

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P2136171

※申請日期：82-12-19

※IPC 分類：A61K38/17 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

抑制肌肉抑制素之結合劑

BINDING AGENTS WHICH INHIBIT MYOSTATIN

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：(中文/英文)

史都華 L 瓦特

WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州千橡市安美基中心大道1號

ONE AMGEN CENTER DRIVE THOUSAND OAKS, CA 91320-1799,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 華 韓

HAN, HQ

2. 荷申 明

MIN, HOSUNG

3. 湯瑪斯 查爾斯 包妮

BOONE, THOMAS CHARLES

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州千橡市克斯蘭街3353號

3353 CROSSLAND STREET, THOUSAND OAKS, CA 91362, U.S.A.

2. 美國加州紐伯力園市康耐街3875號

3875 CONNER COURT, NEWBURY PARK, CA 91320, U.S.A.

3. 美國加州紐伯力園市麥可路2805號

2805 MICHAEL DRIVE, NEWBURY PARK, CA 91320, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.-3. 均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002年12月20日；60/435,923

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002年12月20日；60/435,923

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本發明主張2002年12月20日申請之美國專利臨時申請號60/435,923之優先權，其併於本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明有關生長因子且尤其有關生長因子肌肉抑制素及可結合該肌肉抑制素並抑制其活性之藥劑。

【先前技術】

肌肉抑制素亦稱為生長/分化因子8(GDF-8)，為已知涉及骨骼肌質塊調節之轉化生長因子- β (TGF- β)族群成員。大部分之TGF- β -GDF族群在許多組織類型中非特異地表現且發揮各種基因多顯性活性。然而，肌肉抑制素在發展中之骨骼肌組織及成人骨骼肌組織中大為表現並在負面控制骨骼肌生長中扮演實質角色(McPherron等人，*Nature*(倫敦) 387, 83-90(1997))。然而近來研究顯示低量之肌肉抑制素表現可在心臟、脂肪及脂肪前組織中測量到。

肌肉抑制素蛋白質已經經進化地高度保留(McPherron等人，*PNAS USA* 94:12457-12461(1997))。肌肉抑制素之生物活性C-端區域在人類、老鼠、大鼠、牛、雞及火雞序列之間具有100%序列相同性。肌肉抑制素之功能亦似乎在跨物種中經保留(conserved)。此由在肌肉抑制素基因中具有突變之動物表現型可證明。兩組飼養牛：比利時藍家血統(Belgian Blue)(Hanset R., 基因源之肌肉肥厚作用及其用以改良牛肉產量之用途，King, J.W.G. & Menissier, F.編輯(Nijhoff, The Hague, The Netherlands) pp 437-449)及皮埃蒙

特種牛(Piedmontese)(Masoero, G. & Poujardieu, B, 基因源之肌肉肥厚作用及其用以改良牛肉產量之用途, King, J.W.G. & Menissier, F. 編輯 (Nijhoff, The Hague, The Netherlands) pp. 450-459)之特徵為"雙倍肌肉"表現型及肌肉質塊增加。該等飼養動物顯示在肌肉抑制素基因編碼區域中含有突變(McPherron等人, (1997)同上文獻)。此外, 含有基因編碼肌肉抑制素(Mstn)之標的刪除基因之老鼠證明肌肉質塊戲劇性地增加而不相對地增加脂肪。Mstn^{-/-}老鼠之個別肌肉比對照動物之肌肉重約100至200%, 因肌肉纖維高度營養且高度肥大之結果(Zimmers等人, 科學 296, 1486(2002))。

對某些老鼠種系投予肌肉抑制素已顯示產生類似因例如癌症、AIDS及肌肉失養症所伴隨發現之肌肉耗弱障礙之病況。肌肉抑制素作為產生肌肉抑制素之CHO細胞對無胸腺無毛老鼠投予, 除了導致脂肪耗及嚴重之低血脂症以外, 導致高度體重喪失、骨骼肌質塊減少至多如50%之耗弱效果(Zimmers等人, 同上文獻)。

肌肉抑制素流失似乎可保留肌肉質塊但使隨著老化所累積之脂肪降低。已發現與年齡有關的脂肪組織質塊增加及肌肉質塊減少與肌肉抑制素量成比例關係, 例如比較Mstn^{+/+}及Mstn^{-/-}成鼠之基因敲除老鼠之脂肪及肌肉質塊所證明(McFerron等人, *J. Clin. Invest* 109, 595(2002))。與Mstn^{+/+}老鼠比較, Mstn^{-/-}老鼠顯示隨年齡累積之脂肪減少。

此外, 肌肉抑制素在維持血糖中扮演重要角色且在某些

例中可影響糖尿病發展。例如已知骨骼肌對胰島素刺激之葡聚糖吸收抗性為最早知道之非胰島素倚賴性(2型)糖尿病之顯徵(Corregan等人, 內分泌學, 128: 1682(1991))。現在已顯示缺乏肌肉抑制素會部分減弱兩種老鼠模型(致死黃小鼠(agouti lethal yellow)(A^y)及肥胖鼠($Lep^{ob/ob}$))之肥胖及糖尿病表現型(Yen等人, FASEB J. 8: 479(1994))。與 $A^{y/a}$ $Mstn^{+/+}$ 老鼠相較, $A^{y/a}$ 、 $Mstn^{-/-}$ 雙突變老鼠之脂肪累積及總體重戲劇性地降低(McFerron等人(2002), 同上文獻)。此外, 在外來葡萄糖負載後, $A^{y/a}$ 、 $Mstn^{-/-}$ 老鼠之血糖量戲劇性地低於 $A^{y/a}$ $Mstn^{+/+}$ 老鼠, 顯示缺乏肌肉抑制素可改善葡萄糖代謝。類似地, 與 $Lep^{ob/ob}$ $Mstn^{+/+}$ 表現型相較, $Lep^{ob/ob}$ $Mstn^{-/-}$ 老鼠顯示減少之脂肪累積。

因此, 自過度表現及基因敲除動物之表現型有相當證據顯示肌肉抑制素在數種代謝障礙包含肌肉耗弱、糖尿病及肥胖症中扮演重要角色。抑制肌肉抑制素蛋白質活性可能有助於治療該等障礙。

【發明內容】

本發明有關可結合肌肉抑制素並抑制其活性之結合劑。該結合劑包括可結合肌肉抑制素之肽。該結合肌肉抑制素之肽較好長度約5至約50個胺基酸之間, 更好長度約10至約30個胺基酸之間, 且最好長度約10至約25個胺基酸之間。一具體例中, 本發明之結合劑包括肽序列WMCPP(序列編號: 633)。另一具體例中, 該肽包括序列 $\underline{C_{a1a2}W_{a3}WMCPP}$ (序列編號: 352), 其中 a_1 、 a_2 及 a_3 係選自中性疏水性、中性極

性或鹼性胺基酸。

一具體例中，本發明之結合劑包括至少一種載體如聚合物或Fc區域，且又可包括至少一個鍵聯基序列。此具體例中，本發明之結合劑係架構成至少一個結合肌肉抑制素之肽係共價附接至至少一種載體上。該肽或諸肽係以該肽之N-端、C-端或胺基酸側鏈直接附接至或經由鍵聯基序列間接附接至該載體上。此具體例中，本發明之結合劑具有下列一般結構：

$(X^1)_a-F^1-(X^2)_b$ ，或其多聚物；

其中 F^1 為載體；且 X^1 及 X^2 各獨立選自

$-(L^1)_c-P^1$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$ ；

及 $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$ ；

其中 P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 為可結合肌肉抑制素之肽；及

L^1 、 L^2 、 L^3 及 L^4 各為鍵聯基；及 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及 f 各獨立為 0 或 1，但 a 及 b 之至少一個為 1。

具有此一般結構之結合劑之一具體例中， P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 包括該序列 WMCPP (序列編號：633)。具有此一般結構之結合劑之另一具體例中，肽 P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 包括序列 Ca₁a₂Wa₃WMCPP (序列編號：352)，其中 a_1 、 a_2 及 a_3 係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸。

又一具體例中，該結合劑包括直接或間接稠合至 Fc 區域之肽，因而提供肽體 (peptibodies)。本發明之肽體對肌肉抑

制素展現高親合活性且可抑制肌肉抑制素之活性，如使用細胞為主之體外分析及在動物兩者中所證明者。

本發明亦提供包括可編碼本發明之該肽、肽體、及肽與肽體變體及衍生物之聚核苷酸之核苷酸分子。

本發明提供包括一或多種本發明結合劑之醫藥可接受性組合物。

本發明之結合劑可在體外及體內抑制肌肉抑制素活性。本發明之結合劑可增加動物中之精瘦肌肉質塊並減少身體組成中之脂肪百分比。本發明之肌肉抑制素結合劑因此可藉由增加個體之精瘦肌肉及減少體重之脂肪百分比而用於治療肌肉抑制素-相關障礙。此障礙包含肌肉耗弱障礙如肌肉失養症、惡質病及其他障礙以及其他代謝障礙如糖尿病及肥胖症。

本發明又提供抑制動物(包含人類)中肌肉抑制素活性之方法，係對該動物投予有效劑量之一或多種結合劑；以及提供對動物(包含人類)增加精瘦肌肉質塊之方法，係對該動物投予有效劑量之一或多種結合劑。本發明又提供治療肌肉抑制素相關障礙(包含肌肉耗弱障礙、糖尿病及肥胖症)之方法，係對需治療之個體投予醫藥可接受性組合物之治療有效劑量之一或多種肌肉抑制素結合劑。

本發明亦提供一種於食用動物中增加肌肉質塊之方法，包括對該動物投予有效劑量之一或多種結合劑。

本發明提供利用一或多種肌肉抑制素結合劑以對樣品中肌肉抑制素鑑定並定量之分析法。該分析法可為測量或追

蹤患有肌肉抑制素相關障礙或疾病之個體中之肌肉抑制素量之診斷分析法。

【實施方式】

本發明提供可結合肌肉抑制素並抑制其活性之結合劑。此結合劑包括對其結合肌肉抑制素之能力加以選擇之肽。此肽序列藉啞菌體展現、RNA-肽篩選或其他用以對肌肉抑制素具有結合親和性之肽之技術予以衍生。第一環選擇之肽接著可親合性地成熟而增加結合親和性。一具體例中，該結合劑包括至少一種直接或間接附接至載體之經選擇肽。附接至載體可對結合劑賦予至少一種所需之性質如減少降解、增加半生期、減少毒性、減少體內免疫遺傳性及/或增加結合劑之生物活性。一具體例中，該載體為Fc區域，因而提供具有結合肌肉抑制素能力之肽體並修正其活性。本發明之結合劑可視情況在該載體與肽之間及/或在肽之間包含至少一種鍵聯基序列。此肌肉抑制素結合劑可用於分析中，以在動物中鑑定、定量或追蹤肌肉抑制素量。本發明之肌肉抑制素結合劑可用於降低動物中之肌肉抑制素活性。本發明之肌肉抑制素結合劑可用以增加動物之精瘦肌肉質塊並增加肌肉對脂肪比例。本發明之肌肉抑制素結合劑可用以治療其中肌肉抑制素扮演一角色之各種代謝障礙，包含肌肉耗弱、糖尿病及肥胖症，係藉由對需此治療之個體投予含治療劑量結合劑之醫藥可接受性組合物。

肌肉抑制素

肌肉抑制素為亦稱為GDF-8之生長因子，其已知為骨骼

肌組織之負調節劑。肌肉抑制素係成合為長度約375個胺基酸之不活化前蛋白質原(preproprotein)複合物。現在相信在前結構區域(prodomain)斷裂之前，該前驅物蛋白質形成均二聚物。該前區域蛋白質接著藉蛋白水解在四鹼基加工位置斷裂而活化產生NH₂-端不活化前區域及約109個胺基酸COOH-端蛋白質，其經二聚化形成約25 kDa之均二聚物。此均二聚物為成熟之生物活性蛋白質(Zimmers等人，同上文獻)。本文所用之"全長肌肉抑制素"代表在Lee等人於美國專利號5,827,733(其併入本文供參考)中序列編號：14所述之全長人類序列，以及包含對偶基因群變體及中間均聚物之相關全長多肽。本文所用之"前區域"或"前肽(propeptide)"代表經斷裂釋出活性COOH-端蛋白質之不活化NH₂-端蛋白質。本文所用之"肌肉抑制素"或"成熟肌肉抑制素"代表呈單體、二聚物或其他型態之成熟、生物活化COOH-端多肽。本文所用之"肌肉抑制素"亦代表斷裂前含有COOH-端蛋白質之全長肌肉抑制素。"肌肉抑制素"或"成熟肌肉抑制素"亦代表生物活化之成熟肌肉抑制素之片段以及包含對偶基因群變體、接合變體及融合肽及多肽之相關多肽。該成熟肌肉抑制素COOH-端蛋白質已報導在許多物種包含人類、老鼠、雞、豬、火雞及大鼠間具有100%序列相同性(Lee等人，PNAS 98, 9306(2001))。肌肉抑制素可能或不包含其他終端殘基如標的序列或蛋胺酸及離胺酸殘基及/或側鏈或融合蛋白質序列，視如何製備而定。肌肉抑制素可藉本技藝已知之任何方法製備，包含哺乳類細胞株中之重組表現

如述於Lee等人同上文獻中之中國田鼠卵巢細胞株並如其內所述般純化。視情況，肌肉抑制素可在原核細胞如大腸桿菌株中重組地表現，如下列實例所述。

本文所用之"可結合至肌肉抑制素"或"具有對肌肉抑制素之結合親和性"代表可藉最初親和性選擇方法如藉噬菌體展現技術、或藉證明結合至肌肉抑制素之分析如噬菌體ELISA分析、BIA核或KinExA分析(如下列實例所述)所證明之可結合至肌肉抑制素之肽或結合劑。較好，該肽之結合親和性與已知可結合至肌肉抑制素之分子例如重組人類活化素(activin)受體IIB/Fc(R&D系統公司，明尼波里，明尼蘇達)之親和性相當，如藉本文所述分析法或其他本技藝已知之親和性結合分析所測量。

本文所用之"可修正肌肉抑制素活性"代表相對於肌肉抑制素之至少一種生物活性為激動劑或為拮抗劑之藥劑活性。本文所用之"激動劑"或"擬似"活性代表該藥劑具有之生物活性與可與相關蛋白質相互作用之蛋白質(如述於國際申請號WO 01/83525者，2001年5月2日申請，其併入本文供參考)相當。

本文所用之"抑制肌肉抑制素活性"或"具有拮抗活性"代表由體內動物試驗或分析例如下列實例3所述之pMARE C2C12細胞為主之肌肉抑制素活性分析中所證明之肽或結合劑降低或阻斷肌肉抑制素活性之能力。

肌肉抑制素結合劑結構

一具體例中，本發明之結合劑包括共價附接至至少一種

載體如聚合物或Fc區域之至少一種肌肉抑制素結合肽。該結合肌肉抑制素之肽附接至至少一種載體可藉由增加該藥劑之生物活劑及/或降低體內降解、增加體內半生期、降低體內毒性或致免疫性而預期可增加結合劑作為治療之效果。本發明之結合劑又可包括連接該肽及載體之鍵聯基序列。該肽或諸肽以該肽之N-端、C-端或胺基酸側鏈直接或經由鍵聯基序列間接附接至載體上。此具體例中，本發明之結合劑具有下列一般結構：

$(X^1)_a-F^1-(X^2)_b$, 或其多聚物；

其中 F^1 為載體；且 X^1 及 X^2 各獨立選自

$-(L^1)_c-P^1$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$ ；

及 $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$ ；

其中 P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 為可結合肌肉抑制素之肽；及

L^1 、 L^2 、 L^3 及 L^4 各為鍵聯基；及 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及 f 各獨立為 0 或 1，但 a 及 b 之至少一個為 1。

含半胱胺酸殘基之任何肽可與另依含 Cys 之肽交聯，其之一或兩者可鍵聯至載體上。具有一個以上 Cys 殘基之任何肽亦可形成肽內之二硫醚鍵。

一具體例中，該載體為下述定義之 Fc 區域。此具體例稱為 "肽體"。本文所用之 "肽體" 代表包括附接至至少一個肽之抗體 Fc 區域之分子。肽體之製造一般述於 2000 年 5 月 4 日申請之 PCT 申請號 WO 00/24782，其併入本文供參考。

肽

本文所用之"肽"代表藉肽鍵鍵聯之約50至約90個胺基酸之分子。本發明之肽長度較好約5至約50個胺基酸，更好長度約10至約30個胺基酸，且最好長度約10至約25個胺基酸，且可結合至肌肉抑制素蛋白質。

本發明之肽可包括天然蛋白質之部分序列，可為自天然蛋白質衍生之隨機序列，或可為整體隨機序列。本發明之肽可藉本技藝已知任何方法產生，包含化學合成、蛋白質消化或重組技術。噬菌體顯示及RNA-肽篩選及其他親和性篩選技術特別可用於產生可結合肌肉抑制素之肽。

噬菌體顯示技術述於例如 Scott 等人，科學 249:386(1990)；Devlin 等人，科學 249:404(1990)；美國專利號 5,223,409 (1993年6月29日發證)；美國專利號 5,733,731(1998年3月31日發證)；美國專利號 5,498,530(1996年3月12日發證)；美國專利號 5,432,018(1995年7月11日發證)；美國專利號 5,338,665(1994年8月16日發證)；美國專利號 5,922,545 (1999年7月13日發證)；WO 96/40987(1996年12月19日公告)；及 WO 98/15833(1998年4月16日公告)，各均併於本文供參考。使用噬菌體庫，藉與纖維狀噬菌體之外膜蛋白質融合顯示隨機肽序列。典型上，該經顯示之肽對該標的分子以特異性或非特異性的親和性溶離。留住之噬菌體可藉親和性純化及再繁衍之連續循環予以強化。最佳之結合肽被選擇供進一步使用例如下述之噬菌體 ELISA 分析且接著篩選。視情況，可產生突變形成(mutagenesis)庫並篩選以進

一步使最佳結合劑序列最佳化(Lowman, *Ann Rev Biophys Biomol Struct* 26:401-24(1997))。

產生肌肉抑制素結合肽之其他方法包含本技藝已知之其他方法。肽庫可於lac抑制子(repressor)之羧基端融合並於大腸桿菌中表現。其他大腸桿菌為主之方法可藉與肽糖酐相關之脂蛋白質(PAL)融合而顯現在細胞外膜上。後文中，該等及相關方法統稱為"大腸桿菌顯示法"。另一方法中，隨機RNA之轉譯在核糖體釋出之前被遏止，產生仍附接其相關RNA之多肽庫。後文中，此方法及相關方法統稱為"核糖體顯示法"。其他方法利用肽與RNA之化學鍵聯。參見例如 Roberts 及 Szostak, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 12297-303(1997)。後文中，此方法及相關方法統稱為"RNA-肽篩選"。酵母兩雜化篩選方法亦可用以鑑定本發明之可結合至肌肉抑制素之肽。此外，化學衍生之肽庫已發展出其中肽固定在穩定、非生物材料上，如聚乙烯桿或溶劑可滲透之樹脂。另一化學衍生之肽庫使用光微影蝕刻法以掃描固定在玻璃載玻片上之肽。後文中，該等及相關方法統稱為"化學-肽篩選"。化學-肽篩選可有利地使用D-胺基酸及其他類似物以及非肽元素。生物及化學方法兩者均回顧於 Wells及 Lowman, *Curr Opin Biotechnol* 3:355-62(1992)。

此外，可結合肌肉抑制素之經選擇肽又可藉由使用"合理設計"進一步改良。此方式中，對肽序列逐步改變並在適當分析中觀察該取代對結合親核性之效果或肽之特異性或肽之某些其他性質。此技術之一實例為一次以丙胺酸取代單

一殘基，稱為"丙胺酸移動"或"丙胺酸掃描"。當置換兩種殘基時，其稱為"雙丙胺酸移動"。所得含胺基酸取代之肽試驗其增進之活性或有些額外有利性質。

此外，肽-蛋白質相互作用之結構分析亦可用以提示可模擬較大蛋白質相互作用之肽。此分析中，蛋白質之結晶結構可提示蛋白質之重要殘基之相同性及相對定向，由此可設計肽。例如參見 Takasaki 等人，Nature Biotech 15:1266(1977)。該等方法亦可用以探究標的蛋白質與藉噬菌體顯示法或其他親和性選擇方法所選擇之肽之間之相互作用，因而提示進一步修飾肽以增加結合親和性及肽抑制蛋白質活性之能力。

一具體例中，本發明之肽係以相關肽族群產生。例舉之最先環狀肽由序列編號1至序列編號132所表示。該等例舉之肽係經由一選擇方法所衍生，該選擇方法為其中藉噬菌體顯示技術所產生之最佳結合劑藉噬菌體ELISA進一步分析以獲得藉親和性選擇技術如本文所述之噬菌體顯示技術之候選肽。然而，本發明之肽可藉任何數種已知方法製造，包含下述之化學合成法。

本發明之肽可進一步藉"親和性成熟法"之方法予以改良。此方法有關使用噬菌體顯示法或其他選擇技術增加本發明之肽及肽體之親和性或活性。基於共有序列，可產生所指之二次噬菌體顯示庫，其中該"核心"胺基酸(由該共有序列所決定)保持恆定或出現次數變化(biased)。或者，一個別肽序列可用以產生一變化之所指噬菌體顯示庫。在更嚴苛

條件下淘選此庫可產生具有對肌肉抑制素增強之結合性、對肌肉抑制素具選擇結合性或具有某些額外所需性質之肽。然而，具有親和性成熟序列之肽可藉任何數種已知方法產生，包含化學合成。該等肽係用以產生在細胞為主之分析及在體內分析中展現較大抑制活性之各種組態之結合劑或肽體。

下述實例6描述上述之"第一環狀"肽之親和性成熟作用以產生親和性成熟之肽。例舉之親和性成熟之肽見於表IV及V。該等表及其所得1x及2x肽體接著進一步對其對肌肉抑制素之特異性特徵化及對其體外及體內活性(如下述)特徵化。

依據本發明所選擇之用以進一步親和性成熟作用之例舉第一環狀肽包含下列肽：TN8-19 QGHCTRWPWMCPPY(序列編號：33)、及線性肽Linear-2 MEMLDSLFELLKDMVPISKA(序列編號：104)、Linear-15 HHGWNLYLRKGSAPQWFEAWV(序列編號：117)、Linear-17 RATLLKDFWQLVEGYGDN(序列編號：119)、Linear-20 YREMSMLEGLLDVLERLQHY(序列編號：122)、Linear-21 HNSSQMLLSELIMLVGSMMQ(序列編號：123)、Linear-24 EFFHWLHNHRSEVNHWLDMN(序列編號：126)。該等肽之各親和性成熟族群見於下表IV及V。已作成有些肽體之1x及2x變體兩者，均含該LE序列及移除該LE序列(-LE)者。

本發明之肽亦包含可結合肌肉抑制素之經選擇肽之變體及衍生物。本文所用之"變體"代表具有一或多個胺基酸插

入、刪除或取代入最初胺基酸序列中之肽，且其仍可結合至肌肉抑制素。經插入及取代之變體可含天然胺基酸以及非天然胺基酸。本文所用之"變體"包含仍保有結合至肌肉抑制素之能力之肽片段。本文所用之"衍生物"代表於有些方式中已修飾成與插入、刪除及取代之變體不同之肽。本發明之肽及肽體之變體及衍生物更完整描述如下。

載體

本文所用之"載體"代表可附接至本發明之一或多個肽之分子。較好，載體可對本發明之結合劑賦予至少一種所需性質。單獨之肽似乎可藉腎過濾、藉網狀內皮組織系統之細胞清除機制、或藉蛋白分解降解作用於體內移除。附接至載體可藉減少該結合劑之降解及/或增加半生期、降低毒性、降低致免疫性、及/或增加結合劑之生物活性而改善結合劑之治療價值。

例舉之載體包含Fc區域；直鏈聚合物如聚乙二醇(PEG)、聚離胺酸、葡聚糖；分支鏈聚合物(例如參見Denkenwalter等人於1981年9月15日發證之美國專利號4,289,872；Tam等人於1993年7月20日發證之美國專利號5,229,490；Frechet等人之1993年10月28日公告之WO 93/21259)；脂質；膽固醇類(如類固醇)；碳氫化合物或寡糖；或結合至回收利用(salvage)受體之任何天然或合成蛋白質、多肽或肽。

一具體例中，本發明之肌肉抑制素結合劑具有至少一個經由肽之胺基酸殘基之N-端、C-端或側鏈附接至至少一種載體(F^1 、 F^2)之肽。亦可使用多種載體；如在各端部之Fc

區域或在一端部之一Fc區域及在另一端部或側鏈之PEG基。

Fc區域為一較佳之載體。本文所用之"Fc區域"包含下述定義之天然Fc及Fc變體分子及序列。本文所用之"天然Fc"代表抗體之非抗原結合片段或藉重組DNA技術或藉酵素或化學斷裂完整抗體所產生之該片段之胺基酸序列。較佳之Fc為完全人類Fc且可源自任何免疫球蛋白如IgG1及IgG2。然而，本文亦包含為部分人類或源自非人類物種之Fc分子。天然Fc分子係由單體多肽所構成，其可藉共價鍵(亦即二硫醚鍵)及非共價結合鍵聯成二聚物或多聚物型態。天然Fc分子之單體次單元間之分子間二硫醚鍵數量在1至4之範圍，視類別(如IgG、IgA、IgE)或次類別(如IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、IgGA2)而定。天然Fc之一實例為源自IgG經木瓜酶消化所得之二硫醚鍵二聚物(參見Ellison等人(1982), Nucl Acids Res 10:4071-9)。本文所用之"天然Fc"用以表示單體、二聚物及多聚物型態。

本文所用之"Fc變體"代表天然Fc序列之改質態但維持對該回收利用受體之結合，例如述於WO 97/34631及WO 96/32478，均併於本文供參考。Fc變體可藉由例如取代或刪除殘基、插入殘基或含該位置之截頭部份所架構。該插入或取代殘基亦可為改變之胺基酸如擬肽或D-胺基酸。Fc變體基於數種理由可能為所需者，其數個描述如下。例舉之Fc變體包含分子及序列，其中：

1. 移除與二硫醚鍵形成有關之位點。此移除可避免與用以產生本發明分子之宿主細胞中存在之其他含半胱胺酸之

蛋白質間之反應。就此目的而言，在N-端之含半胱胺酸之片段可經截頭或半胱胺酸殘基可刪除或以其他胺基酸(如丙胺醯基、絲胺醯基)取代。即使移除半胱胺酸殘基時，該單鏈Fc區域仍可形成以非共價結合在一起之二聚Fc區域。

2.天然Fc經改質使其與經選擇之宿主細胞更相容。例如，可移除靠近典型天然Fc之N-端之PA序列，其可在大腸桿菌中被消化酵素所辨識如脯胺酸亞胺基肽酶。亦可加入N-端蛋胺醯基殘基，尤其是當該分子在細菌細胞如大腸桿菌中重組地表現時。

3.移除天然Fc之部分N-端以避免在經選擇之宿主細胞中表現時之N-端異質化。基於此理由，可刪除N-端之前20個胺基酸之任一個，尤其在位置1、2、3、4及5者。

4.移除一或多個糖基化位點。典型上經糖基化之殘基(如天冬胺酸)可賦予細胞溶解反應。此殘基可刪除或被未糖基化之殘基(如丙胺酸)取代。

5.移除涉及與互補物相互作用之位點如Clq結合位點。例如，可刪除或取代人類IgG1之EKK序列。互補物補充對本發明之分子未必有利且因此可能避免此Fc變體。

6.移除可影響結合至Fc受體而非結合至回收利用受體之位點。天然Fc可具有與某種白血球細胞相互作用之位點，其非本發明融合分子所需且因此可移除。

7.移除ADCC位點。ADCC位點為本技藝已知。例如參見與IgG1之ADCC位點有關之 *Molec Immunol* 29(5):633-9(1992)。該等位點亦非本發明融合分子所需且因此可移除。

8.當該天然Fc係衍生自非人類抗體時，該天然Fc可予以人類化。典型上，使天然Fc人類化，將可以人類天然Fc中正常所見之殘基取代該非人類天然Fc中之經選擇殘基。抗體人類化之技術為本技藝悉知者。

該"Fc區域"一詞包含單體或多聚態，無論是由全體抗體所消化或由其他方式所產生者。本文所用之應用至Fc區域或包括Fc區域之分子之"多聚物"代表具有兩個或多個共價、非共價或共價與非共價相互作用所結合之多肽鏈之分子。IgG分子典型上形成二聚物；IgM，五聚物；IgD，二聚物；及IgA，單體、二聚物、三聚物或四聚物。多聚物可利用該序列及該Fc之該天然Ig源之所得活性或藉衍化例如此天然Fc而形成。應用至Fc區域或包括Fc區域之分子之"二聚物"代表具有兩個共價或非共價結合之多肽鏈之分子。

此外，本發明之另一載體為可結合至回收利用受體之非-Fc區域蛋白質、多肽、肽、抗體、抗體片段、或小分子(如擬肽化合物)。例如，可利用Presta等人於1998年4月18日發證之美國專利號5,739,277所述之多肽作為載體。亦可藉由用以結合至該FcRn回收利用受體之噬菌體顯示法選擇肽。此回收利用受體結合之化合物亦包含在"載體"之意義中且在本發明範圍內。此載體應對增加之半生期(如避免由蛋白酶所辨識之序列)及減少致免疫性(如藉偏好非致免疫序列，如抗體人類化中所發現者)予以選擇。

此外，聚合物載體亦可用於架構本發明之結合劑。附接可作為載體之化學基團之各種方式目前可參見專利合作條

約("PCT")國際公告號WO 96/11953標題為"N-端化學改質之蛋白質組合物及方法"，其併入本文供參考。其中此PCT公報揭示使水可溶聚合物選擇性附接至蛋白質之N-端。

較佳之聚合物載體為聚乙二醇(PEG)。此PEG基可為任何習知份子量且可為直鏈或分支。PEG之平均分子量較好在約2 kDa至約100 kDa之範圍，較好自約5 kDa至約50 kDa之範圍，最好自約5 kDa至約10 kDa之範圍。此PEG基一般將經由PEG基團上之反應性基(如醛、胺基、硫醇基或酯基)鹼化或還原性烷化成本發明化合物上之反應性基(如醛、胺基或酯基)而附接至本發明化合物。合成肽之PEG化之可用策略包含經由在溶液中形成共軛鍵聯而組合肽及PEG基團，各帶有對彼此互相反應之特定官能基。該肽可易於以本技藝已知之習知固相合成法製備。該等肽以特定位點之適當官能基"預活化"。該前驅物經純化並完全特徵化後，與PEG基團反應。肽與PEG接合一般在水相中發生且可易藉逆相分析HPLC追蹤。該PEG化之肽可易藉製備性HPLC純化並藉分析用HPLC、胺基酸分析及雷射吸收質譜儀特徵化。

多糖聚合物為另一類之水可溶聚合物，其可用於蛋白質改質。葡聚糖為由主要由 α 1-6鍵聯基所鍵聯之葡萄糖之個別次單元所構成之多糖聚合物。葡聚糖本身係以許多分子量範圍供應且易以約1 kDa至約70 kDa之分子量獲得。葡聚糖為用於本發明中作為載體之適宜水可溶聚合物，可本身使用或與其他載體(如Fc)組合使用。例如參見WO 96/11953及WO 96/05309。使用共軛至治療或診斷免疫球蛋白之葡聚

糖已報導於例如參見歐洲專利公報第0314456號，其併入本文供參考。當使用葡聚糖作為本發明之載體時，較好使用約1 kDa至約20 kDa之葡聚糖。

鍵聯基

本發明之結合劑可視情況進一步包括"鍵聯基"。鍵聯基主要作用為肽與載體之間或本發明結合劑之兩個肽之間之間隔基。一具體例中，該鍵聯基係由藉肽鍵鍵聯在一起之胺基酸所構成，較好為藉肽鍵所鍵聯之1至20個胺基酸所構成，其中該胺基酸係選自20個天然胺基酸。一或多個該等胺基酸可經糖基化，如本技藝所了解者。一具體例中，該1至20個胺基酸係選自甘胺酸、丙胺酸、脯胺酸、天冬胺酸、麩胺酸及離胺酸。較好，鍵聯基係由立體非阻礙性之主要胺基酸所構成，如甘胺酸及丙胺酸。因此，例舉之鍵聯基為聚甘胺酸(尤其是(Gly)₅、(Gly)₈)、聚(Gly-Ala)及聚丙胺酸。本文所用之代號"g"代表甘胺酸均聚肽鍵聯基。如表II所示，"gn"代表在N端之5x gly鍵聯基，而"gc"代表在C端之5x gly鍵聯基。組合Gly及Ala亦較佳。可用以架構該本發明結合劑之一例舉鍵聯基序列如下：gsgsatggsgstassgsgsatg(序列編號：305)。此鍵聯基序列稱為"k"或lk序列。表II所見之代號"kc"代表在C-端之k鍵聯基，而代號"kn"代表在N-端之k鍵聯基。

本發明之鍵聯基亦可為非肽鍵聯基。例如，可使用烷基鍵聯基如-NH-(CH₂)_s-C(O)-，其中s=2-20。該等烷基鍵聯基可進一步經任何非立體阻礙性基如低碳烷基(如C₁-C₆)、低

碳醯基、鹵素(如Cl、Br)、CN、NH₂、苯基等取代。例舉之非肽鍵聯基為PEG鍵聯基，且具有100至5000 kDa之分子量，較好100至500 kDa。該肽鍵聯基可以上述方式改變形成衍生物。

例舉之結合劑

本發明之結合劑包括至少一種可結合肌肉抑制素之肽。此結合肌肉抑制素之肽較好長度在約5至約50個胺基酸之間，更好長度在約10至約30個胺基酸之間，且最好長度在約10至25個胺基酸之間。一具體例中，本發明之結合劑包括該肽序列WMCPP(序列編號：633)。另一具體例中，該肽包括序列C_{a1}a₂W_{a3}WMCPP(序列編號：352)，其中a₁、a₂及a₃係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸。另一具體例中，該肽包括序列C_{b1}b₂W_{b3}WMCPP(序列編號：353)，其中b₁係選自胺基酸T、I或R之任一種；b₂係選自R、S、Q之任一種；b₃係選自P、R及Q之任一種，且其中該肽長度介於10至50個胺基酸之間，及其生理可接受性鹽。

另一具體例中，該肽包括下式：

c₁c₂c₃c₄c₅c₆Cc₇c₈Wc₉WMCPPc₁₀c₁₁c₁₂c₁₃(序列編號：354)

，其中：

c₁不存在或為任何胺基酸；

c₂不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

c₃不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

c₄不存在或為任何胺基酸；

c₅不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

c_6 不存在或為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

c_7 為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

c_8 為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

c_9 為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；及

c_{10} 至 c_{13} 為任何胺基酸；且其中該肽長度在 20 至 50 個胺基酸之間，及其醫藥可接受性鹽。

其他具體例中，該肽包括下式：

$d_1d_2d_3d_4d_5d_6$ C d_7d_8 W d_9 WMCPP $d_{10}d_{11}d_{12}d_{13}$ (序列編號：355)

，其中：

d_1 不存在或為任何胺基酸；

d_2 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

d_3 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

d_4 不存在或為任何胺基酸；

d_5 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

d_6 不存在或為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

d_7 係選自胺基酸 T、I 或 R 之任一種；

d_8 係選自 R、S、Q 之任一種；

d_9 係選自 P、R 及 Q 之任一種；及

d_{10} 至 d_{13} 係選自任何胺基酸；

且其中該肽長度在 20 至 50 個胺基酸之間，及其醫藥可接受性鹽。

其他結合劑包括下列：

(1) 可結合肌肉抑制素之肽，其中該肽包括序列

WY e_1e_2 Y e_3 G(序列編號：356)

其中 e_1 為 P、S 或 Y，

e_2 為 C 或 Q，及

e_3 為 G 或 H，其中該肽長度介於 7 至 50 個胺基酸之間，及其生理可接受性鹽。

(2) 可結合肌肉抑制素之肽，其中該肽包括序列 f_1 EML f_2 SL f_3 f_4 LL(序列編號：455)

其中 f_1 為 M 或 I，

f_2 為任何胺基酸，

f_3 為 L 或 F，

f_4 為 E、Q 或 D，

且其中該肽長度在 7 至 50 個胺基酸之間，及其醫藥可接受性鹽。

(3) 可結合肌肉抑制素之肽，其中該肽包括序列 L g_1 g_2 LL g_3 g_4 L(序列編號：456)，其中

g_1 為 Q、D 或 E，

g_2 為 S、Q、D 或 E，

g_3 為任何胺基酸，

g_4 為 L、W、F 或 Y，且其中該肽長度介於 8 至 50 個胺基酸之間，及其生理可接受性鹽。

(4) 可結合肌肉抑制素之肽，其中該肽包括序列 h_1 h_2 h_3 h_4 h_5 h_6 h_7 h_8 h_9 (序列編號：457)，其中

h_1 為 R 或 D，

h_2 為任何胺基酸，

h_3 為 A、T、S 或 Q，

h_4 為 L 或 M，

h_5 為 L 或 S，

h_6 為任何胺基酸，

h_7 為 F 或 E，

h_8 為 W、F 或 C，

h_9 為 L、F、M 或 K，且其中該肽長度在 9 至 50 個胺基酸之間，及其醫藥可接受性鹽。

一具體例中，本發明之結合劑進一步包括至少一種載體如聚合物或 Fc 區域，且又可包括至少一個鍵聯基序列。此具體例中，本發明之結合劑係架構成至少一個結合肌肉抑制素之肽係共價附接至至少一種載體上。該肽或諸肽係以該肽之 N-端、C-端或胺基酸側鏈直接附接至或經由鍵聯基序列間接附接至該載體上。此具體例中，本發明之結合劑具有下列一般結構：

$(X^1)_a-F^1-(X^2)_b$ ，或其多聚物；

其中 F^1 為載體；且 X^1 及 X^2 各獨立選自

$-(L^1)_c-P^1$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$ ；

及 $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$ ；

其中 P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 為可結合肌肉抑制素之肽；及

L^1 、 L^2 、 L^3 及 L^4 各為鍵聯基；及 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及 f 各獨立為 0 或 1，但 a 及 b 之至少一個為 1。

具有此一般結構之結合劑之一具體例中， P^1 、 P^2 、 P^3 及

P⁴可包括上述提供之任何序列例如序列編號：633。具有此一般結構之結合劑之另一具體例中，肽P¹、P²、P³及P⁴包括序列 Ca₁a₂Wa₃WMCPP(序列編號：352)，其中a₁、a₂及a₃係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；以及序列編號：353、354、355、356、455、456或457。

又一具體例中，該結合劑包括直接或間接稠合至Fc區域之肽，因而提供肽體。本發明之肽體對肌肉抑制素展現高親合活性且可抑制肌肉抑制素之活性，如使用細胞為主之體外分析及在動物兩者中所證明者。

本發明亦提供包括可編碼本發明之該肽、肽體、及肽與肽體變體及衍生物之聚核苷酸之核苷酸分子。

肽及肽體之變體及衍生物

本發明之結合劑亦包含本文所述之肽及肽體之變體及衍生物。由於本發明之肽及肽體兩者可以其胺基酸序列描述，因此該名詞"變體"及"衍生物"可僅應用至肽或作為肽體之一成分之肽。本文所用之"肽變體"代表具有一或多個胺基酸插入、刪除或取代之最初胺基酸序列中之肽或肽體，且其仍保有結合至肌肉抑制素之能力並改質其活性。如本文所用，該肽或肽體之片段包含於"變體"之定義中。

需了解任何既定之肽或肽體可含有一或兩個或所有三種類型之變體。插入及取代之變體可含天然胺基酸以及非天然胺基酸或兩者。

肽及肽體變體亦包含其中移除前導或訊號序列之成熟肽及肽體，且所得蛋白質具有其他胺基端基，該胺基酸可為

天然或非天然。亦包含在胺基酸位置-1具有額外蛋胺醯基殘基之肽體(Met^{-1} -肽體)，如在位置-2及-1具有額外蛋胺酸及離胺酸殘基之肽體者(Met^{-2} - Lys^{-1} -)。具有額外Met、Met-Lys、Lys殘基(或通常為一或多個鹼性殘基)之變體特別可用於增進重組蛋白質在細菌宿主細胞中之產生。

本發明之肽或肽變體亦包含因使用特定表現系統所得之額外胺基酸殘基之肽。例如，使用可表現所需多肽之市售載體作為穀胱甘肽-S-轉移酶(GST)融合產物之一部分，在GST成分自所需多肽斷裂後，可提供在胺基酸位置-1具有額外甘胺酸殘基之所需多肽。在其他載體系統中表現所得之變體亦包含，包含其中組胺酸側鏈併入該胺基酸序列者，通常在序列之羧基及/或胺基端併入。

一實例中，提供插入之變體其中一或多個胺基酸殘基(天然或非天然胺基酸)加入肽胺基酸序列中。插入可位在蛋白質之任一端或兩端或可位在肽體胺基酸序列之內部區域內。在任一端或兩端具有額外殘基之插入變體可包含例如融合蛋白質及包含胺基酸側鏈或標記之蛋白質。插入變體包含其中一或多個胺基酸殘基加入該肽胺基酸序列或其片段之肽。

插入變體亦包含其中肽或肽體之胺基及/或羧基端融合至另一多肽、其片段或一般無法被辨識為任何特定蛋白質序列之一部分之胺基酸之融合蛋白質。此融合蛋白質實例為致免疫性多肽、具有長循環半生期之蛋白質，如免疫球蛋白恆定區域、標記子蛋白質、可促進所需肽或肽體純化

之蛋白質或多肽、及可促進形成多聚蛋白質之多肽序列(如亮胺酸拉鍊主結構，其可用於二聚物形成/安定性)。

此類插入變體通常具有所有或實質部分之天然分子，其在N-或C-端鍵聯至所有或部分第二多肽上。例如，融合蛋白質典型上利用得自其他物種之前導序列以使蛋白質在異體宿主中重組表現。另一可用之融合蛋白質包含加入免疫學活性區域如抗體抗原決定基以促進融合蛋白質之純化。在或靠近融合接合處包含斷裂位置將可促進純化後外來多肽之移除。其他可用之融合包含鍵聯官能基區域如酵素之活化位點、糖基化區域、細胞標的訊號或轉膜區域。

有數種市售融合蛋白質表現系統可用於本發明。特別有用之系統包含(但不限於)穀胱甘肽-S-轉移酶(GST)系統(Pharmacia)、麥芽糖結合蛋白質系統(NEB, Beverley, MA)、FLAG系統(ABI, New Haven, CT)及6xHis系統(Qiagen, Chatsworth, CA)。該等系統可產生重組肽及/或僅帶有小量額外胺基酸之肽體，其不似可明顯影響肽或肽體之活性。例如，FLAG系統與6xHis系統兩者僅加入短序列，其兩者均已知為不佳之抗原且不會對多肽摺疊成其天然構型有不利影響。欲使用之另一N-端融合為再蛋白質或肽之N-端區域之Met-Lys二肽之融合。此融合可產生之效益為蛋白質表現或活性增加。

其他融合系統產生多肽雜種，該處期望自所需肽或肽體切除融合對象。一具體例中，該融合對象藉含有對蛋白酶特定辨識序列之肽序列鍵聯至該重組多肽。適宜序列實例

為由煙草蝕鏤病毒蛋白酶(生命技術公司，蓋瑟堡，MD)或因子Xa(新英格蘭生物標記公司，Beverly，MA)所辨識者。

本發明亦提供包括本發明之所有或部分肽或肽體與截頭之組織因子(tTF)組合之融合多肽。tTF為由截頭態之人類誘發凝血蛋白質所構成之血管標的劑，其作用為腫瘤血管凝血劑，如美國專利號5,877,289；6,004,555；6,132,729；6,132,730；6,156,321；及歐洲專利號EP 0988056。tFT融合至該抗-肌肉抑制素肽體或多肽或其片段可加速抗-肌肉抑制素拮抗劑傳遞至標的細胞例如骨骼肌細胞、心肌細胞、纖維母細胞、前脂肪細胞極可能之脂肪細胞。

另一方面，本發明提供刪除之變體其中移除肽或肽體之一或多個胺基酸殘基。刪除可在肽體之一或兩端進行或移除肽體胺基酸序列內之一或多個殘基。刪除變體必須包含肽或肽體之所有片段。

又另一方面，本發明提供本發明肽及肽體之取代變體。取代變體包含其中一或多個胺基酸殘基經移除且經一或多個另外胺基酸置換之該等肽及肽體，該胺基酸可為天然或非天然。取代變體產生"類似"於最初肽或肽體之肽或肽體，其中兩分子具有某種百分比之胺基酸相同性。取代變體包含在肽或肽體之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15及20個胺基酸之取代，其中取代數目可高達肽或肽體之胺基酸之10%。一方面，該取代可保有其性質，但本發明包含亦未保留之取代且亦包含非習知胺基酸。

相關肽及肽體之相同性及相似性可易於藉已知方法計算

。此方法包含(但不限於)述於電腦分子生物學, Lesk, A.M., 編輯, 牛津大學出版社, 紐約(1988); 生物計算: 資訊及基因組計劃, Smith, D.W., 編輯, 學院出版社, 紐約(1993); 序列數據之電腦分析, 第1部, Griffin, A.M., 及 Griffin, H.G., 編輯, Humana出版社, 紐澤西(1994); 分子生物學之序列分析, von Heinje, G., 學院出版社(1987); 序列分析引子, Gribskov, M. 及 Devereux, J., 編輯, M. Stocktn出版社, 紐約(1991); 及 Carillo 等人, *SIAM J. Applied Math.*, 48:1073(1988)。

測定兩種肽或多肽、或多肽與肽之相關性或百分比相同性之較佳方法係設計成在所試驗之序列之間獲得最大匹配。測定兩個序列間相同性之方法包含(但不限於)GCG程式配套, 包含GAP (Devereux等人, *Nucl. Acid. Res.*, 12:387(1984)); 基因電腦組, 威斯康辛大學, Madison, WI, BLASTP, BLASTN 及 FASTA(Altschul 等人, *分子生物學期刊*, 215:403-410(1990))。該BLASTX程式公開得自國立生物技術資訊中心(NCBI)及其他來源(*BLAST手冊*, Altschul等人, NCB/NLM/NIH Bethesda, MD 20894; Altschul等人, 同上文獻)。悉知之Smith Waterman互除法亦可用以測定相同性。

使兩種胺基酸序列對準之某種對準圖可獲得兩序列之僅有短區域間之匹配, 且此小對準區域可具有非常高之序列相同性, 即使兩個全長序列之間並無明顯相關性。據此, 某些具體例中, 所選擇之對準方法將導致欲比較之標的多肽全長之至少10%之餘隙對準, 亦及當比較至少400個胺基

酸序列時至少有40連續胺基酸，當欲比較至少300至約400個胺基酸之序列時有30個連續胺基酸，當欲比較200至300個胺基酸之序列時至少有20個連續胺基酸，及欲比較約100至200個胺基酸序列時至少有10個連續胺基酸。例如，使用電腦互除法GAP(基因電腦組，威斯康辛大學，Madison，WI)，欲測定序列百分比相同性之兩個多肽以其個別胺基酸之最佳匹配對準(如藉互除法所測定之"匹配餘隙")。某些具體例中，間隙開放罰責(其典型上計算為3x平均對角線；該"平均對角線"為所用之比較基質之對角線平均；該"對角線"為藉特定比較基質所指定之各完美胺基酸匹配之計分或數量)及間隙延伸罰責(其一般為間隙開放罰責之1/10倍)，以及比較基質如PAM 250或BLOSUM 62係用於與互除法聯合使用。某些具體例中，藉該互除法亦可使用標準比較基質(參見Dayhoff等人，*Atlas of Protein Sequence and Structure*, 5(3)(1978)用以PAM 250比較基質；Henikoff等人，*Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 89:10915-10919(1992)用於BLOSUM 62比較基質)。

某些具體例中，可以下列作成多肽序列比較之參數：互除法：Needleman等人，*分子生物學期刊*，48:443-453(1970)；比較基質：BLOSUM 62得自Henikoff等人，同上文獻(1992)；間隙罰責：12；間隙長度罰責：4；類似性閾值：0，以及對終端間隙無罰責。

某些具體例中，聚核苷酸分子序列之參數(與胺基酸序列相反)比較：互除法：Needleman等人，同上文獻(1970)；比

較基質：匹配=+10，錯匹配=0；間隙罰責：50；間隙長度罰責：3。

可使用例舉之互除法、間隙開放罰責、間隙延伸罰責、比較基質、類似性閾值等，包含程式手冊，威斯康辛配套，第9版，1997中所述者。所做之特定選擇將為熟知本技藝者所顯而易知且將視欲作成之特定比較而異，如DNA-對-DNA、蛋白質-對-蛋白質、蛋白質-對-DNA；此外，例如既定配對序列(其中GAP或BestFit通常較佳之例)之間或一個序列與序列之大資料庫(其中FASTA或BLASTA較佳之例)之間是否需要比較。

20個習知(天然)胺基酸、非天然胺基酸如 α -， α -二取代之胺基酸、N-烷基胺基酸、乳酸及其他非習知胺基酸之立體異構物亦為本發明肽之適宜成分。非天然胺基酸實例包含例如：胺基己二酸、 β -丙胺酸、 β -胺基丙酸、胺基丁酸、派啉甲酸、胺基己酸、胺基庚酸、胺基異丁酸、胺基庚二酸、二胺基丁酸、代莫辛(desmosine)、二胺基庚二酸、二胺基丙酸、N-乙基甘胺酸、N-乙基天冬胺酸、羥基離胺酸、別-羥基離胺酸、羥基脯胺酸、異代莫辛、別-異亮胺酸、N-甲基甘胺酸、甲基甘胺酸、N-甲基異亮胺酸、N-甲基纈胺酸、正纈胺酸、正亮胺酸、鳥胺酸、4-羥基脯胺酸、 γ -羧基麩胺酸酯、 ϵ -N,N,N-三甲基離胺酸、 ϵ -N-乙醯基離胺酸、O-磷醯基絲胺酸、N-乙醯基絲胺酸、N-甲醯基蛋胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸、 σ -N-甲基精胺酸、及其他類似胺基酸及胺基酸(如4-羥基脯胺酸)。

天然殘基可依據共用側鏈性質分類(重疊)：

- 1) 中性疏水性：Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Trp、Met、Phe；
- 2) 中性極性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln、Tyr、Gly；
- 3) 酸性：Asp、Glu；
- 4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- 5) 影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；及
- 6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

胺基酸之取代可為保守者，其可產生具有官能性及化學特性類似於最初肽之肽。保守性胺基酸取代包含上述類之一之成員與相同類之另一成員間之交換。保守性改變可包含非習知胺基酸殘基，其典型上藉化學肽合成併入生物系統中，而非藉合成併入。該等包含擬肽及其他逆轉態或反轉態之胺基酸基團。

非保守性取代亦包含該等類別之一之成員與另一類別成員之交換。此改變可導致肽官能基及/或化學特性之實質改質。在作此改變中，依據某些具體例，可考慮胺基酸之水療指數。各胺基酸已依據其疏水性及電荷特性指定一水療指數。其為：異亮胺酸(+4.5)；纈胺酸(+4.2)；亮胺酸(+3.8)；苯基丙胺酸(+2.8)；半胱胺酸/胱胺酸(+2.5)；蛋胺酸(+.9)；丙胺酸(+1.8)；甘胺酸(-0.4)；蘇胺酸(-0.7)；絲胺酸(-0.8)；色胺酸(-0.9)；酪胺酸(-1.3)；脯胺酸(-1.6)；組胺酸(-3.2)；麩胺酸酯(-3.5)；麩胺酸(-3.5)；天冬胺酸酯(-3.5)；天冬胺酸(-3.5)；離胺酸(-3.9)；及精胺酸(-4.5)。

在蛋白質上賦予相互活性之生物功能之水療胺基酸指數之重要性在本技藝中已了解。Kyte等人，分子生物學期刊，157:105-131 (1982)。已知某種胺基酸可替代具有類似水療指數或分數之其他胺基酸且仍保留類似之生物活性。依據此水療指數進行改變中，某些具體例中，包含水療指數在 ± 2 內之胺基酸取代。某些具體例中，包含在 ± 1 內之胺基酸取代，且某些具體例中，包含在 ± 0.5 內之胺基酸取代。

本技藝中亦了解可基於親水性有效地進行類似胺基酸之取代，尤其其中生理官能基肽體或因此產生之肽欲使用於免疫學具體例者，如本發明之例。某些具體例中，蛋白質之最大局部平均親水性(由其相鄰胺基酸之親水性所賦予)與其致免疫性及抗原性有關，亦即與蛋白質生物性質有關。

該等胺基酸已指定下列之親水性值：精胺酸(+3.0)；離胺酸(+3.0)；天冬胺酸酯(+3.0 $\pm$ 1)；穀胺酸酯(+3.0 $\pm$ 1)；絲胺酸(+0.3)；天冬胺酸(+0.2)；麩胺酸(+0.2)；甘胺酸(0)；蘇胺酸(-0.4)；脯胺酸(-0.5 $\pm$ 1)；丙胺酸(-0.5)；組胺酸(-0.5)；半胱胺酸(-1.0)；蛋胺酸(-1.3)；纈胺酸(-1.5)；亮胺酸(-1.8)；亦亮胺酸(-1.8)；酪胺酸(-2.3)；苯基丙胺酸(-2.5)及色胺酸(-3.4)。依據類似親水性值進行改變中，某些具體例中，包含其親水性值在 ± 2 之內之胺基酸取代，某些具體例中，包含其親水性值在 ± 1 之內者，且某些具體例中，包含其親水性值在 ± 0.5 之內者。亦可依據親水性自主要胺基酸序列鑑定抗原決定基。該等區域亦稱為"抗原決定基核心區域"。

例舉之胺基酸取代述於下表1。

胺基酸取代

最初殘基	例舉之取代	較佳取代
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln, Glu, Asp	Gln
Asp	Glu, Gln, Asp	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn, Glu, Asp	Asn
Glu	Asp, Gln, Asn	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 正亮胺酸	Leu
Leu	正亮胺酸, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4-二胺基丁酸, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, 正亮胺酸	Leu

熟知本技藝者將可藉隨機取代製造本發明肽及肽體之變

體，例如使用本文所述之分析試驗所得肽或肽體之結合活性。

此外，熟知本技藝者可回顧結構-功能研究或三維結構分析以鑑定對活性或結構具重要性之類似多肽中之殘基。鑑於此比較，可預測蛋白質中胺基酸殘基之重要性，其對應於對類似蛋白質之活性或結構具重要性之胺基酸殘基。熟知本技藝者可選擇對此預測之重要胺基酸殘基之化學類似胺基酸取代。此變體接著可使用本文所述之活性分析篩選。

數種科學公報已研究於預測二次結構。參見Moult J., *Curr. Op, in BioTech.*, 7(4):422-427(1996), Chou等人, *Biochemistry*, 13(2): 222-245(1974) ; Chou等人, *Biochemistry*, 113(2):211-222 (1974) ; Chou等人, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978) ; Chou等人, *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276及Chou等人, *Biophys. J.*, 26:367-384(1979)。再者，目前提供有電腦程式已輔助該預測二次結構。預測二次結構之一方法係依據同質性模型。例如，具有序列相同性大於30%或類似性大於40%之兩種多肽或蛋白質經常具有類似結構拓撲學。蛋白質結構資料庫(PDB)之近來成長已提供增進之二次結構預測性，包含蛋白質結構內之潛在摺疊數。參見Holm等人, *Nucl. Acid. Res.*, 27(1):244-247(1999)。已提示(Brenner等人, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3):369-376(1997))在既定蛋白質中具有有限之摺疊數且一旦解開該結構之臨界數，結構預測將戲劇性地變得更精確。

預測二次結構之其他方法包含"穿線"(Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3)):377-87(1997) ; Sippl 等人 , *Structure*, 4(1):15-19 (1996) 、 "輪廓分析"(Bowie 等人 , *Science*, 253:164-170(1991) ; Gribskov 等人 , *Meth. Enzym.*, 183:146-159(1990) ; Gribskov 等人 , *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84(13):4355-4358(1987)) 、 及 "發展之鍵聯"(參見 Holm, 同上文獻(1999)及 Brenner, 同上文獻(1997))。

某些具體例中，肽或肽體變體包含糖基化變體其中一或多個糖基化位點如 N-鍵聯之糖基化位點已加入該肽體中。N-鍵聯之糖基化位點之特徵為序列：Asn-X-Ser 或 Asn-X-Thr，其中稱為 X 之胺基酸殘基可為胺基酸殘基，除脯胺酸以外。產生此序列之胺基酸殘基之取代或加入對加入 N-鍵聯之碳水化合物鏈提供潛在之新位點。或者，消除此序列之取代將移除既有之 N-鍵聯碳水化合物鏈。亦提供 N-鍵聯之碳水化合物鏈之重排其中一或多個 N-鍵聯之糖基化位點(典型上為天然者)被消除並產生一或多個新 N-鍵聯位點。

本發明亦提供本發明肽或肽體之"衍生物"。本文所用之"衍生物"代表插入、刪除或取代胺基酸殘基以外而仍保留有結合肌肉抑制素能力之改質。

較好，為了產生衍生物而對本發明肽之改質其性質上為共價且包含例如與聚合物、脂質、其他有機及無機基團之化學鍵結。本發明之衍生物可製備以增加肽體之循環半生期，或可設計成改良肽體標的所需細胞、組織或器官之能

力。

本發明又包含共價改質成包含一或多個水可溶聚合物附接物如聚乙二醇、聚氧乙二醇或聚丙二醇(如美國專利號4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192及4,179,337所述)之衍生物結合劑。本技藝已知之又其他可用之聚合物包含單甲氧基-聚乙二醇、葡聚糖、纖維素或其他碳水化合物為主之聚合物、聚-(N-乙基吡咯烷酮)-聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化聚醇(如甘油)及聚乙烯醇以及該等聚合物之混合物。特佳為以聚乙二醇(PEG)次單元共價改質之肽體。水可溶聚合物可鍵結在特定位置，例如在肽體之胺基端或隨機附接至多肽之一或多個側鏈。使用PEG改善結合劑如肽體之治療能力及特別是人類化之抗體述於Gonzales等人於2000年10月17日發證之美國專利號6,133,426。

本發明亦包含使肌肉抑制素結合劑之肽及/或載體部分衍生化。此衍生物可改善該化合物之溶解度、吸收性、生物半生期等。該基團或可消除或鈍化化合物等之任何不希望副作用。舉例之衍生物包含下列化合物，其中：

1. 衍生物或其有些部分為環狀者。例如該肽部分可改質至含兩個或多個Cys殘基(如在鍵聯基內)，其可藉形成二硫醚鍵而環化。

2. 該衍生物經交聯或在分子間賦予可交聯性。例如該肽部分可改質至含有一個Cys殘基且因此可與類似分子形成分子間二硫醚鍵。該衍生物亦可經由其C-端交聯。

3. 一或多個肽基 $[-C(O)NR-]$ 鍵聯基(鍵)藉非肽基鍵聯基置換。例舉之非肽基鍵聯基為 $-CH_2-$ 胺基甲酸酯 $[-CH_2-OC(O)NR-]$ 、磷酸酯、 $-CH_2-$ 磺醯胺 $[-CH_2-S(O)_2NR-]$ 、 $-CH_2-$ 二級胺及烷基化肽 $[-C(O)NR_6-]$ 其中 R_6 為低碳烷基。

4. 該 N-端經衍生化。典型上，該 N-端可醯化或改質成經取代之胺。例舉之 N-端衍生物基包含 $-NRR_1$ (非 $-NH_2$)、 $-NRC(O)R_1$ 、 $-NRC(O)OR_1$ 、 $-NRS(O)_2R_1$ 、 $-NHC(O)NHR_1$ 、丁二醯亞胺、或苄氧基羰基 $-NH-(CBZ-NH-)$ ，其中 R 及 R_1 各獨立為氫或低碳烷基且其中該苯基環可經 1 至 3 個選自由 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氯及溴之取代基取代。

5. 游離 C-端經衍生化。典型上，C-端經酯化或醯胺化。例如，可使用本技藝所述方法於本發明化合物之 C-端加入 $(NH-CH_2-CH_2-NH_2)_2$ 。類似地，可使用本技藝所描述方法於本發明化合物之 C-端加入 $-NH_2$ (或以 $-NH_2$ 基 "封端")。例舉之 C-端衍生基包含例如 $-C(O)R_2$ 其中 R_2 為低碳烷氧基或 $-NR_3R_4$ 其中 R_3 及 R_4 獨立為氫或 C_1-C_8 烷基 (較好為 C_1-C_4 烷基)。

6. 二硫醚鍵以其他 (更好為安定之) 交聯基團 (如伸烷基) 置換。例如參見 Bhatnagar 等人，醫藥化學期刊 39:3814-9(1996)，Alberts 等人，*Thirteenth Am Pep Symp*, 357-9(1993)，

7. 一或多個個別胺基酸殘基經改質。各種衍生化劑已知可與經選擇之側鏈或端部殘基特異地反應，如下列詳述。

離胺醯基殘基及胺基端殘基可與丁二酸酐或其他羧酸酐

反應，其可逆轉該離胺鹽基殘基之電荷。其他適宜之使含 α -胺基之殘基衍生化之試劑包含亞鹽胺酯如甲基吡啶亞鹽胺酸甲酯；吡哆醛磷酸酯；吡哆醛；氯硼氫化物；三硝基苯磺酸；O-甲基異尿素；2,4-戊烷二酮；及與乙醛酸酯之轉胺酶催化反應。

精胺鹽基殘基可藉與數種習知試劑之任一種或組合反應而改質，包含苯基戊二醛、2,3-丁烷二酮、1,2-環己烷二酮及乙內鹽基。精胺鹽基殘基之衍生化需要在鹼性條件下進行反應，因為鳥苷官能基之高pKa之故。再者，該等試劑可與離胺酸之基以及精胺酸 ϵ -胺基反應。

酪胺鹽基殘基之特定改質已廣泛研究，特別有興趣者為藉由與芳族重氮翁化合物或四硝基甲烷反應，於酪胺鹽基殘基中導入特定標記。最普遍，係分別使用N-乙鹽基咪唑及四硝基甲烷形成O-乙鹽基酪胺鹽基物種及3-硝基衍生物。

羧基側鏈(天冬鹽基或麩胺鹽基)可選擇性藉與碳二鹽基亞胺($R'-N=C=N-R'$)如1-環己基-3-(2-嗎琳基-(4-乙基))碳二鹽基亞胺或1-乙基-3-(4-偶氮寧-4,4-二甲基戊基)碳二鹽基亞胺反應而改質。再者，天冬鹽基及麩胺鹽基殘基可藉與銨離子反應而轉化成天冬胺鹽基及麩胺鹽基。

麩胺鹽基及天冬胺鹽基殘基可去鹽胺化成對應之麩胺鹽基及天冬胺鹽基殘基。或者，該等殘基在溫和酸性條件下去鹽胺化。該等殘基任何型態落於本發明範圍內。

半胱胺鹽基殘基可藉胺基酸殘基或其他基團置換而去除二硫醚鍵結或相反地穩定該交聯。例如參見Bhatnagar等人

，(同上文獻)。

以雙官能基試劑衍生化可用於使肽或其官能基衍生物交聯至水不可溶擔持基質或交聯至其他巨分子載體。慣用之交聯劑包含例如1,1-雙(重氮乙醯基)-2-苯基乙烷、戊二醛、N-羥基丁二醯亞胺酯，例如與4-疊氮基水楊酸之酯、均雙官能基醯亞胺基酯，包含二丁二醯亞胺基酯如3,3'-二硫代雙(丁二醯亞胺基丙酸酯)及雙官能基順丁醯二醯亞胺如雙-N-順丁醯二醯亞胺-1,8-辛烷。衍生化劑如甲基-3-[(對-疊氮基苯基)二硫基]丙醯亞胺酯產生光可活化之中間物，其可在光存在下形成交聯。或者，對蛋白質固定化作用使用反應性水不可溶基質如氰溴化物-活化之碳水化合物及美國專利號3,969,287；3,691,016；4,195,128；4,247,642；4,229,537；及4,330,440所述之反應性受質。

碳水化合物(寡糖)基可便利地附接至蛋白質中已知可被糖基化之位點。通常，O-鍵聯之寡糖係附接至絲胺酸(Ser)或蘇胺酸(Thr)殘基，而當其為序列Asn-X-Ser/Thr(其中X可為任何胺基酸，但脯胺酸除外)之一部分時，N-鍵聯之寡糖係附接至天冬胺酸(Asn)殘基。X較好為19個天然胺基酸之一，但脯胺酸除外。N-鍵聯及O-鍵聯之寡糖及各類型中所見之糖殘基結構不同。通常該兩者中所見之一類糖為N-乙醯基神經胺酸(稱為唾液酸)。唾液酸一般為N-鍵聯及O-鍵聯寡糖之終端殘基，且鑒於其負電荷，可對該糖基化之化合物賦予酸性性質。此(等)位點可併入本發明化合物之鍵聯基中且較好在重組製造多肽化合物期間藉細胞糖基化(例

如於哺乳類細胞如 CHO、BHK、COS 中)。然而，此位點可進一步藉本技藝已知之合成或半合成程序糖基化。

其他可能之改質包含脯胺酸及離胺酸之羥基化、絲胺醯基或酪胺醯基殘基之羥基磷醯化、Cys 中硫原子之氧化、離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基之甲基化[例如參見 Creighton, 蛋白質：結構及分子性質 (W.H. Freeman & Co., 舊金山)，pp79-86(1983)]。

本發明化合物亦可改變 DNA 量。該化合物任何部位之 DNA 序列可改變成與所選之宿主細胞更相容之編碼子。對大腸桿菌而言(其為較佳之宿主細胞)，最佳之編碼子為本技藝已知。編碼子可取代成消除限制位點或包含沉默限制位點，其有助於在經選擇宿主細胞中處理 DNA。該載體、鍵聯基及肽 DNA 序列可改質成包含任何前述序列變化。

其他衍生物包含可提供穩定結構或較弱生物降解之非肽類似物，其亦所欲者。擬肽類似物可依據經選擇之抑制肽藉非肽基團置換一或多個殘基而製備。較好，該非肽殘基可使肽保留其天然構型，或安定一較佳例如生物活化之構型，其保有辨識及結合肌肉抑制素之能力。一方面，所得類似物/擬物展現對肌肉抑制素之增加結合親和性。自肽製備非肽擬物類似物之方法一實例述於 Nachman 等人，Regul Pept 57:357-370(1995)。若需要，本發明之肽可例如藉糖基化、醯胺化、羧基化或磷醯化、或藉產生本發明肽之酸加成鹽、醯胺、酯(尤其是 C-端酯)及 N-醯基衍生物而改質。該肽體亦可藉與其他基團形成共價或非共價複合物而改質。

至產生肽衍生物。共價結合之複合物可藉使化學基團鍵聯至包括該肽體之胺基酸側鏈上之官能基或鍵聯在N-或C-端而製備。

尤其，預期該肽可共軛至通訊基，包含(但不限於)放射標記、螢光標記、酵素(如可催化色度或螢光反應者)、受質、固體基質或載劑(如生物素或抗生物蛋白)。據此本發明提供一種包括肽體分子之分子，其中該分子較好又包括選自由放射標記、螢光標記、酵素、受質、固體基質及載劑所組成組群之通訊基。此標記為本技藝已知，例如生物素標記特別有用。此用此標記為本技藝所悉知且述於例如美國專利號3,817,837；3,850,752；3,996,345；及4,277,437。將可用之其他標記包含(但不限於)放射標記、螢光標記及化學發光標記。有關使用此標記之美國專利包含例如美國專利號3,817,837；3,850,752；3,939,350及3,996,345。本發明任何肽體可包括該等標記之任一種、二種或多種。

製造肽及肽體之方法

本發明之肽可使用本技藝已知之廣泛種類技術產生。例如，此肽可於溶液中或在固體擔持物上依據習知技術合成。各種自動合成儀為商業可獲得且可依據已知策略使用。例如參見Stewart及Young(同上文獻)；Tam等人，美國化學協會期刊，105:6442(1983)；Merrifield, *Science* 232:341-347(1986)；Barany及Merrifield, The Peptide, Gross及Meienhofer編輯，學院出版社，紐約，1-284；Barany等人，*Int J Pep Protein Res*, 30:705-739(1987)；及美國專利

號5,424,398，其併入本文供參考。

固相肽合成方法利用含0.1-1.0 mM胺/克聚合物之共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)。肽合成之該等方法利用 α -胺基之丁氧基羰基(t-BOC)或9-芴基甲氧基-羰基(FMOC)保護作用。兩種方法涉及逐步合成，因而自肽之C-端起始在各步驟加入單一胺基酸(參見Coligan等人，*Curr Prot Immunol*, Wiley Interscience, 1991,單元9)。完成化學合成時，此合成肽可去保護以移除該t-BOC或FMOC胺基酸阻斷基並藉酸在降低溫度下自聚合物斷裂(如液體HF-10%苯甲醚，在0°C約0.25至約1小時)。蒸發試劑後，以1%乙酸溶液自聚合物萃取該肽接著凍乾獲得粗製物質。此正常可藉例如在Sephadex G-15上使用5%乙酸作為溶劑之凝膠滲透技術純化。管柱適當溶離份經凍乾將獲得均質肽或肽衍生物，其接著可藉例如胺基酸分析、薄層層析、高性能液體層析、紫外線吸收分光儀、莫耳當量旋光、溶解度等標準技術特徵化並藉固相Edman降解定量。

噬菌體顯示技術在鑑定上述本發明之肽方面特別有效。簡言之，製備噬菌體庫(使用例如ml 13, fd,或 λ 噬菌體)，自4至約80個胺基酸殘基顯示插入物。該插入物可代表例如完全退化或變化分析。選擇結合至所需抗原之帶有噬菌體之插入物且此方法經數次循環在選擇可結合至所需抗原之噬菌體而重複。進行DNA定序以鑑定該表現之肽之序列。結合至所需抗原之序列之最小直鏈部分可在此分析中測定。可使用含插入物(在其上游或下游含部份或所有該最小直

鏈部分加上一或多個額外退化殘基)之變化庫重複此程序。該等技術可鑑定對肌肉抑制素仍具有比本文已鑑定之藥劑具更大結合親合性之本發明之肽。

無關製備肽之方式，使用標準重組DNA程序可產生編碼各肽之核苷酸分子。此分子之核酸序列若適當可予以操作而不改變胺基酸序列，其編碼負責核苷酸核心之簡併性以及負責編碼子對特別宿主細胞之偏好性。

本發明亦提供包括可編碼本發明之該肽及肽體之聚核苷酸序列之核苷酸分子。該等核苷酸分子包含載體及含可編碼本發明之肽及肽體之架構物以及肽及肽體變體及衍生物。例舉之核苷酸分子見於下表II及實例中。

重組DNA技術亦提供製備本發明全長肽體及其他大肽體結合劑或其片段之便利方法。編碼該肽體或片段之聚核苷酸可插入表現載體中，其接著可插入宿主細胞中以製造本發明之結合劑。本發明例舉肽體之製備描述於下列實例2。

可利用各種表現載體/宿主系統以表現本發明之肽及肽體。該等系統包含(但不限於)微生物如以重組噬菌體轉形之細菌、質體或黏接質體DNA表現載體；以酵母表現載體轉形之酵母；以病毒表現載體(如桿病毒)感染之昆蟲細胞系統；以病毒表現載體(如花椰菜鑲嵌病毒,CaMV；煙草鑲嵌病毒, TMV)轉染之植物細胞系統或以細菌表現載體(如Ti或pBR322質體)轉染之植物細胞系統；或動物細胞系統。一較佳之宿主細胞株為大腸桿菌株2596(ATCC#202174)，用以表現肽體，如下列實例2所述。可用於重組蛋白質製造之哺乳

類細胞包含(但不限於)VERO細胞、HeLa細胞、中國田鼠卵巢(CHO)細胞株、COS細胞(如COS-7)、W138、BHK、HepG2、3T3、RIN、MDCK、A549、PC12、K562及293細胞。

"表現載體"一詞代表用以自聚核苷酸序列表現多肽之質體、噬菌體、病毒或載體。表現載體可包括含下列組合之轉錄單元：(1)在基因表現中具有調控角色之基因元素或諸元素，例如啟動子或增強子，(2)可編碼該結合劑之結構或序列，其轉錄至mRNA中並轉譯至蛋白質中，及(3)適當之轉錄起始及終止序列。欲用於酵母或真核細胞表現系統之結構單元較好包含可藉宿主細胞使轉譯之蛋白質進行胞外分泌之前導序列。或者，當重組蛋白質經表現而無前導或傳遞序列時，其可包含胺基終端之蛋胺醯基殘基。此殘基隨後可或不自該表現之重組蛋白質斷裂，而提供最終肽產物。

例如，該肽及肽體可使用市售表現系統如Pichia表現系統(Invitrogen, 聖地牙哥, CA)依循製造商指示，於酵母中重組地表現。此系統亦倚賴pre-pro-alpha序列以引導分泌，但插入物之轉錄係藉醇氧化酶(AOX1)啟動子在導入甲醇後驅動。該分泌之肽係使用用以自細菌及哺乳類細胞上澄液純化肽之方法自酵母生長培養基純化。

或者，編碼該肽及肽體之cDNA可選殖入桿病毒表現載體pVL1393(PharMingen, 聖地牙哥, CA)。此載體可依據製造商指示(PharMingen)用以在不含SF9蛋白質之培養基中感染草地黏蟲細胞以產生重組蛋白質。此重組蛋白質可使用肝素

-Sepharose管柱(Pharmacia)自培養機中純化及濃縮。

或者，該肽或肽體可於昆蟲系統中表現。蛋白質表現用之昆蟲系統為本技藝已知者。一此系統中，可使用苜蓿丫紋夜蛾核型多角病毒(Autographa California nuclear polyhedrosis Virus)(AcNPV)作為載體以在草地黏蟲細胞或擬尺蛾(Trichoplusia)幼蟲中表現蛋白質基因。編碼序列之肽可選殖入病毒之非必須區域中如多角體蛋白(polyhedrin)基因，並在多角體蛋白啟動子控制下放置。肽之成功插入將可賦予該多角體蛋白基因不活化並產生缺乏外膜蛋白質胞膜之重組蛋白質。該重組病毒可用以感染草地黏蟲細胞或擬尺蛾幼蟲，其中肽經表現(Smith等人，*J Virol* 46:584(1983)；Engelhard等人，*Proc Nat Acad Sci(USA)* 91:3224-7(1994))。

另一實例中，編碼肽之該DNA序列可藉PCR擴增並選殖入適當載體例如pGEX-3X(Pharmacia)。該pGEX載體設計成產生包括穀胱甘肽-S-轉移酶(GST)之融合蛋白質，係藉載體編碼，及由插入該載體之選殖位點之DNA片段所編碼之蛋白質。可產生PCR之引子以包含例如適當斷裂位點。當單獨使用融合基團以促進表現或並非為附接至有關肽所需時，接著該重組融合蛋白質可自融合蛋白質之GST部分斷裂。該pGEX-3X/特異結合劑肽架構轉形至大腸桿菌藍色細胞(Stratagene, La Jolla CA)中，並單離個別轉形物並生長。得自個別轉形物之質體DNA可使用自動化定序儀純化及部分定序而確認在適當定向中存在有所需之編碼核苷酸插入

物之特定結合劑。

可於細菌中以不溶包含體產生之融合蛋白質可如下純化。藉離心收集宿主細胞；以0.15 M NaCl、10 mM Tris, pH8、1 mM EDTA洗滌；及以0.1毫克/毫升溶菌酶(Sigma, 聖路易, MO)在室溫處理15分鐘。溶胞物可藉聲振澄清且細胞碎片可藉由在12,000Xg離心10分鐘而粒片化。含融合蛋白質之粒片可再懸浮於50 mM Tris, pH8及10 mM EDTA中，層鋪於50%甘油上，並在6000Xg離心30分鐘。該粒片接著再懸浮於標準磷酸鹽緩衝之不含Mg⁺⁺及Ca⁺⁺之食鹽水溶液(PBS)中。此融合之蛋白質進一步藉使再懸浮之粒片於變性之SDS-PAGE中劃分而純化(Sambrook等人，同上文獻)。該凝膠可於0.4M KCl中浸泡以使蛋白質變可見，其可切除並在缺乏SDS之凝膠通過之緩衝液中電溶離。若GST/融合蛋白質在細菌中以可溶蛋白質產生，其可使用GST純化模式(Pharmacia)純化。

該融合蛋白質可進行消化以自本發明之肽斷裂出GST。在0.5毫升PBS中之消化反應(20-40毫克融合蛋白質、20-30單位之人類凝血酶(4000U/毫克，Sigma))可在室溫培育16-48小時並負載於變性之SDS-PAGE凝膠上以劃分該反應產物。該凝膠可浸泡於0.4M KCl中以使蛋白質區帶變可見。對應於預期分子量之肽之蛋白質區帶之鑑定可藉胺基酸序列分析使用自動化定序儀(應用生物系統型號473A，Foster City, CA)確認。或者，該鑑定可藉進行肽之HPLC及/或質譜分析而確認。

或者，編碼肽之DNA序列可選殖入含所需啟動子及視情況之前導序列之質體(Better等人，*Science* 240:1041-43(1988))。此架構序列可藉自動化定序確認。該質體接著可使用標準程序利用CaCl₂培育及熱衝擊處理細菌，而轉形至大腸桿菌MC1061中(Sambrook等人，同上文獻)。該轉形之細菌可在補充有卡班黴素(carbonylcillin)之LB培養基中生長，且藉由在適宜培養基中生長而誘發表現蛋白質之產生。若存在，該前導序列可影響肽之分泌並在分泌期間斷裂。

用以表現重組肽及肽體之哺乳類宿主系統為熟知本技藝者所悉知。宿主細胞株可選擇對處理該表現蛋白質之特定能力或產生某種轉譯後改質作用，其將可用於提供蛋白質活性。蛋白質之此改質包含(但不限於)乙醯化、羧基化、糖基化、磷醯化、脂質化及醯化。不同宿主細胞如CHO、HeLa、MDCK、293、WI38等對此轉譯後活性具有特定之細胞機械及特徵機制且可選擇以確保所導入之外來蛋白質之正確改質及處理。

較好該轉形細胞係用以長期且高產率地產生蛋白質。一旦此細胞以含有可選擇之標記基因以及所需之表現級聯之載體轉形，則該細胞可在豐富培養基中生長1-2天後，切換至選擇性培養基中。可選擇之標記基因係設計成使成功地表現該導入序列之細胞生長及回收。穩定轉形之細胞之抗藥性細菌塊可使用對所用細胞株為適當之組織培養技術增殖。

可使用數種選擇系統以回收已轉形供製造重組蛋白質之細胞。此選擇系統包含(但不限於)HSV胸苷激酶、次黃嘌呤-鳥苷磷酸核糖轉移酶及腺苷磷酸核糖轉移酶基因，分別於tk-、hgprt-或aprt-細胞中。又，可使用抗代謝抗性作為選擇dhfr(其可賦予對氨基喋呤之抗藥性)、gpt(其可賦予對霉酚酸之抗藥性)、neo(其可賦予對胺基糖苷G418之抗藥性並賦予對氯硫汞之抗藥性)、及hygro(其可賦予對潮黴素之抗藥性)之基準。可用之其他可選擇基因包含trpB(其可使細胞利用引朵替代利用色胺酸)或hisD(其可使細胞利用組胺醇替代利用組胺酸)。對轉形鑑定產生可見標示之標記基因包含花色素、 β -葡萄糖醛酸苷酶及其受質、GUS、及螢光酶及其受質、螢光素。

結合劑之純化及再摺疊

有些例中，本發明之結合劑如肽及/肽體可能需要"再摺疊"並氧化成適當之三級結構及產生二硫醚鍵聯以使其具生物活性。再摺疊可使用數種本技藝悉知技術完成。此方法包含例如在離液劑(chaotropic agent)存在下使溶解之多肽劑暴露至一般高於7之pH。離液劑之選擇類似於選擇用以包含體塊溶解，但離液劑典型上以低濃度使用。例舉之離液劑為胍及尿素。大部分例中，再摺疊/氧化溶液液含有特定比例之還原劑加上其氧化態以產生特定氧化還原電位，其可使二硫醚去除以形成半胱胺酸橋鍵。有慣用之氧化還原偶合包含半胱胺酸/胱胺、穀胱甘肽/二硫代雙GSH、氯化銅、二硫蘇糖醇DTT/二硫烷DTT、及2-氫硫基乙醇(bME)/

二巰基-bME。許多例中，可使用輔溶劑以增加再摺疊之效率。慣用之輔溶劑包含甘油、各種分子量之聚乙二醇、及精胺酸。

可能期望純化本發明之肽及肽體。蛋白質純化技術為熟知本技藝者悉知。該等技術在一等級中包含粗劃分蛋白性及非蛋白性之溶離份。自其他蛋白質分離肽及/或肽體後，相關之肽或肽體可進一步使用層析法及電泳技術純化，以達到部份或完全純化(或純化至均質物)。特別適用於製備本發明肽體及肽之分析方法為離子交換層析法、排出層析法；聚丙稀醯胺凝膠電泳法；等電聚焦法。純化肽之特別有效方法為快速蛋白質液體層析法或甚至HPLC。

本發明某些方面有關本發明肽體或肽之純化，且於特定具體例中，有關實質純化。本文所用之"純化之肽體或肽"欲代表可自其他成分單離之組合物，其中該肽體或肽純化至相對於其天然所獲得狀態之任何程度。因此純化之肽或肽體亦代表未見於可自然發生之環境中之肽體或肽。

通常，"純化"將代表已進行劃分以移除各種其他成分且該組合物實質上保有其表現生物活性之肽或肽體組合物。當使用"實質上純化"時，此表示其中肽體或肽形成組合物之主要部分之肽或肽體組合物，如構成組合物中蛋白質之約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%或以上。

定量肽或肽體純化度之各種方法因本發明之揭示將為熟知本技藝者所悉知。該等包含例如測定活性溶離份之特異結合活性、或評估SDS/PAGE分析中肽或肽體之量。評估肽

或肽體溶離份純度之較佳方法係計算該溶離份之結合活性，與最初萃取者之結合活性比較，且因此計算純化度，本文中由"純化倍數值"所評估。用於代表結合活性量之確實單位當然視選用以符合該純化之特定分析技術及是否肽體或肽展現可偵測之結合活性而定。

適用於純化之各種技術為本技藝者悉知。該等包含例如以硫酸銨沉澱、PEG、抗體(免疫沉澱)等或藉加熱變性，接著離心；層析步驟如親和性層析(如蛋白質-A-Sepharose)、離子交換、凝膠滲透、逆相、羥磷灰石及親和性層析；等電聚焦；凝膠電泳；及此及其他技術之組合。如本技藝者一般所悉知，相信進行各種純化步驟之級數可改變，或某些步驟可忽略且仍導致製備實質上純的結合劑之適宜方法。

本發明結合劑經常可以其最純化狀態提供而無一般需求。確實，期望實質上較不純的結合劑產物在某些具體例中將具有利用性。組合使用較少純化步驟或利用不同型態之相同一般純化圖可完成部分純化。例如，適宜的是利用HPLC裝置進行之陽離子-交換管柱層析一般將導致比利用低壓層析系統之相同技術更高倍數之純化。展現較低程度相對純度之方法可具有肽或肽體總回收之優點，或維持肽或肽體之結合活性之優點。

已知肽或肽體之移動隨SDS/PAGE不同條件而變異，有時很明顯(Capaldi等人，Biochem Biophys Res Comm, 76:425(1977))。因此將了解在不同電泳條件下，表現產物之純化或部分純化之結合劑之外觀分子量可變。

肌肉抑制素結合劑活性

本發明結合劑架構後，試驗其結合肌肉抑制素並抑制或阻斷肌肉抑制素活性之能力。可使用任何數量之分析或動物試驗以決定結合劑抑制或阻斷肌肉抑制素活性之能力。用於使肽體特徵化之兩類分析描述於下列實例。一分析為C2C12 pMARE-luc分析，其使用以含肌肉抑制素/抗生物蛋白反應元素(MARE)之螢光酶受體載體轉染之肌肉抑制素-反應性細胞株。例舉之肽體藉培育以肌肉抑制素連續稀釋之肽體，接著使細胞暴露至該培養混合物中。測定所得螢光酶活性，並自肽體之連續稀釋獲得滴定曲線。接著測定 IC_{50} (以螢光酶活性測量，肽體達到肌肉抑制素之50%抑制率時之濃度)。下述之第二種分析為BIAcore®分析以測定肌肉抑制素抑制劑結合劑之動力參數 k_a (締合速率常數)、 k_d (解離速率常數)及 K_D (解離平衡常數)。較低之解離平衡常數(K_D 以nM表示)顯示肽體對肌肉抑制素之較大親和性。有些例中，測定 K_D 值之增加敏感度可自下列KinEx A分析決定。

圖1顯示肽之 IC_{50} 與肽之肽體類型之 IC_{50} 比較。此證明肽體在抑制肌肉抑制素活性方面明顯比肽單獨更有效。

與原肽及肽體比較，親和性-成熟之肽體展現改良之 IC_{50} 及 K_D 值。數種例舉之親和性成熟肽體之 IC_{50} 值示於下表VII實例7。

下列實例中證明體內活性，其中結合劑在動物模型中增加精瘦肌肉質塊，並在經處理動物模型中增加精瘦肌肉對脂肪之比例。

肌肉抑制素結合劑之用途

本發明之肌肉抑制素結合劑可結合至肌肉抑制素並阻斷或抑制標的細胞內之肌肉抑制素發訊。本發明提供於動物中降低肌肉抑制素之量及活性之方法及藥劑，該方法包括對該動物投予有效劑量之一或多種肌肉抑制素結合劑。一方面，本發明提供於動物中治療肌肉抑制素相關障礙之方法及藥劑，該方法包括對該動物投予有效劑量之一或多種肌肉抑制素結合劑。該等肌肉抑制素相關障礙包含(但不限於)各種型態之肌肉耗弱以及代謝障礙如糖尿病及相關障礙及骨骼退化疾病如骨質疏鬆症。

亦如下列實例8所示，本發明例舉之肽體戲劇性地增加CD1 nu/nu老鼠模型之精瘦肌肉質塊。此體內活性與下述對相同肽體之體外結合及抑制活性有關聯。

肌肉耗弱障礙包含失養症如裘馨氏(Duchenne's)肌肉失養症、漸進式肌肉失養症、貝克氏(Becker's)型肌肉失養症、代寧-藍道(Dejerine-Landouzy)肌肉失養症、愛伯氏(Erb's)肌肉失養症、及嬰兒神經元肌肉失養症。例如，經由於體內使用抗體阻斷肌肉抑制素改善裘馨氏肌肉失養症之mdx老鼠模型之失養表現型(Bogdanovich等人，Nature 420, 28(2002))。使用例舉之肽體可增加mdx老鼠模型之精瘦肌肉質塊及增加精瘦肌肉對脂肪之比例，如下列實例9所述。

其他肌肉耗弱障礙源自慢性疾病如肌萎縮性側索硬化、充血性阻塞肺疾病、癌症、AIDS、腎衰竭、及風濕性關節炎。例如，藉全身性投予肌肉抑制素於無胸腺無毛老鼠中

誘發惡質病或肌肉耗弱及體重減輕(Zimmers等人，同上文獻)。另一實例中，在展現AIDS-相關肌肉耗弱之男性中發現肌肉抑制素-免疫反應性蛋白質之血清及肌肉內濃度增加且與無脂肪之質塊成反比關聯(Gonzalez- Cadavid等人，PNAS USA 95:14938-14939(1998))。導致肌肉耗弱之其他病況可源自因不穩定產生之不活動，如侷限於輪椅上、因中風延長臥床、生病、骨折或外傷、及微重力環境下之肌肉失養症(太空飛行)。例如發現在延長臥床後血漿肌肉抑制素免疫反應性蛋白質增加(Zachwieja等人，*J Gravit Physiol.* 6(2):11(1999))。亦發現在太空艙飛行中暴露於微重力環境之老鼠肌肉，與未暴露至微重力環境之老鼠肌肉相較，前者展現增加量之肌肉抑制素(Lalani等人，*內分泌學期刊* 167(3):417-28(2000))。

此外，與年齡相關之脂肪對肌肉比例增加及與年齡相關之肌肉失養症似乎與肌肉抑制素有關。例如，在年輕(19-35歲)、中年(36-75歲)及老年(79-92歲)男性及女性組別中，平均血漿肌肉抑制素-免疫反應性蛋白質隨年齡增加，而該等組別中平均肌肉質塊與無脂肪質塊則隨年齡降低(Yarasheski等人，*J Nutr Aging* 6(5):343-8 (2002))。亦顯示在肌肉抑制素基因敲除老鼠中增加肌發育及降低脂肪生成(Lin等人，*Biochem Biophys Res Commun* 291(3):701-6 (2002))，導致成人增加肌肉質塊及降低脂肪累積及勒帕茄鹼分泌。例舉之肽體可改善老化mdx老鼠之精瘦肌肉質塊對脂肪比例，如下所示。

此外，肌肉抑制素已被發現以低量在心肌中表現且心肌細胞梗塞後表現向上調控(Sharma等人，J Cell Physiol. 180(1):1-9 (1999))。因此，於心肌中降低肌肉抑制素量可改善心肌梗塞後之恢復。

肌肉抑制素亦似乎會影響代謝障礙包含2型糖尿病、非胰島素相關糖尿病、血糖過多症及肥胖症。例如，缺乏肌肉抑制素已顯示可改善兩種老鼠模型之肥胖及糖尿病表現型(Yen等人，同上文獻)。此外，藉由降低肌肉抑制素量而增加肌肉質塊可改善骨骼強度及降低骨質疏鬆症及其他退化骨骼疾病。已發現例如肌肉抑制素缺乏之老鼠顯示增加之礦物質含量及老鼠肱骨密度及增加肌肉連結區域之小柱及皮質骨骼兩者之礦物質含量，以及增加肌肉質塊(Hamrick等人，Calcif Tissue Int 71(1):63-8(2002))。本發明中，例舉之肽體在mdx老鼠模型中增加精瘦肌肉質塊對脂肪之比例，如下所示。

本發明亦提供於食用動物中增加肌肉質塊之方法及藥劑，該方法包括對該動物投予有效劑量之肌肉抑制素結合劑。由於成熟C-端肌肉抑制素多肽在所有試驗之物種中均相同，因此肌肉抑制素結合劑預期可於任何農業重要物種(包含牛、雞、火雞及豬)中有效增加肌肉質塊及降低脂肪。

本發明之結合劑可單獨使用或與其他治療劑組合使用以增進其治療效果或降低潛在副作用。本發明之結合劑帶有一或多個所需但非預期之組合性質以改善該藥劑之治療價值。該等性質包含增加活性、增加溶解度、降低降解作用

、增加半生期、降低毒性及降低致免疫性。因此本發明之結合劑可用於延長治療療程。此外，本發明化合物之親水性及疏水性性質相當均衡，因此增進其在體外且尤其是體內之利用性。特定言之，本發明化合物在含水介質中具有適當溶解度，可促使體內之吸收及生物利用性，亦具有脂質中之溶解度，可促使化合物穿過細胞膜到達作用假定位點，如特定肌肉質塊。

本發明之結合劑當以有效劑量於適當組合物中投藥時，可用以治療"個體"或任何動物，包含人類。

此外，本發明之肌肉抑制素結合劑可用以於數種分析中偵測及定量肌肉抑制素。該等分析更詳述於下文。

通常，本發明之結合劑可用作為捕捉劑以在多種分一終結合並固定肌肉抑制素，類似例如 Asia 編輯之 *Methods in Cell Biology*, 37. Antibodies in Cell Biology, 學院出版公司, 紐約, (1993) 所述者。該結合劑可以些許方式標記或可與第三種分子如抗-結合劑抗體(其經標記以使肌肉抑制素被偵測並定量)反應。例如，結合劑或第三分子可以可偵測之基團如生物素改質，其接著可經由第四分子如酵素標記之鏈黴肽或其他蛋白質結合 (Akerstrom, *免疫學期刊* 135: 2589(1985); Chaubert, *Mod Pathol* 10:585(1997))。

整個任何特定分析中，各組合試劑後可能需要培育及/或洗滌步驟。培育步驟可自約5秒至數小時間變化，較好自約5分鐘至約24小時。然而，培育時間將隨分析格式、溶液體積、濃度等而定。一般，該分析將在周圍溫度下進行，但

其可在某溫度範圍內進行。

非競爭性結合分析：

結合分析可為非競爭性類型，其中直接測量捕捉之肌肉抑制素量。例如於一較佳之"三明治"分析中，該結合劑可直接結合至固體受質上並在該處固定。該等固定劑接著結合至該試驗樣品中存在之肌肉抑制素。該固定之肌肉抑制素接著與標記劑結合如抗肌肉抑制素之標記抗體，其可被偵測到。另一較佳"三明治"分析中，可添加對結合劑特異之第二藥劑(其含有可偵測基團如生物素)至可特異結合之第三個標記分子內如鏈酶肽(參見Harlow及Lane，抗體，實驗室手冊，第14章，冷泉港實驗室，NY(1988)，其併入本文供參考)。

競爭性結合分析

結合分析可為競爭類型。藉由測量肌肉抑制素被樣品中存在之肌肉抑制素之結合劑置換之量或競爭移除之量而間接地測量樣品中存在之肌肉抑制素量。一較佳之競爭性結合分析中，於樣品中添加已知量之肌肉抑制素(一般經標記)且樣品接著與該結合劑接觸。結合至該結合劑之經標記之肌肉抑制素量與樣品中存在之肌肉抑制素濃度成反比。(依循例如Harlow及Lane，抗體，實驗室手冊，第14章，第579-583頁，同上文獻所見之策略)。

另基較佳競爭性結合分析中，該結合劑固定在固體受質上。可藉測量存在肌肉抑制素/結合劑錯合物中肌肉抑制素量或藉由測量剩餘未錯合之肌肉抑制素量而測定結合至該

結合劑之肌肉抑制素量。

其他結合分析

本發明亦提供西方墨點方法以偵測或定量樣品中肌肉抑制素之存在。該技術通常包括藉凝膠電泳法基於分子量分離樣品蛋白質並將蛋白質轉移至適當固體擔體如硝基纖維素濾紙或衍生化之耐綸濾紙上。此樣品與可結合肌肉抑制素之結合劑或其片段培育且偵測所得之錯合物。該等結合劑可直接標記或可隨後使用對該結合劑特異結合之標記抗體偵測。

診斷分析

本發明之結合劑或其片段可用於診斷其特徵為肌肉抑制素量增加之病況或疾病。高量肌肉抑制素之診斷分析包含利用結合劑及標記以偵測人類體液、細胞萃取液或特定組織萃取液中肌肉抑制素之方法。例如血清中肌肉抑制素量可在個體中經時測量已決定與老或或不活動有關肌肉耗弱發端，例如述於Yarasheski等人，同上文獻。肌肉抑制素增加量顯示與漸增年齡之男性與女性之平均降低之肌肉質塊及不含脂肪之質塊有關(Yarasheski等人，同上文獻)。本發明之結合劑可用於例如追蹤既定個體中肌肉抑制素量經時增加或減少。該結合劑可以此方式藉修飾或未經修飾下使用。較佳之診斷分析中，該結合劑將藉由附接標記或通訊分子予以標記。廣泛種類之標記及通訊分子為已知，其有些已述於本文。尤其，本發明可用於診斷人類疾病。

使用肌肉抑制素之結合劑測量肌肉抑制素蛋白質之各種

方案為本技藝已知。實例包含酵素鍵聯之免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)及螢光活化細胞分級(FACS)。

就診斷應用而言，某些具體例中，本發明之結合劑一般以可偵測基團標記。可偵測基團可為可直接或間接產生可偵測訊號之任一者。例如，可偵測基團可為放射同位素如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 或 ^{125}I 、螢光或化學發光化合物如二氫螢光素異硫代氰酸酯、若丹明或螢光素；或酵素如鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或辣根過氧化酶(Bayer等人，*Meth Enz*, 184:138(1990))。

醫藥組合物

肌肉抑制素結合劑如本文所述之肽體之醫藥組合物在本發明範圍內。此組合物包括治療或預防有效量之本文所述之肌肉抑制素結合劑、其片段變體或衍生物與醫藥可接受性藥劑之組合。較佳具體例中，醫藥組合物包括可部份或完全抑制肌肉抑制素之結抗劑結合劑與醫藥可接受性藥劑之組合。一般，該肌肉抑制素結合劑將充分純化供對動物投藥。

該醫藥組合物可含有調配物質用以改質、保持或保存例如該組合物之pH、溶質度、黏度、透明度、顏色、等張性、臭味、殺菌性、安定性、溶解或釋放速率、吸收性或滲透性。適宜之調配物質包含(但不限於)胺基酸(例如甘胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、精胺酸或離胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝劑(如硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽、其他有

機酸)；結塊劑(如甘露糖醇或甘胺酸)、螯合劑(如伸乙基二胺四乙酸(EDTA))；錯合劑(如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -環糊精或羥丙基-環糊精)；填充劑；單糖；雙糖及其他碳水化合物(如葡萄糖、甘露糖或葡聚糖)；蛋白質(如血清蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑；矯味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮)；低分子量多肽；鹽形成之平衡離子(如鈉)；保存劑(如氯化苄烷銨、苯甲酸、水楊酸、柳硫汞、苯乙醇、對-羥基苯甲酸甲酯、對-羥基苯甲酸丙酯、氯己丁、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(如甘露糖醇或山梨糖醇)；懸浮劑；界面活性劑或濕潤劑(如普朗尼(pluronic)、PEG、山梨糖醇酐酯、聚山梨酸酯如聚山梨酸酯20、聚山梨酸酯80、催酮(triton)、胺基丁三醇、卵磷脂、膽固醇、替洛普(tyloxapal))；安定性增進劑(蔗糖或山梨醇)；營養增強劑(如鹼金屬鹵化物(較好為氯化鈉或氯化鉀、甘露糖醇、山梨糖醇))；遞送載體；稀釋劑；賦型劑及/或醫藥佐劑(雷明頓氏醫藥科學第18版，A.R. Gennaro編輯，Mack出版公司，1990)。

最佳之醫藥組合物將由熟知本技藝者依據例如所欲投藥途徑、遞送格式及所需劑量而決定。參見例如雷明頓氏科學,同上文獻。此組合物可影響結合劑之物理狀態、安定性、體內釋出速率及體內清除速率。

醫藥組合物中主要載體或載劑性質可為水性或非水性。例如，適宜載體或載劑可為注射用水、生理食鹽水或人造

腦脊髓液，可能補充有慣用於非經腸道投藥組合物之其他物質。中性緩衝之食鹽水或與血清蛋白混合之食鹽水為其他例舉之載體。其他例舉之醫藥組合物包括pH約7.0-8.5之Tris緩衝劑或pH約4.0-5.5之乙酸鹽緩衝劑，其又可包含山梨糖醇或其適宜替代物。本發明一具體例中，結合劑組合物可藉由使具有所需純度之經選擇組合物與視情況之調配劑(雷明頓氏科學,同上文獻)混合而製備成凍乾餅或水溶液態供儲存。再者，該結合劑產物可使用適當賦型劑如蔗糖調配成凍乾物。

該調配組合物可選擇供非經腸道遞送。或者，該組合物可選擇為供吸入或供經腸遞送如口服、經耳、經眼、經直腸或經陰道遞送。此醫藥可接受性組合物之製備在本技藝之內。

該調配成分存在濃度為投藥位點可接受者。例如，使用緩衝劑以維持組合物在生理pH或維持在略低之pH，典型上pH範圍自約5至約8。

當企圖非經腸道投藥時，本發明中使用之治療組合物可為包括所需結合劑在醫藥可接受性載體中之無熱源、非經腸道可接受之水溶液態。非經腸道注射之特別適宜載體為殺菌蒸餾水，其中結合劑調配成殺菌、可適當保存之等張溶液。又另一製備可包含調配該所需分子與藥劑，調配為例如可注射微球體、生物可食用顆粒、聚合化合物(聚乳酸、聚乙醇酸)、珠粒或脂質體，其可提供產物經控制或持續地釋出，接著可經由儲器注射遞送。亦可使用透明質酸且

此可具有之效果為促進循環中之持續性。導入所需分子之其他適宜方式包含可植入之藥物遞送裝置。

另一方面，適用於非經腸道投藥之醫藥調配物可調配於水溶液中，較好於生理可相容之緩衝劑中如漢克氏溶液、林格氏溶液或生理緩衝食鹽水。含水注射懸浮液可含有可增進懸浮液黏度之物質如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。此外，活性化合物之懸浮液若適當可製備為油性注射懸浮液。適宜親脂溶劑或載體包含脂肪油如芝麻油、或合成脂肪酸酯如油酸乙酯、三酸甘油酯或脂質體。亦可使用非脂質多陽離子胺基聚合物用於遞送。視情況，該懸浮液亦可含適宜安定劑或增進化合物溶解度並可製得高度濃縮溶液之藥劑。另一具體例中，醫藥組合物可調配為供吸入。例如，結合劑可調配為乾粉劑供吸入。多肽或核苷酸分子吸入溶液亦可以適當推進劑調配供氣溶膠遞送。又另一具體例中，溶液可經噴霧化。肺部投藥又述於PCT申請號PCT/US94/001875，其描述化學改質之蛋白質經肺遞送。

亦期望某種調配物可經口投藥。本發明一具體例中，依此方式投藥之結合劑分子可與或不與慣用於混合固體劑型如錠劑及膠囊之該等載劑予以調配。例如，膠囊可設計成在胃腸道釋出該調配物之活性部分使生物利用性最大及預全身性降解最小。可包含其他藥劑以促進結合劑分子吸收。亦可利用稀釋劑、矯味劑、低熔點蠟、植物油、潤滑劑、懸浮劑、錠劑崩解劑及黏合劑。

經口投藥之醫藥組合物亦可使用本領域悉知之醫藥可接

受性載劑調配為適於口服投藥之劑型。此載體可使醫藥組合物調配為錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等供病患吞食。

口服使用之醫藥製劑可經由組合活性化合物與固體賦型劑並使所得顆粒混合物(視情況，在研磨之後)加工獲得錠劑或糖衣核心而獲得。若需要可添加適宜輔助劑。適宜賦型劑包含碳水化合物或蛋白質填充劑，如糖類包含乳糖、蔗糖、甘露糖醇及山梨糖醇；得自玉米、小麥、稻米、馬鈴薯或其他植物之澱粉；纖維素如甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素鈉；膠包含阿拉伯膠及黃耆膠；及蛋白質如明膠及膠原蛋白。若需要，可添加崩解劑或溶解劑如交聯聚乙烯吡咯烷酮、瓊膠及褐藻酸或其鹽如褐藻酸鈉。

糖衣錠核心可與適宜包衣劑組合使用，如濃縮糖溶液，其亦可含阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波(carbopol)膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆料溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可於錠劑或糖衣錠包衣劑中添加染料或顏料供產品辨別或標示活性成分量，亦即劑量。

可口服使用之醫藥製劑亦包含由明膠製得之推套式(push-fit)膠囊以及由明膠及包衣劑如甘油或山梨糖醇製得之軟密封膠囊。推套式膠囊可含活性成分混合有填充劑或黏合劑如乳糖或澱粉、潤滑劑如滑石或硬脂酸鎂及視情況之安定劑。軟膠囊中，活性化合物可溶於或懸浮於適宜液體如脂肪油、液體、或含或不含安定劑之液體聚乙二醇。

另一醫藥組合物可包含有效量之結合劑混合有適於製造錠劑之非毒性賦型劑。藉由將錠劑溶於殺菌水中或其他適宜載體中，可製備單位劑型之溶液。適宜賦型劑包含(但不限於)惰性稀釋劑如碳酸鈣、碳酸鈉或碳酸氫鈉、乳糖或磷酸鈣；或黏合劑如澱粉、明膠或阿拉伯膠；或潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。

其他醫藥組合物將為熟知本技藝者所顯而易見，包含在持續-或控制-遞送調配物中含有結合劑分子之調配物。調配各種其他持續-或控制-遞送方式之技術如脂質體載劑、生物可食用微顆粒或多孔珠粒及儲器注射亦為本技藝已知。例如參見PCT/US93/00829，其描述用於遞送醫藥組合物之多孔聚合微顆粒之控制釋出。持續釋出製劑之其他實例包含呈成型物件態之半滲透聚合物基質如薄膜或微顆粒。持續釋出基質可包含聚酯、水凝膠、聚內交酯(US 3,773,919、EP 58,481)、L-穀胺酸及 γ -L-穀胺酸乙酯之共聚物(Sidman等人，生物聚合物，22:547-556(1983))、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)(Langer等人，J. Biomed. Mater. Res., 15:167-277(1981)；Langer等人，Chem. Tech., 12:98-105(1982))、乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人，同上文獻)或聚-D(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988)。持續釋出之組合物亦包含脂質體，其可藉本技藝已知數種方法之任一種製備。參見Eppstein等人，PNAS(USA), 82:3688(1985)；EP 36,676；EP 88,046；EP 143,949。

欲用於體內投藥之醫藥組合物一般需經殺菌。此可藉經

殺菌過濾膜過濾而完成。當組合物經凍乾時，可在凍乾及復原之前或之後進行此方法之殺菌。非經腸道投藥之組合物可以凍乾態或溶液態儲存。此外，非經腸道組合物一般置入具有殺菌接近孔之容器中，例如具有可藉皮下注射針所穿透之塞子之靜脈內注射溶液袋或安瓿中。

一旦調配醫藥組合物，其可以溶液、懸浮液、凝膠、乳液、固體或脫水或凍乾粉末儲存於殺菌安瓿中。此調配物可以立即使用狀態或呈在使用前需要復原之形式(如凍乾)儲存。

特定具體例中，本發明有關製造單劑量投藥單元之套組。該套組各可含具有乾燥蛋白質之第一容器及具有水性調配物之第二容器。本發明範圍亦包含含單一及多室預填充針筒之套組(亦即液體態針筒及凍乾物針筒)。

欲治療利用之有效量醫藥組合物將隨例如治療內容及個體而異。熟知本技藝者將了解治療之適當劑量因此將(部分)隨地送之分子、結合劑分子欲使用之適應症、投藥路徑及病患大小(體重、體表面或器官大小)及病況(年齡及一般健康狀態)而變。據此，臨床醫師可調整劑量及修正投藥路徑以獲得最佳治療效果。典型劑量可在自約0.1毫克/公斤至高達約100毫克/公斤或以上之範圍，視上述因素而定。另一具體例中，該劑量可在約0.1毫克/公斤至高達約100毫克/公斤之範圍；或1毫克/公斤至高達約100毫克/公斤；或5毫克/公斤至高達約100毫克/公斤。

對任何化合物而言，治療有效劑量可最初於細胞培養分

析或於動物模型如小鼠、老鼠、兔子、狗、豬或猴子中估算。動物模型亦可用以決定該適當濃度範圍及投藥路徑。此資訊可用以決定對人類之可用劑量及投藥路徑。

確實劑量將鑒於與需治療之個體有關之因素而決定。劑量及投藥係調整至提供足量之活性化合物或維持所需效果。可列入考慮之因素包含疾病狀態嚴重性、個體之一般健康狀態、年齡、體重及個體之性別、投藥時間及次數、藥物組合、反應敏感性及對治療之反應。長效型醫藥組合物可每3至4天、每週或雙週投藥，隨特定調配物之半生期及清除速率而定。

投藥次數將隨所用調配物中結合劑分子之醫藥動力學參數而定。典型上，組合物係投藥直至達到可獲得所需效果之劑量。該組合物因此可以隨時間以單一劑量或多劑量(相同或不同濃度/劑量)投藥，或以連續灌注投藥。適當劑型之其他精製可例行進行。可經由使用適當劑量-反應數據研究適當劑型。

醫藥組合物之投藥路徑係依據已知方式，如口服、經靜脈內注射、腹膜內、關節內(實體內)、心腦血管內、肌肉內、眼內、動脈內、門靜脈內、病灶內路徑投藥、髓內、椎管內、室內、經皮、皮下、腹膜內、鼻內、經腸、局部、舌下、尿道、陰道或直腸方式投藥，藉持續釋出系統或藉植入裝置投藥。若需要，該組合物可藉丸劑注射或藉連續灌注或藉植入裝置投藥。

或者或此外，該組合物可經植入膜、海綿體或其他適當

材料並在其上吸附或包囊有所需分子予以局部投藥。當使用植入裝置時，該裝置可植入任何適當組織或器官，且所需分子之遞送可經擴散、隨時間釋出之丸劑或連續投藥進行。

有些例中，可能需要以體外方式使用醫藥組合物。此例中，以自病患取出之細胞、組織或器官暴露至該醫藥組合物中且隨後將該細胞、組織及/或器官植回該病患中。

其他例中，本發明之結合劑如肽體可藉植入某種已使用本文所述之方法經遺傳工程處理之細胞而遞送，以表現及分泌該多肽。此細胞可為動物或人類細胞且可為自體的、異體的或外來的。視情況，該細胞可經防腐者。為了降低免疫學反應變化，該細胞可經包囊以避免滲入周圍組織。該包囊材料典型上為生物可相容、半滲透聚合包封物或膜，其可使蛋白質產物釋出但避免細胞被病患之免疫系統或被周圍組織之其他有害因素破壞。

已描述之本發明可藉下列實例加以說明，但不限制本發明。

實例 1

結合肌肉抑制素之肽之鑑定

使用三種單絲狀噬菌體庫 TN8-IX(5×10^9 獨立轉形株)、TN12-I (1.4×10^9 獨立轉形株)及 Linear(2.3×10^9 獨立轉形株)(Dyax 公司)以選擇肌肉抑制素結合劑。各庫在肌肉抑制素塗佈之表現上培育並進行不同淘選條件：使用重組人類抗生物蛋白受體 IIB/Fc 嵌合體(R&D 系統公司，明尼波理，明

尼蘇達)非特定溶離及特異溶離或下文所述之肌肉抑制素原肽溶離。就所有三種庫而言，噬菌體以非特異方式溶離第一環選擇，同時在第二及第三環選擇中使用該受體及肌肉抑制素原。如下述進行該選擇程序。

肌肉抑制素之製備

在大腸桿菌K-12菌株2596(ATCC# 202174)中如下重組地製造肌肉抑制素蛋白質。編碼人類肌肉抑制素原分子之聚核苷酸選殖入pAMG21表現載體(ATCC編號98113)中，其依循公開之國際專利申請號WO 00/24782所述程序衍生自表現載體 pCFM1656(ATCC 編號 69576)及美國專利號4,710,473所述之表現載體系統。自哺乳類表現載體獲得編碼肌肉抑制素原之聚核苷酸。該編碼區域使用標準PCR方法及下列PCR引子擴增而導入NdeI及BamHI之限制位點。

5'引子：5'-GAGAGAGAGCATATGAATGAGAACAGTGAGCAAAAAG-3'
(序列編號：292)

3'引子：5'-AGAGAGGGATCCATTATGAGCACCCACAGCGGTC-3'
(序列編號：293)

該PCR產物及載體以兩種酵素消化，混合並接合。接合產物轉形至大腸桿菌株#2596中。以顯微鏡檢視以包含體形式之單一純種系之重組蛋白質表現。單離該質體並經該重組基因之該編碼區域定序以確認基因確限度(fidelity)。

自10升發酵作用使用批次方法在37°C產生細菌糊膏。該培養物在9.6 OD₆₀₀之細菌密度以HSL誘發並在6小時後以104 OD₆₀₀之密度收取。表現肌肉抑制素原之大腸桿菌糊膏

於微流體化器中以16,000psi溶胞，離心並單離該不溶包含體溶離份。包含體再懸浮於含二硫蘇糖醇之胍鹽酸鹽中並在室溫溶解。接著於含水緩衝液中稀釋30倍。該再摺疊之肌肉抑制素原接著濃縮且以緩衝劑交換至20 mM Tris pH8.0中並施加至陰離子交換管柱上。該陰離子交換管柱以氯化鈉增加梯度溶離。收集含肌肉抑制素原之溶離份。在大腸桿菌中產生之肌肉抑制素原略去最初23個胺基酸並在殘基24天冬胺酸前之蛋胺酸開始。為了產生成熟肌肉抑制素，該收集之肌肉抑制素原在原肽與成熟肌肉抑制素C端之間以酵素斷裂。所得混合物接著施加至C4-rp HPLC管柱上使用含0.1%三氟乙酸之乙晴增量梯度溶離。收集含成熟肌肉抑制素之溶離份並於高速真空中乾燥。

自大腸桿菌產生之重組成熟肌肉抑制素於下述之肌母細胞C2C12為主之分析中試驗並發現當與在哺乳類細胞系統中工業產生之重組成熟肌肉抑制素(R&D系統公司，明尼波理，明尼蘇達)相較時，完全活化。該大腸桿菌產生之成熟肌肉抑制素用於下列噬菌體顯示法及篩選分析中。

製備肌肉抑制素-塗佈之管

肌肉抑制素以8微克肌肉抑制素蛋白質於1毫升0.1M碳酸鈉緩衝液(pH9.6)中之濃度固定於5毫升Immuno™管(NUNC)上。該肌肉抑制素塗佈之Immuno™管在室溫以軌道式搖晃培育1小時。接著藉添加5毫升2%牛奶-PBS阻斷該肌肉抑制素塗佈之Immuno™管並在室溫旋轉培育1小時。所得肌肉抑制素塗佈之Immuno™管接著以PBS洗滌3次後，進

行選擇程序。亦製備其他Immuno™管作為負選擇組(無肌肉抑制素)。對各淘選條件而言，5至10支Immuno™管進行上述程序但該Immuno™管以1毫升2% BSA-PBS塗佈替代以肌肉抑制素蛋白質塗佈。

負選擇

對各淘選條件而言，自該庫料液中取出約100個對TN8-IX及TN12-I庫之隨機庫對等物(對TN8-IX為 5×10^{11} pfu及對TN12-I為 1.4×10^{11} pfu)及約10個對Linear庫之隨機庫對等物(2.3×10^{10} pfu)，並以PBST(含0.05% Tween-20之PBS)稀釋至1毫升。於對負選擇所製備之Immuno™管添加1毫升稀釋庫並在室溫以軌道搖晃機培育10分鐘。噬菌體上澄液取出並添加至用於另一負選擇步驟之第二個Immuno™管。此方式中，進行5至10次負選擇步驟。

肌肉抑制素結合選擇

上述最後5次負選擇後，該噬菌體上澄液添加至所製備之以肌肉抑制素塗佈之Immuno™管中。該Immuno™管以軌道搖晃機在室溫培育1小時，使特定噬菌體結合至肌肉抑制素。丟棄上澄液後，對以所有三種庫(TN8-IX、TN12-I及Linear庫)進行之三環選擇而言，該Immuno™管以2%牛奶-PBS洗滌約15次，以PBST洗滌10次級以PBS洗滌2次，但對以TN8-IX及TN12-I庫之第二環選擇而言，該Immuno™管以2%牛奶-PBS洗滌約14次，以2% BSA-PBS洗滌2次，以PBST洗滌10次即以PBS洗滌1次。

非特異溶離

最後洗滌後，藉添加1毫升1mM三乙胺溶液(Sigma，聖路易，密蘇里)以軌道搖晃機培育10分鐘而自該Immuno™管溶洗出結合之噬菌體。含噬菌體之溶液pH接著以0.5毫升1M Tris-HCl(pH7.5)中和。

結合噬菌體之受體(人類抗生物蛋白受體)溶離

對第二及第三環而言，最後洗滌步驟後，藉添加1毫升1 μ M受體蛋白質(重組人類抗生物蛋白受體IIB/Fc嵌合體，R&D系統公司，明尼波理，明尼蘇達)對各條件進行1-小時培育而自該Immuno™管溶洗出結合之噬菌體。

結合之噬菌體原肽溶離

對第二及第三環而言，最後洗滌步驟後，藉添加1毫升1 μ M原肽蛋白質(如上述製得)對各條件進行1-小時培育而自該Immuno™管溶洗出結合之噬菌體。

噬菌體擴增

新鮮之大腸桿菌(XL-1藍MFR')培養物在含12.5微克/毫升四環素之LB培養基中生長至OD₆₀₀=0.5。對各淘選條件而言，20毫升此培養物在冰上冷凍並離心。細菌粒片再懸浮於1毫升min A鹽溶液。

得自不同溶離方法之各混合物添加至濃縮之細菌樣品中並在37°C培育15分鐘。於各混合物中添加2毫升NZCYM培養基(2x NZCYM, 50微克/毫升氨苄青黴素)並在37°C培育15分鐘。所得4毫升溶液鋪在含50微克/毫升氨苄青黴素之大的NZCYM瓊膠板上並在37°C培育隔夜。

在大的NZCYM瓊膠板上生長隔夜之細菌/噬菌體混合物

各刮除於35毫升LB培養基中且該瓊膠板再以額外35毫升LB培養基清洗。所得含細菌/噬菌體之LB培養基離心使細菌呈粒片移除。50微升噬菌體上澄液移至新鮮管中並添加12.5毫升PEG溶液(20% PEG8000, 3.5M乙酸銨)並在冰上培育2小時使噬菌體沉澱。該沉澱之噬菌體經離心下來並再懸浮於6毫升噬菌體再懸浮緩衝液(250 mM NaCl、100 mM Tris pH8、1 mM EDTA)中。此噬菌體溶液又藉離心純化去除含剩餘細菌並藉添加1.5毫升PEG溶液使噬菌體第二次沉澱。離心步驟後，噬菌體粒片再懸浮於400微升PBS中。此溶液進行最終離心清除剩餘細菌碎片。所得噬菌體製劑界標準噬菌斑形成分析(分子選殖, Maniatis等人, 第三版)滴定。

其他環之選擇及擴增

第二環中，自第一次所得之擴增噬菌體(10^{11} pfu)使用作為進行該選擇及擴增步驟之輸入噬菌體。得自第二環之該擴增之噬菌體(10^{11} pfu)接捨用作為輸入噬菌體以進行第三環選擇及擴增。第三環溶洗步驟後，經溶離之噬菌體小部份如上述噬菌斑形成分析斑鋪置。吸取個別噬菌斑並鋪至含100微升TE緩衝液之96洞微滴定板之各洞中。該等主板在4°C培育隔夜以使噬菌體溶洗至該TE緩衝液中。

純種系分析

噬菌體ELISA

噬菌體純種系進行噬菌體ELISA接著定序。該序列分級如下：

如下進行噬菌體ELISA。大腸桿菌XL-1藍MRF'培養物生

長直至OD₆₀₀達到0.5。30毫升此培養物取入96洞微定板之各洞中。於各洞添加10微升溶洗之噬菌體並在室溫感染細菌15分鐘。於各洞中添加約120微升之含12.5微克/毫升四環素及50微克/毫升氯苄氯黴素之LB培養基。微滴定板接著在37℃搖晃隔夜。添加肌肉抑制素蛋白質(2微克/毫升於0.1M碳酸鈉緩衝液中，pH9.6)以在4℃塗佈在96洞Maxisorp™板(NUNC)上隔夜。至於對照組，則使另一Maxisorp™板以在PBS中製備之2% BSA塗佈。

隔天，丟棄該蛋白質塗佈之Maxisorp™板中之液體，以PBS洗滌3次且各洞以300微升2%牛奶溶液在室溫阻斷1小時。丟棄牛奶溶液且各洞以PBS溶液洗滌3次。最後洗滌步驟後，於該蛋白質-塗佈之Maxisorp™板各洞中添加約50微升PBST-4%牛奶。得自該96洞板各洞之約50毫升隔夜培養物移至該肌肉抑制素塗佈板以及對照組2% BSA塗佈板之對應洞中。該兩類板中之100微升混合物在室溫培育1小時。得自Maxisorp™板之液體丟棄，且該洞以PBST洗滌約3次接著以PBS洗滌2次。HRP-共軛之抗-M13抗體(Amersham醫藥生技公司)稀釋至約1:7,500且100微升之該稀釋溶液添加至Maxisorp™板各洞中在室溫培育1小時。液體再度丟棄且該洞以PBST洗滌約3次接著以PBS洗滌2次。於Maxisorp™板各洞中添加100微升LumiGlo™化學發光受質(KPL)並培育約5分鐘使發生反應。在板讀取機(Lab系統)上讀取Maxisorp™板之化學發光單位。

噬菌體純種系之定序

對各噬菌體純種系而言，藉PCR方法製備定序模板。使用下列寡核苷酸配對擴增一500核苷片段：引子#1：5'-CGGCGCAACTATCGGTATCAAGCTG-3'(序列編號：294)及引子#2：5'-CATGTACCGTAACACTGAGTTTCGTC-3'(序列編號：295)。對各純種系製備下列混合物。

試劑	體積(微升)/管
蒸餾水	26.25
50%甘油	10
10X PCR緩衝液(w/o MgCl ₂)	5
25mM MgCl ₂	4
10 mM dNTP混合物	1
100 μ M引子1	0.25
100 μ M引子2	0.25
Taq聚合酶	0.25
TE中之噬菌體(段落4)	3
最終反應體積	50

使用熱循環機(GeneAmp PCR系統9700，應用生物系統)進行下列程式：[94℃歷時5分鐘；94℃歷時30秒；55℃歷時30秒；72℃歷時45秒]x30次循環；72℃歷時7分鐘；冷卻至4℃。得自各反應之PCR產物使用QIAquick多洞PCR純化套組(Qiagen)依循製造商方法清潔。該PCR清潔之產物藉使10微升各PCR反應與1微升染料(10X BBXS瓊脂糖凝膠負載染料)混合在1%瓊脂糖凝膠上進行確認。接著剩餘產物使用ABI 377定序儀(Perkin Elmer)依循製造商推薦方法定序。

序列分類及分析

自核苷序列轉譯之肽序列與ELISA數據相關。在肌肉抑

制素塗佈之洞中顯示高化學發光單位及在2% BSA-塗佈之洞中顯示低化學發光單元之純種系予以鑑定。鑑定發生多次之序列。依據該等標準所選擇之候選序列進行作為肽體之進一步分析。約分析1200個個別純種系。其中選擇約132個肽用以產生本發明之肽體。該等示於下表I。具有序列編號：1至129之肽用以產生相同名稱之肽體。具有表I中顯示之序列編號：130至141之肽包括兩個或多個藉鍵聯基序列連接之序列編號：1至132之肽。亦使用序列編號：130至141以產生相同名稱之肽體。

對肽之TN-8衍生基決定共有序列。該等如下：

KDXCXXWHWMCKPX(序列編號：142)

WXXCXXXGFWCXNX(序列編號：143)

IXGCXWWDXXCYXX(序列編號：144)

XXWCVSPXWFCXXX(序列編號：145)

XXXCPWFAXXCVDW(序列編號：146)

對所有上述共有序列，各共有序列之未畫底線之"核心序列"為一直出現在該位置之胺基酸。"X"代表任何天然或改質胺基酸。該核心序列所含之兩個半胱胺酸在TN8-IX庫中為固定胺基酸。

表 I

肽體名稱	序列編號	肽序列
肌肉抑制素-TN8-Con1	1	KDKCKMWHWMCKPP
肌肉抑制素-TN8-Con2	2	KDLCAMWHWMCKPP
肌肉抑制素-TN8-Con3	3	KDLCKMWKWMCKPP
肌肉抑制素-TN8-Con4	4	KDLCKMWHWMCKPK

肌肉抑制素-TN8-Con5	5	WYPCYEFHFWCYDL
肌肉抑制素-TN8-Con6	6	WYPCYEGHFWCYDL
肌肉抑制素-TN8-Con7	7	IFGCKWWDVQCYQF
肌肉抑制素-TN8-Con8	8	IFGCKWWDVDCYQF
肌肉抑制素-TN8-Con9	9	ADWCVSPNWFCMVM
肌肉抑制素-TN8-Con10	10	HKFCPWWALFCWDF
肌肉抑制素-TN8-1	11	KDLCKMWHWMCKPP
肌肉抑制素-TN8-2	12	IDKCAIWGWMCPPL
肌肉抑制素-TN8-3	13	WYPCGEFGMWCLNV
肌肉抑制素-TN8-4	14	WFTCLWNCNE
肌肉抑制素-TN8-5	15	HTPCPWFAPLCVEW
肌肉抑制素-TN8-6	16	KEWCWRWKWMCKPE
肌肉抑制素-TN8-7	17	FETCPSWAYFCLDI
肌肉抑制素-TN8-8	18	AYKCEANDWGCWWL
肌肉抑制素-TN8-9	19	NSWCEDQWHRCWWL
肌肉抑制素-TN8-10	20	WSACYAGHFWCYDL
肌肉抑制素-TN8-11	21	ANWCVSPNWFCMVM
肌肉抑制素-TN8-12	22	WTECYQQEFWCWNL
肌肉抑制素-TN8-13	23	ENTCERWKWMCPPK
肌肉抑制素-TN8-14	24	WLPCHQEGFWCMNF
肌肉抑制素-TN8-15	25	STMCSQWHWMCNPF
肌肉抑制素-TN8-16	26	IFGCHWWDVDCYQF
肌肉抑制素-TN8-17	27	IYGCKWWDIQCYDI
肌肉抑制素-TN8-18	28	PDWCIDPDWWCKFW
肌肉抑制素-TN8-19	29	QGHCTRWPWMCPPY
肌肉抑制素-TN8-20	30	WQECYREGFWCLQT
肌肉抑制素-TN8-21	31	WFDCYGPFGKCWSP
肌肉抑制素-TN8-22	32	GVRCPKGHLWCLYP
肌肉抑制素-TN8-23	33	HWACGYWPWSCKWV
肌肉抑制素-TN8-24	34	GPACHSPWWCVFG
肌肉抑制素-TN8-25	35	TTWCISPMWFCSQQ
肌肉抑制素-TN8-26	36	HKFCPPWALFCWDF
肌肉抑制素-TN8-27	37	PDWCVSPRWYCNMW
肌肉抑制素-TN8-28	38	VWKCHWFGMDCEPT
肌肉抑制素-TN8-29	39	KKHCQIWTWMCAPK

肌肉抑制素-TN8-30	40	WFQCGSTLFWCYNL
肌肉抑制素-TN8-31	41	WSPCYDHYFYCYTI
肌肉抑制素-TN8-32	42	SWMCGFFKEVCMWV
肌肉抑制素-TN8-33	43	EMLCMIHPVFCNPH
肌肉抑制素-TN8-34	44	LKTCNLWPWMCPPL
肌肉抑制素-TN8-35	45	VVGCKWYEAWCYNK
肌肉抑制素-TN8-36	46	PIHCTQWAWMCPPT
肌肉抑制素-TN8-37	47	DSNCPWYFLSCVIF
肌肉抑制素-TN8-38	48	HIWCNLAMMKCVEM
肌肉抑制素-TN8-39	49	NLQCIYFLGKCIYF
肌肉抑制素-TN8-40	50	AWRCMWFSDVCTPG
肌肉抑制素-TN8-41	51	WFRCLDADWCTSV
肌肉抑制素-TN8-42	52	EKICQMWSWMCAPP
肌肉抑制素-TN8-43	53	WFYCHLNKSECTEP
肌肉抑制素-TN8-44	54	FWRCAIGIDKCKRV
肌肉抑制素-TN8-45	55	NLGCKWYEVWCFTY
肌肉抑制素-TN8-46	56	IDLCNMWDGMCYPP
肌肉抑制素-TN8-47	57	EMPCNIWGWMCPPV
肌肉抑制素-TN12-1	58	WFRCVLTGIVDWSECFGL
肌肉抑制素-TN12-2	59	GFSCTFGLDEFYVDCSPF
肌肉抑制素-TN12-3	60	LPWCHDQVNADWGFCMLW
肌肉抑制素-TN12-4	61	YPTCSEKFWIYGQTCVLW
肌肉抑制素-TN12-5	62	LGPCPIHHGPWPQYCVYW
肌肉抑制素-TN12-6	63	PFPCEHQISWLGHCLSF
肌肉抑制素-TN12-7	64	HWGCEDLMWSWHPLCRRP
肌肉抑制素-TN12-8	65	LPLCDADMMPTIGFCVAY
肌肉抑制素-TN12-9	66	SHWCETTFWMNYAKCVHA
肌肉抑制素-TN12-10	67	LPKCTHVPFDQGGFCLWY
肌肉抑制素-TN12-11	68	FSSCWSPVSRQDMFCVYF
肌肉抑制素-TN12-13	69	SHKCEYSGWLQPLCYRP
肌肉抑制素-TN12-14	70	PWWCQDNYVQHMLHCDSP
肌肉抑制素-TN12-15	71	WFRCLMNSFDAFQCVSY
肌肉抑制素-TN12-16	72	PDACRDQPWYMFMGCM LG
肌肉抑制素-TN12-17	73	FLACFVEFELCFDS
肌肉抑制素-TN12-18	74	SAYCIITESDPYVLCVPL

肌肉抑制素-TN12-19	75	PSICESYSTMWLPMCQHN
肌肉抑制素-TN12-20	76	WLDCHDDSWAWTKMCRSH
肌肉抑制素-TN12-21	77	YLNCVMMNTSPFVECVFN
肌肉抑制素-TN12-22	78	YPWCDGFMIIQQGITCMFY
肌肉抑制素-TN12-23	79	FDYCTWLNGFKDWKCWSR
肌肉抑制素-TN12-24	80	LPLCNLKEISHVQACVLF
肌肉抑制素-TN12-25	81	SPECAFARWLGIEQCQRD
肌肉抑制素-TN12-26	82	YPQCFNLHLLEWTECDWF
肌肉抑制素-TN12-27	83	RWRCEIYDSEFLPKCWFF
肌肉抑制素-TN12-28	84	LVGCDNVWHRCKLF
肌肉抑制素-TN12-29	85	AFWCHVWGEMFGMGCSAL
肌肉抑制素-TN12-30	86	HHECEWMARWMSLDCVGL
肌肉抑制素-TN12-31	87	FPMCGLIAGMKDFDFCVWY
肌肉抑制素-TN12-32	88	RDDCTFWPEWLWKLCEP
肌肉抑制素-TN12-33	89	YNFCSYLFGVSKEACQLP
肌肉抑制素-TN12-34	90	AHWCEQGPWRYGNICMAY
肌肉抑制素-TN12-35	91	NLVCGKISAWGDEACARA
肌肉抑制素-TN12-36	92	HNVCTIMGPSMKWFCWND
肌肉抑制素-TN12-37	93	NDLCAMWGWRTIWCQNS
肌肉抑制素-TN12-38	94	PPFCQNDNDMLQSLCKLL
肌肉抑制素-TN12-39	95	WYDCNVPNELLSGLCRLF
肌肉抑制素-TN12-40	96	YGDCDQNHWMWPFTCLSL
肌肉抑制素-TN12-41	97	GWMCHFDLHDWGATCQPD
肌肉抑制素-TN12-42	98	YFHCMFGGHEFEVHCESF
肌肉抑制素-TN12-43	99	AYWCWHGQCVRF
肌肉抑制素-Linear-1	100	SEHWTFTSWDGNEWVVRPF
肌肉抑制素-Linear-2	101	MEMLDLSELFELLKDMVPISKA
肌肉抑制素-Linear-3	102	SPPEEALMEWLGWQYGKFT
肌肉抑制素-Linear-4	103	SPENLLNDLYILMTKQEWYG
肌肉抑制素-Linear-5	104	FHWEEGIPFHVVTPYSYDRM
肌肉抑制素-Linear-6	105	KRLLEQFMNDLAEVSGHS
肌肉抑制素-Linear-7	106	DTRDALFQEFYEFVRSRLVI
肌肉抑制素-Linear-8	107	RMSAAPRPLTYRDIMDQYWH
肌肉抑制素-Linear-9	108	NDKAHFFEMFMFDVHNFVES
肌肉抑制素-Linear-10	109	QTQAQKIDGLWELLQSIRNQ

肌肉抑制素-Linear-11	110	MLSEFEEFLGNLVHRQEA
肌肉抑制素-Linear-12	111	YTPKMGSEWTSFWHNRIHYL
肌肉抑制素-Linear-13	112	LNDTLLRELKMVLNSLSDMK
肌肉抑制素-Linear-14	113	FDVERDLMRWLEGFMQSAAT
肌肉抑制素-Linear-15	114	HHGWNLYLRKGSAPQWFEAWV
肌肉抑制素-Linear-16	115	VESLHQLQMWLDQKLASGPH
肌肉抑制素-Linear-17	116	RATLLKDFWQLVEGYGDN
肌肉抑制素-Linear-18	117	EELLREFYRFVSAFDY
肌肉抑制素-Linear-19	118	GLLDEFSHFIAEQFYQMPGG
肌肉抑制素-Linear-20	119	YREMSMLEGLLDVLERLQHY
肌肉抑制素-Linear-21	120	HNSSQMLLSELIMLVGSMMQ
肌肉抑制素-Linear-22	121	WREHFLNSDYIRDKLIAIDG
肌肉抑制素-Linear-23	122	QFPFYVFDDLPAQLEYWIA
肌肉抑制素-Linear-24	123	EFFHWLHNHRSEVNHWLDMN
肌肉抑制素-Linear-25	124	EALFQNFFRDVLTLSEREY
肌肉抑制素-Linear-26	125	QYWEQQWMTYFRENLHVQY
肌肉抑制素-Linear-27	126	NQRMMLDLWRIMTPMFGRS
肌肉抑制素-Linear-29	127	FLDELKAELSRHYALDDLDE
肌肉抑制素-Linear-30	128	GKLIEGLLNELMQLETMPD
肌肉抑制素-Linear-31	129	ILLDEYKKDWKSWF
肌肉抑制素-2xTN8-19 kc	130	QGHCTRWPWMCPPYSGSATGGS GSTASSGSGSATGQGHCTRWPWM CPPY
肌肉抑制素-2xTN8-con6	131	WYPCYEGHFWCYDLGSGSTASSG SGSATGWYPCYEGHFWCYDL
肌肉抑制素-2xTN8-5 kc	132	HTPCPWFAPLCVEWGSATGGSG STASSGSGSATGHTPCPWFAPLCV EW
肌肉抑制素-2xTN8-18 kc	133	PDWCIDPDWWCKFWGSGSATGGS GSTASSGSGSATGPDWCIDPDWW CKFW
肌肉抑制素-2xTN8-11 kc	134	ANWCVSPNWF CMVMGSGSATGG SGSTASSGSGSATGANWCVSPNWF CMVM
肌肉抑制素-2xTN8-25 kc	135	PDWCIDPDWWCKFWGSGSATGGS GSTASSGSGSATGPDWCIDPDWW CKFW
肌肉抑制素-2xTN8-23 kc	136	HWACGYWPWSCKWVGSGSATGG SGSTASSGSGSATGHWACGYWPW SCKWV

肌肉抑制素-TN8-29-19 kc	137	KKHCQIWTWMCAPKSGSATGGS GSTASSGSGSATGQGHCTRWPWM CPPY
肌肉抑制素-TN8-19-29 kc	138	QGHCTRWPWMCPPYGSGSATGGS GSTASSGSGSATGKKHCQIWTWM CAPK
肌肉抑制素-TN8-29-19 kn	139	KKHCQIWTWMCAPKSGSATGGS GSTASSGSGSATGQGHCTRWPWM CPPY
肌肉抑制素-TN8-29-19-8g	140	KKHCQIWTWMCAPKGGGGGGGG QGHCTRWPWMCPPY
肌肉抑制素-TN8-19-29-6gc	141	QGHCTRWPWMCPPYGGGGGGKK HCQIWTWMCAPK

實例 2

產生肽體

編碼肽-Fc融合蛋白質之DNA之架構

可結合肌肉抑制素之肽單獨使用或彼此組合使用以架構融合蛋白質其中肽融合至人類IgG1之Fc區域。各肽體之Fc部分之胺基酸序列如下(自胺基端至羧基端)：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK(序列編號：296)

該肽融合於N構形(肽連結至該Fc區域之N-端)、C構形(肽連結至該Fc區域之C-端)、或N,C構形(肽連結至該Fc區域之N及C端)。使用個別載體以表現N-端融合及C-端融合。各肽體藉使寡核苷酸("oligos")之配對鍛鍊至該經選擇之噬菌體核苷酸而架構，以產生可編碼該肽之雙股核苷酸序列。該

等聚核苷酸分子架構如 *Apa*I 對 *Xho*I 片段。該片段對 N-端定向係接合至 pAMG21-Fc N-端載體或對已預先以 *Apa*I 及 *Xho*I 消化之 C-端定向則接合至 pAMG21-Fc-C-端載體。所得接合混合物藉電穿透使用標準程序轉形至大腸桿菌株 2596 或 4167 細胞(為菌株 2596 細胞之 *hsdR*-變體)中。篩選具有可產生重組蛋白質產物之能力及帶有具正確核苷序列之基因之純種系。對各改質肽選擇單一個此純種系。

使用稱為 pAMG21-2xBs-N(*Zeo*R)Fc 之另一載體產生許多構造。此載體類似於上述載體但以 *Bsm*BI 進行載體消化。有些結構在 Fc 兩端融合肽序列。該等例中，載體為 pAMG21-2xBs-N(*Zeo*R)Fc 及 pAMG21-2xBs-C-Fc 之複合物。

pAMG21 之架構

自表現載體 pCFM1656(ATCC 編號 69576)衍生表現質體 pAMG21(ATCC 編號 98113)且該表現載體系統述於美國專利號 4,710,473，並依循公告之國際專利申請號 WO 00/24782 所述程序進行，其均併於本文供參考。

Fc-端載體

使用 pAMG21 Fc_Gly5_Tpo 載體作為模板架構該 Fc N-端載體。設計一 5'PCR 引子(下述)以移除 pAMG Tpo Gly5 之 Tpo 肽序列並以含 *Apa*I 及 *Xho*I 位點之聚鏈聯基置換。使用此載體作為模板，以擴展之長聚合酶使用下列 5'引子及普遍之 3'引子進行 PCR：

5' 引子：5'-ACAAACAAACATATGGGTGCACAGAAAGCGGCCG
CAAAAAA ACTCGAGGGTGGAGGCGGTGGGGACA-3' (序列編號：

297)

3'引子：5'-GGTCATTACTGGACCGGATC-3'(序列編號：

298)

所得PCR產物經凝膠純化並以限制酵素 *NdeI* 及 *BsrGI* 消化。編碼相關肽及其鍵聯基之質體與聚核苷酸兩者使用 Qiagen (Chatsworth, CA) 凝膠純化旋轉管柱予以凝膠純化。該質體及插入物接著使用標準接合程序接合，且所得接合產物轉形至大腸桿菌細胞(菌株2596)。選擇單一純種系並進行DNA定序。鑑定正確純種系且此使用作為載體源用於本文所述之改質肽。

Fc C-端載體之架構

使用 pAMG21 Fc_Gly5_Tpo 載體作為模板架構該 Fc C-端載體。設計一3'PCR引子以移除該 Tpo 肽序列並以含 *ApaI* 及 *XhoI* 位點之聚鍵聯基置換。使用普遍5'引子及該3'引子以擴展之長聚合酶進行PCR：

5'引子：5'-CGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGG-3'(序列編號：299)

3'引子：5'-TTTGTTGGATCCATTACTCGAGTTTTTTTTCGCGCCGCTTTCTGTGCACCACCTCCACCTTTAC-3'(序列編號：300)

所得PCR產物經凝膠純化並以限制酵素 *BsrGI* 及 *BamHI* 消化。編碼相關各肽及其鍵聯基之質體與聚核苷酸兩者使用 Qiagen 凝膠純化旋轉管柱予以凝膠純化。該質體及插入物接著使用標準接合程序接合，且所得接合產物轉形至大腸桿菌(菌株2596)細胞。菌株2596(ATCC# 202174)為改質成含

lux啟動子及兩個 λ 溫度敏感通訊基(cI857s7及lacI^Q通訊基)之大腸桿菌K-12菌株。選擇單一純種系並進行DNA定序。鑑定正確純種系且使用作為本文所述各肽體之載體源。

大腸桿菌中之表現

各pAMG21-Fc融合結構在大腸桿菌株2596中之培養物在37°C於Terrific湯汁培養基(參見Tartof及Hobbs, "用於生長質體及黏性質粒純種系之改良培養基", Bethesda Research Labs Focus, 卷9, 第12頁, 1987, 於前述Sambrook等人參考文獻中引述)。自該luxPR啟動子達成基因產物表現之誘發, 接著添加合成自動誘發劑(N-(3-氧代己醯基)-DL-高絲胺酸內酯)至該培養物培養基中, 至終濃度為每毫升20奈克(ng/ml)。培養物在37°C又培育6小時。該細菌培養物接著藉顯微鏡檢視存在有包含體並藉離心收集。在誘發之培養物中觀察到出現折射之包含體, 顯示在大腸桿菌中之不溶區份中似大多產生該Fc-融合。細胞粒片藉再懸浮於含10% β -氫硫基乙醇之Laemmli樣品緩衝液中而直接溶胞接著藉SDS-PAGE分析。大部分例中, 在SDS-PAGE凝膠上觀察到適當分子量之強的考馬薩(coomassie)著色區帶。

肽體摺疊及純化

藉高壓均質化(在15,000 PSI通過3次)使細胞於水中破裂(每體積1/10體積)且藉離心(在J-6B中以4000 RPM離心30分鐘)收取該包含體。包含體溶解於6 M胍、50 mM Tris、8 mM DTT(pH 8.0)中以1/10比例在周圍溫度歷時1小時。溶解之混合物於4 M尿素、20%甘油、50 mM Tris、160 mM精胺酸、

3 mM 半胱胺酸、1 mM 半胱胺，pH 8.5 中稀釋 25 倍。混合物在冷卻中培育隔夜。混合物接著對 10 mM Tris pH 8.5、50 mM NaCl、1.5 M 尿素滲析。滲析隔夜後，該滲析液之 pH 以乙酸調整至 pH 5。藉離心移除沉澱物且上澄液負載入於 10 mM NaAc、50 mM NaCl, pH 5、4°C 中平衡之 SP-Sepharose 快速流動管柱上。負載後，管柱以 10 mM NaAc、50 mM NaCl, pH 5.2 洗滌至基準線。管柱以 20 倍管柱體積自 50 mM-500 mM NaCl 之乙酸鹽緩衝液中梯度展色。或者，洗滌至基準線後，管柱以 5 倍體積之 10 mM 磷酸鈉 pH 7.0 洗滌，且該管柱以 15 體積之 0-400 mM NaCl 之磷酸鹽緩衝液中梯度展色。管柱溶離份藉 SDS-PAGE 分析。收集含二聚肽體之溶離份。亦藉凝膠滲透分析溶離份以決定是否出現任何凝集物。

自表 I 之肽製備數種肽體。該肽連接至人類 IgG1 Fc 分子形成表 II 之肽體。有關表 II 之肽體，該 C 構形表示所稱之肽在 Fc 之 C-端連接。N 構形表示所稱之肽在 Fc 之 N-端連接。N,C 構形表示一個肽連接至各 Fc 之 N-端及一個連接至 C-端。2x 命名表示所稱之兩個肽彼此縱排連接且亦連接在 Fc 之 N 或 C 端或 N, C 兩端，由所示之鍵聯基所分開。例如，藉鍵聯基分隔之縱排連接之兩個肽表示為肌肉抑制素-TN8-29-19-8g，其表示 TN8-29 肽經 (gly)₈ 鍵聯基連接至 TN8-19 肽。該肽經 (gly)₅ 鍵聯基序列連接至 Fc，除非另有說明。有些例中，該肽經鍵聯基連接。稱為 k 或 lk 之鍵聯基代表 gsgsatggsgstassgsgsatg (序列編號：301) 鍵聯基序列，而 kc 代表連接至 Fc 之 C-端之鍵聯基，且 kn 代表連接至 Fc 之 N-

端之鍵聯基。下表II中，第4欄代表使Fc連接至第一肽之鍵聯基序列且第5欄代表構形N或C或兩者。

由於Fc分子在溶液中二聚化，架構成具有一個肽之肽體將確實為具兩複份肽及兩個Fc分子之二聚物，且具有兩個縱排肽之2X變體將確實為具四複份肽及兩個Fc分子之二聚物。

由於表II所示之肽體在大腸桿菌中表現，因此第一胺基酸為Met(M)。因此，N構形之肽體為例如Met-肽-鍵聯基-Fc或Met-肽-鍵聯基-肽-鍵聯基-Fc。C構形之肽體排列為例如Met-Fc-鍵聯基-肽或Met-Fc-鍵聯基-肽-鍵聯基-肽。C,N構形之肽體為兩者之組合，例如Met-肽-鍵聯基-Fc-鍵聯基-肽。

編碼例舉之肽體之核苷序列提供於下表II。編碼本發明之例舉肽體之聚核苷酸序列包含編碼Fc多肽之核苷序列如下列：

```

5'-GACAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTTTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA
TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG.
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA
TCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG

```

GAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA-3'(序列編號：301)

此外，包含編碼ggggg鍵聯基之聚核苷，如下列：

5'-GGTGGAGGTGGTGGT-3'(序列編號：302)

編碼該肽體之聚核苷酸亦包含可編碼蛋胺酸ATG之密碼子及停止密碼子如TAA。

因此，表II中第一肽體之結構為具C構形之TN8-純種系1且(gly)₅鍵聯基如下：M-Fc-GGGGG-KDKCKMWHWMCKPP(序列編號：303)。編碼此肽體之例舉核苷酸為：

5'-ATGGACAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAA
CTCCTGGGGGGACCGTCAGTTTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC

AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTAAGACAA
ATGCAAAATGTGGCACTGGATGTGCAAACCGCCG-3'(序列編號：304)

表 II

肽名稱	肽	核苷序列(序列編號)		
肌肉抑制素 -TN8-con1	KDKCKMWHWMCKPP	AAAGACAAATGCAAAATGTGGCACTG GATGTGCAAACCGCCG(序列編號：147)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con2	KDLCAMWHWMCKPP	AAAGACCTGTGCGCTATGTGGCACTG GATGTGCAAACCGCCG(序列編號：148)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con3	KDLCKMWKWMCKPP	AAAGACCTGTGCAAAATGTGGAAATG GATGTGCAAACCGCCG(序列編號：149)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con4	KDLCKMWHWMCKPK	AAAGACCTGTGCAAAATGTGGCACTG GATGTGCAAACCGAAA(序列編號：150)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con5	WYPCYEFHFWCYDL	TGGTACCCGTGCAAAATGTGGCACTG TGGTGCTACGACCTG(序列編號：151)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con5	WYPCYEFHFWCYDL	TGGTACCCGTGCTACGAATTCCACTTC TGGTGCTACGACCTG(序列編號：152)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-con6	WYPCYEGHFWCYDL	TGGTACCCGTGCTACGAAGGTCACCTT CTGGTGCTACGACCTG(序列編號：153)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con6	WYPCYEGHFWCYDL	TGGTACCCGTGCTACGAAGGTCACCTT CTGGTGCTACGACCTG(序列編號：154)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-con7	IFGCKWWDVQCYQF	ATCTTCGGTTGCAAATGGTGGGACGT TCAGTGCTACCAGTTC(序列編號：155)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con8	IFGCKWWDVDCYQF	ATCTTCGGTTGCAAATGGTGGGACGT TGACTGCTACCAGTTC(序列編號：156)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con8	IFGCKWWDVDCYQF	ATCTTCGGTTGCAAATGGTGGGACGT TGACTGCTACCAGTTC(序列編號：157)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-con9	ADWCVSPNWFCMVM	GCTGACTGGTGCGTTTCCCCGAAGT GTTCTGCATGGTTATG(序列編號：158)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-con10	HKFCPWWALFCWDF	CACAAATTCTGCCCCGTGGTGGGCTCT GTTCTGCTGGGACTTC(序列編號：159)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-1	KDLCKMWHWMCKPP	AAAGACCTGTGCAAAATGTGGCACTG GATGTGCAAACCGCCG(序列編號：160)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-2	IDKCAIWGWMCPL	ATCGACAAATGCGCTATCTGGGGTTG GATGTGCCCCGCGCTG(序列編號：161)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-3	WYPCGEFGMWCLNV	TGGTACCCGTGCGGTGAATTCGGTAT GTGGTGCTGAACGTT(序列編號：162)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-4	WFTCLWNCDNE	TGGTTCACCTGCCTGTGGAAGTGC CAACGAA(序列編號：163)	5 gly	C

肌肉抑制素 -TN8-5	HTPCPWFAPLCVEW	CACACCCCGTGCCCGTGGTTCGCTCC GCTGTGCGTTGAATGG(序列編號：164)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-6	KEWCWRWKWMCKPE	AAAGAATGGTGTGGCGTTGGAAATG GATGTGCAAACCGGAA(序列編號：165)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-7	FETCPSWAYFCLDI	TTCGAAACCTGCCCGTCCTGGGCTTA CTTCTGCCTGGACATC(序列編號：166)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-7	FETCPSWAYFCLDI	TTCGAAACCTGCCCGTCCTGGGCTTA CTTCTGCCTGGACATC(序列編號：167)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-8	AYKCEANDWGCWWL	GCTTACAAATGCGAAGCTAACGACTG GGGTTGCTGGTGGCTG(序列編號：168)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-9	NSWCEDQWHRCWWL	AACTCCTGGTGCGAAGACCAGTGGCA CCGTTGCTGGTGGCTG(序列編號：169)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-10	WSACYAGHFWCYDL	TGGTCCGCTTGCTACGCTGGTCACTTC TGGTGCTACGACCTG(序列編號：170)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-11	ANWCVSPNWFCMVM	GCTAACTGGTGCGTTTCCCCGAAGT GTTCTGCATGGTTATG(序列編號：171)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-12	WTECYQQEFWCWNL	TGGACCGAATGCTACCAGCAGGAATT CTGGTGCTGGAACCTG(序列編號：172)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-13	ENTCERWKWMCPPK	GAAAACACCTGCGAACGTTGGAAATG GATGTGCCCCGCCGAA(序列編號：173)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-14	WLPCHQEGFWCMNF	TGGCTGCCGTGCCACCAGGAAGGTTT CTGGTGCACTGAAGTTC(序列編號：174)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-15	STMCSQWHWMCNPF	TCCACCATGTGCTCCCAGTGGCACTG GATGTGCAACCCGTTC(序列編號：175)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-16	IFGCHWWDVDCYQF	ATCTTCGGTTGCCACTGGTGGGACGTT GACTGCTACCAGTTC(序列編號：176)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-17	IYGCKWWDIQCUDI	ATCTACGGTTGCAAATGGTGGGACAT CCAGTGCTACGACATC(序列編號：177)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-18	PDWCIDPDWWCKFW	CCGGAAGTGGTGATCGATCCGGACTG GTGGTGCAAATTCTGG(序列編號：178)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-19	QGHCTRWPWMCPPY	CAGGGTCACTGCACCCGTTGGCCGTG GATGTGCCCCGCCGTAC(序列編號：179)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-20	WQECYREGFWCLQT	TGGCAGGAATGCTACCGTGAAGGTTT CTGGTGCTGCAGACC(序列編號：180)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-21	WFDCYGPFGKCWSP	TGGTTCGACTGCTACGGTCCGGGTTTC AAATGCTGGTCCCCG(序列編號：181)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-22	GVRCPKGHLWCLYP	GGTGTTTCGTTGCCCGAAAGGTCACCT GTGGTGCTGTACCCG(序列編號：182)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-23	HWACGYWPWSCKWV	CACTGGGCTTGCGGTTACTGGCCGTG GTCCTGCAAATGGGTT(序列編號：183)	5 gly	C
肌肉抑制素	GPACHSPWWCVFG	GGTCCGGCTTGCCACTCCCCGTGGTG	5 gly	C

-TN8-24		GTGGTGCGTTTTTCGGT(序列編號：184)		
肌肉抑制素 -TN8-25	TTWCISPMWFCSQQ	ACCACCTGGTGCATCTCCCCGATGTG GTTCTGCTCCCAGCAG(序列編號：185)	5 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-26	HKFCPPWAIFCWDF	CACAAATTCTGCCCCGCCGTGGGCTAT CTTCTGCTGGGACTTC(序列編號：186)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-27	PDWCVSPRWYCNMW	CCGGACTGGTGC GTTTCCCCGCGTTG GTACTGCAACATGTGG(序列編號：187)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-28	VWKCHWFGMDCEPT	GTTTGGAATGCCACTGGTTCGGTAT GGACTGCGAACCGACC(序列編號：188)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-29	KKHCQIWTWMCAPK	AAAAAACACTGCCAGATCTGGACCTG GATGTGCGCTCCGAAA(序列編號：189)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-30	WFQCGSTLFWCYNL	TGGTTCAGTGCGGTTCCACCCTGTTT TGGTGCTACAACCTG(序列編號：190)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-31	WSPCYDHYFYCYTI	TGGTCCCCGTGCTACGACCACTACTTC TACTGCTACACCATC(序列編號：191)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-32	SWMCGFFKEVCMWV	TCCTGGATGTGCGGTTTCTTCAAAGA AGTTTGCATGTGGGTT(序列編號：192)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-33	EMLCMIHPVFCNPH	GAAATGCTGTGCATGATCCACCCGGT TTTCTGCAACCCGCAC(序列編號：193)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-34	LKTCNLWPWMCPL	CTGAAAACCTGCAACCTGTGGCCGTG GATGTGCCCCGCCGTG(序列編號：194)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-35	VVGCKWYEAWCYNK	GTTGTTGGTTGCAAATGGTACGAAGC TTGGTGCTACAACAAA(序列編號：195)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-36	PIHCTQWAWMCPTT	CCGATCCACTGCACCCAGTGGGCTTG GATGTGCCCCGCCGACC(序列編號：196)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-37	DSNCPWYFLSCVIF	GACTCCAAGTCCCGTGGTACTTCCT GTCCTGCGTTATCTTC(序列編號：197)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-38	HIWCNLAMMKCVEM	CACATCTGGTGCAACCTGGCTATGAT GAAATGCGTTGAAATG(序列編號：198)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-39	NLQCIYFLGKCIYF	AACCTGCAGTGCATCTACTTCCTGGG TAAATGCATCTACTTC(序列編號：199)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-40	AWRCMWFSDVCTPG	GCTTGGCGTTGCATGTGGTTCTCCGAC GTTTGCACCCCGGGT(序列編號：200)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-41	WFRCLDADWCTSV	TGGTTTCGTTGTTTTCTTGATGCTGAT TGGTGTACTTCTGTT(序列編號：201)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-42	EKICQMWSWMCAPP	GAAAAAATTTGTCAAATGTGGTCTTG GATGTGTGCTCCACCA(序列編號：202)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-43	WFYCHLNKSECTEP	TGGTTTTATTGTCATGCTTAATAAATCT GAATGTACTGAACCA(序列編號：203)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-44	FWRCAIGIDKCKRV	TTTTGGCGTTGTGCTATTGGTATTGAT AAATGTAAACGTGTT(序列編號：204)	5 gly	N

肌肉抑制素 -TN8-45	NLGCKWYEVWCFTY	AATCTTGGTTGTAAATGGTATGAAGT TTGGTGTTTTACTTAT(序列編號：205)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-46	IDLCNMWDGMCYPP	ATTGATCTTTGTAATATGTGGGATGGT ATGTGTTATCCACCA(序列編號：206)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN8-47	EMPCNIWGWMCPPV	GAAATGCCATGTAATATTTGGGGTTG GATGTGTCCACCAGTT(序列編號：207)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-1	WFRCVLTGIVDWSECF GL	TGGTTCCGTTGCGTTCTGACCGGTATC GTTGACTGGTCCGAATGCTTCGGTCTG (序列編號：208)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-2	GFSCTFGLDEFYVDCSP F	GGTTTCTCCTGCACCTTCGGTCTGGAC GAATTCTACGTTGACTGCTCCCCGTTT (序列編號：209)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-3	LPWCHDQVNADWGFC MLW	CTGCCGTGGTGCCACGACCAGGTAA CGCTGACTGGGGTTTCTGCATGCTGTG G(序列編號：210)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-4	YPTCSEKFWIYGQTCV LW	TACCCGACCTGCTCCGAAAAATTCTG GATCTACGGTCAGACCTGCGTTCTGT GG(序列編號：211)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-5	LGPCPIHHGPWPQYCV YW	CTGGGTCCGTGCCCCGATCCACCACGG TCCGTGGCCGCAGTACTGCGTTTACT GG(序列編號：212)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-6	PFPCEHQISWLGHCLS F	CCGTTCCCGTGCGAAACCCACCAGAT CTCCTGGCTGGGTCACTGCCTGTCCTT C(序列編號：213)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-7	HWGCEDLMWSWHPLC RRP	CACTGGGGTTGCGAAGACCTGATGTG GTCCTGGCACCCGCTGTGCCGTCGTC CG(序列編號：214)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-8	LPLCDADMMPTIGFCV AY	CTGCCGCTGTGCGACGCTGACATGAT GCCGACCATCGGTTTCTGCGTTGCTTA C(序列編號：215)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-9	SHWCETTFWMNYAKC VHA	TCCCACTGGTGCGAAACCCACCTTCTG GATGAACTACGCTAAATGCGTTCACG CT(序列編號：216)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-10	LPKCTHVPFDQGGFCL WY	CTGCCGAAATGCACCCACGTTCCGTT CGACCAGGGTGGTTTCTGCCTGTGGT AC(序列編號：217)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-11	FSSCWSPVSRQDMFCV FY	TTCTCCTCCTGCTGGTCCCCGGTTTCC CGTCAGGACATGTTCTGCGTTTCTAC (序列編號：218)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-13	SHKCEYSGWLQPLCYR P	TCCCACAAATGCGAATACTCCGGTTG GCTGCAGCCGCTGTGCTACCGTCCG (序列編號：219)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-14	PWWCQDNYVQHMLH CDSP	CCGTGGTGGTGCCAGGACAACCTACGT TCAGCACATGCTGCACTGCGACTCCC	5 gly	N

		CG(序列編號：220)		
肌肉抑制素 -TN12-15	WFRCLMNSFDAFQC VSY	TGGTTCCGTTGCATGCTGATGAACCTCC TTCGACGCTTCCAGTGCGTTTCCTAC (序列編號：221)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-16	PDACRDQPWYMFMC MLG	CCGGACGCTTGCCGTGACCAGCCGTG GTACATGTTTCATGGGTTGCATGCTGG GT(序列編號：222)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-17	FLACFVEFELCFDS	TTCCTGGCTTGCTTCGTTGAATTCGAA CTGTGCTTCGACTCC(序列編號：223)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-18	SAYCHTESDPYVLCVP L	TCCGCTTACTGCATCATCACC GAATCC GACCCGTACGTTCTGTGCGTTCCGCTG (序列編號：224)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-19	PSICESYSTMWLPMCQ HN	CCGTCCATCTGCGAATCCTACTCCACC ATGTGGCTGCCGATGTGCCAGCACAA C(序列編號：225)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-20	WLDCHDDSWAWTKM CRSH	TGGCTGGACTGCCACGACGACTCCTG GGCTTGGAACAAAATGTGCCGTTCCC AC(序列編號：226)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-21	YLNCVMMNTSPFVEC VFN	TACCTGAACTGCGTTATGATGAACAC CTCCCCGTTTCGTTGAATGCGTTTCAA C(序列編號：227)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-22	YPWCDGFMIQQGITCM FY	TACCCGTGGTGCGACGGTTTCATGAT CCAGCAGGGTATCACCTGCATGTTCT AC(序列編號：228)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-23	FDYCTWLNGFKDWKC WSR	TTCGACTACTGCACCTGGCTGAACGG TTTCAAAGACTGGAAATGCTGGTCCC GT(序列編號：229)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-24	LPLCNLKEISHVQACVL F	CTGCCGCTGTGCAACCTGAAAGAAAT CTCCACGTTTCAGGCTTGCGTTCTGTT C(序列編號：230)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-25	SPECAFARWLIEQCQ RD	TCCCCGGAATGCGCTTTCGCTCGTTGG CTGGGTATCGAACAGTGCCAGCGTGA C(序列編號：231)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-26	YPQCFNLHLEWTECD WF	TACCCGCACTGCTTCVAACCTGCACCT GCTGGAATGGACCGAATGCGACTGGT TC(序列編號：232)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-27	RWRCEIYDSEFLPKCW FF	CGTTGGCGTTGCGAAATCTACGACTC CGAATTCCTGCCGAAATGCTGGTTCTT C(序列編號：233)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-28	LVGCDNVWHRCKLF	CTGGTTGGTTGCGACAACGTTTGGCA CCGTTGCAAACTGTTC(序列編號：234)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-29	AFWCHVWGEMFGMG CSAL	GCTGGTTGGTGCCACGTTTGGGGTGA AATGTTTCGGTATGGGTTGCTCCGCTCT G(序列編號：235)	5 gly	N

肌肉抑制素 -TN12-30	HHECEWMARWMSLD CVGL	CACCACGAATGCGAATGGATGGCTCG TTGGATGTCCCTGGACTGCGTTGGTCT G(序列編號：236)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-31	FPMCGLAGMKDFDFCV WY	TTCCCGATGTGCGGTATCGCTGGTATG AAAGACTTCGACTTCTGCGTTTGGTAC (序列編號：237)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-32	RDDCTFWPEWLWKLC ERP	CGTGATGATTGTACTTTTTGGCCAGAA TGGCTTTGGAACTTTGTGAACGTCC A(序列編號：238)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-33	YNFCSYLFGVSKEACQ LP	TATAATTTTTGTTCTTATCTTTTTGGTG TTTCTAAAGAAGCTTGTCAACTCCA (序列編號：239)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-34	AHWCEQGPWRYGNIC MAY	GCTCATTGGTGTGAACAAGGTCCATG GCGTTATGGTAATATTTGTATGGCTTA T(序列編號：240)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -TN12-35	NLVCCKISAWGDEACA RA	AATCTTGTTTGTGGTAAAATTTCTGCT TGGGGTGATGAAGCTTGTGCTCGTGC T(序列編號：241)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-36	HNVCTIMGPSMKWFC WND	CATAATGTTTGTACTATTATGGGTCCA TCTATGAAATGGTTTTGTTGGAATGAT (序列編號：242)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -TN12-37	NDLCAMWGWRTIWC QNS	AATGATCTTTGTGCTATGTGGGGTTGG CGTAATACTATTTGGTGTCAAATTCT (序列編號：243)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -TN12-38	PPFCQNDNDMLQSLCK LL	CCACCATTTTGTCAAATGATAATGA TATGCTTCAATCTCTTTGTAAACTTCT T(序列編號：244)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-39	WYDCNVPNELLSGLCR LF	TGGTATGATTGTAATGTTCCAAATGA ACTTCTTTCTGGTCTTTGTCTCTTTTT (序列編號：245)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-40	YGDCDQNHWMWPFTC LSL	TATGGTGATTGTGATCAAATCATTG GATGTGGCCATTACTTGTCTTTCTCT T(序列編號：246)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -TN12-41	GWMCHFDLHDWGAT CQPD	GGTTGGATGTGTCATTTTGATCTTCAT GATTGGGGTGCTACTTGTCAACCAGA T(序列編號：247)	5 gly	N
肌肉抑制素 -TN12-42	YFHCMFGGHEFEVHCE SF	TATTTTCATTGTATGTTTGGTGGTCAT GAATTTGAAGTTCATTGTGAATCTTTT (序列編號：248)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -TN12-43	AYWCWHGQCVRP F	GCTTATTGGTGTGGCATGGTCAATGT GTTTCGTTTT(序列編號：249)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-1	SEHWTFTSWDGNEW WVRPF	TCCGAACACTGGACCTTCACCGACTG GGACGGTAACGAATGGTGGGTTCGTC CGTTC(序列編號：250)	5 gly	N

肌肉抑制素 -Linear-2	MEMLDSLFELLKDMVP ISKA	ATGGAAATGCTGGACTCCCTGTTCGA ACTGCTGAAAGACATGGTTCCGATCT CCAAAGCT(序列編號：251)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-3	SPPEALMEWLGWQY GKFT	TCCCCGCCGGAAGAAGCTCTGATGGA ATGGCTGGGTGGCAGTACGGTAAAT TCACC(序列編號：252)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-4	SPENLLNDLYILMTKQ EWYG	TCCCCGGAACCTGCTGAACGACCT GTACATCCTGATGACCAAACAGGAAT GGTACGGT(序列編號：253)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-5	FHWEEGIPFHVVPYS YDRM	TTCCACTGGGAAGAAGGTATCCCGTT CCACGTTGTTACCCCGTACTCCTACGA CCGTATG(序列編號：254)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-6	KRLLEQFMNDLAEVS GHS	AAACGTCTGCTGGAACAGTTCATGAA CGACCTGGCTGAACTGGTTTCCGGTC ACTCC(序列編號：255)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-7	DTRDALFQEFYEFVRS RLVI	GACACCCGTGACGCTCTGTTCCAGGA ATTCTACGAATTCGTTCTGTTCCCGTCT GGTTATC(序列編號：256)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-8	RMSAAPRPLTYRDIMD QYWH	CGTATGTCCGCTGCTCCGCGTCCGCTG ACCTACCGTGACATCATGGACCAGTA CTGGCAC(序列編號：257)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-9	NDKAHFFEMFMFDVH NFVES	AACGACAAAGCTCACTTCTTCGAAAT GTTTCATGTTTCGACGTTCACTTCGT TGAATCC(序列編號：258)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-10	QTQAQKIDGLWELLQS IRNQ	CAGACCCAGGCTCAGAAAATCGACGG TCTGTGGGAAGTCTGCAGTCCATCC GTAACCAG(序列編號：259)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-11	MLSEFEEFLGNLVHRQ EA	ATGCTGTCCGAATTCGAAGAATTCCT GGGTAACCTGGTTCACCGTCAGGAAG CT(序列編號：260)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-12	YTPKMGSEWTSFWHN RIHYL	TACACCCCGAAAATGGGTTCCGAATG GACCTCCTTCTGGCACAACCGTATCC ACTACCTG(序列編號：261)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-13	LNDTLLRELKMVLNSL SDMK	CTGAACGACACCCTGCTGCGTGAAC GAAAATGGTTCGAACTCCCTGTCCG ACATGAAA(序列編號：262)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-14	FDVERDLMRWLEGFM QSAAT	TTCGACGTTGAACGTGACCTGATGCG TTGGCTGGAAGGTTTCATGCAGTCCG CTGCTACC(序列編號：263)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-15	HHGWNLYLRKGSAPQW FEAWV	CACCACGGTTGGAACCTACCTGCGTAA AGGTTCCGCTCCGCAGTGGTTCGAAG CTTGGGT(序列編號：264)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-16	VESLHQLQMWLDQKL ASGPH	GTTGAATCCCTGCACCAGCTGCAGAT GTGGCTGGACCAGAACTGGCTTCCG GTCCGCAC(序列編號：265)	5 gly	N

肌肉抑制素 -Linear-17	RATLLKDFWQLVEGY GDN	CGTGCTACCCTGCTGAAAGACTTCTG GCAGCTGGTTGAAGGTTACGGTGACA AC(序列編號：266)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-18	EELLREFYRFVSAFDY	GAAGAACTGCTGCGTGAATTCTACCG TTTCGTTTCCGCTTTCGACTAC(序列編 號：267)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-19	GLLDEFSHFLAEQFYQ MPGG	GCTCTGCTGGACGAATTCTCCCACTTC ATCGCTGAACAGTTCTACCAGATGCC GGGTGGT(序列編號：268)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-20	YREMSMLEGLLDVLER LQHY	TACCGTGAAATGTCCATGCTGGAAGG TCTGCTGGACGTTCTGGAACGTCTGC AGCACTAC(序列編號：269)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-21	HNSSQMLLSELIMLVG SMMQ	CACAACTCCTCCCAGATGCTGCTGTC CGAACTGATCATGCTGGTTGGTTCAT GATGCAG(序列編號：270)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-22	WREHFLNSDYIRDKLI AIDG	TGGCGTGAACACTTCCTGAACTCCGA CTACATCCGTGACAACTGATCGCTA TCGACGGT(序列編號：271)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-23	QFPFYVFDDLPAQLEY WIA	CAGTTCCCGTTCTACGTTTCGACGAC CTGCCGGCTCAGCTGGAATACTGGAT CGCT(序列編號：272)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-24	EFFHWLHNHRSEVNH WLDMN	GAATTCTTCCACTGGCTGCACAACCA CCGTTCCGAAGTTAACCCTGGCTGG ACATGAAC(序列編號：273)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-25	EALFQNFFRDVLTLSER EY	GAAGCTCTTTTTCAAATTTTTTTCGT GATGTTCTTACTCTTTCTGAACGTGAA TAT(序列編號：274)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -Linear-26	QYWEQQWMTYFRENG LHVQY	CAATATTGGGAACAACAATGGATGAC TTATTTTCGTGAAAATGGTCTTCATGT TCAATAT(序列編號：275)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-27	NQRMMLLEDLWRIMTP MFGRS	AATCAACGTATGATGCTTGAAGATCT TTGGCGTATTATGACTCCAATGTTTGG TCGTTCT(序列編號：276)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -Linear-29	FLDELKAELSRHYALD DLDE	TTTCTTGATGAACTTAAAGCTGAACTT TCTCGTCATTATGCTCTTGATGATCTT GATGAA(序列編號：277)	5 gly	N
肌肉抑制素 -Linear-30	GKLIEGLLNELMQLET MPD	GGTAACTTATTGAAGGTCTTCTTAAT GAACTTATGCAACTTGAACTTTTATG CCAGAT(序列編號：278)	5 gly	N C
肌肉抑制素 -Linear-31	ILLDEYKKDWKSWF	ATTCTTCTTCTTGATGAATATAAAAAA GATTGGAAATCTTGGTTT(序列編號： 279)	5 gly	N
肌肉抑制素 -2xTN8-19 kc	QGHCTRWPWMCPPYG SGSATGGSGSTASSGSG	CAGGGCCACTGTACTCGCTGGCCGTG GATGTGCCCCGCGTACGGTTCTGGTT	1k	N

	SATGQGHCTRWPWMC PPY	CCGCTACCGGTGGTTCTGGTTCCACTG CTTCTTCTGGTTCCGGTTCTGCTACTG GTCAGGGTCACTGCACTCGTTGGCCA TGGATGTGTCCACCGTAT(序列編號： 280)		
肌肉抑制素 -2xTN8-con6	WYPCYEGHFWCYDLG SGSTASSGSGSATGWY PCYEGHFWCYDL	TGGTATCCGTGTTATGAGGGTCACTTC TGGTGCTACGATCTGGGTTCTGGTTCC ACTGCTTCTTCTGGTTCCGGTTCCGCT ACTGGTTGGTACCCGTGCTACGAAGG TCACTTTTGGTGTATGATCTG(序列編 號：281)	5 gly	C
肌肉抑制素 -2xTN8-5 kc	HTPCPWFAPLCVEWGS GSATGGSGSTASSGSGS ATGHTPCPWFAPLCVE W	CACACTCCGTGTCCGTGGTTTGCTCCG CTGTGCGTTGAATGGGGTTCTGGTTCC GCTACTGGTGGTTCCGGTTCCACTGCT TCTTCTGGTTCCGGTTCTGCAACTGGT CACACCCCGTGCCCGTGGTTTGACC GCTGTGTGTAGAGTGG(序列編號：282)	1k	C
肌肉抑制素 -2xTN8-18 kc	PDWCIDPDWWCKFWG SGSATGGSGSTASSGSG SATGPDWCIDPDWWC KFW	CCGGATTGGTGTATCGACCCGGACTG GTGGTGCAAATTCTGGGGTTCTGGTTC CGCTACCGGTGGTTCCGGTTCCACTG CGCTACCGGTGGTTCCGGTTCCACTG CTTCTTCTGGTTCCGGTTCTGCAACTG GTCCGGACTGGTGCATCGACCCGGAT TGGTGGTGTAATTTTGG(序列編號： 283)	1k	C
肌肉抑制素 -2xTN8-11 kc	ANWCVSPNWFCMVM GSGSATGGSGSTASSGS GSATGANWCVSPNWF CMVM	CCGGATTGGTGTATCGACCCGGACTG GTGGTGCAAATTCTGGGGTTCTGGTTC CGCTACCGGTGGTTCCGGTTCCACTG CTTCTTCTGGTTCCGGTTCTGCAACTG GTCCGGACTGGTGCATCGACCCGGAT TGGTGGTGTAATTTTGG(序列編號： 284)	1k	C
肌肉抑制素 -2xTN8-25 kc	PDWCIDPSWWCKFWG SGSATGGSGSTASSGSG SATGPDWCIDPDWWC SATGPDWCIDPDWWC KFW	ACCACTTGGTGCATCTCTCCGATGTG GTTCTGCTCTCAGCAGGGTTCTGGTTC CACTGCTTCTTCTGGTTCCGGTTCTGC AACTGGTACTACTTGGTGTATCTCTCC AATGTGGTTTTGTTCTCAGCAA(序列編 號：285)	1k	C
肌肉抑制素 -2xTN8-23 kc	HWACGYWPWSCKWV GSGSATGGSGSTASSGS GSATGHWACGYWPWS CKWV	CACTGGGCATGTGGCTATTGGCCGTG GTCCTGCAAATGGGTTGGTTCTGGTTC CGCTACCGGTGGTTCCGGTTCCACTG CTTCTTCTGGTTCCGGTTCTGCAACTG GTCACTGGGCTTGCGGTTACTGGCCG TGGTCTTGTAATGGGTT(序列編號： 286)	1k	C
肌肉抑制素 -TN8-29-19 kc	KKHCQIWTWMCAPKG SGSATGGSGSTASSGSG SATGQGHCTRWPWMC	AAAAAACACTGTCAGATCTGGACTTG GATGTGCGCTCCGAAAGGTTCTGGTT CCGCTACCGGTGGTTCTGGTTCCACTG	1k	C

	PPY	CTTCTTCTGGTTCCGGTTCCGCTACTG GTCAGGGTCACTGCACTCGTTGGCCA TGGATGTGTCCGCCGTAT(序列編號： 287)		
肌肉抑制素 -TN8-19-29 kc	QGHCTRWPWMCPPYG SGSATGGSGSTASSGSG SATGKKHCQIWTWMC APK	CAGGGTCACTGCACCCGTTGGCCGTG GATGTGCCCCGCCGTACGGTTCTGGTT CCGCTACCGGTGGTTCTGGTTCCACTG CTTCTTCTGGTTCCGGTTCTGCTACTG GTAAAAAACAACACTGCCAGATCTGGACT TGGATGTGCGCTCCGAAA(序列編號： 288)	1k	C
肌肉抑制素 -TN8-29-19 kn	KKHCQIWTWMCAPKG SGSATGGSGSTASSGSG SATGQGHCTRWPWM PPY	AAAAAACAACACTGTCAGATCTGGACTTG GATGTGCGCTCCGAAAGGTTCTGGTT CCGCTACCGGTGGTTCTGGTTCCACTG CTTCTTCTGGTTCCGGTTCCGCTACTG GTCAGGGTCACTGCACTCGTTGGCCA TGGATGTGTCCGCCGTAT(序列編號： 289)	1k	N
肌肉抑制素 -TN8-29-19-8g	KKHCQIWTWMCAPKG GGGGGGGQGHCTRWP WMCPPY	AAAAAACAACACTGCCAGATCTGGACTTG GATGTGCGCTCCGAAAGGTGGTGGTG GTGGTGGCGGTGGCCAGGGTCACTGC ACCCGTTGGCCGTGGATGTGTCCGCC GTAT(序列編號：290)	8 gly	C
肌肉抑制素 -TN8-19-29-6gc	QGHCTRWPWMCPPYG GGGGGKKHCQIWTWM CAPK	CAGGGTCACTGCACCCGTTGGCCGTG GATGTGCCCCGCCGTACGGTGGTGGTG GTGGTGGCAAAAAACAACACTGCCAGATC TGGACTTGGATGTGCGCTCCGAAA (序列編號：291)	6 gly	C

實例 3

體外分析

C2C12細胞為主之肌肉抑制素活性分析

此分析藉測量肌肉抑制素結合至其受體被抑制之程度而證明肌肉抑制素中和欲試驗之抑制劑之能力。

藉以 pMARE-luc 結構轉染 C2C12 肌胚細胞 (ATCC 編號：CRL-1772) 產生肌肉抑制素-反應受體細胞株。藉 12 次重複選殖該 CAGA 序列 [代表肌肉抑制素/抗生物蛋白反應元素 (Dennler 等人, EMBO 17:3091-3100(1998))] 於 TATA 盒上游之 pLuc-MCS 受體載體 (Stratagene 批次編號 219087) 而製作

pMARE-luc結構。肌胚細胞C2C12細胞自然表現在其細胞表面上之肌肉抑制素/抗生物蛋白反應。當肌肉抑制素結合該細胞受體時，該Smad路徑活化且磷醯化之Smad結合至該反應元素(Macias-Silva等人，Cell 87:1215 (1996))，導致蟲螢光酶基因表現。接著使用市售螢光素酶受體分析套組(批次# E4550，Promega，Madison，WI)依據製造商方法，測量螢光素酶活性。已藉pMARE-luc(C2C12/pMARE純種系#44)轉染之穩定C2C12細胞株用以依據下列程序測量肌肉抑制素活性。

等量受體細胞(C2C12/pMARE純種系#44)鋪至96洞培養物中。使用兩次稀釋肽體篩選之第一環以肌肉抑制素濃度固定在4 nM下進行。重組成熟肌肉抑制素在室溫分別以40 nM及400 nM肽體預培育2小時。受體細胞培養物以含或不含肽體之肌肉抑制素處理6小時。藉由在經處理培養物中測定螢光素酶活性而測量肌肉抑制素活性。此分析用以最初鑑定可在受體分析中抑制肌肉抑制素發訊活性之肽體hits。隨後，以肌肉抑制素濃度固定在4 nM產生9點滴定曲線。各以下列9種濃度之肽體預培育肌肉抑制素：0.04 mM、0.4 nM、4 nM、20 nM、40 nM、200 nM、400 nM、2 uM及4 uM預培育2小時後，添加該混合物至受體細胞培養物中。對數個例舉之肽體計算IC₅₀值且其有些示於表III。

BIACore[®]分析

在BIACore[®] 3000(Biacore公司，Piscataway，NJ)裝置以PBS及0.005% P20界面活性劑(Biacore公司)最為流動緩衝

液進行各候選肌肉抑制素肽體之親和性分析。重組成熟肌肉抑制素蛋白質使用胺偶合套組(Biacore公司)依據製造商提示之方法，經一級胺基固定至研究等級之CM5感測晶片(Biacore公司)上。

藉50微升/分鐘之流速注射各種濃度(1-100 nM)之各候選之結合肌肉抑制素之肽體至該固定之肌肉抑制素表面歷時3分鐘而進行結合分析。使用BIA評估3.1電腦程式(Biacore公司)測定肽體結合動力學參數包含 k_a (結合速率常數)、 k_d (解離速率常數)及 K_D (解離平衡常數)。解離平衡常數越低(以nM表示)，則肽體對肌肉抑制素之親和性越大。

在ActRIIB/Fc表面上之阻斷分析

使用固定之ActRIIB/Fc及肌肉抑制素，在肽體存在及不存在下，利用BIAcore[®]分析系統進行阻斷分析。分析用以歸類肽體為非中和(辨識之肌肉抑制素結合至ActRIIB/Fc者)或中和(避免肌肉抑制素結合至ActBIIR/Fc者)。首先在不存在任何肽體之下測定肌肉抑制素-ActRIIB/Fc結合基準線。對早期篩選研究而言，肽體於樣品緩衝液中稀釋至4 nM、40 nM及400 nM並以4 nM肌肉抑制素(亦於樣品緩衝液中稀釋)培育。使肽體:配位體混合物在室溫反應平衡(至少5小時)接著噴射至該固定之ActRIIB/Fc表面上。增加之結合反應(比無肽體之對照組結合)顯示結合至肌肉抑制素之肽體為非中和。減少之結合反應(相較於對照組)顯示結合至肌肉抑制素之肽體阻斷了肌肉抑制素結合至ActRIIB/Fc。經選擇之肽體又使用全濃度系列之阻斷分析進一步特徵化以

推演出 IC_{50} 值。該肽體樣品在樣品緩衝液中自200 nM至0.05 mM連續稀釋並以4 mM肌肉抑制素在室溫培育以達到平衡(最少5小時)後，噴射至該固定之ActRIIB/Fc表面上。在4 nM肌肉抑制素存在下對各肽體計算 IC_{50} 值。例如，肽體TN8-19、L2及L17在細胞為主之分析中，中和了肌肉抑制素活性，但TN-8-19結合不阻斷肌肉抑制素/ActRIIB/Fc相互作用，顯示TN-8-19比其他兩種肽體所觀察到者，更可結合至不同抗原決定基。

KinEx ATM溶液為主之分析

利用KinExATM技術(Sapidyne儀器公司)之溶液為主之平衡結合分析用以測定肌肉抑制素結合至肽體分子之解離平衡(K_D)。此分析被認為比BIAcore分析更敏感。Reacti-GelTM 6X以肌肉抑制素預塗佈並以BSA阻斷。30 pM及100pM之肽體樣品與含各種濃度(0.5 pM至5 nM)之肌肉抑制素之樣品緩衝液在室溫培育8小時後，通過該肌肉抑制素塗佈之珠粒。珠粒結合之抗體量藉螢光(Cy5)標記之羊抗-人類-Fc抗體定量。該結合訊號與以既定肌肉抑制素濃度平衡後之游離抗體濃度成正比。使用雙曲線單位點均質結合模型提供在KinEx ATM軟體(Sapidyne儀器公司)內之境爭曲線非線性回歸獲得 K_D 。

選擇性分析

使用BIAcore[®]技術進行該等分析以測定肽體對其他TGF β 族群成員之結合。ActRIIB/Fc、TGF β RII/Fc及BMPRII/Fc依據製造商指示共價偶合至研究等級之感測

晶片上。因為該BIAcore偵測之折射指數改變，因此以噴射在該固定受體表面所偵測之反應與無任何肽體存在下噴射至對照組表面上所偵測之反應間之差異代表抗生物蛋白A、GDF11、TGF β 1、TGF β 3及BMP4分別對該受體之確實結合。預培育肽體及TGF β 分子時，結合反應之變化(增加或減少)顯示肽體結合至該TGF β 分子。本發明之肽體顯示結合至GDF11，但不結合至抗生物蛋白A、TGF β 1、TGF β 3及BMP4。

實例 4

肌肉抑制素抑制劑之比較

三種例舉之肽體結合至(K_D)及抑制(IC_{50})之能力與受體融合蛋白質actRIIB/Fc(R&D系統公司)所得之 K_D 及 IC_{50} 值比較。使用實例3所述之pMARE luc細胞為主之分析測定 IC_{50} 值及使用實例3所述之Biacore分析測定 K_D 。

表 III

抑制劑	$IC_{50}(nM)$	$K_D(nM)$
ActRIIB/Fc	~83	~7
2xTN8-19-kc	~9	~2
TN8-19	~23	~2
TN8-29	~26	~60
TN12-34	~30	-----
Linear-20	~11	-----

與受體-融合蛋白質 ActRIIB/Fc相較，尤其該1xTN8-19及2xTN8-19-kc肽體具有改良之 IC_{50} (抑制能力)及 K_D 或結合親合性。

序列表

<110> 美商安美基公司

<120> 抑制肌肉抑制素之結合劑

<130> A-828

<140> 092136171

<141> 2003-12-19

<150> US 60/435,923

<151> 2002-12-20

<160> 633

<170> PatentIn 版本 3.2

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 1

Lys Asp Lys Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 2

Lys Asp Leu Cys Ala Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 3

Asp Leu Cys Lys Met Trp Lys Trp Met Cys Lys Pro Pro
1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 4

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Lys
1 5 10

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 5

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Phe His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
1 5 10

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 6

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
1 5 10

<210> 7

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 7

Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Gln Cys Tyr Gln Phe
1 5 10

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 8

Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe
1 5 10

<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 9

Ala Asp Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met
1 5 10

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 10

His Lys Phe Cys Pro Trp Trp Ala Leu Phe Cys Trp Asp Phe
1 5 10

<210> 11
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 11

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro
 1 5 10

<210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 12

Ile Asp Lys Cys Ala Ile Trp Gly Trp Met Cys Pro Pro Leu
 1 5 10

<210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 13

Trp Tyr Pro Cys Gly Glu Phe Gly Met Trp Cys Leu Asn Val
 1 5 10

<210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 14

Trp Phe Thr Cys Leu Trp Asn Cys Asp Asn Glu
1 5 10

<210> 15
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 15

His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val Glu Trp
1 5 10

<210> 16
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 16

Lys Glu Trp Cys Trp Arg Trp Lys Trp Met Cys Lys Pro Glu
1 5 10

<210> 17
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 17

Phe Glu Thr Cys Pro Ser Trp Ala Tyr Phe Cys Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 18

Ala Tyr Lys Cys Glu Ala Asn Asp Trp Gly Cys Trp Trp Leu
1 5 10

<210> 19

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 19

Asn Ser Trp Cys Glu Asp Gln Trp His Arg Cys Trp Trp Leu
1 5 10

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 20

Trp Ser Ala Cys Tyr Ala Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
1 5 10

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 21

Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met
1 5 10

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 22

Trp Thr Glu Cys Tyr Gln Gln Glu Phe Trp Cys Trp Asn Leu
1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 23

Glu Asn Thr Cys Glu Arg Trp Lys Trp Met Cys Pro Pro Lys
1 5 10

<210> 24

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 24

Trp Leu Pro Cys His Gln Glu Gly Phe Trp Cys Met Asn Phe
1 5 10

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 25

Ser Thr Met Cys Ser Gln Trp His Trp Met Cys Asn Pro Phe
1 5 10

<210> 26
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 26

Ile Phe Gly Cys His Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe
1 5 10

<210> 27
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 27

Ile Tyr Gly Cys Lys Trp Trp Asp Ile Gln Cys Tyr Asp Ile
1 5 10

<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 28

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp
1 5 10

<210> 29
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 29

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr

1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 30

Trp Gln Glu Cys Tyr Arg Glu Gly Phe Trp Cys Leu Gln Thr
1 5 10

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 31

Trp Phe Asp Cys Tyr Gly Pro Gly Phe Lys Cys Trp Ser Pro
1 5 10

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 32

Gly Val Arg Cys Pro Lys Gly His Leu Trp Cys Leu Tyr Pro
1 5 10

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 33

His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys Trp Val
1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 34

Gly Pro Ala Cys His Ser Pro Trp Trp Trp Cys Val Phe Gly
1 5 10

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 35

Thr Thr Trp Cys Ile Ser Pro Met Trp Phe Cys Ser Gln Gln
1 5 10

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 36

His Lys Phe Cys Pro Pro Trp Ala Ile Phe Cys Trp Asp Phe
1 5 10

<210> 37

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 37

Pro Asp Trp Cys Val Ser Pro Arg Trp Tyr Cys Asn Met Trp

1 5 10

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 38

Val Trp Lys Cys His Trp Phe Gly Met Asp Cys Glu Pro Thr

1 5 10

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 39

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys

1 5 10

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 40

Trp Phe Gln Cys Gly Ser Thr Leu Phe Trp Cys Tyr Asn Leu

1 5 10

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 41

Trp Ser Pro Cys Tyr Asp His Tyr Phe Tyr Cys Tyr Thr Ile
1 5 10

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 42

Ser Trp Met Cys Gly Phe Phe Lys Glu Val Cys Met Trp Val
1 5 10

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 43

Glu Met Leu Cys Met Ile His Pro Val Phe Cys Asn Pro His
1 5 10

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 44

Leu Lys Thr Cys Asn Leu Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Leu
1 5 10

<210> 45
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 45

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

<210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 46

Pro	Ile	His	Cys	Thr	Gln	Trp	Ala	Trp	Met	Cys	Pro	Pro	Thr
1			5			10							

<210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 47

Asp	Ser	Asn	Cys	Pro	Trp	Tyr	Phe	Leu	Ser	Cys	Val	Ile	Phe
1			5			10							

<210> 48
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 48

His Ile Trp Cys Asn Leu Ala Met Met Lys Cys Val Glu Met
1 5 10

<210> 49
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 49

Asn Leu Gln Cys Ile Tyr Phe Leu Gly Lys Cys Ile Tyr Phe
1 5 10

<210> 50
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 50

Ala Trp Arg Cys Met Trp Phe Ser Asp Val Cys Thr Pro Gly
1 5 10

<210> 51
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 51

Trp Phe Arg Cys Phe Leu Asp Ala Asp Trp Cys Thr Ser Val
1 5 10

<210> 52
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 52

Glu Lys Ile Cys Gln Met Trp Ser Trp Met Cys Ala Pro Pro
1 5 10

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 53

Trp Phe Tyr Cys His Leu Asn Lys Ser Glu Cys Thr Glu Pro
1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 54

Phe Trp Arg Cys Ala Ile Gly Ile Asp Lys Cys Lys Arg Val
1 5 10

<210> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 55

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

<210> 56

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 56

Ile Asp Leu Cys Asn Met Trp Asp Gly Met Cys Tyr Pro Pro
1 5 10

<210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 57

Glu Met Pro Cys Asn Ile Trp Gly Trp Met Cys Pro Pro Val
1 5 10

<210> 58

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 58

Trp Phe Arg Cys Val Leu Thr Gly Ile Val Asp Trp Ser Glu Cys Phe
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 59

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 59

Trp Phe Arg Cys Val Leu Thr Gly Ile Val Asp Trp Ser Glu Cys Phe

1 5 10 15

Gly Leu

<210> 60

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 60

Leu Pro Trp Cys His Asp Gln Val Asn Ala Asp Trp Gly Phe Cys Met

1 5 10 15

Leu Trp

<210> 61

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 61

Tyr Pro Thr Cys Ser Glu Lys Phe Trp Ile Tyr Gly Gln Thr Cys Val

1 5 10 15

Leu Trp

<210> 62

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 62

Leu Gly Pro Cys Pro Ile His His Gly Pro Trp Pro Gln Tyr Cys Val
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 63
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 63

Pro Phe Pro Cys Glu Thr His Gln Ile Ser Trp Leu Gly His Cys Leu
1 5 10 15

Ser Phe

<210> 64
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 64

His Trp Gly Cys Glu Asp Leu Met Trp Ser Trp His Pro Leu Cys Arg
1 5 -10 15

Arg Pro

<210> 65
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 65

Leu Pro Leu Cys Asp Ala Asp Met Met Pro Thr Ile Gly Phe Cys Val
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 66
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 66

Ser His Trp Cys Glu Thr Thr Phe Trp Met Asn Tyr Ala Lys Cys Val
1 5 10 15

His Ala

<210> 67
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 67

Leu Pro Lys Cys Thr His Val Pro Phe Asp Gln Gly Gly Phe Cys Leu
1 5 10 15

Trp Tyr

<210> 68
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 68

Phe Ser Ser Cys Trp Ser Pro Val Ser Arg Gln Asp Met Phe Cys Val
1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 69

Ser His Lys Cys Glu Tyr Ser Gly Trp Leu Gln Pro Leu Cys Tyr Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 70

Pro Trp Trp Cys Gln Asp Asn Tyr Val Gln His Met Leu His Cys Asp
1 5 10 15

Ser Pro

<210> 71

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 71

Trp Phe Arg Cys Met Leu Met Asn Ser Phe Asp Ala Phe Gln Cys Val
1 5 10 15

Ser Tyr

<210> 72

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 72

Pro Asp Ala Cys Arg Asp Gln Pro Trp Tyr Met Phe Met Gly Cys Met
1 5 10 15

Leu Gly

<210> 73

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 73

Phe Leu Ala Cys Phe Val Glu Phe Glu Leu Cys Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 74

Ser Ala Tyr Cys Ile Ile Thr Glu Ser Asp Pro Tyr Val Leu Cys Val
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 75
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 75

Pro Ser Ile Cys Glu Ser Tyr Ser Thr Met Trp Leu Pro Met Cys Gln
1 5 10 15

His Asn

<210> 76
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 76

Trp Leu Asp Cys His Asp Asp Ser Trp Ala Trp Thr Lys Met Cys Arg
1 5 -10 15

Ser His

<210> 77
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 77

Tyr Leu Asn Cys Val Met Met Asn Thr Ser Pro Phe Val Glu Cys Val
1 5 10 15

Phe Asn

<210> 78
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 78

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

Phe Tyr

<210> 79
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 79

Phe Asp Tyr Cys Thr Trp Leu Asn Gly Phe Lys Asp Trp Lys Cys Trp
1 5 10 15

Ser Arg

<210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 80

Leu Pro Leu Cys Asn Leu Lys Glu Ile Ser His Val Gln Ala Cys Val
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 81

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 81

Ser Pro Glu Cys Ala Phe Ala Arg Trp Leu Gly Ile Glu Gln Cys Gln
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 82

Tyr Pro Gln Cys Phe Asn Leu His Leu Leu Glu Trp Thr Glu Cys Asp
1 5 10 15

Trp Phe

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 83

Arg Trp Arg Cys Glu Ile Tyr Asp Ser Glu Phe Leu Pro Lys Cys Trp
1 5 10 15

Phe Phe

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 84

Leu Val Gly Cys Asp Asn Val Trp His Arg Cys Lys Leu Phe
1 5 10

<210> 85

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 85

Ala Gly Trp Cys His Val Trp Gly Glu Met Phe Gly Met Gly Cys Ser
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 86

His His Glu Cys Glu Trp Met Ala Arg Trp Met Ser Leu Asp Cys Val
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 87
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 87

Phe Pro Met Cys Gly Ile Ala Gly Met Lys Asp Phe Asp Phe Cys Val
1 5 10 15

Trp Tyr

<210> 88
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 88

Arg Asp Asp Cys Thr Phe Trp Pro Glu Trp Leu Trp Lys Leu Cys Glu
1 5 -10 15

Arg Pro

<210> 89
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 89

Tyr Asn Phe Cys Ser Tyr Leu Phe Gly Val Ser Lys Glu Ala Cys Gln
1 5 10 15

Leu Pro

- <210> 90
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 90

Ala His Trp Cys Glu Gln Gly Pro Trp Arg Tyr Gly Asn Ile Cys Met
1 5 10 15

Ala Tyr

- <210> 91
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 91

Asn Leu Val Cys Gly Lys Ile Ser Ala Trp Gly Asp Glu Ala Cys Ala
1 5 10 15

Arg Ala

- <210> 92
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 92

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

Asn Asp

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 93

Asn Asp Leu Cys Ala Met Trp Gly Trp Arg Asn Thr Ile Trp Cys Gln
1 5 10 15

Asn Ser

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 94

Pro Pro Phe Cys Gln Asn Asp Asn Asp Met Leu Gln Ser Leu Cys Lys
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 95

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 95

Trp Tyr Asp Cys Asn Val Pro Asn Glu Leu Leu Ser Gly Leu Cys Arg
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 96

Tyr Gly Asp Cys Asp Gln Asn His Trp Met Trp Pro Phe Thr Cys Leu
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 97

Gly Trp Met Cys His Phe Asp Leu His Asp Trp Gly Ala Thr Cys Gln
1 5 10 15

Pro Asp

<210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 98

Tyr Phe His Cys Met Phe Gly Gly His Glu Phe Glu Val His Cys Glu
1 5 10 15

Ser Phe

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 99

Ala Tyr Trp Cys Trp His Gly Gln Cys Val Arg Phe
1 5 10

<210> 100

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 100

Ser Glu His Trp Thr Phe Thr Asp Trp Asp Gly Asn Glu Trp Trp Val
1 5 - 10 15

Arg Pro Phe

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 101

Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Asp Met Val Pro
1 5 10 15

Ile Ser Lys Ala
20

<210> 102
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 102

Ser Pro Pro Glu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Gly Trp Gln Tyr Gly
1 5 10 15

Lys Phe Thr

<210> 103
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 103

Ser Pro Glu Asn Leu Leu Asn Asp Leu Tyr Ile Leu Met Thr Lys Gln
1 5 10 15

Glu Trp Tyr Gly
20

<210> 104
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 104

Phe His Trp Glu Glu Gly Ile Pro Phe His Val Val Thr Pro Tyr Ser
1 5 10 15

Tyr Asp Arg Met
20

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 105

Lys Arg Leu Leu Glu Gln Phe Met Asn Asp Leu Ala Glu Leu Val Ser
1 5 10 15

Gly His Ser

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 106

Asp Thr Arg Asp Ala Leu Phe Gln Glu Phe Tyr Glu Phe Val Arg Ser
1 5 10 15

Arg Leu Val Ile
20

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 107

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

Gln Tyr Trp His
20

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 108

Asn Asp Lys Ala His Phe Phe Glu Met Phe Met Phe Asp Val His Asn
1 5 10 15

Phe Val Glu Ser
20

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 109

Gln Thr Gln Ala Gln Lys Ile Asp Gly Leu Trp Glu Leu Leu Gln Ser
1 5 10 15

Ile Arg Asn Gln
20

<210> 110

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 110

Met Leu Ser Glu Phe Glu Glu Phe Leu Gly Asn Leu Val His Arg Gln
1 5 10 15

Glu Ala

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 111

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

Ile His Tyr Leu
20

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 112

Leu Asn Asp Thr Leu Leu Arg Glu Leu Lys Met Val Leu Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ser Asp Met Lys
20

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 113

Phe Asp Val Glu Arg Asp Leu Met Arg Trp Leu Glu Gly Phe Met Gln
1 5 10 15

Ser Ala Ala Thr
20

<210> 114
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 114

His His Gly Trp Asn Tyr Leu Arg Lys Gly Ser Ala Pro Gln Trp Phe
1 5 10 15

Glu Ala Trp Val
20

<210> 115
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 115

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

Ser Gly Pro His
20

<210> 116
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 116

Arg Ala Thr Leu Leu Lys Asp Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly Tyr Gly
1 5 10 15

Asp Asn

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 117

Glu Glu Leu Leu Arg Glu Phe Tyr Arg Phe Val Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 118

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 118

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

Met Pro Gly Gly
20

<210> 119

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 119

Tyr Arg Glu Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg
1 5 10 15

Leu Gln His Tyr
20

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 120

His Asn Ser Ser Gln Met Leu Leu Ser Glu Leu Ile Met Leu Val Gly
1 5 10 15

Ser Met Met Gln
20

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 121

Trp Arg Glu His Phe Leu Asn Ser Asp Tyr Ile Arg Asp Lys Leu Ile
1 5 10 15

Ala Ile Asp Gly
20

<210> 122

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 122

Gln Phe Pro Phe Tyr Val Phe Asp Asp Leu Pro Ala Gln Leu Glu Tyr
1 5 10 15

Trp Ile Ala

<210> 123

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列 :

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 123

Glu Phe Phe His Trp Leu His Asn His Arg Ser Glu Val Asn His Trp
1 5 10 15

Leu Asp Met Asn
20

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 124

Glu Ala Leu Phe Gln Asn Phe Phe Arg Asp Val Leu Thr Leu Ser Glu
1 5 10 15

Arg Glu Tyr

<210> 125

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 125

Gln	Tyr	Trp	Glu	Gln	Gln	Trp	Met	Thr	Tyr	Phe	Arg	Glu	Asn	Gly	Leu
1		5			10				15						

His	Val	Gln	Tyr
	20		

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 126

Asn	Gln	Arg	Met	Met	Leu	Glu	Asp	Leu	Trp	Arg	Ile	Met	Thr	Pro	Met
1		5			10				15						

Phe	Gly	Arg	Ser
	20		

<210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 127

Phe	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Ala	Glu	Leu	Ser	Arg	His	Tyr	Ala	Leu	Asp
1		5			10				15						

Asp	Leu	Asp	Glu
	20		

<210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 128

Gly Lys Leu Ile Glu Gly Leu Leu Asn Glu Leu Met Gln Leu Glu Thr
1 5 10 15

Phe Met Pro Asp
20

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 129

Ile Leu Leu Leu Asp Glu Tyr Lys Lys Asp Trp Lys Ser Trp Phe
1 5 10 15

<210> 130

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 130

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro
35 40 45

Pro Tyr
50

<210> 131
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 131

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Trp Tyr Pro
 20 25 30

Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu
 35 40

<210> 132
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 132

His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val Glu Trp Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
 20 25 30

Ser Ala Thr Gly His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val
 35 40 45

Glu Trp
 50

<210> 133
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 133

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

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys
35 40 45

Phe Trp
50

<210> 134

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 134

Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met
35 40 45

Val Met
50

<210> 135

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 135

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

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys
35 40 45

Phe Trp
50

<210> 136

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 136

His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys Trp Val Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys
35 40 45

Trp Val
50

<210> 137

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 137

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro
35 40 45

Pro Tyr
50

<210> 138

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 138

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala
35 40 45

Pro Lys
50

<210> 139

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 139

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
 20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro
 35 40 45

Pro Tyr
50

<210> 140

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 140

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met
 20 25 30

Cys Pro Pro Tyr
35

<210> 141

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 141

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala
20 25 30

Pro Lys

<210> 142
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
<221> MISC_特徴
<222> (3)..(3)
<223> Xaa=任何胺基酸

<220>
<221> MISC_特徴
<222> (5)..(6)
<223> Xaa=任何胺基酸

<220>
<221> MISC_特徴
<222> (14)..(14)
<223> Xaa=任何胺基酸

<400> 142

Lys Asp Xaa Cys Xaa Xaa Trp His Trp Met Cys Lys Pro Xaa
1 5 -10

<210> 143
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
<221> MISC_特徴
<222> (2)..(3)
<223> Xaa=任何胺基酸

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (5)..(7)
 <223> Xaa=任何胺基酸

<400> 143

Trp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Gly Phe Trp Cys Leu Asn Val
 1 5 10

<210> 144
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=任何胺基酸

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa=任何胺基酸

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (9)..(10)
 <223> Xaa=任何胺基酸

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (13)..(14)
 <223> Xaa=任何胺基酸

<400> 144

Ile Xaa Gly Cys Xaa Trp Trp Asp Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 145
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (1)..(2)

<223> Xaa=任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (8)..(8)

<223> Xaa=任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (12)..(14)

<223> Xaa=任何胺基酸

<400> 145

Xaa Xaa Trp Cys Val Ser Pro Xaa Trp Phe Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 146

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (1)..(3)

<223> Xaa=任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (9)..(10)

<223> Xaa=任何胺基酸

<400> 146

Xaa Xaa Xaa Cys Pro Trp Phe Ala Xaa Xaa Cys Val Asp Trp
1 5 10

<210> 147

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 147

aaagacaaat gcaaaatgtg gcactggatg tgcaaaccgc cg 42

<210> 148

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 148

aaagacctgt gcgctatgtg gcactggatg tgcaaaccgc cg 42

<210> 149

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 149

aaagacctgt gcaaaatgtg gaaatggatg tgcaaaccgc cg 42

<210> 150

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 150

aaagacctgt gcaaaatgtg gcactggatg tgcaaaccga aa 42

<210> 151

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 151

tggtaccggt gctacgaatt ccacttctgg tgctacgacc tg 42

<210> 152
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 152
tggtaccggt gctacgaatt ccacttctgg tgctacgacc tg 42

<210> 153
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 153
tggtaccggt gctacgaagg tcacttctgg tgctacgacc tg 42

<210> 154
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 154
tggtaccggt gctacgaagg tcacttctgg tgctacgacc tg 42

<210> 155
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 155
atcttcgggt gcaaatggtg ggacgttcag tgctaccagt tc 42

<210> 156
<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 156

atcttcggtt gcaaatggtg ggacgttgac tgctaccagt tc 42

<210> 157

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 157

atcttcggtt gcaaatggtg ggacgttgac tgctaccagt tc 42

<210> 158

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 158

gctgactggt gcgtttcccc gaactggttc tgcattggtta tg 42

<210> 159

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 159

cacaaattct gcccgtagtg ggctctgttc tgctgggact tc 42

<210> 160

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 160
aaagacctgt gcaaaatgtg gcactggatg tgcaaaccgc cg 42

<210> 161
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 161
atcgacaaat gcgctatctg gggttggatg tgcccgccgc tg 42

<210> 162
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 162
tggtaccctg gcggtgaatt cggtatgtgg tgcctgaacg tt 42

<210> 163
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 163
tggttcacct gcctgtggaa ctgcgacaac gaa 33

<210> 164
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 164
cacacccctg gcccggtggt cgctccgctg tgcgttgaat gg 42

<210> 165
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 165
 aaagaatggt gctggcggtg gaaatggatg tgcaaaccgg aa 42

<210> 166
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 166
 ttcgaaacct gcccgctctg ggcttacttc tgcctggaca tc 42

<210> 167
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 167
 ttcgaaacct gcccgctctg ggcttacttc tgcctggaca tc 42

<210> 168
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 168
 gcttacaagt gcgaagctaa cgactggggg tgctggtggc tg 42

<210> 169
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 169

aactcctggt gcgaagacca gtggcaccgt tgctggtggc tg 42

<210> 170

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 170

tgggccgctt gctacgtgg tcacttctgg tgctacgacc tg 42

<210> 171

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 171

gctaactggt gcgtttcccc gaactgggtc tgcatggta tg 42

<210> 172

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 172

tggaccgaat gctaccagca ggaattctgg tgctggaacc tg 42

<210> 173

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 173

gaaaacacct gcgaacgttg gaaatggatg tgcccgccga aa 42

<210> 174
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 174
tggctgccgt gccaccagga aggtttctgg tgcataaact tc 42

<210> 175
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 175
tccaccatgt gctccagtg gcactggatg tgcaacccgt tc 42

<210> 176
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 176
atcttcgggt gccactggtg ggacgttgac tgctaccagt tc 42

<210> 177
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 177
atctacgggt gcaaattggg ggacatccag tgctacgaca tc 42

<210> 178
<211> 42
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 178

ccggactggt gcatcgatcc ggactggtgg tgcaaattct gg 42

<210> 179

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 179

cagggtcact gcacccgttg gccgtggatg tgcccgccgt ac 42

<210> 180

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 180

tggcaggaat gctaccgtga aggtttctgg tgctgcaga cc 42

<210> 181

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 181

tggttcgact gctacggtcc gggttcaaa tgctggtccc cg 42

<210> 182

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 182
ggtgttcgtt gcccgaaagg tcacctgtgg tgcctgtacc cg 42

<210> 183
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 183
cactgggctt gcggttactg gccgtgggcc tgcaaatggg tt 42

<210> 184
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 184
ggtccggctt gccactcccc gtggtgggtg tgcgttttcg gt 42

<210> 185
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 185
accacctggt gcatctcccc gatgtgggtc tgctcccagc ag 42

<210> 186
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 186
cacaaattct gcccgccgtg ggctatcttc tgctgggact tc 42

<210> 187

<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 187
ccggactggt gcgttcccc gcgttggtac tgcaacatgt gg 42

<210> 188
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 188
gtttggaat gccactggtt cggtatggac tgcgaaccga cc 42

<210> 189
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 189
aaaaaacact gccagatctg gacctggatg tgcgctccga aa 42

<210> 190
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 190
tggttcagat gcggttcac cctgttctgg tgctacaacc tg 42

<210> 191
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 191

tggtcccggt gctacgacca ctacttctac tgctacacca tc 42

<210> 192

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 192

tcctggatgt gcggtttctt caaagaagtt tgcattgtggg tt 42

<210> 193

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 193

gaaatgctgt gcatgatcca cccggttttc tgcaaccgc ac 42

<210> 194

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 194

ctgaaaacct gcaacctgtg gccgtggatg tgcccgccgc tg 42

<210> 195

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 195

gttgttggtt gcaaatggta cgaagcttgg tgctacaaca aa 42

<210> 196
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 196
ccgatccact gcacccagtg ggcttggatg tgcccgccga cc 42

<210> 197
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 197
gactccaact gcccgaggta ctctctgtcc tgcgttatct tc 42

<210> 198
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 198
gactccaact gcccgaggta ctctctgtcc tgcgttatct tc 42

<210> 199
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 199
aacctgcagt gcatctactt cctgggtaaa tgcattact tc 42

<210> 200
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 200

gcttggcgtt gcatgtgggt ctccgacgtt tgcaccccgg gt 42

<210> 201

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 201

tggtttcgtt gttttcttga tgcgtattgg tgtacttctg tt 42

<210> 202

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 202

gaaaaaattt gtcaaatgtg gtcttgatg tgtgctccac ca 42

<210> 203

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 203

tggtttatt gtcacttaa taaatctgaa tgtactgaac ca 42

<210> 204

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 204

ttttggcgtt gtgctattgg tattgataaa tgtaaactg tt 42

<210> 205
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列 ,

<400> 205
ttttggcgtt gtgctattgg tattgataaa tgtaaactg tt 42

<210> 206
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 206
attgatcttt gtaatatgtg ggatggtatg tggtatccac ca 42

<210> 207
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 207
gaaatgccat gtaatatgtg gggttggtatg tgccaccag tt 42

<210> 208
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 208
tggttccgtt cgttctgac cggatcgtt gactggtccg aatgcttcgg tctg 54

<210> 209
<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 209

ggtttctcct gcaccttcgg tctggacgaa ttctacgttg actgctcccc gtgc 54

<210> 210

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 210

ctgccgtggt gccacgacca ggtaacgct gactgggggt tctgcatgct gtgc 54

<210> 211

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 211

tacccgacct gtcgcaaaa attctggatc tacggtcaga cctgcgttct gtgc 54

<210> 212

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 212

ctgggtccgt gcccgatcca ccacggtccg tggccgcagt actgcgttta ctgc 54

<210> 213

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 213
ccgttccgt gcgaaccaca ccagatctcc tggctgggtc actgcctgtc cttc 54

<210> 214
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 214
cactgggggt gcgaagacct gatgtgtcc tggcaccgc tgtgccgtcg tccg 54

<210> 215
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 215
ctgccgtgt ggcacgtga catgatccg accatcggt tctgcgttc ttac 54

<210> 216
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 216
tccactggt gcgaaccac ctctggatg aactacgta aatgcgttc cgct 54

<210> 217
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 217
ctgccgaat gcaccacgt tccgttcgac cagggtggt tctgcctgtg gtac 54

<210> 218
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 218
ttctcctcct gctgggtcccc gggttcccggt caggacatgt tctgcgtttt ctac 54

<210> 219
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 219
tcccacaaat gcgaatactc cggttggctg cagccgctgt gctaccgtcc g 51

<210> 220
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 220
ccgtgggtgggt gccaggacaa ctacgttcag cacatgctgc actgcgactc cccg 54

<210> 221
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 221
tggttccggt gcatgctgat gaactccttc gacgctttcc agtgcgtttc ctac 54

<210> 222
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 222

ccggacgctt gccgtgacca gccgtggtac atgttcattg gttgcatgct gggt 54

<210> 223

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 223

ttcttgctt gcttcgtga attcgaactg tgctcgact cc 42

<210> 224

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 224

tccgcttact gcatcatcac cgaatccgac ccgtacgttc tgtcggtcc gctg 54

<210> 225

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 225

ccgtccatct gcgaatccta ctccaccatg tggctgccga tgtgccagca caac 54

<210> 226

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 226

tggctggact gccacgacga ctctgggct tggacaaaa tgtgccgttc ccac 54

<210> 227
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 227
tacctgaact gcgttatgat gaacacctcc ccgttcgttg aatgcgtttt caac 54

<210> 228
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 228
taccctgggt gcgacggttt catgatccag cagggtatca cctgcatgtt ctac 54

<210> 229
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 229
ttcgactact gcacctggct gaacggtttc aaagactgga aatgctggtc ccgt 54

<210> 230
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 230
ctgccgctgt gcaacctgaa agaaatctcc cacgttcagg cttgcgttct gtac 54

<210> 231
<211> 54
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 231

tccccggaat gcgctttcgc tcgttggtg ggtatcgaac agtgccagcg tgac 54

<210> 232

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 232

tacccgcagt ggttcaacct gcacctgtg gaatggaccg aatgcgactg gttc 54

<210> 233

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 233

cgttgcggtt gcgaaatcta cgactccgaa ttctgccga aatgctggtt cttc 54

<210> 234

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 234

ctggttggtt gcgacaacgt ttggcaccgt tgcaaactgt tc 42

<210> 235

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 235

gctggttggt gccacgtttg gggtgaaatg ttcggtatgg gttgctccgc tctg 54

<210> 236

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 236

caccacgaat gcgaatggat ggctcgttgg atgtccctgg actgcgttgg tctg 54

<210> 237

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 237

ttcccgatgt gcggtatcgc tggatgaaa gacttcgact tctgcgtttg gtac 54

<210> 238

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 238

cgtgatgatt gtactttttg gccagaatgg ctttggaac tttgtgaacg tcca 54

<210> 239

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 239

tataattttt gttcttatct ttttgggttt tctaaagaag cttgtcaact tcca 54

<210> 240

<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 240
gctcattggt gtgaacaagg tccatggcgt tatggaata ttgtatggc ttat 54

<210> 241
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 241
aatctgttt gtgtaaaat ttctgcttgg ggtgatgaag cttgtgctcg tgct 54

<210> 242
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 242
cataatgttt gtactattat gggccatct atgaaatggt ttgttgga tgat 54

<210> 243
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 243
aatgatcttt gtgctatgtg gggttggcgt aatactattt ggtgtcaaaa ttct 54

<210> 244
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 244

ccaccatttt gtcaaatga taatgatatg cttcaatctc ttgtaaact tctt 54

<210> 245

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 245

tggtatgatt gtaatgttcc aaatgaactt cttctggtc ttgtcgtct tttt 54

<210> 246

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 246

tatggtgatt gtgatcaaaa tcattggatg tggccattta cttgtcttc tctt 54

<210> 247

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 247

ggttgatgt gtcatttga tcttcgatg tggggtgcta cttgtcaacc agat 54

<210> 248

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 248

tatttcatt gtatgtttgg tggcatgaa ttgaagttc attgtgaac tttt 54

<210> 249
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 249
gcttattggt gttggcatgg tcaatgtgtt cgtttt 36

<210> 250
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 250
tccgaacact ggacctcac cgactgggac ggtaacgaat ggtgggttcg tccgttc 57

<210> 251
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 251
atggaaatgc tggactccct gttcgaactg ctgaaagaca tggttccgat ctccaaagct 60

<210> 252
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 252
tccccgccgg aagaagctct gatggaatgg ctgggttggc agtacggtaa attcacc 57

<210> 253
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 253

tccccggaaa acctgctgaa cgacctgtac atcctgatga ccaaacagga atggtacggt 60

<210> 254

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 254

ttccactggg aagaaggtat cccgttcac gtgttacc cgtactccta cgaccgatg 60

<210> 255

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 255

aaacgtctgc tggaaagtt catgaacgac ctggctgaac tggttccgg tcactcc 57

<210> 256

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 256

gacacccgtg acgctctgtt ccaggaattc tacgaattcg ttcgticccg tctggtatc 60

<210> 257

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 257

cgatatgccg ctgctccgcg tccgctgacc taccgtgaca tcatggacca gtactggcac 60

<210> 258
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 258
aacgacaaag ctcaactctt cgaaatgttc atgttcgacg ttcacaactt cgttgaatcc 60

<210> 259
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 259
cagaccacagg ctcagaaaat cgacggctcg tgggaactgc tgcagtccat ccgtaaccag 60

<210> 260
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 260
atgctgtccg aattcgaaga attcctgggt aacctggttc accgtcagga agct 54

<210> 261
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 261
tacaccccga aaatgggttc cgaatggacc tccttctggc acaaccgtat ccactacctg 60

<210> 262
<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 262

ctgaacgaca ccctgctgcg tgaactgaaa atggttctga actccctgtc cgacatgaaa 60

<210> 263

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 263

ttcgacgttg aacgtgacct gatgcgttgg ctggaagggt tcatgcagtc cgctgctacc 60

<210> 264

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 264

caccacggtt ggaactacct gcgtaaaggt tccgctccgc agtggttcga agcttgggtt 60

<210> 265

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 265

gttgaatccc tgcaccagct gcagatgtgg ctggaccaga aactggcttc cggtccgcac 60

<210> 266

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 266
cgtgctaccc tgctgaaaga cttctggcag ctggttgaag gttacggtga caac 54

<210> 267
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 267
gaagaactgc tgctgaatt ctaccgtttc gttccgctt tcgactac 48

<210> 268
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 268
ggtctgctgg acgaattctc ccacttcac gctgaacagt tctaccagat gccgggtggt 60

<210> 269
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 269
taccgtgaaa tgtccatgct ggaaggctct ctggacgttc tggaacgtct gcagcactac 60

<210> 270
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 270
cacaactcct cccagatgct gctgtccgaa ctgatcatgc tggttggttc catgatgcag 60

<210> 271
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 271
tggcgtgaac acctcctgaa ctccgactac atccgtgaca aactgatcgc tatcgacggt 60

<210> 272
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 272
cagttcccgt tctacgtttt cgacgacctg ccggctcagc tggaatactg gatcgct 57

<210> 273
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 273
gaattcttcc actggctgca caaccacctg tccgaagtta accactggct ggacatgaac 60

<210> 274
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 274
gaagctcttt ttcaaaattt ttctgtgat gttcttactic ttctgaacg tgaatat 57

<210> 275
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 275

caatattggg aacaacaatg gatgacttat ttctgtgaaa atggcttcca tgttcaatat 60

<210> 276

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 276

aatcaacgta tgatgcttga agatctttgg cgtattatga ctccaatgtt tggtcgttct 60

<210> 277

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 277

tttcttgatg aacttaaagc tgaactttct cgtcattatg ctcttgatga tcttgatgaa 60

<210> 278

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 278

ggtaaaccta ttgaaggctt tcttaatgaa cttatgcaac ttgaaacttt tatgccagat 60

<210> 279

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Nucleotide sequence encoding Myostatin Bind:

<400> 279

attcttcttc ttgatgaata taaaaaagat tggaaatctt gggtt 45

<210> 280

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 280

cagggccact gtactcgctg gccgtggatg tgcccgccgt acggttctgg ttccgtacc 60

gggtgttctg gttccactgc ttcttctggt tccggttctg ctactggtca gggtcactgc 120

actcgttggc catggatgtg tccaccgtat 150

<210> 281

<211> 129

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 281

tggtatccgt gttatgaggg tcacttctgg tgctacgac tgggttctgg ttccactgct 60

ttcttgggt ccgggtccgc tactggttgg taccctgct acgaaggta ctttgggtgt 120

tatgatctg 129

<210> 282

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 282

cacactccgt gtccgtggtt tgctccgctg tgcgttgaat ggggttctgg ttccgtact 60

gggtgttccg gttccactgc ttcttctggt tccggttctg caactggtca caccctgtgc 120

ccgtgggttg caccgtgtg ttagagtgg 150

<210> 283

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 283

ccggattggt gtaatgaccc ggactggtgg tgcaaattct ggggttctgg ttccgctacc 60

ggtggttccg gttccactgc ttcttctggt tccggttctg caactggtcc ggactggtgc 120

atcgacccgg attggtggtg taaattttgg 150

<210> 284

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 284

ccggattggt gtaatgaccc ggactggtgg tgcaaattct ggggttctgg ttccgctacc 60

ggtggttccg gttccactgc ttcttctggt tccggttctg caactggtcc ggactggtgc 120

atcgacccgg attggtggtg taaattttgg 150

<210> 285

<211> 129

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 285

accacttggt gcatctctcc gatgtggttc tgctctcagc agggttctgg ttccactgct 60

ttctctggtt ccggttctgc aactggtact acttgggtga tctctcaat gtggttttgt 120

tctcagcaa 129

<210> 286

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 286

cactgggcat gtggctattg gccgtgggcc tgcaaatggg ttggttctgg ttccgctacc 60

gggtggtccg gttccactgc ttcttctggt tccggttctg caactggtca ctgggcttgc 120

ggttactggc cgtggcttgg taaatgggtt 150

<210> 287

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 287

aaaaaacact gtcagatctg gacttggatg tgcgctccga aaggttctgg ttccgctacc 60

gggtggtctg gttccactgc ttcttctggt tccggttccg ctactggtca gggtcactgc 120

actcgttggc catggatgtg tccgccgtat 150

<210> 288

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 288

cagggtcact gcaccggtg gccgtggatg tgcccgccgt acggttctgg ttccgctacc 60

gggtggtctg gttccactgc ttcttctggt tccggttctg ctactgtaa aaaacactgc 120

cagatctgga cttggatgtg cgctccgaaa 150

<210> 289

<211> 150

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 289

aaaaaacact gtcagatctg gacttggatg tgcgctccga aaggttctgg ttccgctacc 60

gggtggtctg gttccactgc ttcttctggt tccggttccg ctactggtca gggtcactgc 120

actcgttggc catggatgtg tccgccgtat 150

<210> 290
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 290
aaaaaacact gccagatctg gacttggatg tgcgctccga aaggtggtgg tgggtggtggc 60

ggtggccagg gtcactgcac ccgttgccg tggatgtgc cgccgtat 108

<210> 291
<211> 102
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 291
cagggtcact gcaccgttg gccgtggatg tgcccgccgt acggtggtgg tgggtggtggc 60

aaaaaacact gccagatctg gacttggatg tgcgctccga aa 102

<210> 292
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 292
gagagagagc atatgaatga gaacagtgag caaaaag 37

<210> 293
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 293
agagagggat ccattatgag caccacagc ggctc 34

<210> 294
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 294
 cggcgcaact atcggtatca agctg 25

<210> 295
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 295
 catgtaccgt aacactgagt ttctgc 26

<210> 296
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 296

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
-
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 297
<211> 67
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列:

<400> 297
acaaacaac atatgggtgc acagaaagcg gccgcaaaaa aaticgaggg tggaggcggt 60

ggggaca 67

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 298
ggtcattact ggaccggatc 20

<210> 299
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 299
cgtacagggt tacgcaagaa aatgg 25

<210> 300
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 300
ttgttgat ccattactcg agttttttg cggccgcttt ctgtgcacca ccacctccac 60

ctttac 66

<210> 301
<211> 681
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 301
gacaaaactc acacatgtcc acctgcccc gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtt 60

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120
tgcggtggtg tggaagtga ccaacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 180
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240
cgtgtggtca gcgtctcac cgctctcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 420
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 540
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggta gcagcagggg 600
aacgtctct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660
ctctccctgt ctccgggtaa a 681

<210> 302
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 302
ggtggaggtg gtggt 15

<210> 303
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<400> 303
Met Phe Cys Gly Gly Gly Gly Lys Asp Lys Cys Lys Met Trp His
1 5 10 15

Trp Met Cys Lys Pro Pro
20

<210> 304
<211> 740
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 304
atggacaaaa ctacacatg tccacctgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 60

gttttctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 120

acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 180

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 240

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 300

aagtgaagg tctccaaca agccctccca gcccctatcg agaaaacat ctcaaagcc 360

aaagggcagc ccgagaacc acaggtgtac accctgccc catcccgga tgagctgacc 420

aagaaccagg tcagcgtgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catgccgtg 480

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 540

tccgacggct cttcttct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 600

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 660

agcctctccc tgtctccggg taaaggtgga ggtggtggta agacaaatgc aaaatgtggc 720

actggatgtg caaacgccg 740

<210> 305
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 305

Val Ala Leu His Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Glu Gly
20

<210> 306
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 306

Tyr Pro Glu Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
 1 5 10 15

Gln Thr Leu Ala
 20

<210> 307
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 307

Gly Leu Asn Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
 1 5 10 15

Gln Asp Ser Asn
 20

<210> 308
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 308

Met Ile Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
 1 5 10 15

Gln Pro Ser Gly
 20

<210> 309
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 309

Ala	Gly	Ala	Gln	Glu	His	Cys	Thr	Arg	Trp	Pro	Trp	Met	Cys	Ala	Pro
1		5			10				15						

Asn Asp Trp Ile
 20

<210> 310
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 310

Gly	Val	Asn	Gln	Gly	Gln	Cys	Thr	Arg	Trp	Arg	Trp	Met	Cys	Pro	Pro
1		5			10				15						

Asn Gly Trp Glu
 20

<210> 311
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 311

Leu	Ala	Asp	His	Gly	Gln	Cys	Ile	Arg	Trp	Pro	Trp	Met	Cys	Pro	Pro
1		5			10				15						

Glu Gly Trp Glu

20

<210> 312
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 312

Ile Leu Glu Gln Ala Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Gly Gly
20

<210> 313
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 313

Thr Gln Thr His Ala Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Trp Glu Gly
20

<210> 314
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 314

Val Val Thr Gln Gly His Cys Thr Leu Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Arg
20

<210> 315
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 315

Ile Tyr Pro His Asp Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Pro Tyr Pro
20

<210> 316
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 316

Ser Tyr Trp Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Trp Arg Gly
20

<210> 317
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 317

Met Trp Gln Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 318
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 318

Glu Phe Thr Gln Trp His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Ser Gln
20

<210> 319
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 319

Leu Asp Asp Gln Trp Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Phe Ser
20

<210> 320
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 320

Tyr Gln Thr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Gln Arg
20

<210> 321
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 321

Glu Ser Asn Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Gly Trp
20

<210> 322
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 322

Trp Thr Asp Arg Gly Pro Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ala Asn Gly
20

<210> 323
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 323

Val Gly Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro

1 5 10 15

Tyr Glu Thr Gly
20

<210> 324
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 324

Pro Tyr Glu Gln Gly Lys Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Tyr Glu Val Glu
20

<210> 325
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 325

Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Lys
20

<210> 326
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 326

Thr Phe Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15
-

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 327
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

-
<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 327

Pro Gly Ala His Asp His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Arg Tyr
20

<210> 328
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 328

Val Ala Glu Glu Trp His Cys Arg Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Asp Trp Arg
20

<210> 329
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 329

Val Gly Thr Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Pro Ala Gly
20

<210> 330
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 330

Glu Glu Asp Gln Ala His Cys Arg Ser Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Val
20

<210> 331
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 331

Ala Asp Thr Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln His Trp Phe
20

<210> 332
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 332

Ser Gly Pro Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Ala Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Phe
20

<210> 333

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 333

Thr Leu Val Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Val
20

<210> 334

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 334

Gly Met Ala His Gly Lys Cys Thr Arg Trp Ala Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Trp Lys
20

<210> 335

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 335

Glu Leu Tyr His Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Ser Trp Ala
20

<210> 336

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 336

Val Ala Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 337

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 337

Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 338

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 338

Ile Pro Ala His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Arg
20

<210> 339

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 339

Phe Thr Val His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Tyr Gly Trp Val
20

<210> 340

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 340

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

Gln Gly Trp Glu
20

<210> 341

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 341

Gln Leu Trp Gln Gly Pro Cys Thr Gln Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Lys Gly Arg Tyr
20

<210> 342
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 342

His Ala Asn Asp Gly His Cys Thr Arg Trp Gln Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Trp Gly Gly
20

<210> 343
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 343

Glu Thr Asp His Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Tyr Gly Ala Arg
20

<210> 344
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 344

Gly Thr Trp Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gln
20

<210> 345

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 345

Val Ala Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly
20

<210> 346

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 346

Val Ala Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Gln Arg Trp Gly
20

<210> 347

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 347

Gln Arg Glu Trp Tyr Pro Cys Tyr Gly Gly His Leu Trp Cys Tyr Asp
1 5 10 15

Leu His Lys Ala
20

<210> 348

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 348

Ile Ser Ala Trp Tyr Ser Cys Tyr Ala Gly His Phe Trp Cys Trp Asp
1 5 10 15

Leu Lys Gln Lys
20

<210> 349

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 349

Trp Thr Gly Trp Tyr Gln Cys Tyr Gly Gly His Leu Trp Cys Tyr Asp
1 5 10 15

Leu Arg Arg Lys
20

<210> 350

<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 350

Lys Thr Phe Trp Tyr Pro Cys Tyr Asp Gly His Phe Trp Cys Tyr Asn
1 5 10 15

Leu Lys Ser Ser
20

<210> 351
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 351

Glu Ser Arg Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Leu Trp Cys Phe Asp
1 5 10 15

Leu Thr Glu Thr
20

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (2)..(3)
<223> Xaa係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸
basic amino acid

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸

basic amino acid

<400> 352

Cys Xaa Xaa Trp Xaa Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10

<210> 353

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (2)..(2)

<223> Xaa係選自胺基酸T、I或R之任一者

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (3)..(3)

<223> Xaa係選自R、S、Q之任一者

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (5)..(5)

<223> Xaa係選自P、R及Q之任一者

<400> 353

Cys Xaa Xaa Trp Xaa Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10

<210> 354

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (1)..(1)

<223> Xaa不存在或任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (2)..(3)

<223> Xaa不存在或選自中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸
amino acid

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (4)..(4)

<223> Xaa不存在或任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (5)..(5)

<223> Xaa不存在或選自中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸
amino acid

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (6)..(6)

<223> Xaa不存在或選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸
amino acid

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (8)..(9)

<223> Xaa係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (11)..(11)

<223> Xaa係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (17)..(20)

<223> Xaa=任何胺基酸

<400> 354

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Trp Xaa Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 355

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (1)..(1)

<223> Xaa不存在或任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (2)..(3)

<223> Xaa不存在或選自中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸
amino acid

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (4)..(4)

<223> Xaa不存在或任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (5)..(5)

<223> Xaa不存在或選自中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸
amino acid

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (6)..(6)

<223> Xaa不存在或選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸
amino acid

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (8)..(8)

<223> Xaa係選自胺基酸T、I或R之任一者

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (9)..(9)

<223> Xaa係選自R、S、Q之任一者

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (11)..(11)

<223> Xaa係選自P、R及Q之任一者

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (17)..(20)

<223> Xaa=任何胺基酸

<400> 355

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Trp Xaa Trp Met Cys Pro Pro
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 P, S 或 Y

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 C 或 Q

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 G 或 H

<400> 356

Trp Tyr Xaa Xaa Tyr Xaa Gly
1 5

<210> 357
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 357

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Gly

20

<210> 358
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 358

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg
20

<210> 359
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 359

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Pro Ser
20

<210> 360
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 360

Gly Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Gln Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Pro
20

<210> 361
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 361

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Asn Pro Pro
20

<210> 362
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 362

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Gln Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Glu
20

<210> 363
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽 ㄟ

<400> 363

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

Pro Met Ser Asn Ala Arg
20

<210> 364
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 364

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Thr Ser Asn Gly Thr
20

<210> 365
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 365

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Gly
20

<210> 366
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 366

Arg Met Glu Met Leu Gly Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg

20

<210> 367

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 367

Gln Met Glu Leu Leu Asp Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val

1 5 10 15

Pro Lys Ser Gln Pro Ala

20

<210> 368

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 368

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val

1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Arg

20

<210> 369

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 369

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu His Glu Ile Val

1 5 10 15

Pro Met Ser Gln Ala Gly
20

<210> 370
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 370

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

Pro Met Ser Lys Ala Ser
20

<210> 371
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 371

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Thr Thr Gly Ala
20

<210> 372
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 372

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Ala Asn Ala Ser
20

<210> 373
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 373

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Gln Leu Leu Asn Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Arg Ala Arg
20

<210> 374
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 374

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Asp Leu Leu Lys Glu Leu Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Gly Val
20

<210> 375
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 375

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Gln Lys Ala Arg
20

<210> 376

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 376

Arg Met Glu Leu Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asp Ser Ser
20

<210> 377

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 377

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Val Leu Gln Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Arg Ala Lys Gly Ala
20

<210> 378

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 378

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Gln Leu Leu Asn Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser His Ala Arg
20

<210> 379

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 379

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Gly
20

<210> 380

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 380

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Gly Met Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Gly
20

<210> 381

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 381

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Asn Ser Thr Ala Ala
20

<210> 382

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 382

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Gly
20

<210> 383

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 383

Arg Ile Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Asn Glu Leu Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg
20

<210> 384

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 384

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

Ala Ser Gly Pro Gln Gly
20

<210> 385

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 385

Arg Met Glu Leu Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Met Val
1 5 10 15

Pro Arg Ser Lys Ala Val
20

<210> 386

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 386

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

Ala Ser Gly Pro Gln His
20

<210> 387

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 387

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

Ala Ser Gly Pro Gln Leu
20

<210> 388

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 388

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

Ala Gln Gly Pro His Ala
20

<210> 389

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 389

Glu Val Asp Glu Leu Gln Gln Leu Leu Asn Trp Leu Asp His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Leu Gln
20

<210> 390

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 390

Asp Val Glu Ser Leu Glu Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp His Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Gly
20

<210> 391

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 391

Gln Val Asp Ser Leu Gln Gln Val Leu Leu Trp Leu Glu His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Gly Pro Gln Val
20

<210> 392

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 392

Gly Asp Glu Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Glu Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Gly Pro His Gly
20

<210> 393

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 393

Gln Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Asp Leu Leu Arg Asp Met Val
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Phe
20

<210> 394

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 394

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

Ala Ser Gly Pro Gln Ala
20

<210> 395

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 395

Glu Asp Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Lys Met Leu
1 5 10 15

Ser Ser Gly Pro Gln Val
20

<210> 396

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 396

Ala Met Asp Gln Leu His Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Ala
20

<210> 397

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 397

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Asp Glu Ile Ala
1 5 10 15

Leu Ile Pro Lys Ala Trp
20

<210> 398

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 398

Glu Val Val Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Glu His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Asp Gly
20

<210> 399

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 399

Gly	Gly	Glu	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Leu	Met	Trp	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu
1			5			10			15						

Ala	Ser	Gly	Pro	Gln	Arg
					20

<210> 400
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 400

Gly	Val	Glu	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Leu	Ile	Phe	Leu	Asp	His	Met	Leu
1			5			10			15						

Val	Ser	Gly	Pro	His	Asp
					20

<210> 401
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 401

Asn	Val	Glu	Ser	Leu	Glu	His	Leu	Met	Met	Trp	Leu	Glu	Arg	Leu	Leu
1			5			10			15						

Ala	Ser	Gly	Pro	Tyr	Ala
					20

<210> 402

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 402

Gln Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp His Gln Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Lys Arg
20

<210> 403

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 403

Glu Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Glu His Lys Leu
1 5 10 15

Ala Gln Gly Pro Gln Gly
20

<210> 404

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 404

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

Ala Ser Gly Pro His Ala
20

<210> 405
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 405

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

Ala	Ser	Gly	Pro	Gln	Lys
					20

<210> 406
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 406

Gly	Val	Glu	Gln	Leu	Pro	Gln	Leu	Leu	Met	Trp	Leu	Glu	Gln	Lys	Leu
1			5			10				15					

Ala	Ser	Gly	Pro	Gln	Arg
					20

<210> 407
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 407

Gly	Glu	Asp	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Leu	Met	Trp	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu
1			5			10				15					

Ala	Ala	Gly	Pro	Gln	Val
					20

<210> 408

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 408

Ala Asp Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Arg Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Val
20

<210> 409

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 409

Pro Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp Gln Lys Leu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Gly
20

<210> 410

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 410

Asp Trp Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Gly Asp Asn Leu Val

20

<210> 411

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 411

Gln	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Glu	Gly
1		5			10				15						

Leu	Gly	Asp	Lys	Gln	Ala
	20				

<210> 412

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 412

Asp	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Thr	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Gln	Gly
1		5			10				15						

Leu	Gly	Gln	Lys	Glu	Ala
	20				

<210> 413

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 413

Leu	Ala	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Glu	Gly
1		5			10				15						

Leu Gly Glu Lys Val Val
20

<210> 414
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 414

Gly Ser Arg Asp Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Val Gly
1 5 10 15

Leu Gly Asp Met Gln Thr
20

<210> 415
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 415

Asp Ala Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Asp Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Asp Arg Met Val
20

<210> 416
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 416

Asn Asp Arg Ala Gln Leu Leu Arg Asp Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly
1 5 10 15

Leu Gly Val Lys Ser Trp
20

<210> 417
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 417

Gly Val Arg Glu Thr Leu Leu Tyr Glu Leu Trp Tyr Leu Leu Lys Gly
1 5 10 15

Leu Gly Ala Asn Gln Gly
20

<210> 418
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 418

Gln Ala Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Cys Gln Leu Val Gly Cys
1 5 10 15

Gln Gly Asp Lys Leu Ser
20

<210> 419
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 419

Gln Glu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Ala Gly
1 5 10 15

Leu Gly Gln Asn Met Arg
20

<210> 420
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 420

Ser Gly Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Gln Gly
1 5 10 15

Leu Gly Glu Tyr Arg Trp
20

<210> 421
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 421

Thr Met Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Leu Phe Val Asp Gly
1 5 10 15

Gln Arg Glu Met Gln Trp
20

<210> 422
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 422

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Leu Asn Asp Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly

1 5 10 15

Gln Gly Asp Asn Thr Gly
20

<210> 423

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 423

Asp Glu Arg Glu Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val His Gly
1 5 10 15

Trp Gly Asp Asn Val Ala
20

<210> 424

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 424

Gly Gly Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Leu Trp Gln Leu Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Gly Ala Asn Leu Val
20

<210> 425

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 425

Thr Ala Arg Ala Thr Leu Leu Asn Glu Leu Val Gln Leu Val Lys Gly
1 5 10 15

Tyr Gly Asp Lys Leu Val
20

<210> 426
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 426

Gly Met Arg Ala Thr Leu Leu Gln Glu Phe Trp Gln Leu Val Gly Gly
1 5 10 15

Gln Gly Asp Asn Trp Met
20

<210> 427
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 427

Ser Thr Arg Ala Thr Leu Leu Asn Asp Leu Trp Gln Leu Met Lys Gly
1 5 10 15

Trp Ala Glu Asp Arg Gly
20

<210> 428
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 428

Ser Glu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Leu Trp Gln Leu Val Gly Gly
1 5 10 15

Trp Gly Asp Asn Phe Gly
20

<210> 429

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 429

Val Gly Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Val Gly Gln Ser Arg
20

<210> 430

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 430

Glu Ile Arg Ala Thr Leu-Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Asp Glu
1 5 10 15

Trp Arg Glu Gln Pro Asn
20

<210> 431

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 431

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

Leu Gly Glu Thr Asp Ser
20

<210> 432

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 432

Thr Gln Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Ile Glu Gly
1 5 10 15

Leu Gly Gly Lys His Val
20

<210> 433

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 433

His Tyr Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly
1 5 10 15

Leu Arg Glu Gln Gly Val
20

<210> 434

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 434

Gln Ser Arg Val Thr Leu Leu Arg Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Ser
1 5 10 15

Tyr Arg Pro Ile Val Asn
20

<210> 435

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 435

Leu Ser Arg Ala Thr Leu Leu Asn Glu Phe Trp Gln Phe Val Asp Gly
1 5 10 15

Gln Arg Asp Lys Arg Met
20

<210> 436

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 436

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

Leu Ser Gln Lys Pro Gly
20

<210> 437

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 437

Gln Glu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Arg Met Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Gly Lys Asn Arg Gly
20

<210> 438

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 438

Asn Glu Arg Ala Thr Leu Leu Arg Glu Phe Trp Gln Leu Val Gly Gly
1 5 10 15

Tyr Gly Val Asn Gln Arg
20

<210> 439

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 439

His Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Trp Glu Leu Leu Asp Val Leu Asp
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gln Tyr Ser
20

<210> 440

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 440

Thr Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Asp Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp
1 5 10 15

Gln Leu Arg Gln Gln Arg
20

<210> 441

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 441

Thr Ser Arg Asp Met Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Glu Glu Leu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gly His Gln Arg
20

<210> 442

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 442

Met Gln His Asp Met Ser Met Leu Tyr Gly Leu Val Glu Leu Leu Glu
1 5 10 15

Ser Leu Gly His Gln Ile
20

<210> 443

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 443

Trp Asn Arg Asp Met Arg Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Val Leu Asp
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gln Gln Val
20

<210> 444

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 444

Gly Tyr Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Ala Val Leu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gly Pro Gln Leu
20

<210> 445

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 445

Thr Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gly Gln Gln Arg
20

<210> 446

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 446

Trp Tyr Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gly Gln Gln Arg
20

<210> 447

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 447

Thr Gln Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Phe Met Met Leu Val
1 5 10 15

Gly Ser Met Ile Gln Gly
20

<210> 448

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 448

Met Gln Thr Ser Arg His Ile Leu Leu Ser Glu Phe Met Met Leu Val
1 5 10 15

Gly Ser Ile Met His Gly
20

<210> 449

<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 449

His Asp Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Leu Leu His Leu Val
1 5 10 15

Gly Thr Met Ile Gln Gly
20

<210> 450
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 450

Met Glu Asn Ser Arg Gln Asn Leu Leu Arg Glu Leu Ile Met Leu Val
1 5 10 15

Gly Asn Met Ser His Gln
20

<210> 451
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 451

Gln Asp Thr Ser Arg His Met Leu Leu Arg Glu Phe Met Met Leu Val
1 5 10 15

Gly Glu Met Ile Gln Gly
20

<210> 452

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 452

Asp	Gln	Asn	Ser	Arg	Gln	Met	Leu	Leu	Ser	Asp	Leu	Met	Ile	Leu	Val
1			5			10			15						

Gly	Ser	Met	Ile	Gln	Gly
			20		

<210> 453
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 453

Asn	Val	Phe	Phe	Gln	Trp	Val	Gln	Lys	His	Gly	Arg	Val	Val	Tyr	Gln
1			5			10			15						

Trp	Leu	Asp	Ile	Asn	Val
			20		

<210> 454
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 454

Phe	Asp	Phe	Leu	Gln	Trp	Leu	Gln	Asn	His	Arg	Ser	Glu	Val	Glu	His
1			5			10			15						

Trp	Leu	Val	Met	Asp	Val
			20		

<210> 455
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 為 M 或 I

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa=任何胺基酸

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 為 L 或 F

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 為 E, Q 或 D

<400> 45,

Xaa Glu Met Leu Xaa Ser Leu Xaa Xaa Leu Leu
 1 5 10

<210> 456
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 為 Q, D 或 E

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 為 S, Q, D 或 E

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (6)..(6)
<223> Xaa=任何胺基酸

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 L, W, F 或 Y

<400> 456

Leu Xaa Xaa Leu Leu Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 457
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 R 或 D

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=任何胺基酸

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 A, T, S 或 Q

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 L 或 M

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 L 或 S

<220>
<221> MISC_特徵

<222> (6)..(6)

<223> Xaa=任何胺基酸

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 為 F 或 E

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 為 W, F 或 C

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 為 L, F, M 或 K

<400> 457

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 458

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 458

cgtatggaaa tgcttgaatc tctcttgaa cttcttaaag aaattgtcc aatgtctaaa 60

gctggt 66

<210> 459

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 459

cgtatggaaa tgcttgaatc tctcttgaa cttcttaaag aaattgtcc aatgtctaaa 60

gctcgt 66

<210> 460

<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 460
cgtatggaaa tgcttgaatc tcttcttgaa cttcttaaag atattgttcc aatgtctaaa 60

ccatct 66

<210> 461
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 461
ggatggaaa tgcttgaatc tcttttgaa cttctcaag aaattgttcc aatgtctaaa 60

gctcca 66

<210> 462
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 462
cgtatggaaa tgcttgaatc tcttcttgaa cttcttaaag atattgttcc aatttctaat 60

ccacca 66

<210> 463
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 463
cgtattgaaa tgcttgaatc tcttcttgaa cttctcaag aaattgttcc aatttctaaa 60

gctgaa 66

<210> 464
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 464
cgtatggaaa tgcttcaatc tcttcttgaa cttcttaaag aaattgtcc aatgtctaata 60

gctcgt 66

<210> 465
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 465
cgtatggaaa tgcttgaatc tcttcttgaa cttcttaaag aaattgtcc aacttctaata 60

ggtact 66

<210> 466
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 466
cgtatggaaa tgcttgaatc tcttttgaa cttcttaaag aaattgtcc aatgtctaaa 60

gctggt 66

<210> 467
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 467

cgtatggaaa tgcttggttc tcttcttgaa cttcttaaag aaattgttcc aatgtctaaa 60

gctcgt 66

<210> 468
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 468
caaatggaac ttcttgattc tcttttgaa cttcttaaag aaattgttcc aaaatctcaa 60

ccagct 66

<210> 469
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 469
cgtatggaaa tgcttgattc tcttcttgaa cttcttaaag aaattgttcc aatgtctaat 60

gctcgt 66

<210> 470
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 470
cgtatggaaa tgcttgaatc tcttcttgaa cttcttcacg aaattgttcc aatgtctcaa 60

gctggt 66

<210> 471
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 471

caaatggaaa tgcttgaatc tcttctcaa cttcttaaag aaattgtcc aatgtctaaa 60

gcttct

66

<210> 472

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 472

cgtatggaaa tgcttgatc tcttctgaa cttcttaaag atatggtcc aatgactact 60

ggtgct

66

<210> 473

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 473

cgtatgaaa tgcttgaatc tcttctgaa cttcttaaag atatggtcc aatggctaata 60

gcttct

66

<210> 474

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 474

cgtatggaaa tgcttgaatc tcttctcaa cttcttaatg aaattgtcc aatgtctcgt 60

gctcgt

66

<210> 475

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 475

cgtatggaaa tgctgaatc tcttttgat cttcttaaag aactgttcc aatgtctaaa 60

ggtggt

66

<210> 476

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 476

cgtattgaaa tgctgaatc tcttctgaa cttcttaaag atatgttcc aattcaaaaa 60

gctcgt

66

<210> 477

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 477

cgtatggaac ttcttgaatc tcttttgaa cttcttaaag atatggtcc aatgtctgat 60

tcttct

66

<210> 478

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 478

cgtatggaaa tgctgaatc tcttctgaa gtcttcaag aaattgtcc acgtgctaaa 60

ggtgct

66

<210> 479
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 479
 cgtatggaaa tgcttgattc tcttctcaa cttcttaag aaattgtcc aatgtctcat 60
 gctcgt 66

<210> 480
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 480
 cgtatggaaa tgcttgaatc tcttctgaa cttcttaaag atattgtcc aatgtctaat 60
 gctggt 66

<210> 481
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 481
 cgtatggaaa tgcttcaatc tcttttgaa cttcttaaag gtaggttcc aatttctaaa 60
 gctggt 66

<210> 482
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 482
 cgtatggaaa tgcttgaatc tcttctgaa cttcttaaag aaattgtcc aaattctact 60

gctgct

66

<210> 483

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 483

cgtatggaaa tgctcaatc tctcttgaa cttcttaaag aaattgtcc aatttctaaa 60

gctggt

66

<210> 484

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 484

cgtattgaaa tgcttgatc tctcttgaa cttcttaatg aactgttcc aatgtctaaa 60

gctcgt

66

<210> 485

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 485

gattggcgtg ctactcttct taaagaattt tggcaacttg ttgaaggtct tggtgataat 60

cttggt

66

<210> 486

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 486
 gatggctcgtg ctactcttct tactgaattt tggcaacttg ttcaaggctct tggcaaaaa 60
 gaagct 66

<210> 487
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 487
 cttgctcgtg ctactcttct taaagaattt tggcaacttg ttgaaggctct tggtgaaaaa 60
 gttgtt 66

<210> 488
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 488
 ggttctcgtg atactcttct taaagaattt tggcaacttg ttgttggtct tggtgatatg 60
 caaact 66

<210> 489
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 489
 gatgctcgtg ctactcttct taaagaattt tggcaacttg ttgatgctta tggtgatcgt 60
 atggtt 66

<210> 490
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 490

aatgatcgtg ctcaacttct tcgtgatttt tggcaacttg ttgatggctt tgggtttaa 60

tcttgg

66

<210> 491

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 491

gggtgtcgtg aaactcttct ttatgaactt tggatcttc ttaaaggctt tgggtgcta 60

caaggt

66

<210> 492

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 492

caagctcgtg ctactcttct taaagaattt tgtaacttg ttggtgtca aggtgataa 60

ctttct

66

<210> 493

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 493

caagaacgtg ctactcttct taaagaattt tggcaacttg ttgctggctt tggtaaaat 60

atgcgt

66

<210> 494

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 494

tctggtcgtg ctactcttct taaagaattt tggcaacttg ttcaaggtct tggatgaatat 60

cgttgg

66

<210> 495

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 495

actatgcgtg ctactcttct taaagaattt tggctttttg ttgatgggtca acgtgaaatg 60

caatgg

66

<210> 496

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 496

ggtgaacgtg ctactcttct taatgatttt tggcaacttg ttgatgggtca aggtgataat 60

actggt

66

<210> 497

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 497

gatgaacgtg aaactcttct taaagaattt tggcaacttg ttcatggttg gggatgataat 60

gttgct

66

<210> 498
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 498
 ggtggtcgtg ctactcttct taaagaactt tggcaacttc ttgaagggtca aggtgctaataat 60
 cttgtt 66

<210> 499
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 499
 actgctcgtg ctactcttct taatgaactt gttcaacttg ttaaagggtta tggatgataaa 60
 cttgtt 66

<210> 500
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 500
 ggtatgctg ctactcttct tcaagaattt tggcaacttg ttggtggtca aggtgataataat 60
 tggatg 66

<210> 501
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 501
 tctactcgtg ctactcttct taatgatctt tggcaactta tgaaagggttg ggctgaagat 60

cgtggt 66

<210> 502
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 502
tctgaacgtg ctactcttct taaagaactt tggcaacttg ttggtggttg gggtgataat 60
tttgggt 66

<210> 503
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 503
gttggtcgtg ctactcttct taaagaattt tggcaacttg ttgaaggtct tgttggtcaa 60
tctcgt 66

<210> 504
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (62)..(62)
<223> Xaa = Fc

<400> 504

Met Gly Ala Gln Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr
1 5 10 15

Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser

20 25 30
Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His
35 40 45

Phe Trp Cys Tyr Asp Leu Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Xaa
50 55 60

<210> 505
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 505
tggtatccgt gttatgaggg tcacttctgg tgctacgac tgggttctgg ttccactgct 60
tcttctggtt ccggttccgc tactggttgg taccctgtct acgaaggcca cttttggtgt 120
tatgatctg 129

<210> 506
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Fc

<400> 506
Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His
1 5 10 15

Phe Trp Cys Tyr Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Trp Tyr Pro Cys
35 40 45

Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu Leu Glu
50 55 60

<210> 507
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 507
tggtatccgt gttatgaggg tcacttctgg tgctacgac tgggttctgg ttccactgct 60
tcttctgggt ccggttccgc tactgggtgg taccctgtct acgaaggtca cttttggtgt 120
tatgatctg 129

<210> 508
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (62)..(62)
<223> Xaa = Fc

<400> 508

Met Gly Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Gln Cys Tyr
1 5 10 15

Gln Phe Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser
20 25 30

Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp
35 40 45

Val Gln Cys Tyr Gln Phe Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Xaa
50 55 60

<210> 509
 <211> 129
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 509
 atctttggct gtaaattggg ggacgttcag tgctaccagt tcggttctgg ttccactgct 60
 tcttctgggt cccggtccgc tactggtatc ttcggttgca agtggtggga tgtacagtgt 120
 tatcagttt 129

<210> 510
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肽體

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Fc

<400> 510

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp
 1 5 10 15

Val Gln Cys Tyr Gln Phe Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly
 20 25 30

Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys
 35 40 45

Lys Trp Trp Asp Val Gln Cys Tyr Gln Phe Leu Glu
 50 55 60

<210> 511
 <211> 129
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 511

atctttggct gtaaattggg ggacgttcag tgctaccagt tcggttctgg ttccactgct 60

tcttctgggt ccggttcgc tactggtatc ttcggttgca agtggaggga tgtacagtgt 120

tatcagttt 129

<210> 512

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肽體

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (62)..(62)

<223> Xaa = Fc

<400> 512

Met Gly Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr
1 5 10 15

Gln Phe Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser
20 25 30

Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp
35 40 45

Val Asp Cys Tyr Gln Phe Leu Glu Gly Gly Gly Gly Xaa
50 55 60

<210> 513

<211> 129

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 513

atctttggct gtaagtggg ggacgttgac tgctaccagt tcggttctgg ttccactgct 60
 tcttctgggt ccggttccgc tactggtatc ttcggttgca aatggtggga cgttgattgt 120
 tatcagttt 129

<210> 514
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肽體

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Fc

<400> 514

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp
 1 5 10 15

Val Asp Cys Tyr Gln Phe Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly
 20 25 30

Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys
 35 40 45

Lys Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe Leu Glu
 50 55 60

<210> 515
 <211> 129
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 515
 atctttggct gtaagtggg ggacgttgac tgctaccagt tcggttctgg ttccactgct 60
 tcttctgggt ccggttccgc tactggtatc ttcggttgca aatggtggga cgttgattgt 120
 tatcagttt 129

<210> 516
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 516
 cagggtgaat ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agaaactggc ttccggtccg 60
 cagggt 66

<210> 517
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 517
 cgtatggaac tgctggaatc cctgttcgaa ctgctgaaag aaatggtcc gcgttccaaa 60
 gctgtt 66

<210> 518
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 518
 caggctgttt ccctgcagca cctgctgatg tggctggacc agaaactggc ttccggtccg 60
 cagcac 66

<210> 519
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 519

gacgaagact ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agaaactggc ttccggtccg 60

cagctg 66

<210> 520

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 520

ccggttgctt ccctgcagca gctgctgatc tggctggacc agaaactggc tcagggtccg 60

cacgct 66

<210> 521

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 521

gaagttgacg aactgcagca gctgctgaac tggctggacc acaaactggc ttccggtccg 60

ctgcag 66

<210> 522

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 522

gacgttgaat ccctggaaca gctgctgatg tggctggacc accagctggc ttccggtccg 60

cacggt 66

<210> 523

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 523

cagggtgact ccctgcagca ggttcgctg tggctggaac acaaactggc tctgggtccg 60

caggtt 66

<210> 524

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 524

ggtgacgaat ccctgcagca cctgctgatg tggctggaac agaaactggc tctgggtccg 60

cacggt 66

<210> 525

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 525

cagatcgaaa tgctggaatc cctgctggac ctgctgcgtg acatggttcc gatgtccaac 60

gctttc 66

<210> 526

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 526

gaagttgact ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agaaactggc ttccggtccg 60

caggct 66

<210> 527

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 527

gaagacgaat ccctgcagca gctgctgac tacctggaca aaatgctgtc ctccggtccg 60

cagggt

66

<210> 528

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 528

gctatggacc agctgcacca gctgctgac tggctggacc acaaactggc ttccggtccg 60

caggct

66

<210> 529

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 529

cgtatgaaa tgctggaac cctgctggaa ctgctggacg aaatcgtct gatccgaaa 60

gcttgg

66

<210> 530

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 530

gaagttgtt ccctgcagca cctgctgatg tggctggaac acaaactggc ttccggtccg 60

gacggt

66

<210> 531
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 531
 ggTggTgaat ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agcagctggc ttccggtccg 60
 cagcgt 66

<210> 532
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 532
 ggtgttgaat ccctgcagca gctgctgac ttctggacc acatgctggt ttccggtccg 60
 cacgac 66

<210> 533
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 533
 aacgttgaat ccctggaaca cctgatgatg tggctggaac gtctgctggc ttccggtccg 60
 tacgct 66

<210> 534
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 534
 caggttgact ccctgcagca gctgctgac tggctggacc accagctggc ttccggtccg 60

aaacgt

66

<210> 535

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 535

gaagttgaat ccctgcagca gctgctgatg tggctggaac acaaactggc tcagggtccg 60

cagggt

66

<210> 536

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 536

gaagttgact ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agaaactggc ttccggtccg 60

cacgct

66

<210> 537

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 537

gaagttgact ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agcagctggc ttccggtccg 60

cagaaa

66

<210> 538

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 538

ggtgttgaac agctgccgca gctgctgatg tggctggaac agaaactggc ttccggtccg 60

cagcgt

66

<210> 539

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 539

ggtgaagact ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc agcagctggc tgctggtccg 60

cagggt

66

<210> 540

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 540

gctgacgact ccctgcagca gctgctgatg tggctggacc gtaaactggc ttccggtccg 60

cacgtt

66

<210> 541

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 541

ccggttgact ccctgcagca gctgctgatc tggctggacc agaaactggc ttccggtccg 60

cagggt

66

<210> 542

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 542

cagtcccggtg ctaccctgct gaaagaattc tggcagctgg ttgaaggctt gggtgacaaa 60

caggct

66

<210> 543

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 543

gaaatccgtg ctaccctgct gaaagaattc tggcagctgg ttgacgaatg gcgtgaacag 60

ccgaac

66

<210> 544

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 544

cagctgcgtg ctaccctgct gaaagaattc ctgcagctgg ttcacggctt gggtgaaacc 60

gactcc

66

<210> 545

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 545

accagcgtg ctaccctgct gaaagaattc tggcagctga tcgaaggctt gggtggtaaa 60

cacgtt

66

<210> 546

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 546

cactaccgtg ctaccctgct gaaagaattc tggcagctgg ttgacggtct gcgtgaacag 60

ggtggt

66

<210> 547

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 547

cagtcctcggt ttaccctgct gcgtgaattc tggcagctgg ttgaatccta cgcgccgatc 60

gttaac

66

<210> 548

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 548

ctgtcccggt ctaccctgct gaacgaattc tggcagttcg ttgacgtca gcgtgacaaa 60

cgtatg

66

<210> 549

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 549

tgggaccgtg ctaccctgct gaacgacttc tggcacctga tggagaact gtcccagaaa 60

ccgggt

66

<210> 550
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 550
 caggaaactg ctacctgct gaaagaattc tggcgtatgg ttgaaggctt gggtaaaaac 60
 cgtggt 66

<210> 551
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 551
 aacgaactg ctacctgct gcgtgaattc tggcagctgg ttggtggtta cgtgttaac 60
 cagcgt 66

<210> 552
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 552
 cagcgtgaat ggtacccgtg ctacgggtgt cacctgtgtt gctacgacct gcacaaagct 60

<210> 553
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 553
 atctccgctt ggtactcctg ctacgctgtt cacttctgtt gctgggacct gaaacagaaa 60

<210> 554
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 554
tggaccggtt ggtaccagtg ctacgggtgt cacctgtggt gctacgacct gcgtcgtaaa 60

<210> 555
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 555
aaaaccttct ggtaccggtg ctacgacggt cacttctggt gctacaacct gaaatcctcc 60

<210> 556
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 556
gaatcccgtt ggtaccggtg ctacgaaggt cacctgtggt gcttcgacct gaccgaaacc 60

<210> 557
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 557
aatgttttt ttcaatgggt tcaaaaacat ggtcgtgttg ttatcaatg gcttgatatt 60

aatgtt 66

<210> 558
<211> 66
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 558

tttgatttc ttcaatggct tcaaaatcat cgttctgaag ttgaacattg gcttgttatg 60

gatggt 66

<210> 559

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 559

catcaacgtg atatgtctat gcttgggaa cttcttgatg ttcttgatgg tcttcgtcaa 60

tattct 66

<210> 560

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 560

actcaacgtg atatgtctat gcttgatggt cttctgaag ttcttgatca acttcgtcaa 60

caacgt 66

<210> 561

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 561

acctcccggt acatgtccct gctgtgggaa ctgctggaag aactggaccg tctgggtcac 60

cagcgt 66

<210> 562
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 562
 atgcaacatg atatgtctat gctttatggt cttgtgaac ttcttgaatc tcttggtcat 60
 caaatt 66

<210> 563
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 563
 tggaatcgtg atatgcttat gcttgaatct cttttgaag ttcttgatgg tcttcgtaa 60
 caagtt 66

<210> 564
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 564
 gggtatcgtg atatgtctat gcttgaaggt cttcttgctg ttcttgatcg tcttggtcca 60
 caactt 66

<210> 565
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 565
 actcaacgtg atatgtctat gcttgaaggt cttcttgaag ttcttgatcg tcttggtcaa 60

caacgt

66

<210> 566

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 566

tggtaccgtg acatgtccat gctggaaggt ctgctggaag ttctggaccg tctgggtcag 60

cagcgt

66

<210> 567

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 567

actcaaaatt ctgcgcaaat gcttctttct gattttatga tgcttggtgg ttctatgatt 60

caaggt

66

<210> 568

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 568

atgcaaactt ctgcgcatat tcttctttct gaatttatga tgcttggtgg ttctattatg 60

catggt

66

<210> 569

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 569

cacgacaact cccgtcagat gctgctgtcc gacctgctgc acctggttgg taccatgatc 60

caggggt

66

<210> 570

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列:

<400> 570

atggaaaact cccgtcagaa cctgctgcgt gaactgatca tgctggttgg taacatgtcc 60

caccag

66

<210> 571

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 571

caggacacct cccgtcacat gctgctgcgt gaattcatga tgctggttgg tgaaatgatc 60

caggggt

66

<210> 572

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 572

gaccagaact cccgtcagat gctgctgtcc gacctgatga tcctggttgg ttccatgatc 60

caggggt

66

<210> 573

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 573

gttgctcttc atggtaaatg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca acgtgaaggt 60

<210> 574

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 574

tatccagaac aaggtctttg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca aactcttgct 60

<210> 575

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 575

ggtctgaacc agggctactg caccggttgg ccgtggatgt gcccgccgca ggactccaac 60

<210> 576

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 576

atgattactc aaggtcaatg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca accatctggt 60

<210> 577

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 577

gctggtgctc aggaacactg caccggttgg ccgtggatgt gcgctccgaa cgactggatc 60

<210> 578

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 578

gggtgtaacc agggtcagtg cacccggtgg cgttgatgt gcccgccgaa cggttgggaa 60

<210> 579

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 579

ctggctgacc acggtcagtg catccgttgg ccgttgatgt gcccgccgga aggttgggaa 60

<210> 580

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 580

atcctggaac aggctcagtg cacccggttg ccgttgatgt gcccgccgca gcgtggtggt 60

<210> 581

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 581

actcaaactc atgctcaatg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca atgggaaggt 60

<210> 582

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 582

gttggtactc aaggtcattg tactctttgg ccatggatgt gtccaccaca acgttggcgt 60

<210> 583

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 583

attatccac atgatcaatg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca accatatcca 60

<210> 584

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 584

tcttattggc aaggtcaatg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca atggcgtggt 60

<210> 585

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 585

atgtggcaac aaggtcattg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca aggttggggt 60

<210> 586

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 586

gaattcaccc agtggcactg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gcgttcccag 60

<210> 587

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 587

ctggacgacc agtggcagtg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gggtttctcc 60

<210> 588

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 588

tatcaaactc aaggcttttg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca atctcaacgt 60

<210> 589

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 589

gaatctaac aaggtaatg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca aggtggttgg 60

<210> 590

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 590

tggaccgacc gtggtccgtg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca ggctaacggt 60

<210> 591

<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 591
gttggtaccc agggtcagtg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgta cgaaccggt 60

<210> 592
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 592
ccgtacgaac agggtaaag caccggttg ccgtggatgt gcccgccgta cgaagtgaa 60

<210> 593
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 593
tccgaatacc agggctctgt caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gggttgaaa 60

<210> 594
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 594
accctctccc agggctcactg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gggttgggt 60

<210> 595
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 595

ccgggtgctc acgaccactg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gtcccgttac 60

<210> 596

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 596

gttgctgaag aatggcactg ccgtcgttgg ccgtggatgt gcccgccgca ggactggcgt 60

<210> 597

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 597

gttggtagcc agggctactg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gccggctggt 60

<210> 598

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 598

gaagaagacc aggctcactg ccgttcctgg ccgtggatgt gcccgccgca gggttgggtt 60

<210> 599

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 599

gctgacaccc agggctactg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gcactggttc 60

<210> 600
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 600
tccggtccgc aggggtcactg cacccggttg ccgtggatgt gcgctccgca gggttggttc 60

<210> 601
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 601
accctgggtc aggggtcactg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gcgttgggtt 60

<210> 602
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 602
ggtagtgctc acggtaaatg cacccggttg gcttggatgt gcccgccgca gtcctggaaa 60

<210> 603
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 603
gaactgtacc acggtcagtg cacccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gtcctgggct 60

<210> 604
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 604

gttgctgacc acggctactg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gggttgggt 60

<210> 605

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 605

ccggaatccc agggctactg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gggttgggt 60

<210> 606

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 606

atcccgctc acggctactg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gcgttggcgt 60

<210> 607

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 607

ttcaccgttc acggctactg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgta cggttgggtt 60

<210> 608

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 608

ccagattttc caggtcattg tactcgttgg cgttggatgt gtccaccaca aggttgggaa 60

<210> 609

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 609

cagctgtggc aggggccgtg caccagtg cgttggatgt gcccgccgaa aggtcgttac 60

<210> 610

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 610

cacgctaacg acggctactg caccggttgg cagtggatgt gcccgccgca gtgggggtgt 60

<210> 611

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 611

gaaaccgacc acggctctgtg caccggttgg cgttggatgt gcccgccgta cgtgtctcgt 60

<210> 612

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 612

ggtacctggc agggctctgtg caccggttgg cgttggatgt gcccgccgca gggttggcag 60

<210> 613

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 613

gttgctaccc agggtcagtg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gggttggggt 60

<210> 614

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 614

gttgctaccc agggtcagtg caccggttg ccgtggatgt gcccgccgca gcgttggggt 60

<210> 615

<211> 74

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肽體

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Fc

<400> 615

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile

1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu Leu Glu Gly Ser

20 25 30

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly

35 40 45

Ser Ala Thr Gly Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp

50 55 60

Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu Leu Glu
65 70

<210> 616
<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 616
cttgctgac atggtcaatg tattcgttg ccatggatg gtccaccaga aggtgggaa 60
ctcgagggtt ccggttcgc taccggcggc tctggctcca ctgcttctc cggttccggt 120
tctgctactg gtctggctga ccacggtcag tgcattcgtt ggccgtggat gtgcccgcg 180
gaagggtggg aactggaa 198

<210> 617
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Fc

<400> 617
Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile
1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu Gly Ser Gly Ser
20 25 30

Ala Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala
35 40 45

Thr Gly Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys
50 55 60

Pro Pro Glu Gly Trp Glu
65 70

<210> 618
<211> 186
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 618
cttgctgac atggtaaatg tattcgttg ccatggatgt gtccaccaga aggttgggaa 60
ggttccggtt ccgctaccgg cggctctggc ggtggcgctt ctccgggtc cggttctgct 120
actggtctgg ctgaccacgg tcagtgcac cgttggccgt ggatgtgtcc accagaaggt 180
tgggaa 186

<210> 619
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Fc

<400> 619

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr
1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Lys Leu Glu Gly Ser
20 25 30

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp

50 55 60

Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Lys Leu Glu

65 70

<210> 620
 <211> 198
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 620
 tctgaatc aaggtctttg tactcgttg ccatggatgt gtccaccaca aggttgaaa 60
 ctcgagggtt ccggtccgc taccggcggc tctggctcca ctgcttctc cggttccgt 120
 tctgctactg gttctgagta tcaaggcctc tgtactcgt ggccatggat gtgtccacca 180
 caaggctgga agctggaa 198

<210> 621
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 肽體

<220>
 <221> MISC_特徵
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Fc

<400> 621

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr

1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Lys Gly Ser Gly Ser

20 25 30

Ala Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala

35 40 45

Ser Ala Thr Gly Thr Phe Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp
50 55 60

Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu
65 70

<210> 624
<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 624
actttttctc aaggtcattg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca aggttggggt 60

ctcgagggtt ccggttccgc taccggcggc tctggctcca ctgcttcttc cggttccggt 120

tctgctactg gtactttttc tcaaggccat tgtactcgt ggccatggat gtgtccacca 180

caaggctggg gcctggaa 198

<210> 625
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Fc

<400> 625

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Ala Asp His Gly His Cys Thr
1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu Gly Ser
20 25 30

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Ala Thr Gly Val Ala Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp
50 55 60

Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu
65 70

<210> 626
<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 626
gttgctgac atggcattg tactcgttg ccattgatgt gtccaccaca aggttggggt 60

ctcgagggtt ccggtccgc aaccggcggc tctggctcca ctgcttcttc cggttccggt 120

tctgctactg gtgttgctga ccacgggtcac tgcaccggtt ggccgtggat gtgcccgcg 180

cagggttggg gtctggaa 198

<210> 627
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Fc

<400> 627

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Ala Asp His Gly His Cys Thr
1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly Gly Ser Gly Ser
20 25 30

Ala Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Ala Thr Gly Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp
50 55 60

Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu
65 70

<210> 630

<211> 198

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 630

ccagaatctc aaggctattg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca aggttggggt 60

ctcgagggtt ccggttccgc taccggcggc tctggctcca ctgcttcttc cggttccggt 120

tctgctactg gtccggaatc ccagggtcac tgcacccgtt ggccgtggat gtgcccgccg 180

cagggttggg gtctggaa 198

<210> 631

<211> 70

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肽體

<220>

<221> MISC_特徵

<222> (1)..(1)

<223> Xaa= Fc

<400> 631

Xaa Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr
1 5 10 15

Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly Gly Ser Gly Ser
20 25 30

Ala Thr Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala
35 40 45

Thr Gly Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys
50 55 60

Pro Pro Gln Gly Trp Gly
65 70

<210> 632
<211> 186
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼肌肉抑制素結合肽之核苷酸序列

<400> 632
ccagaatctc aaggtcattg tactcgttgg ccatggatgt gtccaccaca aggttggggt 60
ggttccgggt ccgctaccgg cggctctggc ggtggtgctt ctccggttc cggttctgct 120
actggtccgg aatcccaggg tcactgcacc cgttgccgtt ggatgtgtcc accacaaggt 180
tggggt 186

<210> 633
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肌肉抑制素結合肽

<400> 633

Trp Met Cys Pro Pro
1 5

伍、中文發明摘要：

本發明提供包括可與肌肉抑制素結合並可抑制其活性之肽之結合劑。一具體例中，該結合劑包括至少一種肌肉抑制素-結合之肽，其直接或間接結合至至少一種載體如聚合物或Fc區域。本發明之結合劑當對動物投藥時產生增加之精瘦肌肉質塊並降低脂肪對肌肉之比例。含有本發明之結合劑之治療組合物可用以治療肌肉耗弱障礙如肌肉失養症及惡質病及其他代謝障礙包含糖尿病及肥胖症。

陸、英文發明摘要：

The present invention provides binding agents comprising peptides capable of binding myostatin and inhibiting its activity. In one embodiment the binding agent comprises at least one myostatin-binding peptide attached directly or indirectly to at least one vehicle such as a polymer or an Fc domain. The binding agents of the present invention produced increased lean muscle mass when administered to animals and decreased fat to muscle ratios. Therapeutic compositions containing the binding agents of the present invention are useful for treating muscle-wasting disorders such as muscular dystrophy and cachexia and other metabolic disorders including diabetes and obesity.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (3) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

95.12.15

實例 5

肽及肽體抑制肌肉抑制素之比較

使用下列肽序列：QGHCTRWPWMCPY(TN8-19)(序列編號：33)依據上述實例 2 所述之程序架構對應之肽體 TN8-19(pb)。使用上述實例 3 所述之 C2C12 為主之分析對肽單獨及對肽體篩選肌肉抑制素抑制活性。由圖 1 可看出肽體之 IC_{50} (抑制 50% 肌肉抑制素之有效濃度) 明顯低於肽，且因此肽抑制肌肉抑制素活性之能力已藉由將其放置為肽體構形而實質上改良。

實例 6

親和性-成熟肽之產生

用以產生肽體之數個第一環肽選擇供親核性成熟作用。所選擇之肽包含下列：半胱胺酸局限之 TN8-19、QGHCTRWPWMCPY(序列編號：33)及直鏈肽 Linear-2 MWMLDSLFE LLKDMVPISKA(序列編號：104)；Linear-15 HHGWN YLRKGSAPQWFEAWV(序列編號：117)；Linear-17 RATLLKDFWQLVEGYGDN(序列編號：119)；Linear-20 YREMSMLEGLLDVLERLQHY(序列編號：122)；Linear-21 HNSSQMLLSELIMLVGSMMQ(序列編號：123)；Linear-24 EFFHWLHNHRSEVNHWLDMN(序列編號：126)。

所指定之二級噬菌體顯示庫係依據共有序列而產生，其中該"核心"胺基酸(由共有序列決定)係保持固定或於出現頻率有變化。或者，可使用個別肽序列產生變化之所指定之噬菌體顯示庫。於更嚴格之條件下對此庫之淘選可產生

95年12月5日修正替換頁

具有對肌肉抑制素增強結合、對肌肉抑制素選擇性結合或一些額外所需特性之肽。

庫之摻雜寡核苷酸製造

寡核苷酸係於 DNA 合成器中合成，且其於核心序列為 91%之"摻雜"，亦即，每一溶液中具 91%之代表之鹼基(A、G、C 或 T)及各 3%之其餘 3 種核苷酸。例如，以 TN8-19 族群而言，用以建構二級噬菌體庫之 91%摻雜之寡核苷酸如下：

5'-CAC AGT GCA CAG GGT NNK NNK NNK caK ggK
caK tgK acK cgK tgK ccK tgK atK tgK ccK ccK taK NNK
NNK NNK CAT TCT CTC GAG ATC A-3' (SEQ ID NO:634)

其中"N"表四種核苷酸 A、T、C 及 G 各均等表現，K 表 G 及 T 均等表現，而小寫字母表 91%之指定鹼基及各 3%之其他鹼基之混合。將依此法製得之寡核苷酸族群以前述 PCR 放大，連接至噬質體載體，例如經修飾之 pCES1 質體 (Dyax)，或任何依據前述操作步驟可得之噬質體載體。該產生之二級噬菌體庫皆係 91%之摻雜且具有介於 1 及 6.5×10^9 之獨立轉型體。如前述淘選該庫，唯依下列條件：

第一回淘選：

輸入噬菌體數： 10^{12} - 10^{13} cfu 之噬質體

篩選方法：Nunc Immuno Tube 篩選

負選擇：2 X 於 10 分鐘各以覆以 2% BSA 之 Nunc Immuno Tube

淘選包覆：於 1 毫升 0.1M 碳酸鈉緩衝液(pH9.6)覆以 1 微克之肌肉抑制素蛋白質

結合時間：3 小時

洗滌條件：6 X 2%-牛奶-PBST; 6 X PBST; 2 X PBS

溶析條件：100 mM TEA 溶析液

第二回淘選：

輸入噬菌體數： 10^{11} cfu 之噬質體

篩選方法：Nunc Immuno Tube 篩選

負選擇：2 X 於 30 分鐘各以覆以 2% BSA 之 Nunc Immuno Tube

淘選包覆：於 1 毫升 0.1M 碳酸鈉緩衝液(pH9.6)覆以 1 微克之肌肉抑制素蛋白質

結合時間：1 小時

洗滌條件：15 X 2%-牛奶-PBST; 1 X 2%-牛奶-PBST 一小時；10 X 2%-BSA-PBST; 1 X 2%-BSA-PBST 一小時；10 X PBST 及 3 X PBS

溶析條件：100 mM TEA 溶析液

第三回淘選：

輸入噬菌體數： 10^{10} cfu 之噬質體

篩選方法：Nunc Immuno Tube 篩選

負選擇：6 X 於 10 分鐘各以覆以 2% BSA 之 Nunc Immuno Tube

淘選包覆：於 1 毫升 0.1M 碳酸鈉緩衝液(pH9.6)覆以 0.1 微

95年12月15日修正替換頁

克之肌肉抑制素蛋白質

結合時間：1 小時

洗滌條件：15 X 2%-牛奶-PBST; 1 X 2%-牛奶-PBST 一小時；10 X 2%-BSA-PBST; 1 X 2%-BSA-PBST 一小時；10 X PBST 及 3 X PBS

溶析條件：100 mM TEA溶析液

對 TN8-19 族群產生肽之下列親和性成熟族群，如下表 IV 所示。

表 IV

親和性成熟肽體	序列編號：	肽序列
mTN8-19-1	305	VALHGQCTRWPWMCPPQREG
mTN8-19-2	306	YPEQGLCTRWPWMCPPQTLA
mTN8-19-3	307	GLNQGHCTRWPWMCPPQDSN
mTN8-19-4	308	MITQGQCTRWPWMCPPQPSG
mTN8-19-5	309	AGAQEHCTRWPWMCAPNDWI
mTN8-19-6	310	GVNQGQCTRWRWMCPPNGWE
mTN8-19-7	311	LADHGQCIRWPWMCPPEGWE
mTN8-19-8	312	ILEQAQCTRWPWMCPPQRGG
mTN8-19-9	313	TQTHAQCTRWPWMCPPQWEG
mTN8-19-10	314	VVTQGHCTLWPWMCPPQRWR
mTN8-19-11	315	IYPHDQCTRWPWMCPPQPYP
mTN8-19-12	316	SYWQGQCTRWPWMCPPQWRG
mTN8-19-13	317	MWQQGHCTRWPWMCPPQGWG
mTN8-19-14	318	EFTQWHCTRWPWMCPPQRSQ
mTN8-19-15	319	LDDQWQCTRWPWMCPPQGFS
mTN8-19-16	320	YQTQGLCTRWPWMCPPQSQR
mTN8-19-17	321	ESNQGQCTRWPWMCPPQGGW
mTN8-19-18	322	WTDGRGPCTRWPWMCPPQANG
mTN8-19-19	323	VGTQGQCTRWPWMCPPYETG

mTN8-19-20	324	PYEQGKCTRWPWMCPPYEVE
mTN8-19-21	325	SEYQGLCTRWPWMCPPQGWK
mTN8-19-22	326	TFSQGHCTRWPWMCPPQGWG
mTN8-19-23	327	PGAHDHCTRWPWMCPPQSRV
mTN8-19-24	328	VAEEWHCRRWPWMCPPQDWR
mTN8-19-25	329	VGTQGHCTRWPWMCPPQPAG
mTN8-19-26	330	EEDQAHCRSWPWMCPPQGWV
mTN8-19-27	331	ADTQGHCTRWPWMCPPQHWV
mTN8-19-28	332	SGPQGHCTRWPWMCAPQGWV
mTN8-19-29	333	TLVQGHCTRWPWMCPPQRWV
mTN8-19-30	334	GMAHGKCTRWAWMCPPQSWK
mTN8-19-31	335	ELYHGQCTRWPWMCPPQSWA
mTN8-19-32	336	VADHGHCTRWPWMCPPQGWG
mTN8-19-33	337	PESQGHCTRWPWMCPPQGWG
mTN8-19-34	338	IPAHGHCTRWPWMCPPQRWR
mTN8-19-35	339	FTVHGHCTRWPWMCPPYGWV
mTN8-19-36	340	PDFPGHCTRWRWMCPPQGWV
mTN8-19-37	341	QLWQGPCTQWPWMCPPKGRV
mTN8-19-38	342	HANDGHCTRWQWMCPPQWGG
mTN8-19-39	343	ETDHGLCTRWPWMCPPYGAR
mTN8-19-40	344	GTWQGLCTRWPWMCPPQGWQ
mTN8-19 con1	345	VATQGQCTRWPWMCPPQGWG
mTN8-19 con1	346	VATQGQCTRWPWMCPPQRWG
mTN8 con6-1	347	QREWYPCYGGHLWCYDLHKA
mTN8 con6-2	348	ISAWYSCYAGHFWCWDLKQK
mTN8 con6-3	349	WTGWYQCYGGHLWCYDLRRK
mTN8 con6-4	350	KTFWYPCYDGHFWCYNLKSS
mTN8 con6-5	351	ESRWYPCYEGHLWCFDLTET

衍生自上述親和性-成熟 TN-8-19-1 至 Con2(排除 mTN8 con6 序列)之共有序列為：C_{a1a2}W_{a3}WMCPP(序列編號：352)，其中 a₁、a₂及 a₃係選自中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸。此共有序列之一具體例中，為 Cb₁b₂Wb₃WMCPP(序列編號：353)，其中 b₁係選自胺基酸 T、I 或 R 之任一種；b₂係

選自 R、S、Q 之任一種； b_3 係選自 P、R 及 Q 之任一種。所有肽包括序列 WMCPP(序列編號：633)。包括序列編號：352 之親和性成熟 TN8 序列之更詳細分析提供下式：

$c_1c_2c_3c_4c_5c_6C_7c_8Wc_9WMCPPc_{10}c_{11}c_{12}c_{13}$ (序列編號：354)

，其中：

c_1 不存在或為任何胺基酸；

c_2 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

c_3 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

c_4 不存在或為任何胺基酸；

c_5 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

c_6 不存在或為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

c_7 為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

c_8 為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

c_9 為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；及

c_{10} 至 c_{13} 為任何胺基酸。

上式之一具體例中， b_7 係選自胺基酸 T、I 或 R 之任一種； b_8 係選自 R、S、Q 之任一種；及 b_9 係選自 P、R 及 Q 之任一種。此提供下列序列：

$d_1d_2d_3d_4d_5d_6Cd_7d_8Wd_9WMCPPd_{10}d_{11}d_{12}d_{13}$ (序列編號：355)

，其中：

d_1 不存在或為任何胺基酸；

d_2 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

d_3 不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

d_4 不存在或為任何胺基酸；

d₅不存在或為中性疏水性、中性極性或酸性胺基酸；

d₆不存在或為中性疏水性、中性極性或鹼性胺基酸；

d₇係選自胺基酸T、I或R之任一種；

d₈係選自R、S、Q之任一種；

d₉係選自P、R及Q之任一種；及

d₁₀至d₁₃係選自任何胺基酸。

該 mTN8 con6 系列之共有序列為 WYe₁e₂Ye₃G(序列編號：356)，其中 e₁ 為 P、S 或 Y，e₂ 為 C 或 Q，及 e₃ 為 G 或 H。

除了 TN-19 親和性成熟族群以外，自直鏈 L-2、L-15、L-17、L-20、L-21 及 L-24 第一環肽產生其他親和性成熟肽。該等族群表示於下表 V。

表 V

親和性成熟肽體	序列編號：	肽序列
L2	104	MEMLDSLFELLKDMVPISKA
mL2-Con1	357	RMEMLESLELLKEIVPMSKAG
mL2-Con2	358	RMEMLESLELLKEIVPMSKAR
mL2-1	359	RMEMLESLELLKDIVPMSKPS
mL2-2	360	GMEMLESLELLQEIVPMSKAP
mL2-3	361	RMEMLESLELLKDIVPISNPP
mL2-4	362	RIEMLESLELLQEIVPISKAE
mL2-5	363	RMEMLQSLLELLKDIVPMSNAR
mL2-6	364	RMEMLESLELLKEIVPTSNGT
mL2-7	365	RMEMLESLELLKEIVPMSKAG
mL2-8	366	RMEMLGSLELLKEIVPMSKAR
mL2-9	367	QMELDSLELLKEIVPKSQPA
mL2-10	368	RMEMLDSLELLKEIVPMSNAR
mL2-11	369	RMEMLESLELLHEIVPMSQAGQ
mL2-12	370	QMEMLESLLQLLKEIVPMSKAS
mL2-13	371	RMEMLDSLELLKDMVPMTTGA

mL2-14	372	RIEMLESLLELLKDMVPMANAS
mL2-15	373	RMEMLESLLQLLNEIVPMSRAR
mL2-16	374	RMEMLESFLDLLKELVPMSKGV
mL2-17	375	RIEMLESLLELLKDIVPIQKAR
mL2-18	376	RMELLESFLFELLKDMVPMSDSS
mL2-19	377	RMEMLESLLLEVLQEIVPRAKGA
mL2-20	378	RMEMLDSLLQLLNEIVPMSHAR
mL2-21	379	RMEMLESLLELLKDIVPMSNAG
mL2-22	380	RMEMLQSLFELLKGMVPISKAG
mL2-23	381	RMEMLESLLELLKEIVPNSTAA
mL2-24	382	RMEMLQSLLELLKEIVPISKAG
mL2-25	383	RIEMLDSLLELLNELVPMSKAR
L-15	117	HHGWNYLRKGSAPQWFEAWV
mL15-con1	384	QVESLQQLLMWLDQKLASGPQG
mL15-1	385	RMELLESFLFELLKEMVPRSKAV
mL15-2	386	QAVSLQHLLMWLDQKLASGPQH
mL15-3	387	DEDSLQQLLMWLDQKLASGPQL
mL15-4	388	PVASLQQLLIWLDQKLAQGPHA
mL15-5	389	EVDELQQLLNWLDHKLASGPLQ
mL15-6	390	DVESLEQLLMWLDHQLASGPHG
mL15-7	391	QVDSLQQVLLWLEHKLALGPQV
mL15-8	392	GDESLQHLLMWLEQKLALGPHG
mL15-9	393	QIEMLESLLDLLRDMVPMSNAF
mL15-10	394	EVDSLQQLLMWLDQKLASGPQA
mL15-11	395	EDESLQQLLIYLDKMLSSGPQV
mL15-12	396	AMDQLHQLLIWLDHKLASGPQA
mL15-13	397	RIEMLESLLELLDEIALIPKAW
mL15-14	398	EVVSLQHLLMWLEHKLASGPDG
mL15-15	399	GGESLQQLLMWLDQQLASGPQR
mL15-16	400	GVESLQQLLIFLDHMLVSGPHD
mL15-17	401	NVESLEHLMMWLERLLASGPYA
mL15-18	402	QVDSLQQLLIWLDHQLASGPKR
mL15-19	403	EVESLQQLLMWLEHKLASGPQG
mL15-20	404	EVDSLQQLLMWLDQKLASGPHA
mL15-21	405	EVDSLQQLLMWLDQQLASGPQK

mL15-22	406	GVEQLPQLLMWLEQKLASGPQR
mL15-23	407	GEDSLQQLLMWLDQQLAAGPQV
mL15-24	408	ADDSLQQLLMWLDRLKASGPHV
mL15-25	409	PVDSLQQLLIWLDQKLASGPQG
L-17	119	RATLLKDFWQQLVEGYGDN
mL17-con1	410	DWRATLLKEFWQQLVEGLGDNLV
mL17-con2	411	QSRATLLKEFWQQLVEGLGDKQA
mL17-1	412	DGRATLLTEFWQLVQGLGQKEA
mL17-2	413	LARATLLKEFWQQLVEGLGEKVV
mL17-3	414	GSRDTLLKEFWQLVVGLGDMQT
mL17-4	415	DARATLLKEFWQLVDAYGDRMV
mL17-5	416	NDRAQLLRDFWQLVDGLGVKSW
mL17-6	417	GVRETLLYELWYLLKGLGANQG
mL17-7	418	QARATLLKEFCQLVGCQGDKLS
mL17-8	419	QERATLLKEFWQLVAGLGQNMR
mL17-9	420	SGRATLLKEFWQLVQGLGEYRW
mL17-10	421	TMRATLLKEFWLFDVGQREMQR
mL17-11	422	GERATLLNDFWQLVDGQGDNTG
mL17-12	423	DERETLLKEFWQLVHGWGDNVA
mL17-13	424	GGRATLLKELWQLLEGQGANLV
mL17-14	425	TARATLLNELVQLVKGYGDKLV
mL17-15	426	GMRATLLQEFWQLVGGQGDNWM
mL17-16	427	STRATLLNDLWQLMKGWAEDRG
mL17-17	428	SERATLLKELWQLVGGWGDNFG
mL17-18	429	VGRATLLKEFWQQLVEGLVGQSR
mL17-19	430	EIRATLLKEFWQLVDEWREQPN
mL17-20	431	QLRATLLKEFLQLVHGLGETDS
mL17-21	432	TQRATLLKEFWQLIEGLGGKHV
mL17-22	433	HYRATLLKEFWQLVDGLREQGV
mL17-23	434	QSRVTLLREFWQLVESYRPIVN
mL17-24	435	LSRATLLNEFWQFVDGQRDKRM
mL17-25	436	WDRATLLNDFWHLMEELSQKPG
mL17-26	437	QERATLLKEFWRMVEGLGKNRG
mL17-27	438	NERATLLREFWQLVGGYGVNQR
L-20	122	YREMSMLEGLLDVLERLQHY

mL20-1	439	HQRDMSMLWELLDVLDGLRQYS
mL20-2	440	TQRDMSMLDGLLEVLDQLRQQR
mL20-3	441	TSRDMSLLWELLEELDR LGHQ R
mL20-4	442	MQHDMSMLYGLVELLES LGHQ I
mL20-5	443	WNRDMRMLES LFEVLDGLRQQV
mL20-6	444	GYRDMSMLEGLLAVLDRLGPQL
mL20 con1	445	TQRDMSMLEGLLEVLDRLGQQR
mL20 con2	446	WYRDMSMLEGLLEVLDRLGQQR
L-21	123	HNSSQMLLSELIMLVGSMMQ
mL21-1	447	TQNSRQMLLSDFMMLVGSMIQQ
mL21-2	448	MQTSRHILLSEFMMLVGSI MHG
mL21-3	449	HDNSRQMLLSDLLHLVG TM IQQ
mL21-4	45	MENSRQNLLRELIMLVGNMS HQ
mL21-5	451	QDTSRHMLLREFMMLVGEMIQQ
mL21 con1	452	DQNSRQMLLS DLMILVGSMIQQ
L-24	126	EFFHWLHNHRSEVNH WLD MN
mL24-1	453	NVFFQWVQKHGRVVYQWLDINV
mL24-2	454	FDFLQWLQNHRSEVEHWLVMDV

表 IV 及表 V 中提供之親和性成熟肽接著如上述裝配成肽體並使用體內分析評估。

該親和性成熟 L2 肽包括 f_1 E f_2 S f_3 f_4 LL (序列編號：455) 之共有序列，其中 f_1 為 M 或 I， f_2 為任何胺基酸， f_3 為 L 或 F，及 f_4 為 E、Q 或 D。

該親和性成熟 L15 肽族群包括序列 L g_1 g_2 L g_3 g_4 L (序列編號：456)，其中 g_1 為 Q、D 或 E， g_2 為 S、Q、D 或 E， g_3 為任何胺基酸，及 g_4 為 L、W、F 或 Y。該親和性成熟 L17 肽族群包括序列 h_1 h_2 h_3 h_4 h_5 h_6 h_7 h_8 h_9 (序列編號：457)，其中 h_1 為 R 或 D， h_2 為任何胺基酸， h_3 為 A、T、S 或 Q， h_4 為 L 或 M， h_5

為 L 或 S， h_6 為任何胺基酸， h_7 為 F 或 E， h_8 為 W、F 或 C，及 h_9 為 L、F、M 或 K。共有序列亦可對上述肽之 mL20、mL21 及 mL24 族群測定。

使用連接至人類 IgG1 之 FC 區域之具有序列編號：296 之鍵聯基，如上述實例 2 所述，在該 Fc 之 N-端 (N 構形)、C 端 (C 構形) 或在 N 及 C 兩端 (N,C 構形)，自上述該等親和性成熟肽架構態體。所稱之肽經 5 甘胺酸 (5G)、8 甘胺酸或 k 鍵聯基序列連接至 C 或 N 端。在 2X 肽體變體中，該肽以鍵聯基如 5 gly、8 gly 或 k 鍵聯。親和性成熟肽及肽體以小寫 m 表示例如 mTN8-19-22。本發明之肽體含有兩個接合位點在該處肽接合至該噬粒體載體。該等接合位點之位置為 AQ-肽-LE。該肽體一般包含該等額外胺基酸 (但表中所列之肽中未包含該等額外胺基酸)。有些肽體中，該 LE 胺基酸自肽序列中移除。該等肽體稱為 -LE。

編碼該等之例舉肽體及例舉聚核苷酸序列見於下表 VI。此表包含例舉之肽體序列 (與僅有肽者相反) 如 2x mTN8-19-7 (序列編號：615) 及該 LE 序列經刪除之肽體 (序列編號：617)。舉例說明，該 2x 變體中該鍵聯基序列代表該縱排肽間之鍵聯基。該等肽體序列含有 Fc、鍵聯基、AQ 及 LE 序列。所附之核苷序列可編碼該肽序列，除了該 AQ/LE 鍵聯基序列 (若存在) 以外，但不編碼所稱之鍵聯基。

表 VI

肽體名稱	肽	核苷序列(序列編號)	鍵聯基	末端
mL2-Con1	RMEMLESLELL KEIVPMSKAG	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTC AATGTCTAAAGCTGGT(序列編號： 458)	5 gly	N

95年12月15日修正替換頁

mL2-Con2	RMEMLESLELL KEIVPMSKAR	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AATGTCTAAAGCTCGT(序列編號： 459)	5 gly	N
mL2-1	RMEMLESLELL KDIVPMSKPS	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATTGTTCC AATGTCTAAACCATCT(序列編號： 460)	5 gly	N
mL2-2	GMEMLESLELL QEIVPMSKAP	GGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTT TTGAACTTCTTCAAGAAATTGTTCC AATGTCTAAAGCTCCA(序列編號： 461)	5 gly	N
mL2-3	RMEMLESLELL KDIVPISNPP	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATTGTTCC AATTTCTAATCCACCA(序列編號： 462)	5 gly	N
mL2-4	RIEMLESLELLQ EIVPISKAE	CGTATTGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTCAAGAAATTGTTCC AATTTCTAAAGCTGAA(序列編號： 463)	5 gly	N
mL2-5	RMEMLQSLLELL KDIVPMSNAR	CGTATGGAAATGCTTCAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATTGTTCC AATGTCTAATGCTCGT(序列編號： 464)	5 gly	N
mL2-6	RMEMLESLELL KEIVPTSNGT	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AACTTCTAATGGTACT(序列編號： 465)	5 gly	N
mL2-7	RMEMLESLELL KEIVPMSKAG	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTT TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AATGTCTAAAGCTGGT(序列編號： 466)	5 gly	N
mL2-8	RMEMLGSLLELL KEIVPMSKAR	CGTATGGAAATGCTTGGTTCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AATGTCTAAAGCTCGT(序列編號： 467)	5 gly	N
mL2-9	QMELLDSELELL KEIVPKSQPA	CAAATGGAACCTTCTTGATTCTCTTT TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AAAATCTCAACCAGCT(序列編號： 468)	5 gly	N
mL2-10	RMEMLDSELELL KEIVPMSNAR	CGTATGGAAATGCTTGATTCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AATGTCTAATGCTCGT(序列編號： 469)	5 gly	N
mL2-11	RMEMLESLELL HEIVPMSQAG	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTCATGAAATTGTTCC AATGTCTCAAGCTGGT(序列編號： 470)	5 gly	N

mL2-12	QMEMLESLLQLL KEIVPMSKAS	CAAATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTCAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AATGTCTAAAGCTTCT(序列編號： 471)	5 gly	N
mL2-13	RMEMLDSLLELL KDMVPMTTGA	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATGGTTCC AATGACTACTGGTGCT(序列編號： 472)	5 gly	N
mL2-14	RIEMLESLLELLK DMVPMANAS	CGTATTGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATGGTTCC AATGGCTAATGCTTCT(序列編號： 473)	5 gly	N
mL2-15	RMEMLESLLQLL NEIVPMSRAR	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTCAACTTCTTAATGAAATTGTTCC AATGTCTCGTGCTCGT(序列編號： 474)	5 gly	N
mL2-16	RMEMLESFLDLL KELVPMSKGV	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTT TTGATCTTCTTAAAGAACTTGTTC AATGTCTAAAGGTGTT(序列編號： 475)	5 gly	N
mL2-17	RIEMLESLLELLK DIVPIQKAR	CGTATTGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATTGTTCC AATTCAAAAAGCTCGT(序列編號： 476)	5 gly	N
mL2-18	RMELLESFLLELLK DMVPMSDSS	CGTATGGAACTTCTTGAATCTCTTT TTGAACTTCTTAAAGATATGGTTCC AATGTCTGATTCTTCT(序列編號： 477)	5 gly	N
mL2-19	RMEMLESLLLEVL QEIVPRAKGA	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAAGTTCTTCAAGAAATTGTTCC ACGTGCTAAAGGTGCT(序列編號： 478)	5 gly	N
mL2-20	RMEMLDSLLQLL NEIVPMSHAR	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTCAACTTCTTAATGAAATTGTTCC AATGTCTCATGCTCGT(序列編號： 479)	5 gly	N
mL2-21	RMEMLESLLLELL KDIVPMSNAG	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGATATTGTTCC AATGTCTAATGCTGGT(序列編號： 480)	5 gly	N
mL2-22	RMEMLQSLFELL KGMVPISKAG	CGTATGGAAATGCTTCAATCTCTTT TTGAACTTCTTAAAGGTATGGTTCC AATTTCTAAAGCTGGT(序列編號： 481)	5 gly	N
mL2-23	RMEMLESLLLELL KEIVPNSTAA	CGTATGGAAATGCTTGAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AAATTCTACTGCTGCT(序列編號： 482)	5 gly	N

mL2-24	RMEMLQSLLELL KEIVPISKAG	CGTATGGAAATGCTTCAATCTCTTC TTGAACTTCTTAAAGAAATTGTTCC AATTTCTAAAGCTGGT(序列編號： 483)	5 gly	N
mL2-25	RIEMLDLSLELLN ELVPMSKAR	CGTATTGAAATGCTTGATTCTCTTC TTGAACTTCTTAATGAACTTGTTC AATGTCTAAAGCTCGT(序列編號： 484)	5 gly	N
mL17-Con1	DWRATLLKEFW QLVEGLGDNLV	GATTGGCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCAACTTGTTGAAGGTCT TGGTGATAATCTTGTT(序列編號： 485)	5 gly	N
mL17-1	DGRATLLTEFWQ LVQGLGQKEA	GATGGTCGTGCTACTCTTCTTACTG AATTTTGGCAACTTGTTCAAGGTCT TGGTCAAAAAGAAGCT(序列編號： 486)	5 gly	N
mL17-2	LARATLLKEFWQ LVEGLGEKVV	CTTGCTCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCAACTTGTTGAAGGTCT TGGTGAAAAAGTTGTT(序列編號： 487)	5 gly	N
mL17-3	GSRDTLLKEFWQ LVVGLGDMQT	GGTTCTCGTGATACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCAACTTGTTGTTGGTCT TGGTGATATGCAAACT(序列編號： 488)	5 gly	N
mL17-4	DARATLLKEFWQ LVDAYGDRMV	GATGCTCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCAACTTGTTGATGCTTA TGGTGATCGTATGGTT(序列編號： 489)	5 gly	N
mL17-5	NDRAQLLRDFWQ LVDGLGVKSW	AATGATCGTGCTCAACTTCTTCGTG ATTTTGGCAACTTGTTGATGGTCT TGGTGTTAAATCTTGG(序列編號： 490)	5 gly	N
mL17-6	GVRETLLYELWY LLKGLGANQG	GGTGTTCTGTGAAACTCTTCTTTATG AACTTTGGTATCTTCTTAAAGGTCT TGGTGCTAATCAAGGT(序列編號： 491)	5 gly	N
mL17-7	QARATLLKEFCQ LVGCQGDKLS	CAAGCTCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGTCAACTTGTTGGTTGTCA AGGTGATAAACTTTCT(序列編號： 492)	5 gly	N
mL17-8	QERATLLKEFWQ LVAGLGQNMR	CAAGAACGTGCTACTCTTCTTAAA GAATTTTGGCAACTTGTTGCTGGTC TTGGTCAAAATATGCGT(序列編號： 493)	5 gly	N
mL17-9	SGRATLLKEFWQ LVQGLGEYRW	TCTGGTCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCAACTTGTTCAAGGTCT TGGTGAATATCGTTGG(序列編號： 494)	5 gly	N

95年12月15日修正替換頁

mL17-10	TMRATLLKEFWL FVDGQREMOW	ACTATGCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCTTTTGTGATGGTCA ACGTGAAATGCAATGG(序列編號： 495)	5 gly	N
mL17-11	GERATLLNDFWQ LVDGQGDNTG	GGTGAACGTGCTACTCTTCTTAATG ATTTTGGCAACTTGTGATGGTCA AGGTGATAATACTGGT(序列編號： 496)	5 gly	N
mL17-12	DERETLLKEFWQ LVHGWGDNVA	GATGAACGTGAAACTCTTCTTAAA GAATTTTGGCAACTTGTTTCATGGTT GGGGTGATAATGTTGCT(序列編號： 497)	5 gly	N
mL17-13	GGRATLLKELWQ LLEGQGANLV	GGTGGTCGTGCTACTCTTCTTAAAG AACTTTGGCAACTTCTTGAAGGTCA AGGTGCTAATCTTGTT(序列編號： 498)	5 gly	N
mL17-14	TARATLLNELVQ LVKGYGDKLV	ACTGCTCGTGCTACTCTTCTTAATG AACTTGTTCAACTTGTTAAAGGTTA TGGTGATAAACTTGTT(序列編號： 499)	5 gly	N
mL17-15	GMRATLLQEFWQ LVGGQGDNWM	GGTATGCGTGCTACTCTTCTTCAAG AATTTTGGCAACTTGTGTTGGTGGTCA AGGTGATAATTGGATG(序列編號： 500)	5 gly	N
mL17-16	STRATLLNDLWQ LMKGWAEDRG	TCTACTCGTGCTACTCTTCTTAATG ATCTTTGGCACTTATGAAAGGTTG GGCTGAAGATCGTGGT(序列編號： 501)	5 gly	N
mL17-17	SERATLLKELWQ LVGGWGDNFG	TCTGAACGTGCTACTCTTCTTAAAG AACTTTGGCAACTTGTGTTGGTGGTTG GGGTGATAATTTTGGT(序列編號： 502)	5 gly	N
mL17-18	VGRATLLKEFWQ LVEGLVGQSR	GTTGGTCGTGCTACTCTTCTTAAAG AATTTTGGCAACTTGTGTAAGGTCT TGTTGGTCAATCTCGT(序列編號： 503)	5 gly	N
2x mTN8-Con6- (N)-1K	M-GAQ- WYPCYEGHFWC YDL- GSGSATGGSGST ASSGSGSATG- WYPCYEGHFWC YDL-LE-5G-FC (序列編號：504)	TGGTATCCGTGTTATGAGGGTCACT TCTGGTGCTACGATCTGGGTCTGG TTCCACTGCTTCTTCTGGTTCCGGT TCCGCTACTGGTTGGTACCCGTGCT ACGAAGGTCACTTTTGGTGTTATGA TCTG(序列編號：505)	1K	N

95年12月15日修正替換頁

2x mTN8-Con6-(C)-1K	FC-5G-AQ-WYPCYEGHFWC YDL-GSGSATGSGSGT ASSGSGSATG-WYPCYEGHFWC YDL-LE(序列編號 : 506)	TGGTATCCGTGTTATGAGGGTCACT TCTGGTGCTACGATCTGGGTTCTGG TTCCACTGCTTCTTCTGGTTCCGGT TCCGCTACTGGTTGGTACCCGTGCT ACGAAGGTCACCTTTGGTGTTATGA TCTG(序列編號 : 507)	1K	C
2x mTN8-Con7-(N)-1K	M-GAQ-IFGCKWWDVQC YQF-GSGSATGSGSGT ASSGSGSATG-IFGCKWWDVQC YQF-LE-5G-FC (序列編號 : 508)	ATCTTTGGCTGTAAATGGTGGGAC GTTCACTGCTACCAGTTCGGTTCTG GTTCCACTGCTTCTTCTGGTTCCGG TTCCGCTACTGGTATCTTCGGTTGC AAGTGGTGGGATGTACAGTGTTAT CAGTTT(序列編號 : 509)	1K	N
2x mTN8-Con7-(C)-1K	FC-5G-AQ-IFGCKWWDVQC YQF-GSGSATGSGSGT ASSGSGSATG-IFGCKWWDVQC YQF-LE(序列編號 : 510)	ATCTTTGGCTGTAAATGGTGGGAC GTTCACTGCTACCAGTTCGGTTCTG GTTCCACTGCTTCTTCTGGTTCCGG TTCCGCTACTGGTATCTTCGGTTGC AAGTGGTGGGATGTACAGTGTTAT CAGTTT(序列編號 : 511)	1K	C
2x mTN8-Con8-(N)-1K	M-GAQ-IFGCKWWDVDC YQF-GSGSATGSGSGT ASSGSGSATG-IFGCKWWDVDC YQF-LE-5G-FC (序列編號 : 512)	ATCTTTGGCTGTAAAGTGGTGGGAC GTTGACTGCTACCAGTTCGGTTCTG GTTCCACTGCTTCTTCTGGTTCCGG TTCCGCTACTGGTATCTTCGGTTGC AAATGGTGGGACGTTGATTGTTAT CAGTTT(序列編號 : 513)	1K	N
2x mTN8-Con8-(C)-1K	FC-5G-AQ-IFGCKWWDVDC YQF-GSGSATGSGSGT ASSGSGSATG-IFGCKWWDVDC YQF-LE(序列編號 : 514)	ATCTTTGGCTGTAAAGTGGTGGGAC GTTGACTGCTACCAGTTCGGTTCTG GTTCCACTGCTTCTTCTGGTTCCGG TTCCGCTACTGGTATCTTCGGTTGC AAATGGTGGGACGTTGATTGTTAT CAGTTT(序列編號 : 515)	1K	C
ML-15-Con1	QVESLQQLLMWL DQKLASGPQG	CAGGTTGAATCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGAACTG GCTTCCGGTCCGCAGGGT(序列編號 : 516)	5 gly	C
ML15-1	RMELESLELLK EMVPRSKAV	CGTATGGAAGTCTGGAATCCCTG TTCGAAGTCTGAAAGAAATGGTT CCGCGTTCCAAAGCTGTT(序列編號 : 517)	5 gly	C

95年12月15日修正替換頁

mL15-2	QAVSLQHLLMW LDQLKASGPQH	CAGGCTGTTTCCTGCAGCACCTGC TGATGTGGCTGGACCAGAACTGG CTTCCGGTCCGCAGCAC(序列編號： 518)	5 gly	C
mL15-3	DEDSLQLLMWL DQKLASGPQL	GACGAAGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGAACTG GCTTCCGGTCCGCAGCTG(序列編號 ： 519)	5 gly	C
mL15-4	PVASLQQLLIWL DQLKAQPHA	CCGGTTGCTTCCCTGCAGCAGCTGC TGATCTGGCTGGACCAGAACTGG CTCAGGGTCCGCACGCT(序列編號： 520)	5 gly	C
mL15-5	EVDELQQLLNWL DHLKASGPLQ	GAAGTTGACGAAGTGCAGCAGCTG CTGAACTGGCTGGACCACAACTG GCTTCCGGTCCGCTGCAG(序列編號 ： 521)	5 gly	C
mL15-6	DVESLEQLLMWL DHQLASGPHG	GACGTTGAATCCCTGGAACAGCTG CTGATGTGGCTGGACCACCAGCTG GCTTCCGGTCCGCACGGT(序列編 號： 522)	5 gly	C
mL15-7	QVDSLQQVLLWL EHLKALGPV	CAGGTTGACTCCCTGCAGCAGGTT CTGCTGTGGCTGGAACACAACTG GCTCTGGGTCCGCAGGTT(序列編號 ： 523)	5 gly	C
mL15-8	GDESLQHLLMWL EQKLALGPHG	GGTGACGAATCCCTGCAGCACCTG CTGATGTGGCTGGAACAGAACTG GCTCTGGGTCCGCACGGT(序列編號 ： 524)	5 gly	C
mL15-9	QIEMLESLLDLR DMVPMSNAF	CAGATCGAAATGCTGGAATCCCTG CTGGACCTGCTGCGTGACATGGTTC CGATGTCCAACGCTTTC(序列編號： 525)	5 gly	C
mL15-10	EVDSLQQLLMWL DQKLASGPQA	GAAGTTGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGAACTG GCTTCCGGTCCGCAGGCT(序列編號 ： 526)	5 gly	C
mL15-11	EDESLQQLLIYLD KMLSSGPV	GAAGACGAATCCCTGCAGCAGCTG CTGATCTACCTGGACAAAATGCTG TCCTCCGGTCCGCAGGT(序列編號： 527)	5 gly	C
mL15-12	AMDQLHQLLIWL DHLKASGPQA	GCTATGGACCAGCTGCACCAGCTG CTGATCTGGCTGGACCACAACTG GCTTCCGGTCCGCAGGCT(序列編號 ： 528)	5 gly	C
mL15-13	RIEMLESLELLD EIALIPKAW	CGTATCGAAATGCTGGAATCCCTG CTGGAAGTCTGGACGAAATCGCT CTGATCCCGAAAGCTTGG(序列編號 ： 529)	5 gly	C

mL15-14	EVVSLQHLLMWL EHKLASGPDG	GAAGTTGTTTCCCTGCAGCACCTGC TGATGTGGCTGGAACACAACTGG CTTCCGGTCCGGACGGT(序列編號： 530)	5 gly	C
mL15-15	GGESLQQLLMWL DQQLASGPQR	GGTGGTGAATCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGCAGCTG GCTTCCGGTCCGCAGCGT(序列編號： 531)	5 gly	C
mL15-16	GVESLQQLLIFLD HMLVSGPHD	GGTGTGAATCCCTGCAGCAGCTG CTGATCTTCTGGACCACATGCTGG TTTCCGGTCCGCACGAC(序列編號： 532)	5 gly	C
mL15-17	NVESLEHLMW LERLLASGPYA	AACGTTGAATCCCTGGAACACCTG ATGATGTGGCTGGAACGTCTGCTG GCTTCCGGTCCGTACGCT(序列編號： 533)	5 gly	C
mL15-18	QVDSLQQLLIWL DHQLASGPKR	CAGGTTGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATCTGGCTGGACCACCAGCTG GCTTCCGGTCCGAAACGT(序列編號： 534)	5 gly	C
mL15-19	EVESLQQLLMWL EHKLAQGPQG	GAAGTTGAATCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGAACACAACTG GCTCAGGGTCCGCAGGGT(序列編號： 535)	5 gly	C
mL15-20	EVDSLQQLLMWL DQKLASGPHA	GAAGTTGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGAACTG GCTTCCGGTCCGCACGCT(序列編號： 536)	5 gly	C
mL15-21	EVDSLQQLLMWL DQQLASGPQK	GAAGTTGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGCAGCTG GCTTCCGGTCCGCAGAAA(序列編號： 537)	5 gly	C
mL15-22	GVEQLPQLLMWL EQKLASGPQR	GGTGTGAACAGCTGCCGCAGCTG CTGATGTGGCTGGAACAGAACTG GCTTCCGGTCCGCAGCGT(序列編號： 538)	5 gly	C
mL15-23	GEDSLQQLLMWL DQQLAAGPQV	GGTGAAGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCAGCAGCTG GCTGTGGTCCGCAGGTT(序列編號： 539)	5 gly	C
mL15-24	ADDSLQQLLMW LDRKLASGPHV	GCTGACGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATGTGGCTGGACCGTAACTG GCTTCCGGTCCGCACGTT(序列編號： 540)	5 gly	C
mL15-25	PVDSLQQLLIWL DQKLASGPQG	CCGGTTGACTCCCTGCAGCAGCTG CTGATCTGGCTGGACCAGAACTG GCTTCCGGTCCGCAGGGT(序列編號： 541)	5 gly	C

95年12月15日修正替換頁

mL17-Con2	QSRATLLKEFWQ LVEGLGDKQA	CAGTCCCGTGCTACCCTGCTGAAA GAATTCTGGCAGCTGGTTGAAGGT CTGGGTGACAAACAGGCT(序列編號 : 542)	5 gly	C
mL17-19	EIRATLLKEFWQL VDEWREQPN	GAAATCCGTGCTACCCTGCTGAAA GAATTCTGGCAGCTGGTTGACGAA TGGCGTGAACAGCCGAAC(序列編號 : 543)	5 gly	C
mL17-20	QLRATLLKEFLQL VHGLGETDS	CAGCTGCGTGCTACCCTGCTGAAA GAATTCTGCAGCTGGTTCACGGTC TGGGTGAAACCGACTCC(序列編號 : 544)	5 gly	C
mL17-21	TQRATLLKEFWQ LIEGLGGKHV	ACCCAGCGTGCTACCCTGCTGAAA GAATTCTGGCAGCTGATCGAAGGT CTGGGTGGTAACACGTT(序列編號 : 545)	5 gly	C
mL17-22	HYRATLLKEFWQ LVDGLREQGV	CACTACCGTGCTACCCTGCTGAAA GAATTCTGGCAGCTGGTTGACGGT CTGCGTGAACAGGGTGTT(序列編號 : 546)	5 gly	C
mL17-23	QSRVTLLREFWQ LVESYRPIVN	CAGTCCCGTGTTACCCTGCTGCGTG AATTCTGGCAGCTGGTTGAATCCTA CCGTCCGATCGTTAAC(序列編號 : 547)	5 gly	C
mL17-24	LSRATLLNEFWQ FVDGQRDKRM	CTGTCCCGTGCTACCCTGCTGAACG AATTCTGGCAGTTCGTTGACGGTCA GCGTGACAAACGTATG(序列編號 : 548)	5 gly	C
mL17-25	WDRATLLNDFW HLMEELSQKPG	TGGGACCGTGCTACCCTGCTGAAC GACTTCTGGCACCTGATGGAAGAA CTGCCCAGAAACCGGGT(序列編號 : 549)	5 gly	C
mL17-26	QERATLLKEFWR MVEGLGKNRG	CAGGAACGTGCTACCCTGCTGAAA GAATTCTGGCGTATGGTTGAAGGT CTGGGTAAAAACCGTGGT(序列編號 : 550)	5 gly	C
mL17-27	NERATLLREFWQ LVGGYGVNQR	AACGAACGTGCTACCCTGCTGCGT GAATTCTGGCAGCTGGTTGGTGGTT ACGGTGTTAACCAGCGT(序列編號 : 551)	5 gly	C
mTN8Con6-1	QREWYPCYGGHL WCYDLHKA	CAGCGTGAATGGTACCCGTGCTAC GGTGGTCACCTGTGGTGCTACGAC CTGCACAAAGCT(序列編號 : 552)	5 gly	C
mTN8Con6-2	ISAWYSCYAGHF WCWDLKQK	ATCTCCGCTTGGTACTCCTGCTACG CTGGTCACTTCTGGTGCTGGGACCT GAAACAGAAA(序列編號 : 553)	5 gly	C

95年12月15日修正

mTN8Con6-3	WTGWYQCYGGH LWCYDLRRK	TGGACCGGTTGGTACCAAGTGCTAC GGTGGTCACCTGTGGTGCTACGAC CTGCGTCGTAAA(序列編號：554)	5 gly	C
mTN8Con6-4	KTFWYPCYDGHF WCYNLKSS	AAAACCTTCTGGTACCCGTGCTAC GACGGTCACTTCTGGTGCTACAAC CTGAAATCCTCC(序列編號：545)	5 gly	C
mTN8Con6-5	ESRWYPCYEGHL WCFDLTET	GAATCCCGTTGGTACCCGTGCTAC GAAGGTCACCTGTGGTGCTTCGAC CTGACCGAAACC(序列編號：546)	5 gly	C
mL24-1	NVFFQWVQKHG RVVYQWLDINV	AATGTTTTTTTTCAATGGGTTCAAA AACATGGTCGTGTTGTTTATCAATG GCTTGATATTAATGTT(序列編號：557)	5 gly	C
mL24-2	FDFLQWLQNHR EVEHWLVMDV	TTTGATTTTCTTCAATGGCTTCAAA ATCATCGTTCTGAAGTTGAACATTG GCTTGTTATGGATGTT(序列編號：558)	5 gly	C
mL20-1	HQRDMSMLWEL LWVLDGLRQYS	CATCAACGTGATATGTCTATGCTTT GGGAACCTTCTTGATGTTCTTGATGG TCTTCGTCAATATTCT(序列編號：559)	5 gly	C
mL20-2	TQRDMSMLDGLL EVL DQLRQQR	ACTCAACGTGATATGTCTATGCTTG ATGGTCTTCTTGAAGTTCTTGATCA ACTTCGTCAACAACGT(序列編號：560)	5 gly	C
mL20-3	TSRDMSLLWELL EELDRLGHQR	ACCTCCCGTGACATGTCCCTGCTGT GGGAACCTGCTGGAAGAACTGGACC GTCTGGGTCACCAGCGT(序列編號：561)	5 gly	C
mL20-4	MQHDMSMLYGL VELLESLGHI	ATGCAACATGATATGTCTATGCTTT ATGGTCTTGTGAACTTCTTGAATC TCTTGGTCATCAAATT(序列編號：562)	5 gly	C
mL20-5	WNRDMRMLLESL FEVLDGLRQQV	TGGAATCGTGATATGCGTATGCTTG AATCTCTTTTGAAGTTCTTGATGG TCTTCGTCAACAAGTT(序列編號：563)	5 gly	C
mL20-6	GYRDMSMLEGLL AVLDRLGPQL	GGTTATCGTGATATGTCTATGCTTG AAGGTCTTCTTGCTGTTCTTGATCG TCTTGGTCCACAATT(序列編號：564)	5 gly	C
mL20 Con1	TQRDMSMLEGLL EVL DRLGQQR	ACTCAACGTGATATGTCTATGCTTG AAGGTCTTCTTGAAGTTCTTGATCG TCTTGGTCAACAACGT(序列編號：565)	5 gly	C
mL20 Con2	WYRDMSMLEGL LEVLDRLGQQR	TGGTACCGTGACATGTCCATGCTG GAAGGTCTGCTGGAAGTTCTGGAC CGTCTGGGTCAGCAGCGT(序列編號：566)	5 gly	C

95年12月15日修正替換頁

mL21-1	TQNSRQMLLSDF MMLVGSMIQQ	ACTCAAAATTCTCGTCAAATGCTTC TTTCTGATTTTATGATGCTTGTTGG TTCTATGATTCAAGGT(序列編號： 567)	5 gly	C
mL21-2	MQTSRHILLSEFM MLVGSMIHG	ATGCAAACCTTCTCGTCATATTCTTC TTTCTGAATTTATGATGCTTGTTGG TTCTATTATGCATGGT(序列編號：568)	5 gly	C
mL21-3	HDNSRQMLLSDL LHLVGTMIIQ	CACGACAACTCCCGTCAGATGCTG CTGTCCGACCTGCTGCACCTGGTTG GTACCATGATCCAGGGT(序列編號：569)	5 gly	C
mL21-4	MENSRQNLLRELI MLVGNMSHQ	ATGGAAAACCTCCCGTCAGAACCTG CTGCGTGAACCTGATCATGCTGGTTG GTAAACATGTCCACCAG(序列編號：570)	5 gly	C
mL21-5	QDTSRHMLLREF MMLVGEMIIQ	CAGGACACCTCCCGTCACATGCTG CTGCGTGAATTCATGATGCTGGTTG GTGAAATGATCCAGGGT(序列編號：571)	5 gly	C
mL21 Con1	DQNSRQMLLSDL MILVGSMIQQ	GACCAGAACTCCCGTCAGATGCTG CTGTCCGACCTGATGATCCTGGTTG GTTCCATGATCCAGGGT(序列編號： 572)	5 gly	C
mTN8-19-1	VALHGQCTRWP WMCPQREG	GTTGCTCTTCATGGTCAATGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AACGTGAAGGT(序列編號：573)	5 gly	C
mTN8-19-2	YPEQGLCTRWPW MCPPQTLA	TATCCAGAACAAGGTCTTTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAACTCTTGCT(序列編號：574)	5 gly	C
mTN8-19-3	GLNQGHCTRWP WMCPQDSN	GGTCTGAACCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGGACTCCAAC(序列編號：575)	5 gly	C
mTN8-19-4	MITQGQCTRWPW MCPPQPSG	ATGATTACTCAAGGTCAATGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AACCATCTGGT(序列編號：576)	5 gly	C
mTN8-19-5	AGAQEHCTRWP WMCAPNDWI	GCTGGTGCTCAGGAACACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCGCTCCG AACGACTGGATC(序列編號：577)	5 gly	C
mTN8-19-6	GVNQGQCTRWR WMCPNGWE	GGTGTTAACCAGGGTCAGTGCACC CCTTGGCGTTGGATGTGCCCCGCCG AACGGTTGGGAA(序列編號：578)	5 gly	C
mTN8-19-7	LADHGQCIRWPW MCPPEGWE	CTGGCTGACCACGGTCAGTGCATC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG GAAGGTTGGGAA(序列編號：579)	5 gly	C
mTN8-19-8	LIEQAQCTRWPW MCPPQRGG	ATCCTGGAACAGGCTCAGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGCGTGGTGGT(序列編號：580)	5 gly	C
mTN8-19-9	TQTHAQCTRWP WMCPQWEG	ACTCAAACCTCATGCTCAATGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AATGGGAAGGT(序列編號：581)	5 gly	C

95年12月15日修正替換頁

mTN8-19-10	VVTQGHCTLWP WMCPPQRWR	GTTGTTACTCAAGGTCATTGTACTC TTTGGCCATGGATGTGTCCACCACA ACGTTGGCGT(序列編號：582)	5 gly	C
mTN8-19-11	IYPHDQCTRWPW MCPQPYP	ATTATCCACATGATCAATGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AACCATATCCA(序列編號：583)	5 gly	C
mTN8-19-12	SYWQGQCTRWP WMCPPQWRG	TCTTATTGGCAAGGTCAATGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AATGGCGTGGT(序列編號：584)	5 gly	C
mTN8-19-13	MWQQGHCTRWP WMCPPQGWG	ATGTGGCAACAAGGTCATTGTACT CGTTGGCCATGGATGTGTCCACCA CAAGGTTGGGGT(序列編號：585)	5 gly	C
mTN8-19-14	EFTQWHCTRWP WMCPPQRSQ	GAATTCACCCAGTGGCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGCGTTCCCAG(序列編號：586)	5 gly	C
mTN8-19-15	LDDQWQCTRWP WMCPPQGFS	CTGGACGACCAGTGGCAGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGGGTTTCTCC(序列編號：587)	5 gly	C
mTN8-19-16	YQTQGLCTRWP WMCPPQSQR	TATCAAACCTCAAGGTCTTTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AATCTCAACGT(序列編號：588)	5 gly	C
mTN8-19-17	ESNQGQCTRWP WMCPPQGGW	GAATCTAATCAAGGTCAATGTACT CGTTGGCCATGGATGTGTCCACCA CAAGGTGGTTGG(序列編號：589)	5 gly	C
mTN8-19-18	WTDRGPCTRWP WMCPPQANG	TGGACCGACCGTGGTCCGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGGCTAACGGT(序列編號：590)	5 gly	C
mTN8-19-19	VGTQGQCTRWP WMCPPYETG	GTTGGTACCCAGGGTCAGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG TACGAAACCGGT(序列編號：591)	5 gly	C
mTN8-19-20	PYEQ GKCTRWP WMCPPYEVE	CCGTACGAACAGGGTAAATGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG TACGAAGTTGAA(序列編號：592)	5 gly	C
mTN8-19-21	SEYQGLCTRWPW MCP PQWK	TCCGAATACCAGGGTCTGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGGGTTGGAAA(序列編號：593)	5 gly	C
mTN8-19-22	TFSQGHCTRWPW MCP PQWG	ACCTTCTCCCAGGGTCACTGCACCC GTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG AGGGTTGGGGT(序列編號：594)	5 gly	C
mTN8-19-23	PGAHDHCTRWP WMCPPQSR Y	CCGGTGCTCACGACCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGTCCCGTTAC(序列編號：595)	5 gly	C
mTN8-19-24	VAEEWHCRRWP WMCPPQDWR	GTTGCTGAAGAATGGCACTGCCGT CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGGACTGGCGT(序列編號：596)	5 gly	C
mTN8-19-25	VGTQGHCTRWP WMCPPQAG	GTTGGTACCCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGCCGGCTGGT(序列編號：597)	5 gly	C

95年12月15日

mTN8-19-26	EEDQAHCRSWP WMCPPQGWV	GAAGAAGACCAGGCTCACTGCCGT TCCTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGGGTTGGGTT(序列編號：598)	5 gly	C
mTN8-19-27	ADTQGHCTRWP WMCPPQHWV	GCTGACACCCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGCACTGGTTC(序列編號：599)	5 gly	C
mTN8-19-28	SGPQGHCTRWPW MCAPQGWV	TCCGGTCCGCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCGCTCCG CAGGGTTGGTTC(序列編號：600)	5 gly	C
mTN8-19-29	TLVQGHCTRWP WMCPPQRWV	ACCCTGGTTCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGCGTTGGGTT(序列編號：601)	5 gly	C
mTN8-19-30	GMAHGKCTRWA WMCPPQSWK	GGTATGGCTCACGGTAAATGCACC CGTTGGGCTTGGATGTGCCC GCCG CAGTCCTGGAAA(序列編號：602)	5 gly	C
mTN8-19-31	ELYHGQCTRWP WMCPPQSWA	GAAGTGTACCACGGTCAGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGTCCTGGGCT(序列編號：603)	5 gly	C
mTN8-19-32	VADHGHCTRWP WMCPPQGWG	GTTGCTGACCACGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGGGTTGGGGT(序列編號：604)	5 gly	C
mTN8-19-33	PESQGHCTRWPW MCPPQGWG	CCGGAATCCCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGGGTTGGGGT(序列編號：605)	5 gly	C
mTN8-19-34	IPAHGHCTRWPW MCPPQRWR	CTCCCGGCTCACGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGCGTTGGCGT(序列編號：606)	5 gly	C
mTN8-19-35	FTVHGHCTRWP WMCPPYGWV	TTCACCGTTCACGGTCACTGCACCC GTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG ACGGTTGGGTT(序列編號：607)	5 gly	C
mTN8-19-36	PDFPGHCTRWRW MCPPQWE	CCAGATTTTCCAGGTCAATTGTACTC GTTGGCGTTGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGGAA(序列編號：608)	5 gly	C
mTN8-19-37	QLWQGPCTQWP WMCPPKGRY	CAGCTGTGGCAGGGTCCGTGCACC CAGTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG AAAGGTCGTTAC(序列編號：609)	5 gly	C
mTN8-19-38	HANDGHCTRWQ WMCPPQWGG	CACGCTAACGACGGTCACTGCACC CGTTGGCAGTGGATGTGCCC GCCG CAGTGGGGTGGT(序列編號：610)	5 gly	C
mTN8-19-39	ETDHGLCTRWPW MCPPYGAR	GAAACCGACCACGGTCTGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG TACGGTGCTCGT(序列編號：611)	5 gly	C
mTN8-19-40	GTWQGLCTRWP WMCPPQGWQ	GGTACCTGGCAGGGTCTGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGGGTTGGCAG(序列編號：612)	5 gly	C
mTN8-19 Con1	VATQGQCTRWP WMCPPQGWG	GTTGCTACCCAGGGTCACTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCC GCCG CAGGGTTGGGGT(序列編號：613)	5 gly	C

mTN8-19 Con2	VATQGQCTRWP WMCPPQRWG	GTTGCTACCCAGGGTCAGTGCACC CGTTGGCCGTGGATGTGCCCCGCCG CAGCGTTGGGGT(序列編號：614)	5 gly	C
2X mTN8-19-7	FC-5G-AQ- LADHGQCIRWPW MCPPEGWELEGS GSATGGSGSTASS GSGSATGLADHG QCIRWPWMCPPE GWE-LE(序列編號 ：615)	CTTGCTGATCATGGTCAATGTATTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAG AAGGTTGGGAACCTCGAGGGTTCCG GTTCCGCTACCGGCGGCTCTGGCTC CACTGCTTCTTCCGGTTCCGGTTCT GCTACTGGTCTGGCTGACCACGGT CAGTGCATCCGTTGGCCGTGGATG TGCCCCGCCGGAAGGTTGGGAACCTG GAA(序列編號：616)	1K	C
2X mTN8-19-7 ST-GG de12x LE	FC-5G-AQ- LADHGQCIRWPW MCPPEGWEGSGS ATGGSGGGASSG SGSATGLADHGQ CIRWPWMCPPEG WE(序列編號：617)	CTTGCTGATCATGGTCAATGTATTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAG AAGGTTGGGAAGGTTCCGGTTCCG CTACCGGCGGCTCTGGCGGTGGCG CTTCTTCCGGTTCCGGTTCTGCTAC TGGTCTGGCTGACCACGGTCAGTG CATCCGTTGGCCGTGGATGTGTCCA CCAGAAGGTTGGGAA(序列編號：618)	1K	C
2X mTN8-19-21	FC-5G-AQ- SEYQGLCTRWPW MCPPQGWKLEGS GSATGGSGSTASS GSGSATGSEYQG LCTRWPWMCP PQ GWK-LE(序列編號 ：619)	TCTGAATATCAAGGTCTTTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGAAACTCGAGGGTTCCG GTTCCGCTACCGGCGGCTCTGGCTC CACTGCTTCTTCCGGTTCCGGTTCT GCTACTGGTTCTGAGTATCAAGGC CTCTGTACTCGCTGGCCATGGATGT GTCCACCACAAGGCTGGAAGCTGG AA(序列編號：620)	1K	C
2X mTN8-19-21 ST-GG de12x LE	FC-5G-AQ- SEYQGLCTRWPW MCPPQGWKSGS ATGGSGGGASSG SGSATGSEYQGL CTRWPWMCP PQ GWK(序列編號：621)	TCTGAATATCAAGGTCTTTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGAAAGGTTCCGGTTCCG CTACCGGCGGCTCTGGCGGTGGCG CTTCTTCCGGTTCCGGTTCTGCTAC TGGTTCTGAGTATCAAGGCCTCTGT ACTCGCTGGCCATGGATGTGTCCA CCACAAGGTTGGAAA(序列編號：622)	1K	C
2X mTN8-19-22	FC-5G-AQ- TFSQGHCTRWPW MCPPQGWGLEGS GSATGGSGSTASS GSGSATGTFSQG HCTRWPWMCP P QGWG-LE(序列編 號：623)	ACTTTTCTCAAGGTCATTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGGGTCTCGAGGGTTCCG GTTCCGCTACCGGCGGCTCTGGCTC CACTGCTTCTTCCGGTTCCGGTTCT GCTACTGGTACTTTTCTCAAGGCC ATTGTACTCGCTGGCCATGGATGTG TCCACCACAAGGCTGGGGCCTGGA A(序列編號：624)	1K	C

95年12月15日修正替換頁

2X mTN8-19-32	FC-5G-AQ-VADHGHCTRWP WMCPQGWGLE GSGSATGSGST ASSGSGSATGVA DHGHCTRWPWM CPPQGWG-LE (序列編號：625)	GTTGCTGATCATGGTCATTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGGGTCTCGAGGGTTCCG GTTCCGCAACCGGCGGCTCTGGCT CCACTGCTTCTTCCGGTTCCGGTTC TGCTACTGGTGTGCTGACCACGGT CACTGCACCCGTTGGCCGTGGATG TGCCCGCCGCAGGGTTGGGGTCTG GAA(序列編號：626)	1K	C
2X mTN8-19-32 ST-GG del2x LE	FC-5G-AQ-VADHGHCTRWP WMCPQGWGGS GSATGSGGGAS SGSGSATGVADH GHCTRWPWVCP QGWG(序列編號：627)	GTTGCTGATCATGGTCATTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGGGTGGTTCCGGTTCCG CTACCGGCGGCTCTGGCGGTGGTG CTTCTTCCGGTTCCGGTTCTGCTAC TGGTGTGCTGACCACGGTCACTGC ACCCGTTGGCCGTGGGTGTGTCCA CCACAAGGTTGGGGT(序列編號：628)	1K	C
2X mTN8-19-33	FC-5G-AQ-PESQGHCTRWPW MCPQGWGLEGS GSATGSGSTASS GSGSATGPESQG HCTRWPWMCP QGWGLE(序列編號：629)	CCAGAATCTCAAGGTCATTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGGGTCTCGAGGGTTCCG GTTCCGCTACCGGCGGCTCTGGCTC CACTGCTTCTTCCGGTTCCGGTTCT GCTACTGGTCCGGAATCCAGGGT CACTGCACCCGTTGGCCGTGGATG TGCCCGCCGCAGGGTTGGGGTCTG GAA(序列編號：630)	1K	C
2X mTN8-19-33 ST-GG del2x LE	FC-5G-AQ-PESQGHCTRWPW MCPQGWGSGS ATGSGGGASSG SGSATGPESQGH CTRWPWMCP PQGWG(序列編號：631)	CCAGAATCTCAAGGTCATTGTACTC GTTGGCCATGGATGTGTCCACCAC AAGGTTGGGGTGGTTCCGGTTCCG CTACCGGCGGCTCTGGCGGTGGTG CTTCTTCCGGTTCCGGTTCTGCTAC TGGTCCGGAATCCAGGGTCACTG CACCCGTTGGCCGTGGATGTGTCC ACCACAAGGTTGGTTGGGGT(序列編號：632)	1K	C

實例 7

親和性成熟肽體之體外篩選

依據上述方法篩選下列例舉肽體以獲得下列 K_D 及 IC_{50} 值。表 VII 顯示對經選擇之親和性成熟肽體與原肽體比較之 K_D 值範圍，如以 KinExATM 溶液為主之分析或 BIAcore® 分析所測定。該等值證明與原肽體相較，親和性成熟之肽體對肌肉抑制素之結合親和性增加。表 VIII 顯示數種親和性成熟

95年12月15日
 肽體之 IC_{50} 值。該值之範圍列於下表。

表 VII

肽體	K_D
TN8-19(原肽體)	>1 nM
2xmTN8-19(原肽體)	>1 nM
mTN8-19-7	11 pM
2xmTN8-19-7	12 pM
mTN8-19-21	6 pM
mTN8-19-22	4 pM
mTN8-19-32	4 pM
mTN8-19-33	9 pM
mTN8-19-con1	5 pM
mTN8-19-22	5 pM
mTN8-19-22	20 pM

表 VIII

親和性成熟肽體	$IC_{50}(nM)$
mTN8-19 Con1	1.0 - 4.4
mTN8-19-2	7.508 - 34.39
mTN8-19-4	16.74
mTN8-19-5	7.743 - 3.495
mTN8-19-6	17.26
mTN8-19-7	1.778
mTN8-19-9	22.96 - 18.77
mTN8-19-10	5.252 - 7.4
mTN8-19-11	28.66
mTN8-19-12	980.4
mTN8-19-13	20.04
mTN8-19-14	4.065 - 6.556
mTN8-19-16	4.654
mTN8-19-21	2.767 - 3.602
mTN8-19-22	1.927 - 3.258

95年12月15日修正替換頁

mTN8-19-23	6.584
mTN8-19-24	1.673 - 2.927
mTN8-19-27	4.837 - 4.925
mTN8-19-28	4.387
mTN8-19-29	6.358
mTN8-19-32	1.842 - 3.348
mTN8-19-33	2.146 - 2.745
mTN8-19-34	5.028 - 5.069
mTN8Con6-3	86.81
mTN8Con6-5	2385
mTN8-19-7(-LE)	1.75 - 2.677
mTN8-19-21(-LE)	2.49
mTN8-19-33(-LE)	1.808
2xmTN8-19-7	0.8572 - 2.649
2xmTN8-19-9	1.316 - 1.228
2xmTN8-19-14	1.18 - 1.322
2xmTN8-19-16	0.9903 - 1.451
2xmTN8-19-21	0.828 - 1.434
2xmTN8-19-22	0.9937 - 1.22
2xmTN8-19-27	1.601 - 3.931
2xmTN8-19-7(-LE)	1.077 - 1.219
2xmTN8-19-21(-LE)	0.8827 - 1.254
2xmTN8-19-33(-LE)	1.12 - 1.033
mL2-7	90.24
mL2-9	105.5
mL15-7	32.75
mL15-9	354.2
mL20-2	122.6
mL20-3	157.9
mL20-4	160

實例 8

例舉肽之體內合成代謝活性

使用該 CD1 nu/nu 老鼠模型 (Charles River 實驗室，

95年12月15日修正替換頁

Massachusetts) 測定本發明之肽體 (其包含人類 Fc 區域 (huFc)) 體內效率。此膜形以快速合成代謝反應而反應於本發明之抑制劑，該反應予增加之乾燥肌肉質塊增加及肌肉纖維蛋白質之增加有關，但與體內水含量之累積無關。

一實例中，藉下列實驗證明 1x 肽體 mTN8-19-21 之體內效率。10 隻 8 週齡之 CD1 nu/nu 老鼠以 1 毫克/公斤、3 毫克/公斤及 10 毫克/公斤之劑量每週處理兩次或一週處理一次 (皮下注射)。10 隻 8 週齡之 CD1 nu/nu 老鼠以 10 毫克/公斤每週兩次 (皮下) 注射接受 huFc (載體)。動物每兩天秤重並在第 0 天及第 13 天以 NMR 測定精瘦體塊。動物接著在第 14 天殺死並測定腓腸肌大小。結果示於圖 2 及圖 3。圖 2 顯示與對照組相較，各種劑量之肽體在 14 天內老鼠總體重增加。如圖 2 所示，與對照組相較，所有劑量已顯示體重增加，於在第 14 天，所有劑量顯示比對照組有統計學上有意義地增加。圖 3 顯示以 NMR 測定之在第 0 天及第 13 天精瘦質塊改變，以及在第 14 天自動物切下之腓腸肌重量改變。

另一實例中，1x mTN8-19-32 肽體以 1 毫克/公斤、3 毫克/公斤、10 毫克/公斤及 30 毫克/公斤對 CD1 nu/nu 老鼠雙週注射投藥，並與 huFc 對照組比較。該肽體處理之動物顯示總體重增加 (未示出) 且比較第 13 天與第 0 天之精瘦質塊 (以 NMR 儀器測定)。精瘦質塊增加示於圖 4。

另一實例中，1x 親和性成熟之肽體與 2x 親和性成熟肽體比較體內合成代謝效率。CD1 nu/nu 老鼠以 1 毫克/公斤及 3 毫克/公斤之 1x mTN8-19-7 及 2x mTN8-19-7 每週兩次處理

95年12月5日修正替換頁
共 35 天

而對照組(10隻動物)每週兩次注射 huFc(3毫克/公斤)。如圖5所示，與1x肽體或對照組相較，以2x肽體處理導致更大體重增加及屍體解剖時精瘦屍體重量增加。

實例 9

藥物動力學

使用 CD1 nu/nu 老鼠進行體內藥物動力學實驗以鑑定含或不含 LE 序列之肽體之 Cmax、曲線下之面積(AUC)及半生期。已發現親和性成熟肽體之 2x 變體比 1x 變體有更長之半生期，例如 1x 親和性成熟之 mTN8-19-22 在動物中具有之半生期約 50.2 小時，而 2x mTN8-19-22 之半生期約 85.2 小時。

實例 10

mdx 老鼠處理

本發明之肽體已顯示可在動物中增加精瘦肌肉且被認為可用以治療各種與肌肉耗弱有關之障礙。肌肉失養症為該等障礙之一。肌肉失養症之老鼠模型為 Duchenne mdx 老鼠 (Jackson 實驗室，Bar Harbor，Maine)。老化(10個月大)之 mdx 老鼠注射肽體 1x mTN8-19-33(n=8/組)或 huFc 蛋白質(N=6/組)歷時3個月。投藥計畫如下：每隔天10毫克/公斤藉皮下注射投藥。肽體處理對老化 mdx 老鼠之體質塊增加有正面影響並持續。與 hu-Fc-處理之對照組相較，肽體處理組觀察到體重明顯增加。此外，NMR 分析顯示，與對照組相較，在老化 mdx 老鼠中，因肽體處理結果精瘦體質塊對脂肪質塊之比例亦明顯增加，且與對照組相較，肽體處理組之老鼠體重之脂肪百分比降低。

本發明不限於本文所述之特定具體例，其僅為本發明個別目的之單一說明，且功能性之均等方法及成分均為本發明範圍。此外，除了本文所述者以外，本發明之各種改質均為熟知本技藝者自本文前述說明及附圖可顯而易見者。此改質欲落入本發明之範圍。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示在下列實例中所述各使用 C2C12pMARE 螢光素酶對 TN8-19 肽 QGHCTRWPWNCPY(序列編號：32)及 TN8-19 肽體(pb)之經表現螢光素酶活性(y-軸)對濃度(x-軸)所測量之肌肉抑制素活性以測定 IC₅₀。

圖 2 為顯示以增加劑量之 1x mTN8-19-21(序列編號：325)肽體處理 CD1 nu/nu 老鼠 14 天期間，與以 HuFc 對照組處理之老鼠比較之總體重增加，之圖式，如實例 8 所述者。

圖 3A 顯示對圖 2 中處理之老鼠(實例 8)屍體解剖之腓腸肌肉質塊之質塊增加。圖 3B 顯示在實例 8 所述實驗之第 0 天與第 13 天比較之由 NMR 所測定之精瘦質塊增加。

圖 4 顯示在實例 8 所述實驗之第 0 天與第 13 天比較之由 NMR 所測定之以增加劑量雙週注射 1x mTN8-19-32(序列編號：326)肽體處理之 CD1 nu/nu 老鼠之精瘦質塊增加。

圖 5A 顯示在實例 8 所述實驗之第 35 天以雙週注射 1x mTN8-19-7(序列編號：311)處理與 2x mTN8-19-7(序列編號：6125)處理之 CD1 nu/nu 老鼠及與對照組動物比較之精瘦質塊增加。圖 5B 顯示對以 1 毫克/公斤及 3 毫克/公斤之 1x 及 2x 改造者與接受載體(HuFc)(對照組)之動物比較之屍體解剖之精瘦屍體重量增加。

公告本
拾

申請專利範圍：

99年4月7日修正替換本

雙面

1. 一種結合劑，其包括至少一種可與肌肉抑制素結合之肽

，其中該肽包括序列 Cb₁b₂Wb₃WMCPP(序列編號：353)

，其中

b₁係選自胺基酸 T、I 或 R 之任一種；

b₂係選自 R、S、Q 之任一種；

b₃係選自 P、R 及 Q 之任一種，

且其中該肽長度介於 10 至 50 個胺基酸之間，及其生理可接受性鹽。

2. 一種結合劑，其中該結合劑具有下列結構：

$(X^1)_a-F^1-(X^2)_b$ ，或其多聚物；

其中 F¹ 為載體；且 X¹ 及 X² 各獨立選自

$-(L^1)_c-P^1$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$ ；

$-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$ ；

及 $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$ ；

其中 P¹、P²、P³ 及 P⁴ 為可與肌肉抑制素結合之肽，且其中每一肽包括序列 Cb₁b₂Wb₃WMCPP(序列編號：353)，其中

b₁係選自胺基酸 T、I 或 R 之任一種；

b₂係選自 R、S、Q 之任一種；

b₃係選自 P、R 及 Q 之任一種，其中

L¹、L²、L³ 及 L⁴ 各為鍵聯基；且 a、b、c、d、e 及 f 各獨立為 0 或 1，但 a 及 b 之至少一個為 1，及其生理可接受性

鹽。

3. 如申請專利範圍第2項之結合劑，其中a為0且b為1，或其中a為1且b為0。
4. 如申請專利範圍第1或2項之結合劑，其中該肽長度介於10至50個胺基酸之間。
5. 如申請專利範圍第2或3項之結合劑，其中該載體為Fc區域。
6. 如申請專利範圍第2項之結合劑，其中該結合劑具有下列結構： $F^1-L^1-P^1$ ； $F^1-L^1-P^1-L^2-P^2$ ； $P^1-L^1-F^1$ ； $P^2-L^2-P^1-L^1-F^1$ ，且其中 F^1 為人類IgG Fc區域。
7. 如申請專利範圍第6項之結合劑，其中 P^1 及 P^2 肽係獨立選自序列編號：305-308、310-313、315-331、333及335-346之任一種。
8. 如申請專利範圍第7項之結合劑，其中該結合劑包括序列編號：615、617、619、621、623、625、627、629及631之任一種。
9. 如申請專利範圍第7項之結合劑，其中 L^1 鍵聯基為 $(Gly)_5$ 或 $(Gly)_5$ ，其後接著胺基酸AQ。
10. 如申請專利範圍第7項之結合劑，其中該肽在肽的C端進一步包括LE。
11. 如申請專利範圍第2項之結合劑，其中該結合劑具有結構 $F^1-(L^1)-P^1$ ，其中 F^1 載體為人類IgG Fc，其中 L^1 鍵聯基為 $(Gly)_5$ ，且其中 P^1 肽係選自序列編號：311、序列編號：325、序列編號：326、序列編號：336及序列編號：337

之任一種。

12. 如申請專利範圍第11項之結合劑，其中該結合劑在鍵聯基及肽之間進一步包括胺基酸AQ。
13. 如申請專利範圍第12項之結合劑，其中該肽在肽的C端進一步包括胺基酸LE。
14. 如申請專利範圍第1項之結合劑，其中該等肽係獨立選自序列編號：305-308、310-313、315-331、333及335-346之任一種。
15. 一種經分離之核酸，其包括編碼如申請專利範圍第1至14項中任一項之結合劑之聚核苷酸序列。
16. 如申請專利範圍第15項之核酸分子，其中該聚核苷酸係選自序列編號：573至614、616、618、620、622、624、626、628、630及之632。
17. 一種表現載體，其包括如申請專利範圍第15項之聚核苷酸。
18. 一種宿主細胞，其包括如申請專利範圍第17項之表現載體。
19. 如申請專利範圍第18項之宿主細胞，其中該細胞為原核細胞。
20. 如申請專利範圍第18項之宿主細胞，其中該細胞為真核細胞。
21. 一種醫藥組合物，其包括有效量之如申請專利範圍第1至14項中任一項之結合劑與其醫藥可接受性載劑組合。
22. 一種如申請專利範圍第1至14項中任一項之結合劑之用途

，其係用以製備用於個體中抑制肌肉抑制素活性之醫藥。

23. 一種如申請專利範圍第21項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於個體中增加精瘦肌肉質塊之醫藥。

24. 一種如申請專利範圍第21項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於個體中增加精瘦肌肉質塊對脂肪比例之醫藥。

25. 如申請專利範圍第23或24項之用途，其中該個體為食用動物。

26. 一種如申請專利範圍第21項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於個體中治療與肌肉抑制素相關之肌肉耗弱疾病之醫藥。

27. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該疾病係選自下列障礙：肌肉失養症、肌萎縮性側索硬化、充血性阻塞肺疾病、慢性心臟衰竭、癌症、AIDS、腎衰竭、尿毒症、風濕性關節炎、與年齡相關之肌肉退化及因延長臥床、脊髓受傷、中風、骨折及老化導致之肌肉消瘦。

28. 一種如申請專利範圍第21項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於個體中治療肌肉抑制素相關之代謝病症之醫藥。

29. 如申請專利範圍第28項之用途，其中該代謝病症係選自於糖尿病、肥胖症、高脂血症及骨質流失。

30. 一種於活體外偵測樣本中肌肉抑制素的方法，其包括以如申請專利範圍第1至14項中任一項之結合劑接觸該樣本，並偵測該結合之複合物。

31. 一種於活體外測量樣本中肌肉抑制素的方法，其包括以

如申請專利範圍第1至14項中任一項之結合劑接觸該樣本，並測量該結合之複合物。

32. 一種於個體中診斷肌肉抑制素相關病症之方法，其包括將取自於個體之樣本與如申請專利範圍第1至14項中任一項之結合劑接觸，且偵測該結合之複合物。

拾壹、圖式：

98年2月4日修正替換本

公告本

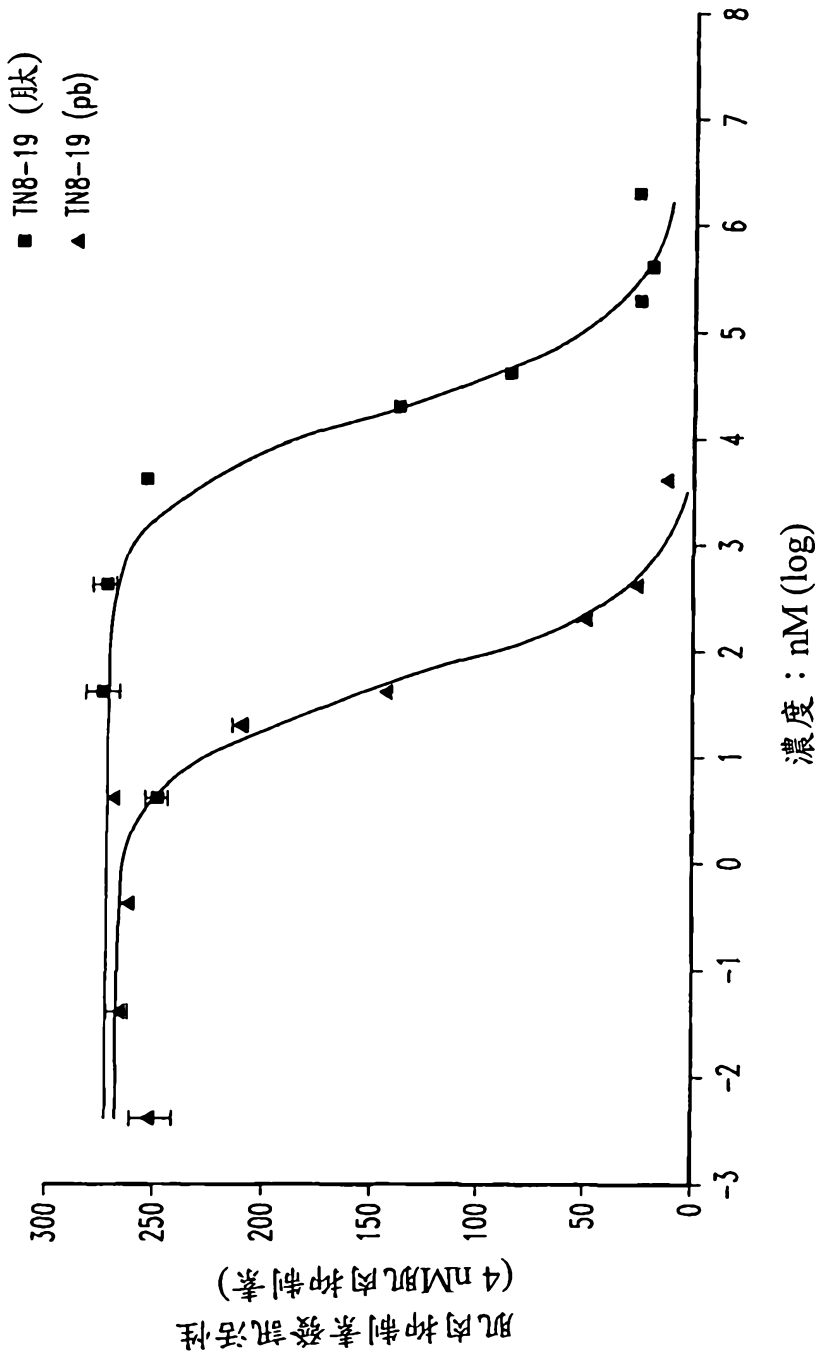


圖1

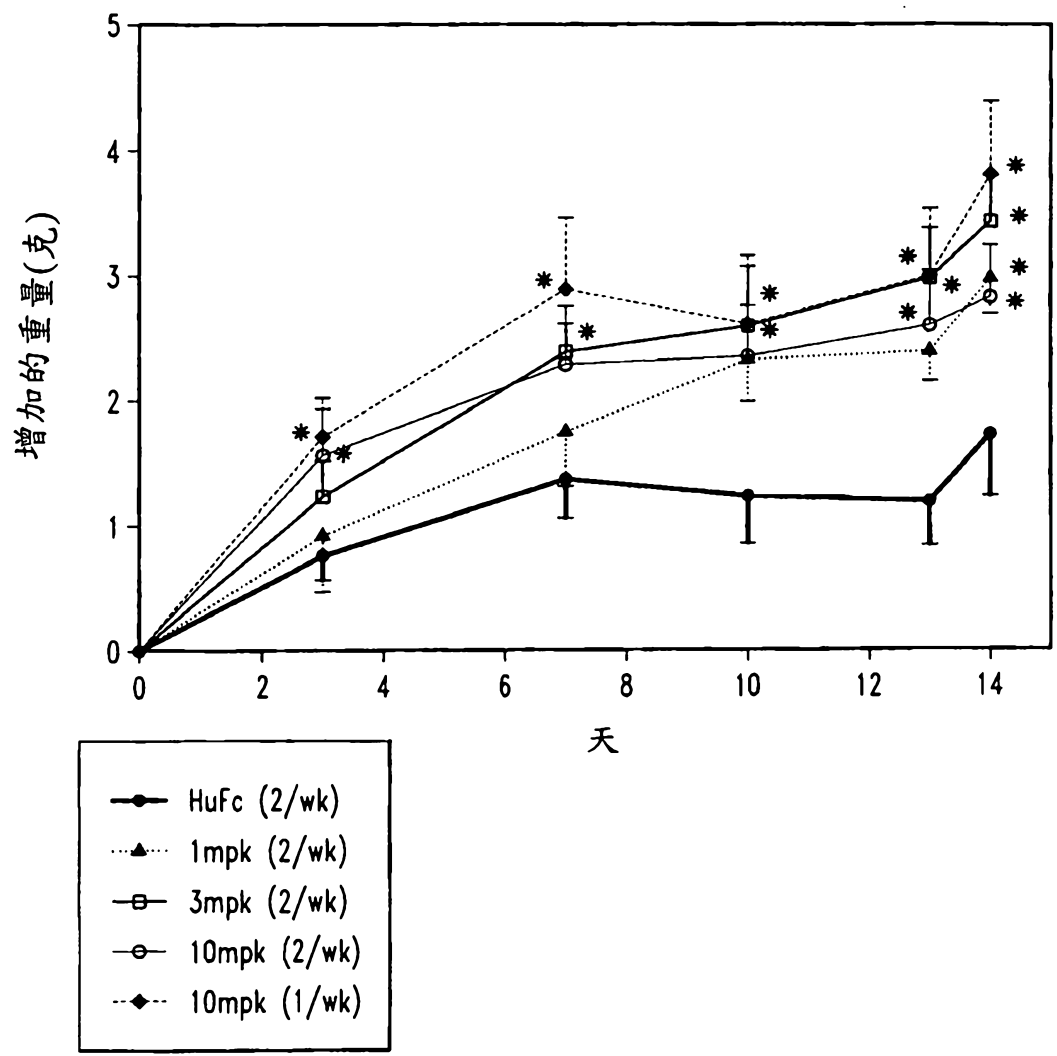


圖2

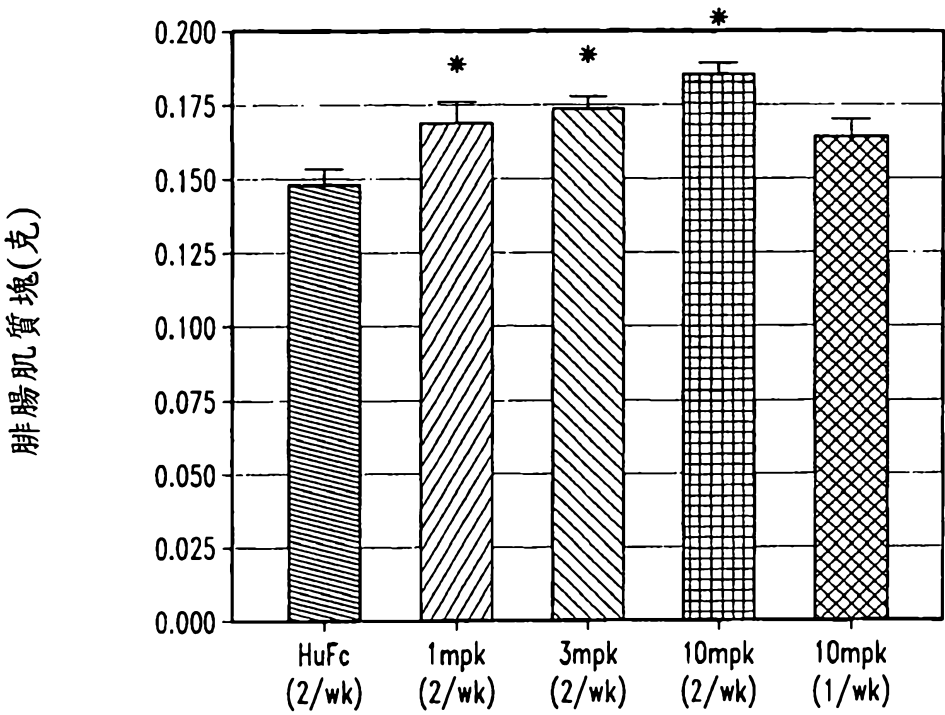


圖3A

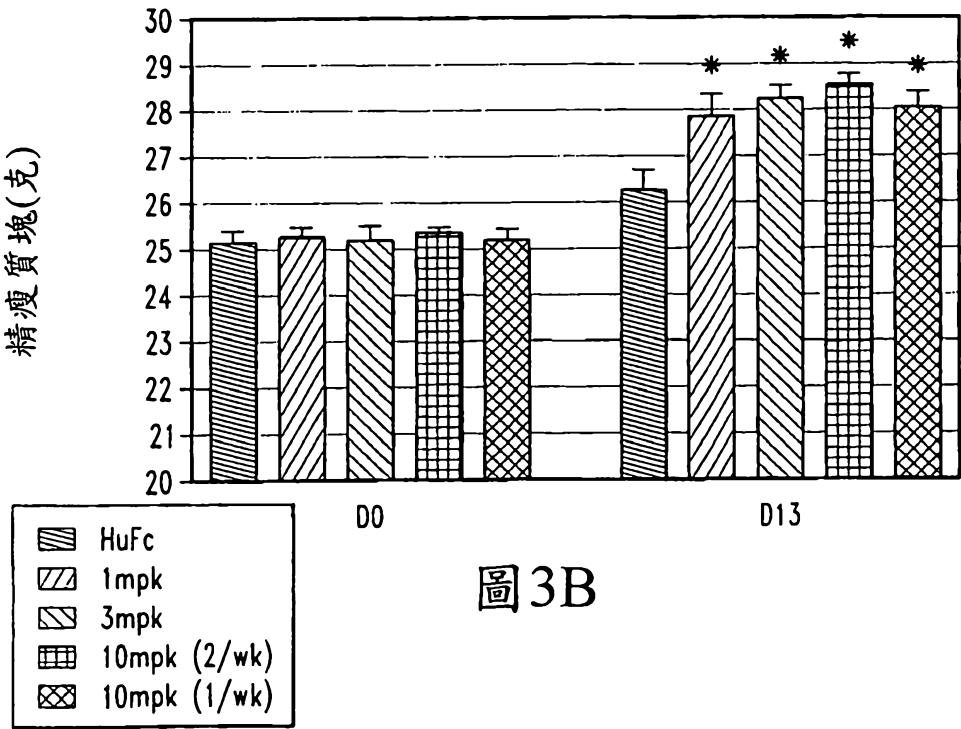


圖3B

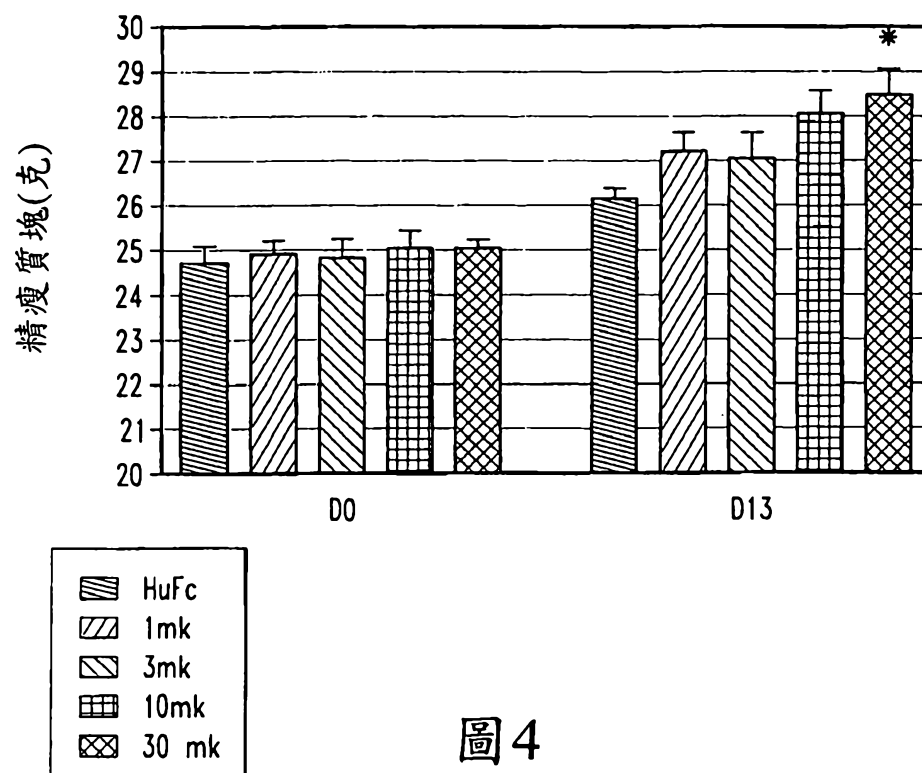


圖4

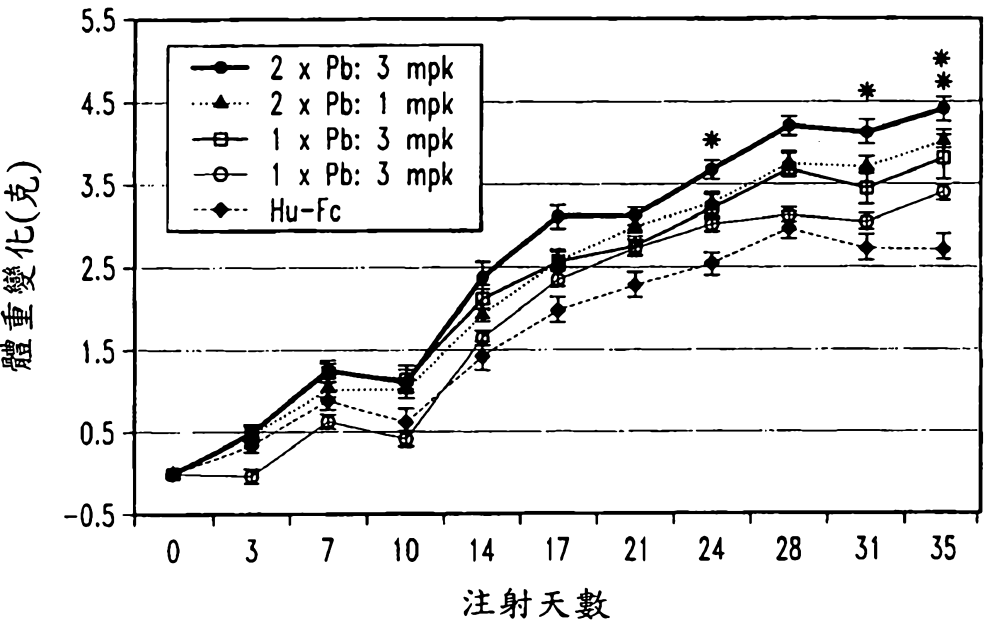


圖5A

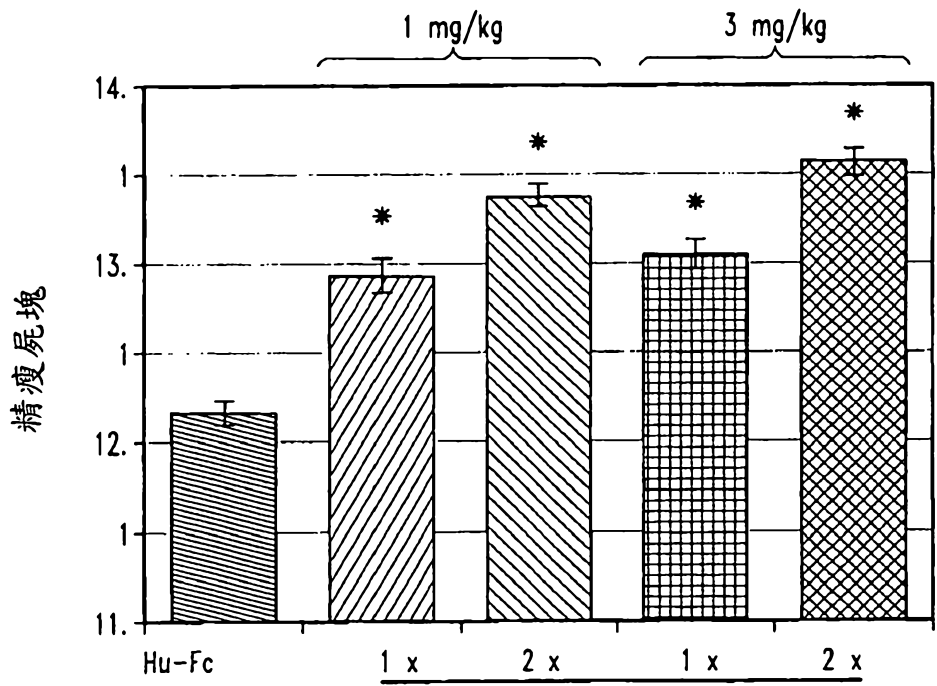


圖5B