala Met Asn Lys His Asn Asn Glu Ala Gly Arg Thr Thr
 165 170 175
 Ile Leu Asp His Met His Leu Lys Cys Lys Cys His Gly Leu Ser Gly
 180 185 190
 Ser Cys Glu Val Lys Thr Cys Trp Trp Ala Gln Pro Asp Phe Arg Ala
 195 200 205
 Ile Gly Asp Phe Leu Lys Asp Lys Tyr Asp Ser Ala Ser Glu Met Val
 210 215 220
 Val Glu Lys His Arg Glu Ser Arg Gly Trp Val Glu Thr Leu Arg Ala
 225 230 235 240
 Lys Tyr Ser Leu Phe Lys Pro Pro Thr Glu Arg Asp Leu Val Tyr Tyr
 245 250 255
 Glu Asn Ser Pro Asn Phe Cys Glu Pro Asn Pro Glu Thr Gly Ser Phe

	260		265		270
Gly Thr Arg Asp Arg Thr Cys Asn Val Thr Ser His Gly Ile Asp Gly					
	275		280		285
Cys Asp Leu Leu Cys Cys Gly Arg Gly His Asn Thr Arg Thr Glu Lys					
	290		295		300
Arg Lys Glu Lys Cys His Cys Ile Phe His Trp Cys Cys Tyr Val Ser					
305		310		315	320
Cys Gln Glu Cys Ile Arg Ile Tyr Asp Val His Thr Cys Lys					
	325		330		
<210>	487				
<211>	334				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	人工序列的描述:合成的				
	多肽				
<400>	487				
Ser Tyr Pro Ile Trp Trp Ser Leu Ala Val Gly Pro Gln Tyr Ser Ser					
1		5		10	15
Leu Gly Ser Gln Pro Ile Leu Cys Ala Ser Ile Pro Gly Leu Val Pro					
	20		25		30
Lys Gln Leu Arg Phe Cys Arg Asn Tyr Val Glu Ile Met Pro Ser Val					
	35		40		45
Ala Glu Gly Ile Lys Ile Gly Ile Gln Glu Cys Gln His Gln Phe Arg					
	50		55		60
Gly Arg Arg Trp Asn Cys Thr Thr Val His Asp Ser Leu Ala Ile Phe					
65		70		75	80
Gly Pro Val Leu Asp Lys Ala Thr Arg Glu Ser Ala Phe Val His Ala					
	85		90		95
Ile Ala Ser Ala Gly Val Ala Phe Ala Val Thr Arg Ser Cys Ala Glu					
	100		105		110
Gly Thr Ala Ala Ile Cys Gly Cys Ser Ser Arg His Gln Gly Ser Pro					
	115		120		125
Gly Lys Gly Trp Lys Trp Gly Gly Cys Ser Glu Asp Ile Glu Phe Gly					
	130		135		140
Gly Met Val Ser Arg Glu Phe Ala Asp Ala Arg Glu Asn Arg Pro Asp					
145		150		155	160
Ala Arg Ser Ala Met Asn Arg His Asn Asn Glu Ala Gly Arg Gln Ala					
	165		170		175

Ile Ala Ser His Met His Leu Lys Cys Lys Cys His Gly Leu Ser Gly
 180 185 190
 Ser Cys Glu Val Lys Thr Cys Trp Trp Ser Gln Pro Asp Phe Arg Ala
 195 200 205
 Ile Gly Asp Phe Leu Lys Asp Lys Tyr Asp Ser Ala Ser Glu Met Val
 210 215 220
 Val Glu Lys His Arg Glu Ser Arg Gly Trp Val Glu Thr Leu Arg Pro
 225 230 235 240
 Arg Tyr Thr Tyr Phe Lys Val Pro Thr Glu Arg Asp Leu Val Tyr Tyr
 245 250 255
 Glu Ala Ser Pro Asn Phe Cys Glu Pro Asn Pro Glu Thr Gly Ser Phe
 260 265 270
 Gly Thr Arg Asp Arg Thr Cys Asn Val Ser Ser His Gly Ile Asp Gly
 275 280 285
 Cys Asp Leu Leu Cys Cys Gly Arg Gly His Asn Ala Arg Ala Glu Arg
 290 295 300
 Arg Arg Glu Lys Cys Arg Cys Val Phe His Trp Cys Cys Tyr Val Ser
 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Cys Thr Arg Val Tyr Asp Val His Thr Cys Lys
 325 330

<210> 488

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
 多肽

<400> 488

Ser Asn Trp Leu Tyr Leu Ala Lys Leu Ser Ser Val Gly Ser Ile Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Cys Glu Lys Leu Lys Gly Leu Ile Gln Arg Gln Val
 20 25 30
 Gln Met Cys Lys Arg Asn Leu Glu Val Met Asp Ser Val Arg Arg Gly
 35 40 45
 Ala Gln Leu Ala Ile Glu Glu Cys Gln Tyr Gln Phe Arg Asn Arg Arg
 50 55 60
 Trp Asn Cys Ser Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Phe Gly Lys Val Val
 65 70 75 80
 Thr Gln Gly Thr Arg Glu Ala Ala Phe Val Tyr Ala Ile Ser Ser Ala

	85	90	95
Gly Val Ala Phe	Ala Val Thr Arg	Ala Cys Ser Ser	Gly Glu Leu Glu
	100	105	110
Lys Cys Gly Cys Asp Arg Thr Val His Gly Val Ser Pro Gln Gly Phe			
	115	120	125
Gln Trp Ser Gly Cys Ser Asp Asn Ile Ala Tyr Gly Val Ala Phe Ser			
	130	135	140
Gln Ser Phe Val Asp Val Arg Glu Arg Ser Lys Gly Ala Ser Ser Ser			
145	150	155	160
Arg Ala Leu Met Asn Leu His Asn Asn Glu Ala Gly Arg Lys Ala Ile			
	165	170	175
Leu Thr His Met Arg Val Glu Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly Ser			
	180	185	190
Cys Glu Val Lys Thr Cys Trp Arg Ala Val Pro Pro Phe Arg Gln Val			
	195	200	205
Gly His Ala Leu Lys Glu Lys Phe Asp Gly Ala Thr Glu Val Glu Pro			
	210	215	220
Arg Arg Val Gly Ser Ser Arg Ala Leu Val Pro Arg Asn Ala Gln Phe			
225	230	235	240
Lys Pro His Thr Asp Glu Asp Leu Val Tyr Leu Glu Pro Ser Pro Asp			
	245	250	255
Phe Cys Glu Gln Asp Met Arg Ser Gly Val Leu Gly Thr Arg Gly Arg			
	260	265	270
Thr Cys Asn Lys Thr Ser Lys Ala Ile Asp Gly Cys Glu Leu Leu Cys			
	275	280	285
Cys Gly Arg Gly Phe His Thr Ala Gln Val Glu Leu Ala Glu Arg Cys			
	290	295	300
Ser Cys Lys Phe His Trp Cys Cys Phe Val Lys Cys Arg Gln Cys Gln			
305	310	315	320
Arg Leu Val Glu Leu His Thr Cys Arg			
	325		

<210> 489

<211> 319

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 489

Ile Ile Gly Ala Gln Pro Leu Cys Ser Gln Leu Ala Gly Leu Ser Gln
1 5 10 15
Gly Gln Lys Lys Leu Cys His Leu Tyr Gln Asp His Met Gln Tyr Ile
 20 25 30
Gly Glu Gly Ala Lys Thr Gly Ile Lys Glu Cys Gln Tyr Gln Phe Arg
 35 40 45
His Arg Arg Trp Asn Cys Ser Thr Val Asp Asn Thr Ser Val Phe Gly
 50 55 60
Arg Val Met Gln Ile Gly Ser Arg Glu Thr Ala Phe Thr Tyr Ala Val
65 70 75 80
Ser Ala Ala Gly Val Val Asn Ala Met Ser Arg Ala Cys Arg Glu Gly
 85 90 95
Glu Leu Ser Thr Cys Gly Cys Ser Arg Ala Ala Arg Pro Lys Asp Leu
 100 105 110
Pro Arg Asp Trp Leu Trp Gly Gly Cys Gly Asp Asn Ile Asp Tyr Gly
 115 120 125
Tyr Arg Phe Ala Lys Glu Phe Val Asp Ala Arg Glu Arg Glu Arg Ile
 130 135 140
His Ala Lys Gly Ser Tyr Glu Ser Ala Arg Ile Leu Met Asn Leu His
145 150 155 160
Asn Asn Glu Ala Gly Arg Arg Thr Val Tyr Asn Leu Ala Asp Val Ala
 165 170 175
Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly Ser Cys Ser Leu Lys Thr Cys Trp
 180 185 190
Leu Gln Leu Ala Asp Phe Arg Lys Val Gly Asp Ala Leu Lys Glu Lys
 195 200 205
Tyr Asp Ser Ala Ala Ala Met Arg Leu Asn Ser Arg Gly Lys Leu Val
 210 215 220
Gln Val Asn Ser Arg Phe Asn Ser Pro Thr Thr Gln Asp Leu Val Tyr
225 230 235 240
Ile Asp Pro Ser Pro Asp Tyr Cys Val Arg Asn Glu Ser Thr Gly Ser
 245 250 255
Leu Gly Thr Gln Gly Arg Leu Cys Asn Lys Thr Ser Glu Gly Met Asp
 260 265 270
Gly Cys Glu Leu Met Cys Cys Gly Arg Gly Tyr Asp Gln Phe Lys Thr
 275 280 285
Val Gln Thr Glu Arg Cys His Cys Lys Phe His Trp Cys Cys Tyr Val
 290 295 300
Lys Cys Lys Lys Cys Thr Glu Ile Val Asp Gln Phe Val Cys Lys

305	310	315
<210> 490		
<211> 342		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述:合成的 多肽		
<400> 490		
Gln Leu Leu Thr Asp Ala Asn Ser Trp Trp Ser Leu Ala Leu Asn Pro		
1 5 10 15		
Val Gln Arg Pro Glu Met Phe Ile Ile Gly Ala Gln Pro Val Cys Ser		
20 25 30		
Gln Leu Pro Gly Leu Ser Pro Gly Gln Arg Lys Leu Cys Gln Leu Tyr		
35 40 45		
Gln Glu His Met Ala Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Lys Thr Gly Ile Lys		
50 55 60		
Glu Cys Gln His Gln Phe Arg Gln Arg Arg Trp Asn Cys Ser Thr Ala		
65 70 75 80		
Asp Asn Ala Ser Val Phe Gly Arg Val Met Gln Ile Gly Ser Arg Glu		
85 90 95		
Thr Ala Phe Thr His Ala Val Ser Ala Ala Gly Val Val Asn Ala Ile		
100 105 110		
Ser Arg Ala Cys Arg Glu Gly Glu Leu Ser Thr Cys Gly Cys Ser Arg		
115 120 125		
Thr Ala Arg Pro Lys Asp Leu Pro Arg Asp Trp Leu Trp Gly Gly Cys		
130 135 140		
Gly Asp Asn Val Glu Tyr Gly Tyr Arg Phe Ala Lys Glu Phe Val Asp		
145 150 155 160		
Ala Arg Glu Arg Glu Lys Asn Phe Ala Lys Gly Ser Glu Glu Gln Gly		
165 170 175		
Arg Val Leu Met Asn Leu Gln Asn Asn Glu Ala Gly Arg Arg Ala Val		
180 185 190		
Tyr Lys Met Ala Asp Val Ala Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly Ser		
195 200 205		
Cys Ser Leu Lys Thr Cys Trp Leu Gln Leu Ala Glu Phe Arg Lys Val		
210 215 220		
Gly Asp Arg Leu Lys Glu Lys Tyr Asp Ser Ala Ala Ala Met Arg Val		
225 230 235 240		

Thr Arg Lys Gly Arg Leu Glu Leu Val Asn Ser Arg Phe Thr Gln Pro
 245 250 255
 Thr Pro Glu Asp Leu Val Tyr Val Asp Pro Ser Pro Asp Tyr Cys Leu
 260 265 270
 Arg Asn Glu Ser Thr Gly Ser Leu Gly Thr Gln Gly Arg Leu Cys Asn
 275 280 285
 Lys Thr Ser Glu Gly Met Asp Gly Cys Glu Leu Met Cys Cys Gly Arg
 290 295 300
 Gly Tyr Asn Gln Phe Lys Ser Val Gln Val Glu Arg Cys His Cys Lys
 305 310 315 320
 Phe His Trp Cys Cys Phe Val Arg Cys Lys Lys Cys Thr Glu Ile Val
 325 330 335
 Asp Gln Tyr Ile Cys Lys
 340
 <210> 491
 <211> 341
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 491
 Leu Trp Trp Ala Val Gly Ser Pro Leu Val Met Asp Pro Thr Ser Ile
 1 5 10 15
 Cys Arg Lys Ala Arg Arg Leu Ala Gly Arg Gln Ala Glu Leu Cys Gln
 20 25 30
 Ala Glu Pro Glu Val Val Ala Glu Leu Ala Arg Gly Ala Arg Leu Gly
 35 40 45
 Val Arg Glu Cys Gln Phe Gln Phe Arg Phe Arg Arg Trp Asn Cys Ser
 50 55 60
 Ser His Ser Lys Ala Phe Gly Arg Ile Leu Gln Gln Asp Ile Arg Glu
 65 70 75 80
 Thr Ala Phe Val Phe Ala Ile Thr Ala Ala Gly Ala Ser His Ala Val
 85 90 95
 Thr Gln Ala Cys Ser Met Gly Glu Leu Leu Gln Cys Gly Cys Gln Ala
 100 105 110
 Pro Arg Gly Arg Ala Pro Pro Arg Pro Ser Gly Leu Pro Gly Thr Pro
 115 120 125
 Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ser Pro Glu Gly Ser Ala Ala Trp Glu

Glu Gly Ser Gln Met Gly Leu Asp Glu Cys Gln Phe Gln Phe Arg Asn
 35 40 45
 Gly Arg Trp Asn Cys Ser Ala Leu Gly Glu Arg Thr Val Phe Gly Lys
 50 55 60
 Glu Leu Lys Val Gly Ser Arg Glu Ala Ala Phe Thr Tyr Ala Ile Ile
 65 70 75 80
 Ala Ala Gly Val Ala His Ala Ile Thr Ala Ala Cys Thr Gln Gly Asn
 85 90 95
 Leu Ser Asp Cys Gly Cys Asp Lys Glu Lys Gln Gly Gln Tyr His Arg
 100 105 110
 Asp Glu Gly Trp Lys Trp Gly Gly Cys Ser Ala Asp Ile Arg Tyr Gly
 115 120 125
 Ile Gly Phe Ala Lys Val Phe Val Asp Ala Arg Glu Ile Lys Gln Asn
 130 135 140
 Ala Arg Thr Leu Met Asn Leu His Asn Asn Glu Ala Gly Arg Lys Ile
 145 150 155 160
 Leu Glu Glu Asn Met Lys Leu Glu Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly
 165 170 175
 Ser Cys Thr Thr Lys Thr Cys Trp Thr Thr Leu Pro Gln Phe Arg Glu
 180 185 190
 Leu Gly Tyr Val Leu Lys Asp Lys Tyr Asn Glu Ala Val His Val Glu
 195 200 205
 Pro Val Arg Ala Ser Arg Asn Lys Arg Pro Thr Phe Leu Lys Ile Lys
 210 215 220
 Lys Pro Leu Ser Tyr Arg Lys Pro Met Asp Thr Asp Leu Val Tyr Ile
 225 230 235 240
 Glu Lys Ser Pro Asn Tyr Cys Glu Glu Asp Pro Val Thr Gly Ser Val
 245 250 255
 Gly Thr Gln Gly Arg Ala Cys Asn Lys Thr Ala Pro Gln Ala Ser Gly
 260 265 270
 Cys Asp Leu Met Cys Cys Gly Arg Gly Tyr Asn Thr His Gln Tyr Ala
 275 280 285
 Arg Val Trp Gln Cys Asn Cys Lys Phe His Trp Cys Cys Tyr Val Lys
 290 295 300
 Cys Asn Thr Cys Ser Glu Arg Thr Glu Met Tyr Thr Cys Lys
 305 310 315
 <210> 493
 <211> 325
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 493

Ala	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Asn	Ile	Ile	Cys	Asn	Lys	1	5	10	15
Ile	Pro	Gly	Leu	Ala	Pro	Arg	Gln	Arg	Ala	Ile	Cys	Gln	Ser	Arg	Pro	20	25	30	
Asp	Ala	Ile	Ile	Val	Ile	Gly	Glu	Gly	Ala	Gln	Met	Gly	Ile	Asn	Glu	35	40	45	
Cys	Gln	Tyr	Gln	Phe	Arg	Phe	Gly	Arg	Trp	Asn	Cys	Ser	Ala	Leu	Gly	50	55	60	
Glu	Lys	Thr	Val	Phe	Gly	Gln	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Ser	Arg	Glu	Ala	65	70	75	80
Ala	Phe	Thr	Tyr	Ala	Ile	Thr	Ala	Ala	Gly	Val	Ala	His	Ala	Val	Thr	85	90	95	
Ala	Ala	Cys	Ser	Gln	Gly	Asn	Leu	Ser	Asn	Cys	Gly	Cys	Asp	Arg	Glu	100	105	110	
Lys	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Gly	Trp	Lys	Trp	Gly	Gly	Cys	115	120	125	
Ser	Ala	Asp	Val	Arg	Tyr	Gly	Ile	Asp	Phe	Ser	Arg	Arg	Phe	Val	Asp	130	135	140	
Ala	Arg	Glu	Ile	Lys	Lys	Asn	Ala	Arg	Arg	Leu	Met	Asn	Leu	His	Asn	145	150	155	160
Asn	Glu	Ala	Gly	Arg	Lys	Val	Leu	Glu	Asp	Arg	Met	Gln	Leu	Glu	Cys	165	170	175	
Lys	Cys	His	Gly	Val	Ser	Gly	Ser	Cys	Thr	Thr	Lys	Thr	Cys	Trp	Thr	180	185	190	
Thr	Leu	Pro	Lys	Phe	Arg	Glu	Val	Gly	His	Leu	Leu	Lys	Glu	Lys	Tyr	195	200	205	
Asn	Ala	Ala	Val	Gln	Val	Glu	Val	Val	Arg	Ala	Ser	Arg	Leu	Arg	Gln	210	215	220	
Pro	Thr	Phe	Leu	Arg	Ile	Lys	Gln	Leu	Arg	Ser	Tyr	Gln	Lys	Pro	Met	225	230	235	240
Glu	Thr	Asp	Leu	Val	Tyr	Ile	Glu	Lys	Ser	Pro	Asn	Tyr	Cys	Glu	Glu	245	250	255	
Asp	Ala	Ala	Thr	Gly	Ser	Val	Gly	Thr	Gln	Gly	Arg	Leu	Cys	Asn	Arg	260	265	270	

Thr Ser Pro Gly Ala Asp Gly Cys Asp Thr Met Cys Cys Gly Arg Gly
 275 280 285
 Tyr Asn Thr His Gln Tyr Thr Lys Val Trp Gln Cys Asn Cys Lys Phe
 290 295 300
 His Trp Cys Cys Phe Val Lys Cys Asn Thr Cys Ser Glu Arg Thr Glu
 305 310 315 320
 Val Phe Thr Cys Lys
 325
 <210> 494
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 494
 Val Asn Asn Phe Leu Ile Thr Gly Pro Lys Ala Tyr Leu Thr Tyr Thr
 1 5 10 15
 Thr Ser Val Ala Leu Gly Ala Gln Ser Gly Ile Glu Glu Cys Lys Phe
 20 25 30
 Gln Phe Ala Trp Glu Arg Trp Asn Cys Pro Glu Asn Ala Leu Gln Leu
 35 40 45
 Ser Thr His Asn Arg Leu Arg Ser Ala Thr Arg Glu Thr Ser Phe Ile
 50 55 60
 His Ala Ile Ser Ser Ala Gly Val Met Tyr Ile Ile Thr Lys Asn Cys
 65 70 75 80
 Ser Met Gly Asp Phe Glu Asn Cys Gly Cys Asp Gly Ser Asn Asn Gly
 85 90 95
 Lys Thr Gly Gly His Gly Trp Ile Trp Gly Gly Cys Ser Asp Asn Val
 100 105 110
 Glu Phe Gly Glu Arg Ile Ser Lys Leu Phe Val Asp Ser Leu Glu Lys
 115 120 125
 Gly Lys Asp Ala Arg Ala Leu Met Asn Leu His Asn Asn Arg Ala Gly
 130 135 140
 Arg Leu Ala Val Arg Ala Thr Met Lys Arg Thr Cys Lys Cys His Gly
 145 150 155 160
 Ile Ser Gly Ser Cys Ser Ile Gln Thr Cys Trp Leu Gln Leu Ala Glu
 165 170 175
 Phe Arg Glu Met Gly Asp Tyr Leu Lys Ala Lys Tyr Asp Gln Ala Leu

	180		185		190
Lys Ile Glu Met Asp Lys Arg Gln Leu Arg Ala Gly Asn Ser Ala Glu					
	195		200		205
Gly His Trp Val Pro Ala Glu Ala Phe Leu Pro Ser Ala Glu Ala Glu					
	210		215		220
Leu Ile Phe Leu Glu Glu Ser Pro Asp Tyr Cys Thr Cys Asn Ser Ser					
225		230		235	240
Leu Gly Ile Tyr Gly Thr Glu Gly Arg Glu Cys Leu Gln Asn Ser His					
	245		250		255
Asn Thr Ser Arg Trp Glu Arg Arg Ser Cys Gly Arg Leu Cys Thr Glu					
	260		265		270
Cys Gly Leu Gln Val Glu Glu Arg Lys Thr Glu Val Ile Ser Ser Cys					
	275		280		285
Asn Cys Lys Phe Gln Trp Cys Cys Thr Val Lys Cys Asp Gln Cys Arg					
	290		295		300
His Val Val Ser Lys Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Gly Ser Ala Gln					
305		310		315	320
Ser Leu Gly Lys Gly Ser Ala					
	325				

<210> 495

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 495

Trp Ser Val Asn Asn Phe Leu Met Thr Gly Pro Lys Ala Tyr Leu Ile					
1		5		10	15
Tyr Ser Ser Ser Val Ala Ala Gly Ala Gln Ser Gly Ile Glu Glu Cys					
	20		25		30
Lys Tyr Gln Phe Ala Trp Asp Arg Trp Asn Cys Pro Glu Arg Ala Leu					
	35		40		45
Gln Leu Ser Ser His Gly Gly Leu Arg Ser Ala Asn Arg Glu Thr Ala					
	50		55		60
Phe Val His Ala Ile Ser Ser Ala Gly Val Met Tyr Thr Leu Thr Arg					
65		70		75	80
Asn Cys Ser Leu Gly Asp Phe Asp Asn Cys Gly Cys Asp Asp Ser Arg					
	85		90		95

Asn Gly Gln Leu Gly Gly Gln Gly Trp Leu Trp Gly Gly Cys Ser Asp
 100 105 110
 Asn Val Gly Phe Gly Glu Ala Ile Ser Lys Gln Phe Val Asp Ala Leu
 115 120 125
 Glu Thr Gly Gln Asp Ala Arg Ala Ala Met Asn Leu His Asn Asn Glu
 130 135 140
 Ala Gly Arg Lys Ala Val Lys Gly Thr Met Lys Arg Thr Cys Lys Cys
 145 150 155 160
 His Gly Val Ser Gly Ser Cys Thr Thr Gln Thr Cys Trp Leu Gln Leu
 165 170 175
 Pro Glu Phe Arg Glu Val Gly Ala His Leu Lys Glu Lys Tyr His Ala
 180 185 190
 Ala Leu Lys Val Asp Leu Leu Gln Gly Ala Gly Asn Ser Ala Ala Gly
 195 200 205
 Arg Gly Ala Ile Ala Asp Thr Phe Arg Ser Ile Ser Thr Arg Glu Leu
 210 215 220
 Val His Leu Glu Asp Ser Pro Asp Tyr Cys Leu Glu Asn Lys Thr Leu
 225 230 235 240
 Gly Leu Leu Gly Thr Glu Gly Arg Glu Cys Leu Arg Arg Gly Arg Ala
 245 250 255
 Leu Gly Arg Trp Glu Arg Arg Ser Cys Arg Arg Leu Cys Gly Asp Cys
 260 265 270
 Gly Leu Ala Val Glu Glu Arg Arg Ala Glu Thr Val Ser Ser Cys Asn
 275 280 285
 Cys Lys Phe His Trp Cys Cys Ala Val Arg Cys Glu Gln Cys Arg Arg
 290 295 300
 Arg Val Thr Lys Tyr Phe Cys Ser Arg Ala Glu Arg Pro Arg Gly Gly
 305 310 315 320
 Ala Ala His Lys Pro Gly Arg Lys Pro
 325

<210> 496

<211> 336

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 496

Tyr Phe Gly Leu Thr Gly Ser Glu Pro Leu Thr Ile Leu Pro Leu Thr

1	5	10	15
Leu Glu Pro Glu Ala Ala Ala Gln Ala His Tyr Lys Ala Cys Asp Arg			
	20	25	30
Leu Lys Leu Glu Arg Lys Gln Arg Arg Met Cys Arg Arg Asp Pro Gly			
	35	40	45
Val Ala Glu Thr Leu Val Glu Ala Val Ser Met Ser Ala Leu Glu Cys			
	50	55	60
Gln Phe Gln Phe Arg Phe Glu Arg Trp Asn Cys Thr Leu Glu Gly Arg			
65	70	75	80
Tyr Arg Ala Ser Leu Leu Lys Arg Gly Phe Lys Glu Thr Ala Phe Leu			
	85	90	95
Tyr Ala Ile Ser Ser Ala Gly Leu Thr His Ala Leu Ala Lys Ala Cys			
	100	105	110
Ser Ala Gly Arg Met Glu Arg Cys Thr Cys Asp Glu Ala Pro Asp Leu			
	115	120	125
Glu Asn Arg Glu Ala Trp Gln Trp Gly Gly Cys Gly Asp Asn Leu Lys			
	130	135	140
Tyr Ser Ser Lys Phe Val Lys Glu Phe Leu Gly Arg Arg Ser Ser Lys			
145	150	155	160
Asp Leu Arg Ala Arg Val Asp Phe His Asn Asn Leu Val Gly Val Lys			
	165	170	175
Val Ile Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Cys Lys Cys His Gly Val Ser			
	180	185	190
Gly Ser Cys Thr Val Arg Thr Cys Trp Arg Gln Leu Ala Pro Phe His			
	195	200	205
Glu Val Gly Lys His Leu Lys His Lys Tyr Glu Thr Ala Leu Lys Val			
	210	215	220
Gly Ser Thr Thr Asn Glu Ala Ala Gly Glu Ala Gly Ala Ile Ser Pro			
225	230	235	240
Pro Arg Gly Arg Ala Ser Gly Ala Gly Gly Ser Asp Pro Leu Pro Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Leu Val His Leu Asp Asp Ser Pro Ser Phe Cys Leu Ala			
	260	265	270
Gly Arg Phe Ser Pro Gly Thr Ala Gly Arg Arg Cys His Arg Glu Lys			
	275	280	285
Asn Cys Glu Ser Ile Cys Cys Gly Arg Gly His Asn Thr Gln Ser Arg			
	290	295	300
Val Val Thr Arg Pro Cys Gln Cys Gln Val Arg Trp Cys Cys Tyr Val			
305	310	315	320

Glu Cys Arg Gln Cys Thr Gln Arg Glu Glu Val Tyr Thr Cys Lys Gly
 325 330 335
 <210> 497
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 497
 Ser Tyr Phe Gly Leu Thr Gly Arg Glu Val Leu Thr Pro Phe Pro Gly
 1 5 10 15
 Leu Gly Thr Ala Ala Ala Pro Ala Gln Gly Gly Ala His Leu Lys Gln
 20 25 30
 Cys Asp Leu Leu Lys Leu Ser Arg Arg Gln Lys Gln Leu Cys Arg Arg
 35 40 45
 Glu Pro Gly Leu Ala Glu Thr Leu Arg Asp Ala Ala His Leu Gly Leu
 50 55 60
 Leu Glu Cys Gln Phe Gln Phe Arg His Glu Arg Trp Asn Cys Ser Leu
 65 70 75 80
 Glu Gly Arg Met Gly Leu Leu Lys Arg Gly Phe Lys Glu Thr Ala Phe
 85 90 95
 Leu Tyr Ala Val Ser Ser Ala Ala Leu Thr His Thr Leu Ala Arg Ala
 100 105 110
 Cys Ser Ala Gly Arg Met Glu Arg Cys Thr Cys Asp Asp Ser Pro Gly
 115 120 125
 Leu Glu Ser Arg Gln Ala Trp Gln Trp Gly Val Cys Gly Asp Asn Leu
 130 135 140
 Lys Tyr Ser Thr Lys Phe Leu Ser Asn Phe Leu Gly Ser Lys Arg Gly
 145 150 155 160
 Asn Lys Asp Leu Arg Ala Arg Ala Asp Ala His Asn Thr His Val Gly
 165 170 175
 Ile Lys Ala Val Lys Ser Gly Leu Arg Thr Thr Cys Lys Cys His Gly
 180 185 190
 Val Ser Gly Ser Cys Ala Val Arg Thr Cys Trp Lys Gln Leu Ser Pro
 195 200 205
 Phe Arg Glu Thr Gly Gln Val Leu Lys Leu Arg Tyr Asp Ser Ala Val
 210 215 220
 Lys Val Ser Ser Ala Thr Asn Glu Ala Leu Gly Arg Leu Glu Leu Trp

225	230	235	240
Ala Pro Ala Arg Gln Gly Ser Leu Thr Lys Gly Leu Ala Pro Arg Ser			
	245	250	255
Gly Asp Leu Val Tyr Met Glu Asp Ser Pro Ser Phe Cys Arg Pro Ser			
	260	265	270
Lys Tyr Ser Pro Gly Thr Ala Gly Arg Val Cys Ser Arg Glu Ala Ser			
	275	280	285
Cys Ser Ser Leu Cys Cys Gly Arg Gly Tyr Asp Thr Gln Ser Arg Leu			
	290	295	300
Val Ala Phe Ser Cys His Cys Gln Val Gln Trp Cys Cys Tyr Val Glu			
305	310	315	320
Cys Gln Gln Cys Val Gln Glu Glu Leu Val Tyr Thr Cys Lys His			
	325	330	335
<210>	498		
<211>	382		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列的描述:合成的		
	多肽		
<400>	498		
Met Pro Arg Ser Ala Pro Asn Asp Ile Leu Asp Leu Arg Leu Pro Pro			
1	5	10	15
Glu Pro Val Leu Asn Ala Asn Thr Val Cys Leu Thr Leu Pro Gly Leu			
	20	25	30
Ser Arg Arg Gln Met Glu Val Cys Val Arg His Pro Asp Val Ala Ala			
	35	40	45
Ser Ala Ile Gln Gly Ile Gln Ile Ala Ile His Glu Cys Gln His Gln			
	50	55	60
Phe Arg Asp Gln Arg Trp Asn Cys Ser Ser Leu Glu Thr Arg Asn Lys			
65	70	75	80
Ile Pro Tyr Glu Ser Pro Ile Phe Ser Arg Gly Phe Arg Glu Ser Ala			
	85	90	95
Phe Ala Tyr Ala Ile Ala Ala Ala Gly Val Val His Ala Val Ser Asn			
	100	105	110
Ala Cys Ala Leu Gly Lys Leu Lys Ala Cys Gly Cys Asp Ala Ser Arg			
	115	120	125
Arg Gly Asp Glu Glu Ala Phe Arg Arg Lys Leu His Arg Leu Gln Leu			
	130	135	140

Asp Ala Leu Gln Arg Gly Lys Gly Leu Ser His Gly Val Pro Glu His
 145 150 155 160
 Pro Ala Leu Pro Thr Ala Ser Pro Gly Leu Gln Asp Ser Trp Glu Trp
 165 170 175
 Gly Gly Cys Ser Pro Asp Met Gly Phe Gly Glu Arg Phe Ser Lys Asp
 180 185 190
 Phe Leu Asp Ser Arg Glu Pro His Arg Asp Ile His Ala Arg Met Arg
 195 200 205
 Leu His Asn Asn Arg Val Gly Arg Gln Ala Val Met Glu Asn Met Arg
 210 215 220
 Arg Lys Cys Lys Cys His Gly Thr Ser Gly Ser Cys Gln Leu Lys Thr
 225 230 235 240
 Cys Trp Gln Val Thr Pro Glu Phe Arg Thr Val Gly Ala Leu Leu Arg
 245 250 255
 Ser Arg Phe His Arg Ala Thr Leu Ile Arg Pro His Asn Arg Asn Gly
 260 265 270
 Gly Gln Leu Glu Pro Gly Pro Ala Gly Ala Pro Ser Pro Ala Pro Gly
 275 280 285
 Ala Pro Gly Pro Arg Arg Arg Ala Ser Pro Ala Asp Leu Val Tyr Phe
 290 295 300
 Glu Lys Ser Pro Asp Phe Cys Glu Arg Glu Pro Arg Leu Asp Ser Ala
 305 310 315 320
 Gly Thr Val Gly Arg Leu Cys Asn Lys Ser Ser Ala Gly Ser Asp Gly
 325 330 335
 Cys Gly Ser Met Cys Cys Gly Arg Gly His Asn Ile Leu Arg Gln Thr
 340 345 350
 Arg Ser Glu Arg Cys His Cys Arg Phe His Trp Cys Cys Phe Val Val
 355 360 365
 Cys Glu Glu Cys Arg Ile Thr Glu Trp Val Ser Val Cys Lys
 370 375 380
 <210> 499
 <211> 361
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 499
 Asn Glu Ile Leu Gly Leu Lys Leu Pro Gly Glu Pro Pro Leu Thr Ala

1	5	10	15
Asn Thr Val Cys Leu Thr Leu Ser Gly Leu Ser Lys Arg Gln Leu Gly			
	20	25	30
Leu Cys Leu Arg Asn Pro Asp Val Thr Ala Ser Ala Leu Gln Gly Leu			
	35	40	45
His Ile Ala Val His Glu Cys Gln His Gln Leu Arg Asp Gln Arg Trp			
	50	55	60
Asn Cys Ser Ala Leu Glu Gly Gly Gly Arg Leu Pro His His Ser Ala			
65	70	75	80
Ile Leu Lys Arg Gly Phe Arg Glu Ser Ala Phe Ser Phe Ser Met Leu			
	85	90	95
Ala Ala Gly Val Met His Ala Val Ala Thr Ala Cys Ser Leu Gly Lys			
	100	105	110
Leu Val Ser Cys Gly Cys Gly Trp Lys Gly Ser Gly Glu Gln Asp Arg			
	115	120	125
Leu Arg Ala Lys Leu Leu Gln Leu Gln Ala Leu Ser Arg Gly Lys Ser			
	130	135	140
Phe Pro His Ser Leu Pro Ser Pro Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Pro			
145	150	155	160
Gly Pro Gln Asp Thr Trp Glu Trp Gly Gly Cys Asn His Asp Met Asp			
	165	170	175
Phe Gly Glu Lys Phe Ser Arg Asp Phe Leu Asp Ser Arg Glu Ala Pro			
	180	185	190
Arg Asp Ile Gln Ala Arg Met Arg Ile His Asn Asn Arg Val Gly Arg			
	195	200	205
Gln Val Val Thr Glu Asn Leu Lys Arg Lys Cys Lys Cys His Gly Thr			
	210	215	220
Ser Gly Ser Cys Gln Phe Lys Thr Cys Trp Arg Ala Ala Pro Glu Phe			
225	230	235	240
Arg Ala Val Gly Ala Ala Leu Arg Glu Arg Leu Gly Arg Ala Ile Phe			
	245	250	255
Ile Asp Thr His Asn Arg Asn Ser Gly Ala Phe Gln Pro Arg Leu Arg			
	260	265	270
Pro Arg Arg Leu Ser Gly Glu Leu Val Tyr Phe Glu Lys Ser Pro Asp			
	275	280	285
Phe Cys Glu Arg Asp Pro Thr Met Gly Ser Pro Gly Thr Arg Gly Arg			
	290	295	300
Ala Cys Asn Lys Thr Ser Arg Leu Leu Asp Gly Cys Gly Ser Leu Cys			
305	310	315	320

Cys Gly Arg Gly His Asn Val Leu Arg Gln Thr Arg Val Glu Arg Cys
 325 330 335
 His Cys Arg Phe His Trp Cys Cys Tyr Val Leu Cys Asp Glu Cys Lys
 340 345 350
 Val Thr Glu Trp Val Asn Val Cys Lys
 355 360
 <210> 500
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述:合成的
 多肽
 <400> 500
 Ile Lys Trp Leu Ala Leu Ser Lys Thr Pro Ser Ala Leu Ala Leu Asn
 1 5 10 15
 Gln Thr Gln His Cys Lys Gln Leu Glu Gly Leu Val Ser Ala Gln Val
 20 25 30
 Gln Leu Cys Arg Ser Asn Leu Glu Leu Met His Thr Val Val His Ala
 35 40 45
 Ala Arg Glu Val Met Lys Ala Cys Arg Arg Ala Phe Ala Asp Met Arg
 50 55 60
 Trp Asn Cys Ser Ser Ile Glu Leu Ala Pro Asn Tyr Leu Leu Asp Leu
 65 70 75 80
 Glu Arg Gly Thr Arg Glu Ser Ala Phe Val Tyr Ala Leu Ser Ala Ala
 85 90 95
 Ala Ile Ser His Ala Ile Ala Arg Ala Cys Thr Ser Gly Asp Leu Pro
 100 105 110
 Gly Cys Ser Cys Gly Pro Val Pro Gly Glu Pro Pro Gly Pro Gly Asn
 115 120 125
 Arg Trp Gly Gly Cys Ala Asp Asn Leu Ser Tyr Gly Leu Leu Met Gly
 130 135 140
 Ala Lys Phe Ser Asp Ala Pro Met Lys Val Lys Lys Thr Gly Ser Gln
 145 150 155 160
 Ala Asn Lys Leu Met Arg Leu His Asn Ser Glu Val Gly Arg Gln Ala
 165 170 175
 Leu Arg Ala Ser Leu Glu Met Lys Cys Lys Cys His Gly Val Ser Gly
 180 185 190
 Ser Cys Ser Ile Arg Thr Cys Trp Lys Gly Leu Gln Glu Leu Gln Asp

195	200	205
Val Ala Ala Asp Leu Lys Thr Arg Tyr Leu Ser Ala Thr Lys Val Val		
210	215	220
His Arg Pro Met Gly Thr Arg Lys His Leu Val Pro Lys Asp Leu Asp		
225	230	235
Ile Arg Pro Val Lys Asp Ser Glu Leu Val Tyr Leu Gln Ser Ser Pro		
245	250	255
Asp Phe Cys Met Lys Asn Glu Lys Val Gly Ser His Gly Thr Gln Asp		
260	265	270
Arg Gln Cys Asn Lys Thr Ser Asn Gly Ser Asp Ser Cys Asp Leu Met		
275	280	285
Cys Cys Gly Arg Gly Tyr Asn Pro Tyr Thr Asp Arg Val Val Glu Arg		
290	295	300
Cys His Cys Lys Tyr His Trp Cys Cys Tyr Val Thr Cys Arg Arg Cys		
305	310	315
Glu Arg Thr Val Glu Arg Tyr Val Cys Lys		
325	330	

<210> 501

<211> 336

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的
多肽

<400> 501

Asn Trp Met Trp Leu Gly Ile Ala Ser Phe Gly Val Pro Glu Lys Leu		
1	5	10
Gly Cys Ala Asn Leu Pro Leu Asn Ser Arg Gln Lys Glu Leu Cys Lys		
20	25	30
Arg Lys Pro Tyr Leu Leu Pro Ser Ile Arg Glu Gly Ala Arg Leu Gly		
35	40	45
Ile Gln Glu Cys Gly Ser Gln Phe Arg His Glu Arg Trp Asn Cys Met		
50	55	60
Ile Thr Ala Ala Ala Thr Thr Ala Pro Met Gly Ala Ser Pro Leu Phe		
65	70	75
Gly Tyr Glu Leu Ser Ser Gly Thr Lys Glu Thr Ala Phe Ile Tyr Ala		
85	90	95
Val Met Ala Ala Gly Leu Val His Ser Val Thr Arg Ser Cys Ser Ala		
100	105	110

Gly	Asn	Met	Thr	Glu	Cys	Ser	Cys	Asp	Thr	Thr	Leu	Gln	Asn	Gly	Gly
	115						120					125			
Ser	Ala	Ser	Glu	Gly	Trp	His	Trp	Gly	Gly	Cys	Ser	Asp	Asp	Val	Gln
	130					135					140				
Tyr	Gly	Met	Trp	Phe	Ser	Arg	Lys	Phe	Leu	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Asn
145					150					155				160	
Thr	Thr	Gly	Lys	Glu	Asn	Lys	Val	Leu	Leu	Ala	Met	Asn	Leu	His	Asn
				165					170					175	
Asn	Glu	Ala	Gly	Arg	Gln	Ala	Val	Ala	Lys	Leu	Met	Ser	Val	Asp	Cys
			180					185					190		
Arg	Cys	His	Gly	Val	Ser	Gly	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Thr	Cys	Trp	Lys
	195						200					205			
Thr	Met	Ser	Ser	Phe	Glu	Lys	Ile	Gly	His	Leu	Leu	Lys	Asp	Lys	Tyr
	210					215					220				
Glu	Asn	Ser	Ile	Gln	Ile	Ser	Asp	Lys	Thr	Lys	Arg	Lys	Met	Arg	Arg
225					230					235					240
Arg	Glu	Lys	Asp	Gln	Arg	Lys	Ile	Pro	Ile	His	Lys	Asp	Asp	Leu	Leu
				245					250					255	
Tyr	Val	Asn	Lys	Ser	Pro	Asn	Tyr	Cys	Val	Glu	Asp	Lys	Lys	Leu	Gly
		260						265						270	
Ile	Pro	Gly	Thr	Gln	Gly	Arg	Glu	Cys	Asn	Arg	Thr	Ser	Glu	Gly	Ala
		275					280						285		
Asp	Gly	Cys	Asn	Leu	Leu	Cys	Cys	Gly	Arg	Gly	Tyr	Asn	Thr	His	Val
	290					295					300				
Val	Arg	His	Val	Glu	Arg	Cys	Glu	Cys	Lys	Phe	Ile	Trp	Cys	Cys	Tyr
305					310					315					320
Val	Arg	Cys	Arg	Arg	Cys	Glu	Ser	Met	Thr	Asp	Val	His	Thr	Cys	Lys
				325					330					335	

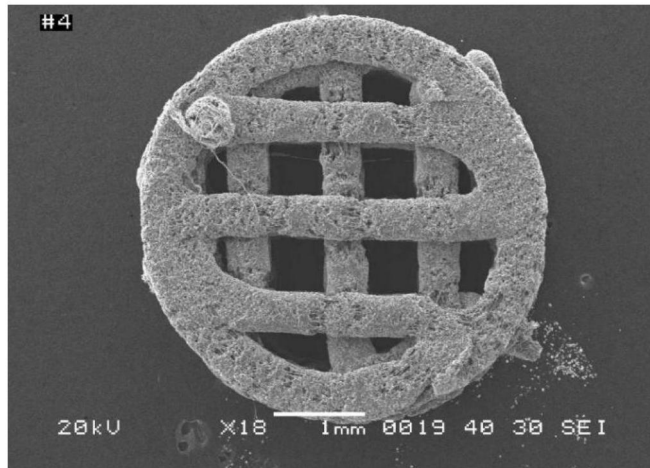


图1A

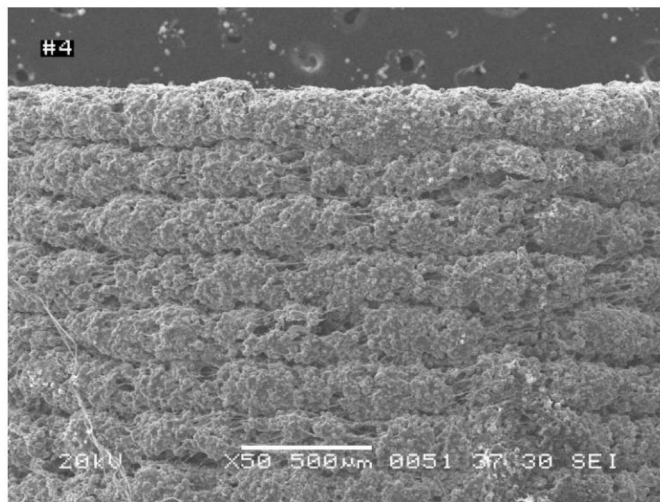


图1B

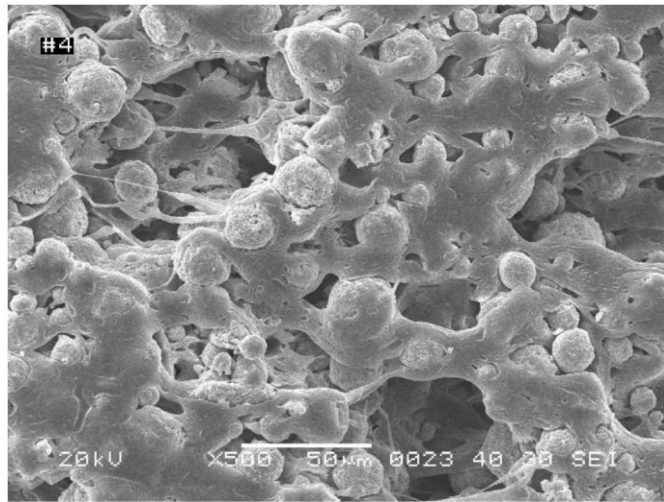


图1C

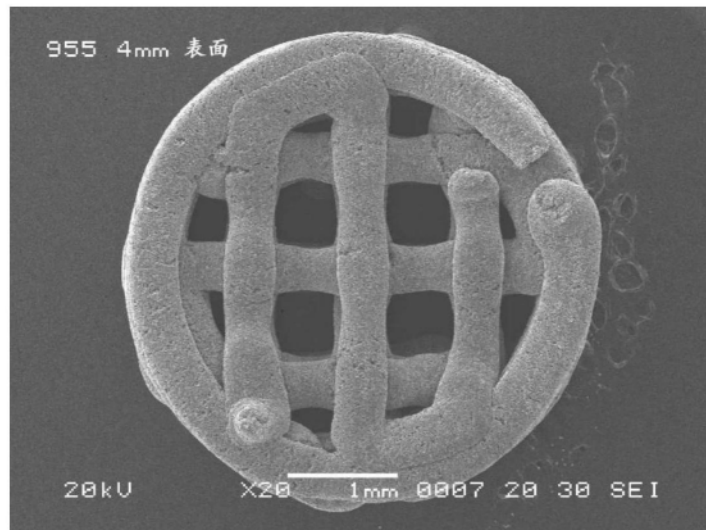


图2A

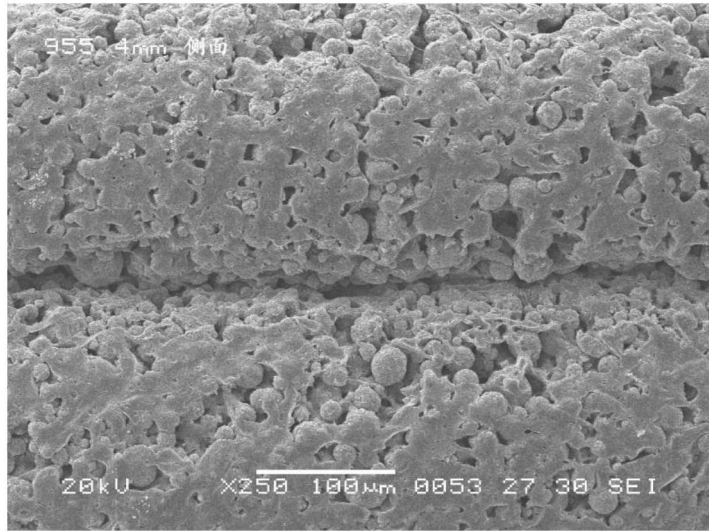


图2B

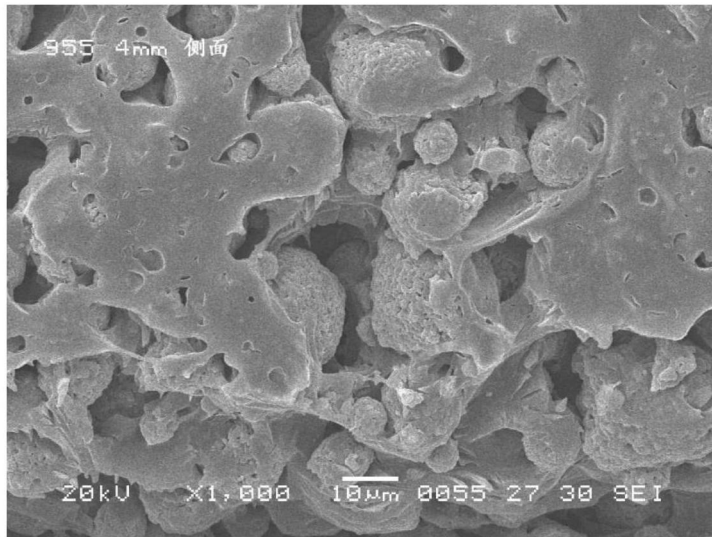


图2C

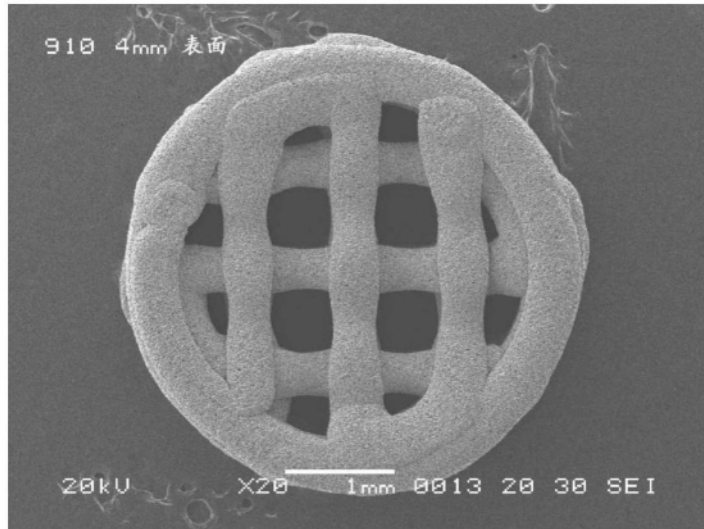


图3A

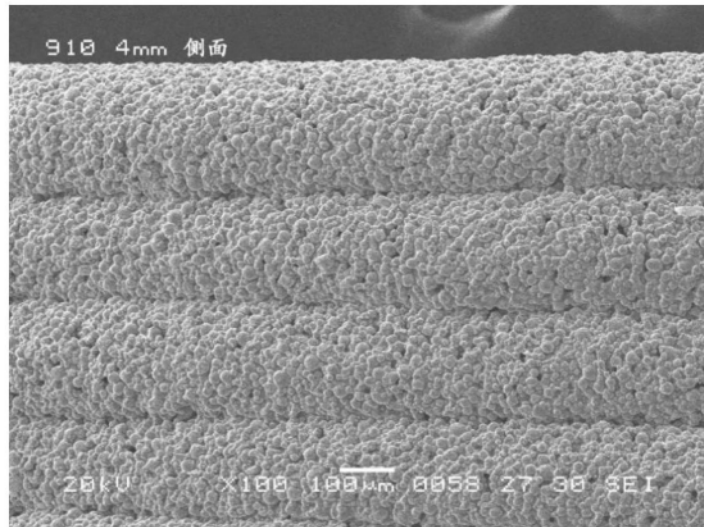


图3B

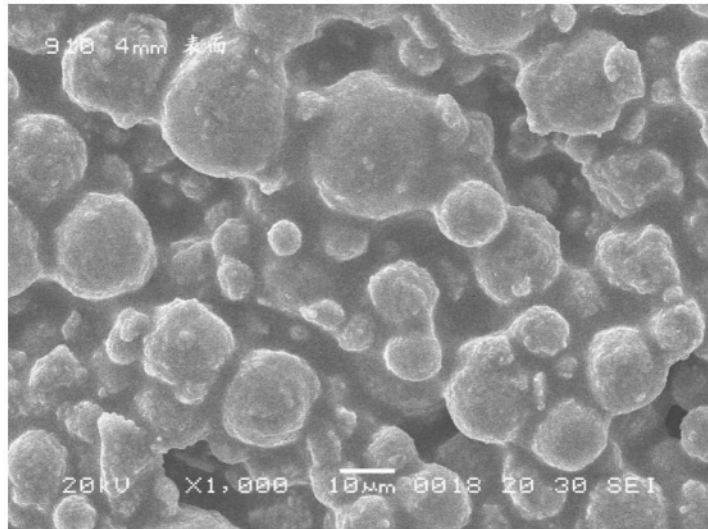


图3C

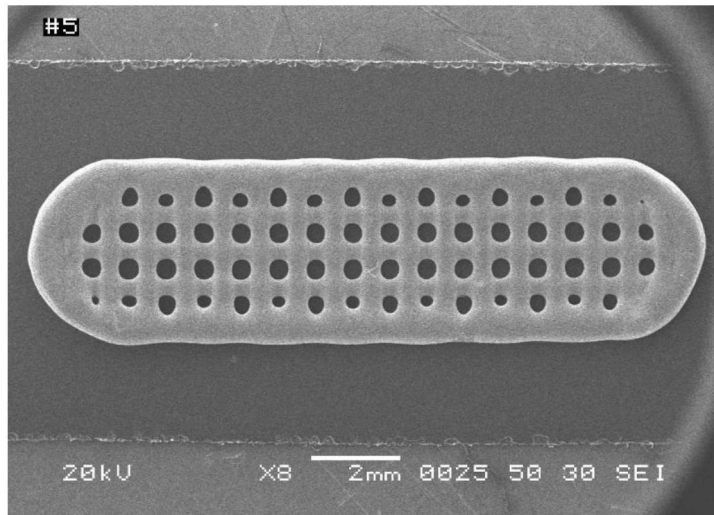


图4A

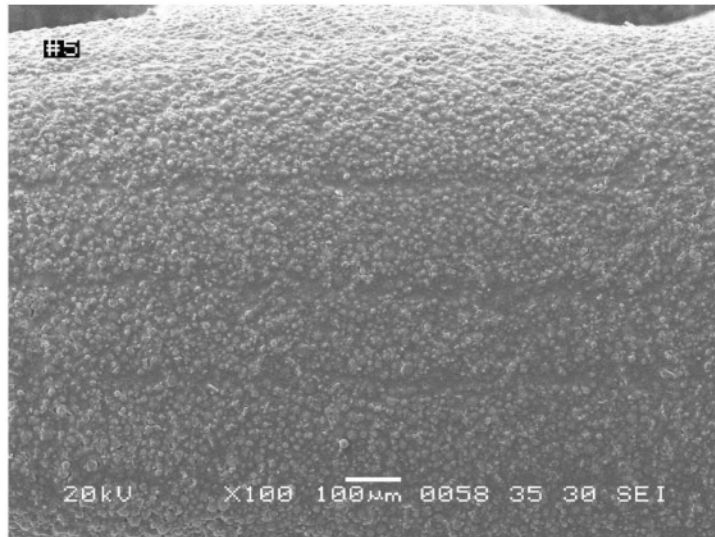


图4B

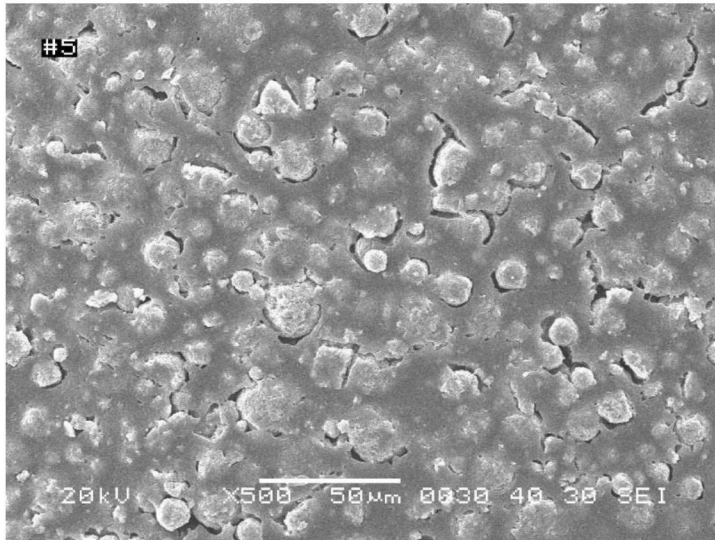


图4C

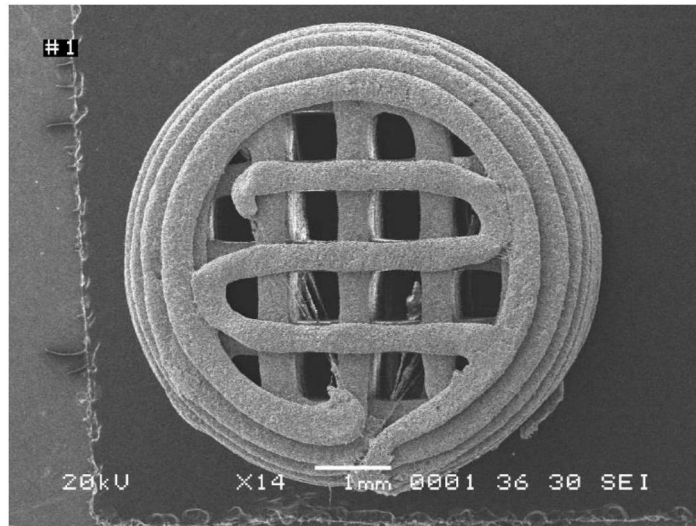


图5A

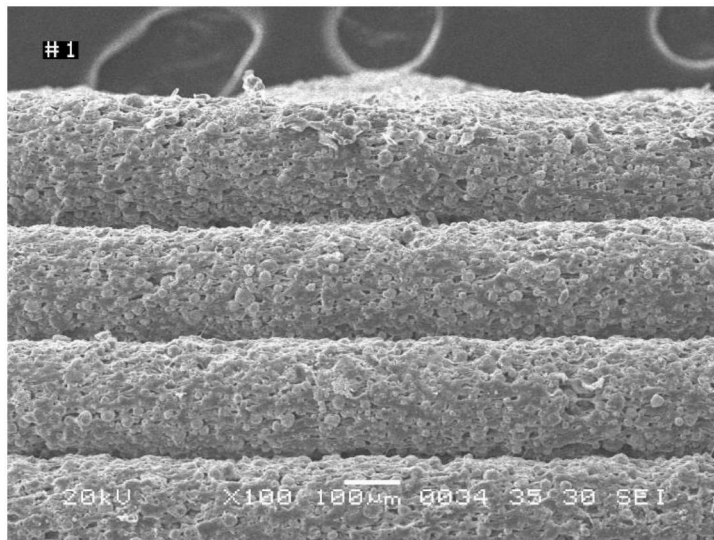


图5B



图5C

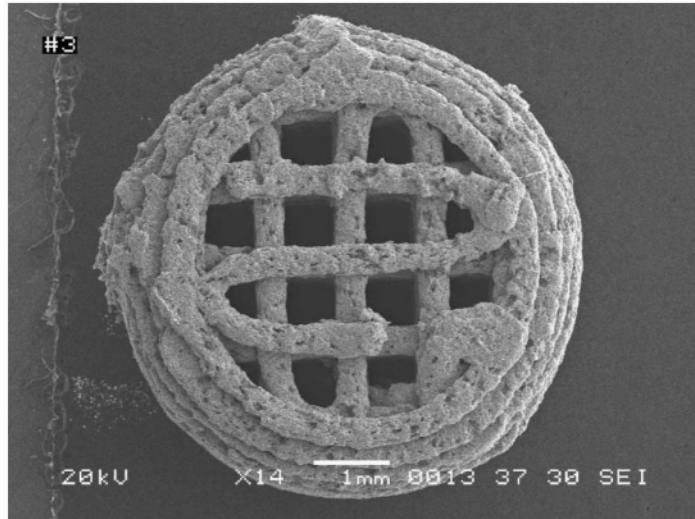


图6A

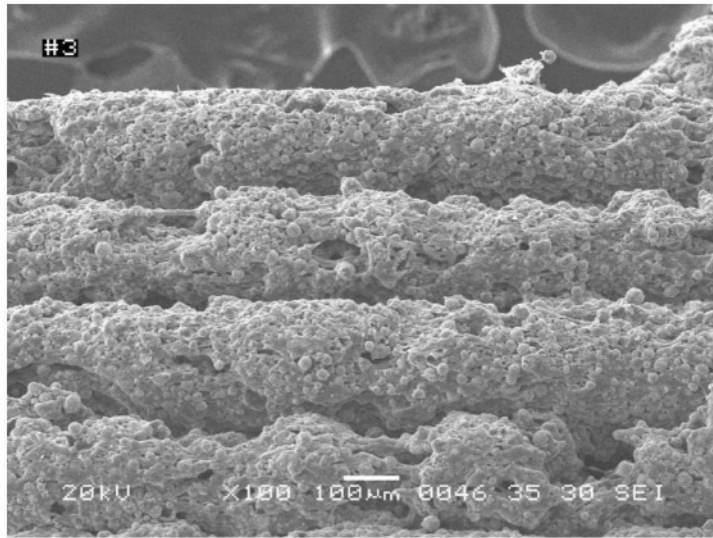


图6B



图6C

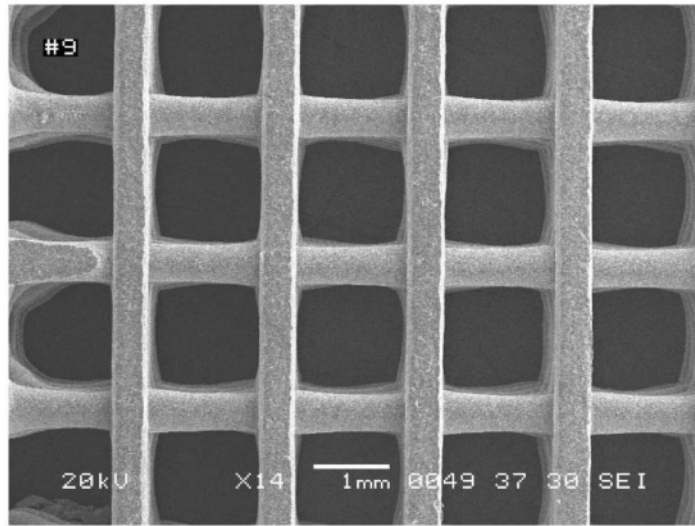


图7A

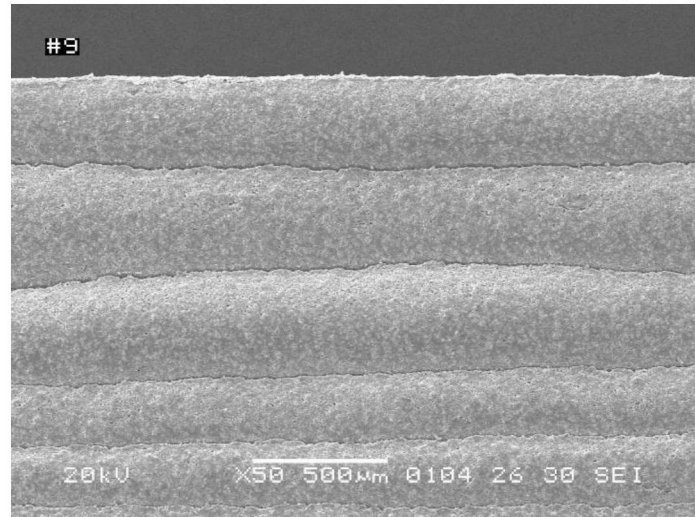


图7B

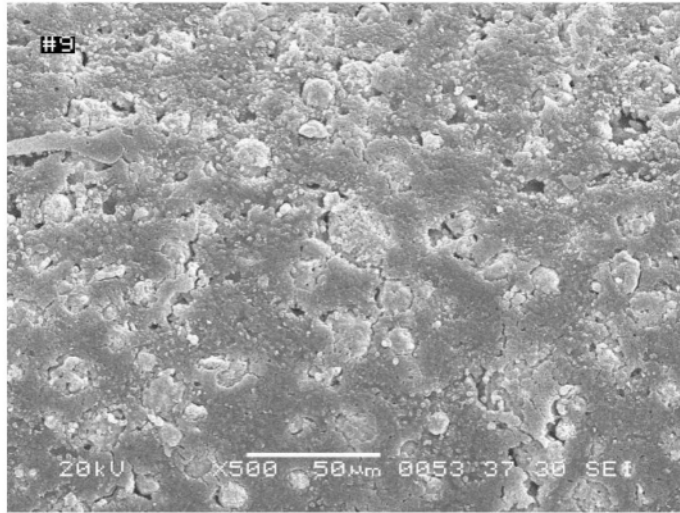


图7C

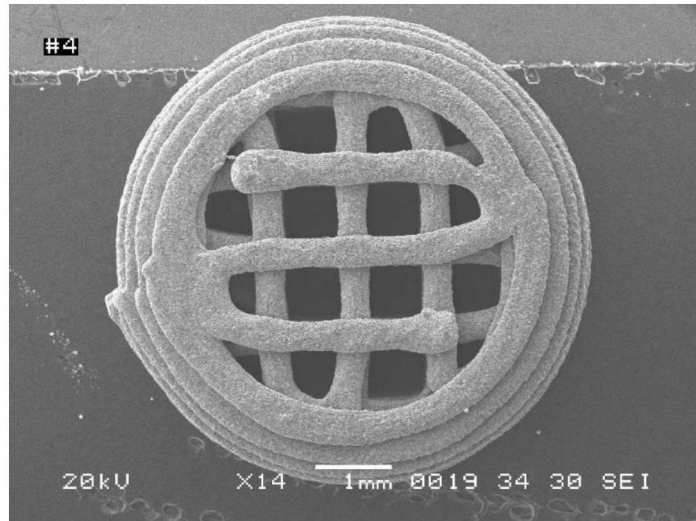


图8A

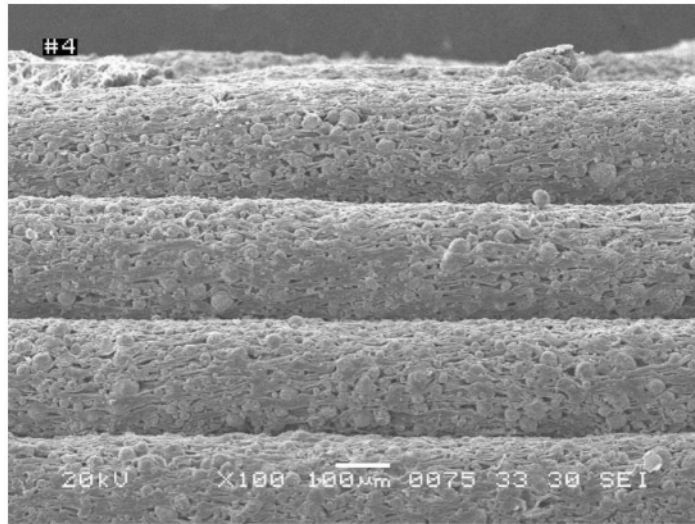


图8B

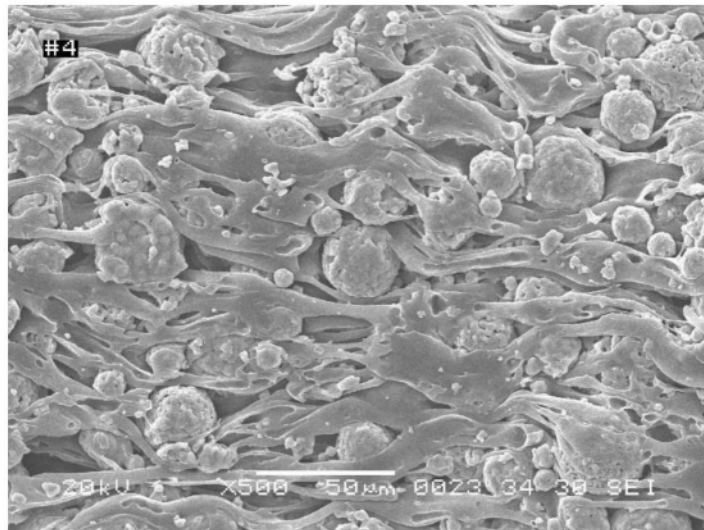


图8C

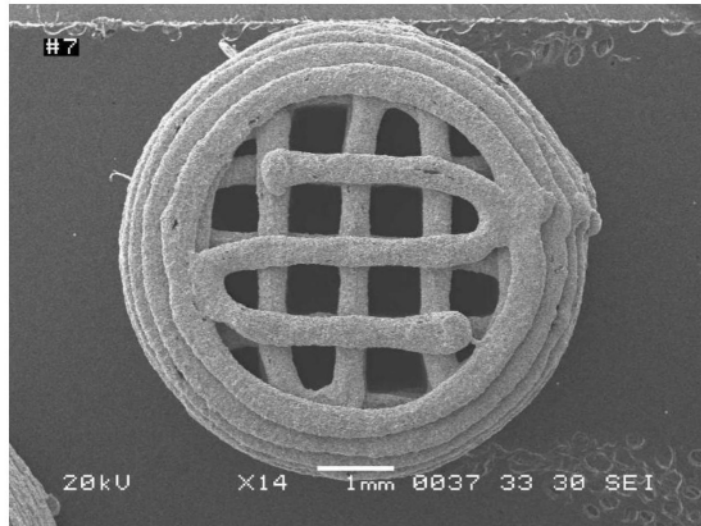


图9A

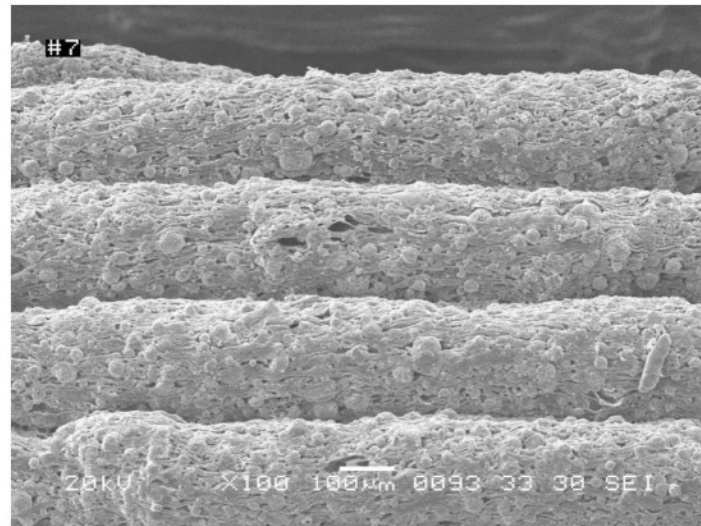


图9B

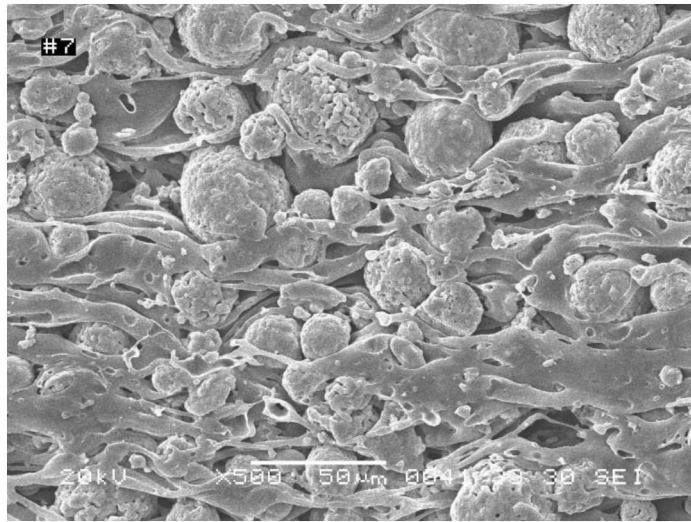


图9C

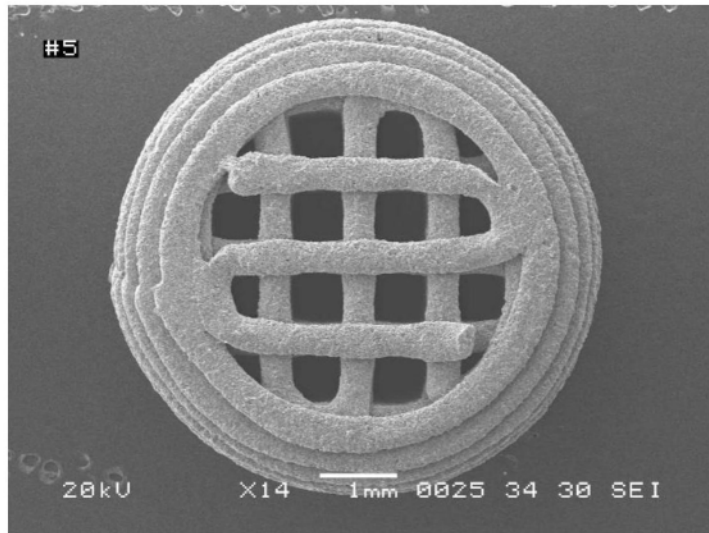


图10A

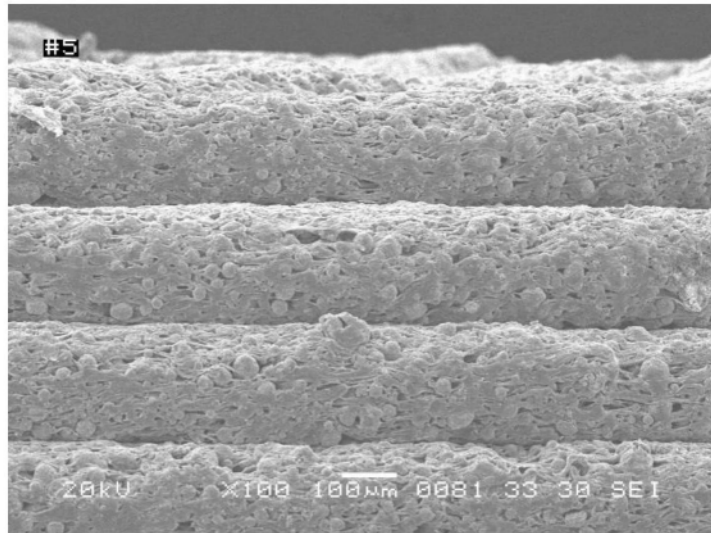


图10B

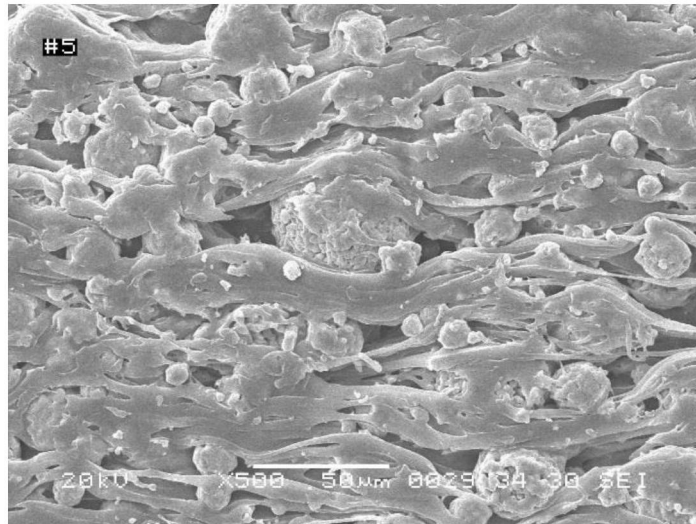


图10C

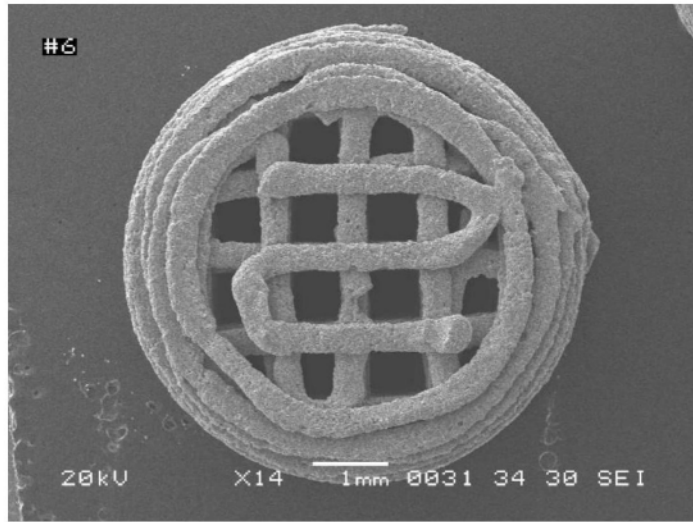


图11A

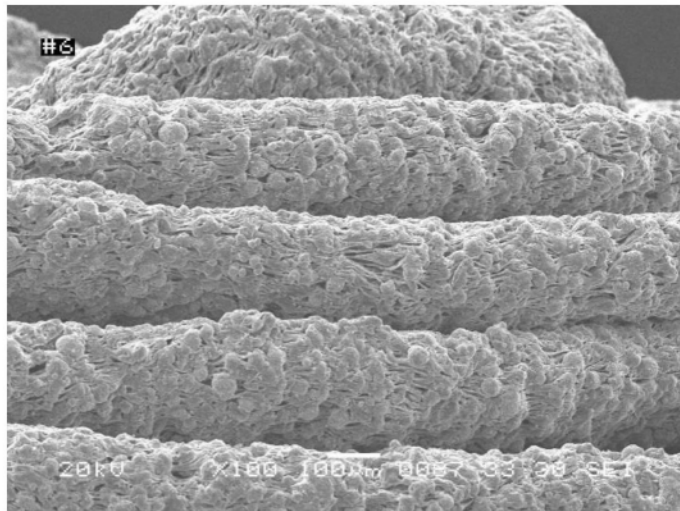


图11B

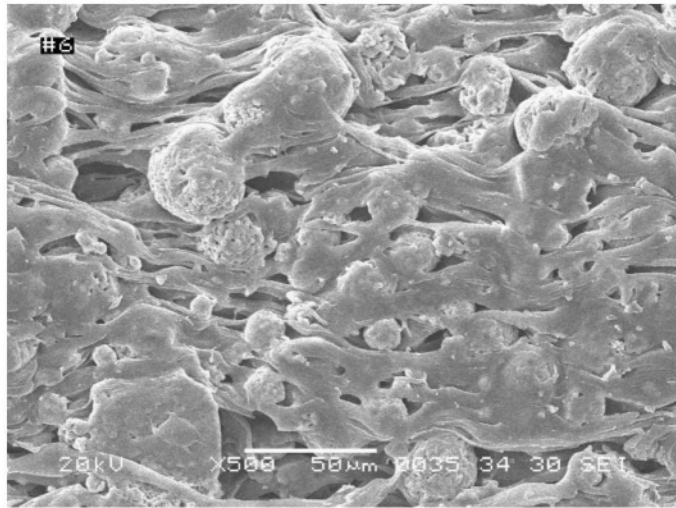


图11C

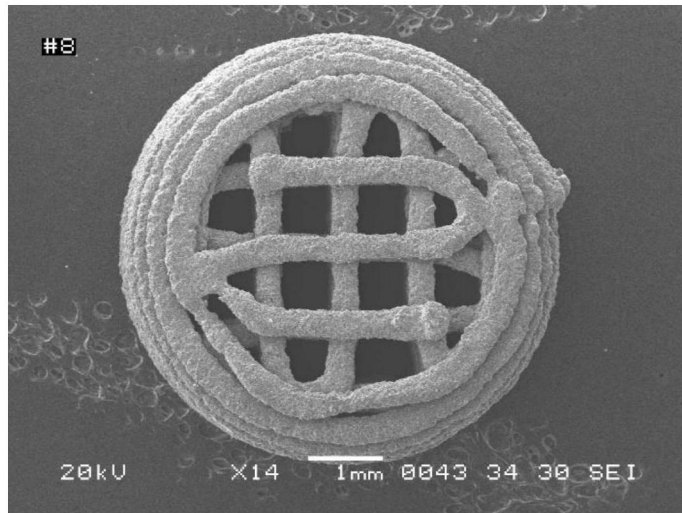


图12A

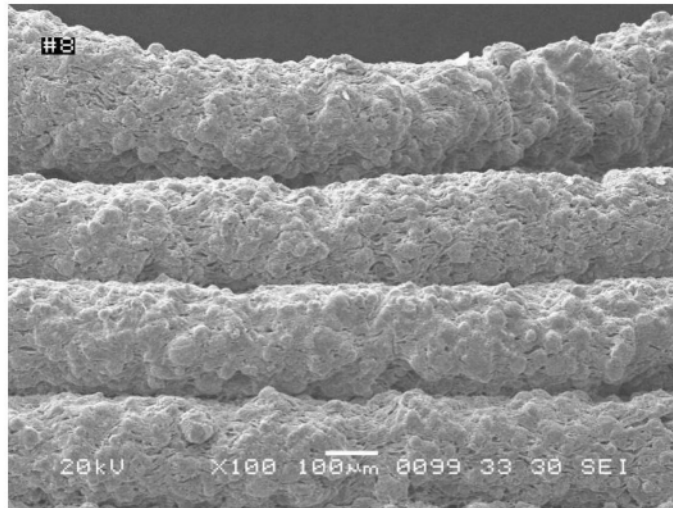


图12B

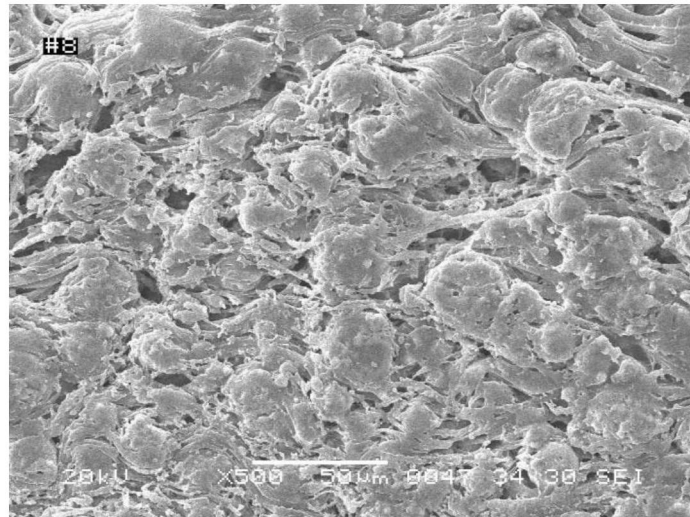


图12C