



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116685599 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 01

(21) 申请号 202180084231.3	A61K 38/22 (2006.01)
(22) 申请日 2021.12.15	A61P 3/04 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 25/28 (2006.01)
63/125996 2020.12.16 US	A61P 1/16 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61P 13/12 (2006.01)
2023.06.14	A61P 9/10 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61P 9/04 (2006.01)
PCT/EP2021/086034 2021.12.15	A61P 9/00 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61P 35/00 (2006.01)
W02022/129254 EN 2022.06.23	A61P 9/12 (2006.01)
(71) 申请人 免疫医疗有限公司	A61P 3/06 (2006.01)
地址 英国剑桥郡	A61P 1/00 (2006.01)
(72) 发明人 M·A·贝德纳雷克 S·吉纳巴蒂	A61P 11/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公	A61P 19/02 (2006.01)
司 72001	A61P 19/08 (2006.01)
专利代理师 罗文锋 梅黎	A61P 15/00 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 3/10 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)	

权利要求书14页 说明书45页
序列表115页

(54) 发明名称

多肽及其用途

(57) 摘要

披露了作为普兰林肽类似物的多肽及其用途。特别地,本发明涉及作为与延长半衰期的部分例如白蛋白结合部分缀合的普兰林肽类似物的具有SEQ ID NO 2的多肽及其用途。

1. 一种多肽或其药学上可接受的盐,其包含以下氨基酸序列:

Xaa (-4) -Xaa (-3) -Xaa (-2) -Xaa (-1) -Xaa 1-Cys 2-Asn 3-Xaa 4-Ala 5-Thr 6-Cys
7-Ala 8-Thr 9-Gln 10-Arg 11-Leu 12-Ala 13-Xaa 14-Xaa 15-Xaa 16-Xaa 17-His 18-
Ser 19-Xaa 20-Xaa 21-Xaa 22-Xaa 23-Xaa 24-Xaa 25-Xaa 26-Xaa 27-Xaa 28-Xaa 29-
Thr 30-Xaa 31-Xaa 32-Xaa 33-Xaa 34-Xaa 35-Xaa 36-Xaa 37-酰胺[SEQ ID NO:2],其
中:

Xaa (-4) 是Lys(白蛋白结合部分)或不存在;

Xaa (-3) 是Gly或不存在;

Xaa (-2) 是Gly或不存在;

Xaa (-1) 是Gly、(白蛋白结合部分)、Lys(白蛋白结合部分)或不存在;

Xaa 1 是Lys、Lys(白蛋白结合部分)、(白蛋白结合部分)或不存在;

Xaa 4 是Thr、Ile或Ala;

Xaa 14 是Asn、His、Glu、2,4-二氨基丁酸(Dab)或 α 甲基氨基酸;

Xaa 15 是Phe或Trp;

Xaa 16 是Leu或D-Leu(dL);

Xaa 17 是Val、Ser、Glu、Arg、(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)、Dab或 α 甲基氨基酸
(例如2-氨基-2-甲基丙酸[Aib]);

Xaa 20 是Ser、Ile、Pro或 α 甲基氨基酸(例如(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸[α MeSer]);

Xaa 21 是Asn、Dab、His、Pro、Ser、Arg、Lys、Gly或Glu、Ala、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如
Aib);

Xaa 22 是Asn、His、Hyp、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 23 是Phe、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如(S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸[α MePhe]);

Xaa 24 是Gly、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 25 是Pro、Ala、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 26 是Ile、D-Ile(dI)、Arg、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 27 是Leu、dL、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 28 是Pro、D-Pro(dP)、Ser、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 29 是Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 31 是Asn、Glu、His、Arg、Pro、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 32 是Val、Hyp、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 33 是Gly、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 34 是Ser、Pro、His、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 35 是Asn、Pro、Arg、Glu、Dab、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);

Xaa 36 是Thr、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);以及

Xaa 37 是Tyr、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib),

并且其中该多肽包含至少一个白蛋白结合部分。

2. 如权利要求1所述的多肽或药学上可接受的盐,其中该多肽在位置14、17或20-37中的
至少一个处包含Dab、Hyp或 α 甲基氨基酸,任选地其中该 α 甲基氨基酸是Aib、 α MePhe或 α

MeSer。

3. 如权利要求1或2所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 14是Dab。
4. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 16是dL。
5. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 17是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
6. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 20是 α 甲基氨基酸,任选地是 α MeS。
7. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 21是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
8. 如权利要求1至6中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 21是Dab。
9. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 22是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
10. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 23是 α 甲基氨基酸,任选地是 α MePhe。
11. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 24是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
12. 如权利要求1至10中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 24是Hyp。
13. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 25是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
14. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 26是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
15. 如权利要求1至13中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 26是dI。
16. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 27是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
17. 如权利要求1至15中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 27是dL。
18. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 28是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
19. 如权利要求1至17中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 28是dP。
20. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 29是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
21. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 31是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
22. 如权利要求1至20中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 31是Dab。
23. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 32是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
24. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 33是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。
25. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 34是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。

26. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 35是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。

27. 如权利要求1至25中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 35是Dab。

28. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 36是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。

29. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 37是 α 甲基氨基酸,任选地是Aib。

30. 如权利要求1所述的多肽或药学上可接受的盐,其中该多肽包含以下氨基酸修饰组合中的任一个:

-1G、-2G、17Aib

4A、15W、21P、24P、25A、28S

4I、20I、21A、35R

4I、21Dab、35R

14Dab

14Dab、17Aib、31E

14Dab、23 α MePhe、21E

14Dab、31E

14E、17Aib

14E、17Aib、21H

14E、17R

14E、17R、23 α MePhe

14E、21Aib

14H、17Aib

14H、17Aib、21Aib、31E

14H、21Aib

14H、21Aib、35E

16dL、21Aib

17Aib

17Aib、37P

17Aib、21Aib

17Aib、21Aib、37P

17Aib、21G

17Aib、21H

17Aib、21K

17Aib、21P

17Aib、21P、31E

17Aib、21P、35E

17Aib、21R

17Aib、21S

17Aib、21Dab
17Aib、21Dab、31E
17Aib、22H
17Aib、22H、35E
17Aib、23 α MePhe
17Aib、26Aib
17Aib、26R
17Aib、27Aib
17Aib、27dL
17Aib、28Aib
17Aib、29Aib
17Aib、31Aib
17Aib、31E
17Aib、31H、35E
17Aib、31P
17Aib、31R
17Aib、32Aib
17Aib、33Aib
17Aib、34Aib
17Aib、34H
17Aib、34P
17Aib、35Aib
17Aib、35E
17Aib、35R
17E、21Aib
17R、21Aib
17R、21Aib、31Aib
17R、21Aib、31E
17R、21Aib、31R
17R、21Aib、35Aib
17R、23 α MePhe
17R、23 α MePhe、31E
17R、26Aib
17S、21Aib
17S、21Aib、31H
17S、21Aib、31P
17S、21Aib、31R
17S、21Aib、33P
17S、21Aib、35P

20 α MeSer
20P、21P、24P、25A、28S
21Aib
21Aib、24P、25A、28S
21Aib、24P、25A、28S、31Dab
21Aib、24P、25A、28S、35Dab
21Aib、26dI
21Aib、26Aib
21Aib、27Aib
21Aib、27dL
21Aib、28Aib
21Aib、28dP
21Aib、31Aib
21Aib、31E
21Aib、31H
21Aib、31R
21Aib、33Aib
21Aib、34Aib
21Aib、35Aib
21Aib、35E
21Aib、35R
21Aib、36Aib
21Aib、37Aib
21Aib、37P
21Dab、24Hyp、25A、28S
21Dab、24P、25A、28S
21Dab、25Aib
21Dab、31E
21P、24P、25A、28S
22Aib
22H、35E
23 α MePhe
23 α MePhe、31E
23 α MePhe、31R
23 α MePhe、35R
24Aib
26Aib
27Aib
27dL

28dP

35R

Δ 1K、4I、21Dab、35R

Δ 1K、14E、17R、23 α MePhe。

31. 如权利要求1所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中

Xaa (-1) 是(白蛋白结合部分)、Lys(白蛋白结合部分)或不存在;

Xaa 4是Thr;

Xaa 14是Asn、Glu或Dab;

Xaa 15是Phe;

Xaa 16是Leu;

Xaa 17是Val、Arg或Aib;

Xaa 20是Ser;

Xaa 21是Asn-

Xaa 22是Asn;

Xaa 23是Phe或 α MePhe;

Xaa 24是Gly;

Xaa 25是Pro;

Xaa 26是Ile;

Xaa 27是Leu;

Xaa 28是Pro;

Xaa 29是Pro;

Xaa 31是Asn、Glu或Arg;

Xaa 32是Val;

Xaa 33是Gly;

Xaa 34是Ser; 以及

Xaa 35是Asn或Arg;

Xaa 36是Thr; 以及

Xaa 37是Tyr。

32. 如权利要求31所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 23是 α MePhe。

33. 如权利要求31或32所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 14是Glu。

34. 如权利要求31或32所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 14是Dab。

35. 如权利要求31至34中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 17是Arg。

36. 如权利要求31至34中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 17是Aib。

37. 如权利要求31至36中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 31是Glu。

38. 如权利要求31至36中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 31是Arg。

39. 如权利要求31至38中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 35是Arg。

40. 如权利要求31至39中任一项所述的脂化多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa (1) 不存在。

41. 如权利要求1所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中

Xaa (-1) 是Gly、Lys (白蛋白结合部分) 或(白蛋白结合部分) ;

Xaa 4是Thr;

Xaa 14是Asn或His;

Xaa 15是Phe;

Xaa 16是Leu;

Xaa 17是Val、Arg或Aib;

Xaa 20是Ser;

Xaa 21是Asn、Dab或Aib;

Xaa 22是Asn;

Xaa 23是Phe或 α MePhe;

Xaa 24是Gly;

Xaa 25是Pro;

Xaa 26是Ile或Aib;

Xaa 27是Leu或Aib;

Xaa 28是Pro或Aib;

Xaa 29是Pro或Aib;

Xaa 31是Asn、Glu或Aib;

Xaa 32是Val或Aib;

Xaa 33是Gly或Aib;

Xaa 34是Ser或Aib;

Xaa 35是Asn或Aib;

Xaa 36是Thr或Aib; 以及

Xaa 37是Tyr、Pro或Aib,

其中该多肽包含至少2个Aib残基。

42. 如权利要求41所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 17是Aib。

43. 如权利要求42所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 21、26、27、28、29、31、32、33、34或35中的至少一个是Aib。

44. 如权利要求41至43中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 21是Aib。

45. 如权利要求41至44中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 26、27、28、31、32、33、34、35、36或37中的至少一个是Aib。

46. 如权利要求41至45中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 14是His。

47. 如权利要求41或43至46中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 17是Arg。

48. 如权利要求41至47中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 31是Glu。

49. 如权利要求41至47中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 31是Aib。

50. 如权利要求41至49中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 35是Aib。

51. 如权利要求41至50中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 37是Pro。

52. 如权利要求1所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中

Xaa (-1) 是Gly、Lys (白蛋白结合部分) 或(白蛋白结合部分) ;

Xaa 14是Asn、Glu或His;
Xaa 15是Phe
Xaa 17是Val、Ser、Glu、Arg或Aib;
Xaa 20是Ser;
Xaa 21是Asn或Aib;
Xaa 22是Asn;
Xaa 23是Phe;
Xaa 24是Gly、Hyp或Pro;
Xaa 25是Pro或Ala;
Xaa 26是Ile、dI、或Aib;
Xaa 27是Leu、dL、或Aib;
Xaa 28是Pro、dP、Ser、或Aib;
Xaa 29是Pro
Xaa 32是Val;
Xaa 33是Gly、Pro或Aib;
Xaa 34是Ser或Aib;
Xaa 35是Asn、Pro、Arg、Glu、Dab、或Aib;
Xaa 36是Thr、或Aib;以及
Xaa 37是Tyr、Pro或Aib。

53. 如权利要求52所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 21是Aib。

54. 如权利要求52或53所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 17是Aib。

55. 如权利要求52或53所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 17是Arg。

56. 如权利要求52至55中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 24是Pro。

57. 如权利要求52至56中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 25是Ala。

58. 如权利要求52至57中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 28是Ser。

59. 如权利要求52至58中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 31是Glu。

60. 如权利要求52至58中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 31是Arg。

61. 如权利要求52至58中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 31是His。

62. 如权利要求52至58中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 31是Aib。

63. 如权利要求52至62中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 35是Aib。

64. 如权利要求52至62中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐,其中Xaa 35是Arg。

65. 如权利要求1所述的多肽或药学上可接受的盐,其中

Xaa (-1) 是(白蛋白结合部分)、Lys(白蛋白结合部分),或不存在;

Xaa 4是Thr;

Xaa 15是Phe;

Xaa 16是Leu;

Xaa 17是Val或Aib;

Xaa 20是Ser;

Xaa 21是Asn、His、Pro、Ser、Arg、Dab、Lys或Gly;

Xaa 22是Asn或His;

Xaa 23是Phe;

Xaa 24是Gly;

Xaa 25是Pro;

Xaa 26是Ile或Arg;

Xaa 27是Leu或dL;

Xaa 28是Pro;

Xaa 29是Pro;

Xaa 31是Asn、Glu、His、Arg或Pro;

Xaa 32是Val;

Xaa 33是Gly;

Xaa 34是Ser、Pro或His;

Xaa 35是Asn、Glu或Arg; Xaa 36是Thr; 以及

Xaa 37是Tyr。

66. 如权利要求65所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 17是Aib。

67. 如权利要求65或66所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 14是His。

68. 如权利要求65至67中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 21是Dab。

69. 如权利要求65至71中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa 31是Glu。

70. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中Xaa (-4) 是Lys (白蛋白结合部分), Xaa (-1) 是Lys (白蛋白结合部分) 或 (白蛋白结合部分), 或Xaa 1是Lys (白蛋白结合部分)。

71. 如权利要求70所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中该白蛋白结合部分包含脂质, 任选地其中该脂质选自C12二酸、C14二酸、C16二酸、C17二酸、C18二酸、C19二酸或C20二酸。

72. 如权利要求71所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中该脂质是C18二酸或C20二酸。

73. 如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中该白蛋白结合部分与该多肽的氨基酸残基连接。

74. 如权利要求73所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中该白蛋白结合部分通过接头连接至该氨基酸残基。

75. 如权利要求74所述的多肽或药学上可接受的盐, 其中该接头包含 γ -Glu的残基, 任选地其中该接头包含 γ Glu、 γ Glu- γ Glu、 γ Glu-(020c)-(020c) 或 γ Glu-(PEG2)-(PEG2)。

76. 一种多肽, 该多肽选自由以下组成的组:

C18二酸- γ E-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

C18二酸- γ E- γ E-GGG-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

K(020c-020c- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

K(020c-020c- γ E-C18二酸)GGGK[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺

K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺

C18二酸- γ E-[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺

K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTPVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVPSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSPTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(dL)PPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(dP)PTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(dI)LPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANF(dL)VHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
(C18二酸- γ E-[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
C18二酸- γ E-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNV(Aib)SNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSN(Aib)Y-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVG(Aib)NTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNT(Aib)-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLAHFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP-酰胺

K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(Aib)PTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPIL(Aib)PTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILP(Aib)TNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTN(Aib)GSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNV(Aib)SNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVG(Aib)NTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPIL(dP)PTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSN(Aib)FGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNF(Aib)PILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNHFGPILPPTNVGSETY-酰胺
C20二酸-γ E-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
C20二酸-γ E-020c-020c-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSPNFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNIATC]ATQRLANFLVHSIANFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSPNFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNAATC]ATQRLANWLHSSPNFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFPAILSPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NF(Hyp)AILSPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY-酰胺
K(γ E-γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY-酰胺
K(γ E-γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY-酰胺

K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSHFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSHFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTPVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSRNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSETY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSETY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSETY-酰胺
K(γ E-C18二酸)GGK[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLAHFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGHNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTHVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSETY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGPNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPRLPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSKNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSGNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
(C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
K(C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺。

77. 一种药物组合物, 该药物组合物包含如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂。

78. 一种治疗和/或预防受试者的疾病或障碍的方法, 该方法包括施用如前述权利要求中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐或如权利要求77所述的药物组合物。

79. 如权利要求78所述的方法, 其中该疾病或障碍是肥胖、代谢疾病、肥胖相关病症、进食障碍、阿尔茨海默病、肝脂肪变性(“脂肪肝”)、肾衰竭、动脉硬化(例如动脉粥样硬化)、心

血管疾病、大血管疾病、微血管疾病、糖尿病性心脏病(包括糖尿病性心肌病和作为糖尿病并发症的心力衰竭)、冠心病、外周动脉疾病或中风、癌症、倾倒综合征、高血压例如肺动脉高压、或血脂异常例如致动脉粥样硬化的血脂异常、胆囊炎或短肠综合征。

80. 如权利要求79所述的方法,其中该肥胖相关病症是超重、病态肥胖、手术前肥胖、肥胖相关炎症、肥胖相关胆囊疾病、睡眠呼吸暂停和呼吸系统问题、高脂血症、软骨退化、骨关节炎、或肥胖或超重的生殖健康并发症,例如不孕症。

81. 如权利要求79所述的方法,其中该代谢疾病是糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病前期、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低(IG1)、与升高的血糖水平相关的疾病状态、包括代谢综合征的代谢疾病、或高血糖,例如异常餐后高血糖。

82. 如权利要求78至81中任一项所述的方法,其中通过皮下注射将该多肽、药学上可接受的盐或药物组合物施用于该受试者。

83. 如权利要求78至82中任一项所述的方法,其中通过自我施用将该多肽、药学上可接受的盐或药物组合物施用于该受试者。

84. 一种用于产生如权利要求1至76中任一项所述的多肽的方法。

85. 如权利要求84所述的方法,该方法包括通过固相或液相方法合成该多肽,并任选地分离和纯化最终产物。

86. 一种制品,该制品包含如权利要求1至76中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐或如权利要求77所述的药物组合物。

87. 一种试剂盒,该试剂盒包含如权利要求1至76中任一项所述的多肽或药学上可接受的盐或如权利要求77所述的药物组合物,该试剂盒任选地进一步包含使用说明书。

多肽及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及作为普兰林肽类似物的多肽及其用途。特别地，本发明涉及作为与延长半衰期的部分如白蛋白结合部分缀合的普兰林肽类似物的多肽及其用途。

背景技术

[0002] 普兰林肽是人胰淀素的合成类似物，其中在25、28和29位具有三个脯氨酸取代。由于这些取代，普兰林肽形成淀粉样蛋白原纤维的倾向降低，从而克服了天然人胰淀素的物理化学倾向 (Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data [普兰林肽用于治疗需要胰岛素的糖尿病: 临床数据的基本原理和回顾]. *Drugs* [药物]. 2004; 64 (13): 1419-32)。

[0003] 普兰林肽在临床上用于胰淀素替代疗法并模拟胰淀素的重要葡萄糖调节作用。这些葡萄糖调节作用通过调节循环中葡萄糖的出现速率来补充胰岛素的作用，并通过三个主要机制实现: 减慢胃排空速率、抑制餐后胰高血糖素分泌和抑制食物摄入 (Roth JD 等人 GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities [代谢疾病中的GLP-1R和胰淀素激动作用: 互补机制和未来机会]. *Br J Pharmacol* [英国药理学杂志]. 2012; 166 (1): 121-136)。普兰林肽已被用作糖尿病患者的胰岛素辅助治疗，这些糖尿病患者尽管进行了最佳胰岛素疗法，但仍未能达到理想的血糖控制 (Pullman J 等人 Pramlintide is used in the management of insulin-using patients with type 2 and type 1 diabetes [普兰林肽用于管理使用胰岛素的2型和1型糖尿病患者]. *Vasc Health Risk Manag* [血管健康和风险管理]. 2006; 2 (3): 203-212)。

[0004] 药代动力学研究表明，胰淀素在大鼠中的终末半衰期为约13分钟，普兰林肽在人体内的半衰期为约20-45分钟 (Roth JD 等人 GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities [代谢疾病中的GLP-1R和胰淀素激动作用: 互补机制和未来机会]. *Br J Pharmacol* [英国药理学杂志]. 2012; 166 (1): 121-136)。

[0005] 仍然需要保留胰淀素激动剂活性并提供诸如延长的半衰期和降低的原纤维化趋势的优点的普兰林肽类似物。

发明内容

[0006] 本发明涉及作为与白蛋白结合部分 (例如脂质) 缀合的普兰林肽类似物的多肽。

[0007] 因此，一方面，提供了包含以下氨基酸序列的多肽或其药学上可接受的盐：

[0008] Xaa (-4) -Xaa (-3) -Xaa (-2) -Xaa (-1) -Xaa 1-Cys 2-Asn 3-Xaa 4-Ala 5-Thr 6-Cys 7-Ala 8-Thr 9-Gln 10-Arg 11-Leu 12-Ala 13-Xaa 14-Xaa 15-Xaa 16-Xaa 17-His 18-Ser 19-Xaa 20-Xaa 21-Xaa 22-Xaa 23-Xaa 24-Xaa 25-Xaa 26-Xaa 27-Xaa 28-Xaa 29-Thr 30-Xaa 31-Xaa 32-Xaa 33-Xaa 34-Xaa 35-Xaa 36-Xaa 37-酰胺 [SEQ ID NO:2]，

其中：

- [0009] Xaa(-4) 是Lys(白蛋白结合部分)或不存在；
- [0010] Xaa(-3) 是Gly或不存在；
- [0011] Xaa(-2) 是Gly或不存在；
- [0012] Xaa(-1) 是Gly、(白蛋白结合部分)、Lys(白蛋白结合部分)或不存在；
- [0013] Xaa 1 是Lys、Lys(白蛋白结合部分)、(白蛋白结合部分)或不存在；
- [0014] Xaa 4 是Thr、Ile或Ala；
- [0015] Xaa 14 是Asn、His、Glu、2,4-二氨基丁酸(Dab)或 α 甲基氨基酸；
- [0016] Xaa 15 是Phe或Trp；
- [0017] Xaa 16 是Leu或D-Leu(dL)；
- [0018] Xaa 17 是Val、Ser、Glu、Arg、(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)、Dab或 α 甲基氨基酸(例如2-氨基-2-甲基丙酸[Aib])；
- [0019] Xaa 20 是Ser、Ile、Pro或 α 甲基氨基酸(例如(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸[α MeSer])；
- [0020] Xaa 21 是Asn、Dab、His、Pro、Ser、Arg、Lys、Gly、Glu、Ala、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0021] Xaa 22 是Asn、His、Hyp、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0022] Xaa 23 是Phe、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如(S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸[α MePhe])；
- [0023] Xaa 24 是Gly、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0024] Xaa 25 是Pro、Ala、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0025] Xaa 26 是Ile、D-Ile(dI)、Arg、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0026] Xaa 27 是Leu、dL、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0027] Xaa 28 是Pro、D-Pro(dP)、Ser、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0028] Xaa 29 是Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0029] Xaa 31 是Asn、Glu、His、Arg、Pro、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0030] Xaa 32 是Val、Hyp、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0031] Xaa 33 是Gly、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0032] Xaa 34 是Ser、Pro、His、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0033] Xaa 35 是Asn、Pro、Arg、Glu、Dab、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；
- [0034] Xaa 36 是Thr、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)；以及
- [0035] Xaa 37 是Tyr、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)，
- [0036] 并且其中该多肽包含至少一个白蛋白结合部分。
- [0037] 在另一方面，提供了包含以下氨基酸序列的脂化多肽或其药学上可接受的盐：
- [0038] Xaa(-4)-Xaa(-3)-Xaa(-2)-Xaa(-1)-Xaa 1-Cys 2-Asn 3-Xaa 4-Ala 5-Thr 6-Cys 7-Ala 8-Thr 9-Gln 10-Arg 11-Leu 12-Ala 13-Xaa 14-Xaa 15-Xaa 16-Xaa 17-His 18-Ser 19-Xaa 20-Xaa 21-Xaa 22-Xaa 23-Xaa 24-Xaa 25-Xaa 26-Xaa 27-Xaa 28-Xaa 29-Thr 30-Xaa 31-Xaa 32-Xaa 33-Xaa 34-Xaa 35-Xaa 36-Xaa 37-酰胺[SEQ ID NO:2]，
- 其中：

- [0039] Xaa (-4) 是Lys (接头-脂质) 或不存在;
- [0040] Xaa (-3) 是Gly或不存在;
- [0041] Xaa (-2) 是Gly或不存在;
- [0042] Xaa (-1) 是Gly、(接头-脂质)、Lys (接头-脂质) 或不存在;
- [0043] Xaa 1 是Lys、Lys (接头-脂质)、(接头-脂质) 或不存在;
- [0044] Xaa 4 是Thr、Ile或Ala;
- [0045] Xaa 14 是Asn、His、Glu、2,4-二氨基丁酸(Dab) 或 α 甲基氨基酸;
- [0046] Xaa 15 是Phe或Trp;
- [0047] Xaa 16 是Leu或D-Leu (dL) ;
- [0048] Xaa 17 是Val、Ser、Glu、Arg、(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)、Dab或 α 甲基氨基酸(例如2-氨基-2-甲基丙酸[Aib]);
- [0049] Xaa 20 是Ser、Ile、Pro或 α 甲基氨基酸(例如(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸[α MeSer]);
- [0050] Xaa 21 是Asn、Dab、His、Pro、Ser、Arg、Lys、Gly、Glu、Ala、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0051] Xaa 22 是Asn、His、Hyp、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0052] Xaa 23 是Phe、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如(S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸[α MePhe]);
- [0053] Xaa 24 是Gly、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0054] Xaa 25 是Pro、Ala、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0055] Xaa 26 是Ile、D-Ile (dI)、Arg、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0056] Xaa 27 是Leu、dL、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0057] Xaa 28 是Pro、D-Pro (dP)、Ser、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0058] Xaa 29 是Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0059] Xaa 31 是Asn、Glu、His、Arg、Pro、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0060] Xaa 32 是Val、Hyp、Dab或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0061] Xaa 33 是Gly、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0062] Xaa 34 是Ser、Pro、His、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0063] Xaa 35 是Asn、Pro、Arg、Glu、Dab、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0064] Xaa 36 是Thr、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib);
- [0065] Xaa 37 是Tyr、Pro、Hyp或 α 甲基氨基酸(例如Aib)。
- [0066] 在又另一方面,提供了如表4中所列的多肽。
- [0067] 在又另一方面,提供了药物组合物,其包含本发明的多肽、脂化多肽或药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。
- [0068] 在另一方面,提供了治疗受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括施用本发明的多肽、脂化多肽、药学上可接受的盐或药物组合物。
- [0069] 在另外的方面,提供了产生本文所述的多肽或脂化多肽的方法。
- [0070] 在另外的方面,提供了包含本发明的多肽、脂化多肽、药学上可接受的盐或药物组合物的制品。

[0071] 在另外的方面,提供了试剂盒,该试剂盒包含本发明的多肽、脂化多肽、药学上可接受的盐或药物组合物,任选地进一步包含使用说明书。

[0072] 在所附权利要求书中陈述了本发明的多个方面和实施例。本文还描述了本发明的这些和其他的方面和实施例。

[0073] 序列表的简要说明

[0074] 表1:化合物序列表

SEQ ID NO.	完整序列
1 (普兰林肽)	K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
3	C18二酸- γ E-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
4	C18二酸 - γ E- γ E-GGG-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
5	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
6	K(O2Oc-O2Oc- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
7	K(O2Oc-O2Oc- γ E-C18二酸)GGGK[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
8	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFPAILSPTNVGSNTY-酰胺
9	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGSNTY-酰胺
10	C18二酸 - γ E-[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
11	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
12	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
13	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
14	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
15	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPTEVGSNTY-酰胺
16	K(γ E-C18二

[0075]

[0076]

	酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTTEVGSNTY-酰胺
17	K(O2Oc-O2Oc- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTTEVGSNTY-酰胺
18	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTTEVGSNTY-酰胺
19	K(γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
20	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰胺
21	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSRTY-酰胺
22	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHS(α MeSer)NNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
23	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTTEVGSNTY-酰胺
24	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTRVGSNTY-酰胺
25	K(γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTRVGSNTY-酰胺
26	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-酰 胺
27	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNIATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
28	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTTEVGSNTY-酰胺
29	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
30	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTTEVGSNTY-酰胺
31	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFG(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
32	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTTEVGSNTY-酰 胺
33	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

[0077]

34	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNFGPILPPTVGSNTY-酰胺
35	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
36	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
37	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
38	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLAEFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
39	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLEHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
40	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY-酰胺
41	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
42	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSETY-酰胺
43	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
44	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY- 酰胺
45	K(O2Oc-O2Oc- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
46	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLAHFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
47	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLAHFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSETY-酰胺
48	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- 酰胺
49	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
50	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
51	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY-酰胺
52	K(γ E-C18二

[0078]

	酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
53	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTVGSNTY-酰胺
54	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVPSNTY-酰胺
55	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSPTY-酰胺
56	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- 酰胺
57	K(γ E- γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
58	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP-酰胺
59	K(γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(dL)PPTNVGSNTY-酰胺
60	K(γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(dP)PTNVGSNTY-酰胺
61	K(γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(dL)LPPTNVGSNTY-酰胺
62	K(γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANF(dL)VHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
63	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY- 酰胺
64	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY- 酰胺
65	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
66	K(γ E- γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
67	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
68	(C18二酸- γ E-[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰 胺
69	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
70	K(γ E- γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺

[0079]

71	C18二酸- γ E-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
72	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
73	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
74	K(γ E- γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
75	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
76	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
77	K(γ E- γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
78	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
79	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-酰胺
80	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
81	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNV(Aib)SNTY-酰胺
82	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
83	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSN(Aib)Y-酰胺
84	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVG(Aib)NTY-酰胺
85	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNT(Aib)-酰胺
86	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLAHFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
87	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP-酰胺
88	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(Aib)PTNVGSNTY-酰胺
89	K(γ E- γ E-C18二

[0080]

	酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
90	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
91	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
92	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
93	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-酰 胺
94	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
95	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-酰胺
96	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPIL(Aib)PTNVGSNTY-酰胺
97	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILP(Aib)TNVGSNTY-酰胺
98	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
99	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTN(Aib)GSNTY-酰胺
100	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNV(Aib)SNTY-酰胺
101	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVG(Aib)NTY-酰胺
102	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGS(Aib)TY-酰胺
103	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPI(dL)PPTNVGSNTY- 酰胺
104	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPIL(dP)PTNVGSNTY- 酰胺
105	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-酰胺
106	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
107	K(γ E-C18二

[0081]

	酸)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-酰胺
108	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-酰胺
109	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSN(Aib)FGPILPPTNVGSNTY-酰胺
110	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNF(Aib)PILPPTNVGSNTY-酰胺
111	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNHFGPILPPTNVGSETY-酰 胺
112	C20二酸- γ E-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
113	C20二酸 - γ E-O2Oc-O2Oc-K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY- 酰胺
114	K(γ E- γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSRTY- 酰胺
115	K(γ E- γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSPNFPAILSPTNVGSNTY- 酰胺
116	K(γ E- γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTY- 酰胺
117	K(γ E- γ E-C20二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGSNTY-酰胺
118	K(γ E- γ E-C20二酸)[CNIATC]ATQRLANFLVHSIANFGPILPPTNVGSRTY- 酰胺
119	K(γ E- γ E-C20二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSPNFPAILSPTNVGSNTY- 酰胺
120	K(γ E- γ E-C20二酸)[CNAATC]ATQRLANWLHSSPNFPAILSPTNVGSNTY- 酰胺
121	K(γ E- γ E-C20二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NF(Hyp)AILSPTNVGSNTY-酰胺
122	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY-酰胺
123	K(γ E- γ E-C20二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY-酰胺
124	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY-酰胺
125	K(γ E- γ E-C20二 酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY-酰胺

[0082]

126	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
127	K(γ E- γ E-C18二 酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
128	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
129	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
130	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSHNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
131	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSHNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
132	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
133	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSSNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
134	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTPVGSNTY-酰胺
135	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
136	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺
137	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSRNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
138	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
139	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSETY-酰胺
140	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
141	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSRTY-酰胺
142	K(γ E-C18二 酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSETY-酰胺
143	K(γ E-C18二 酸)GGK[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
144	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLAHFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-

	酰胺
145	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGHNTY-酰胺
146	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTHVGSETY-酰胺
147	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSETY-酰胺
148	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGPNTY-酰胺
149	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
150	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
[0083] 151	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-酰胺
152	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPRLPPTNVGSNTY-酰胺
153	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSKNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
154	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSGNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
155	K(γ E-C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTRVGSNTY-酰胺
156	K(γ E-C18二酸)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺
157	(C18二酸)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺
158	K(C18二酸)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-酰胺

[0084] 表1:两个半胱氨酸残基(cys 2和cys 7)之间的方括号[]表示存在分子内二硫桥。

具体实施方式

[0085] 发明人已经观察到,与白蛋白结合部分如脂质缀合的普兰林肽在药物产品配制品所需的条件下具有较差的稳定性(例如普兰林肽的原纤维形成趋势增加)。本发明至少部分基于以下发现:与此类普兰林肽缀合物相比,本文所述的多肽(例如脂化多肽)可表现出改进的稳定性(例如降低或没有原纤维化趋势)。

[0086] 例如,发明人已经发现,当普兰林肽与脂质缀合以增加半衰期时,原纤维形成趋势也增加。因此,与普兰林肽相比,本文所述的多肽(例如脂化多肽)可带来半衰期延长的益

处,但没有替代的脂化普兰林肽类似物的原纤维形成趋势。此处披露的肽可以在以下中配制在或化学缀合至以下:例如增强治疗部分的化学稳定性和/或物理稳定性和/或循环暴露的蛋白质、聚合物药物载剂或预先药物递送系统。发明人进一步发现,与人胰淀素或普兰林肽相比,本文所述的多肽(例如脂化多肽)可表现出改善的物理和/或化学稳定性。此外,与普兰林肽相比,本文所述的多肽(例如脂化多肽)可具有对人胰淀素(hAMYR)的相似或改善的选择性。

[0087] 在本说明书中,多肽(例如脂化多肽)的氨基酸位置根据具有SEQ ID NO.1所示序列的普兰林肽中的相应位置编号。

[0088] 在本说明书中,氨基酸以其常规的三字母或单字母缩写(例如,丙氨酸为Ala或A,精氨酸为Arg或R等)提及。对于某些不太常见或非天然存在的氨基酸(即标准哺乳动物遗传密码所编码的20种以外的氨基酸),除非以其全名提及,通常针对其残基使用三或四字符代码,包括 α MeSer((S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸)、 α MePhe((S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸)、Aib(2-氨基-2-甲基丙酸)、Dab(2,4-二氨基丁酸)和 γ -Glu(γ -谷氨酸)。

[0089] 在本发明任何方面的实施例中,本发明的多肽(例如脂化多肽)是分离的多肽(例如分离的脂化多肽)。

[0090] 白蛋白结合部分

[0091] 本发明的多肽包含至少一个白蛋白结合部分。不受理论束缚,认为白蛋白结合部分保护多肽免于清除和降解,从而延长多肽的半衰期。如本文所用,“白蛋白结合部分”是指与白蛋白结合的化合物。适用于本发明多肽的示例性白蛋白结合部分包括脂质(例如脂肪酸衍生物)、白蛋白结合肽、白蛋白结合蛋白或与白蛋白结合的小分子配体。任选地,白蛋白结合部分是脂质,例如本文所述的脂质。

[0092] 本发明的多肽可以包含一个或多个白蛋白结合部分(例如脂质),例如一个、两个或三个白蛋白结合部分。在优选的实施例中,本发明的多肽仅包含一个白蛋白结合部分(例如脂质)。

[0093] 白蛋白结合部分(例如脂质)可以连接到多肽的氨基酸残基上。在一些实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)通过接头连接至氨基酸残基。在替代实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)直接连接到氨基酸残基上而没有中间接头。白蛋白结合部分(例如脂质)可以通过酯、磺酰基酯、硫酯、酰胺、胺或磺酰胺与氨基酸残基连接。因此,将理解白蛋白结合部分(例如脂质)或接头包括酰基基团、磺酰基基团、N原子、O原子或S原子,其形成酯、磺酰基酯、硫酯、酰胺、胺或磺酰胺的部分。任选地,白蛋白结合部分(例如脂质)或接头中的酰基基团与氨基酸残基形成酰胺或酯的一部分。因此,在优选的实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)连接到氨基酸残基上的酰化位点。

[0094] 白蛋白结合部分(例如脂质)可以连接到多肽的位置Xaa-4到Xaa-37(例如赖氨酸残基的 ϵ N)的任何残基。在一些实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)连接至多肽中氨基酸残基的侧链,例如连接至赖氨酸残基的 ϵ N。在一些实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)连接到多肽的N-末端(例如连接到多肽的N-末端处的赖氨酸)。

[0095] 在一些实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)连接到多肽的N-末端(例如连接到多肽的N-末端处的赖氨酸)。在一些实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)连接至Xaa-4、Xaa-3、Xaa-2、Xaa-1或Xaa-1处的氨基酸残基(例如连接至Xaa-4、Xaa-3、Xaa-2、Xaa-1或Xaa

1处赖氨酸残基的 ϵ N)。在优选的实施例中,白蛋白结合部分(例如脂质)连接至Xaa-4、Xaa-1或Xaa 1(连接至N-末端Xaa-4、Xaa-1或Xaa 1的N-末端或侧链)。

[0096] 脂质

[0097] 在优选的实施例中,白蛋白结合部分是脂质。因此,本发明的多肽可包含至少一种脂质(本文称为“脂质化多肽”)。不受理论束缚,认为脂质充当白蛋白结合部分并保护多肽免于清除和降解,从而延长多肽的半衰期。脂质还可以调节化合物作为胰淀素(降钙素)受体激动剂的效力。

[0098] 在一些实施例中,多肽包含至少一个脂化氨基酸残基。在一些实施例中,多肽包含至少两个脂化氨基酸残基。在优选的实施例中,多肽仅包含一个脂化氨基酸残基。脂质可以连接到多肽的氨基酸残基上。在一些实施例中,脂质通过接头(在本文中称为“接头-脂质”)连接至氨基酸残基。在替代的实施例中,脂质直接连接至氨基酸残基上而没有中间接头。脂质可以通过酯、磺酰基酯、硫酯、酰胺、胺或磺酰胺与氨基酸残基连接。因此,将理解脂质或接头包括酰基基团、磺酰基基团、N原子、O原子或S原子,其形成酯、磺酰基酯、硫酯、酰胺、胺或磺酰胺的部分。任选地,脂质或接头中的酰基基团与氨基酸残基形成酰胺或酯的一部分。因此,在优选的实施例中,脂质连接至氨基酸残基上的酰化位点。

[0099] 脂质可以连接到多肽的位置Xaa-4到Xaa 37(例如赖氨酸残基的 ϵ N)的任何残基。在一些实施例中,脂质连接至多肽中氨基酸残基的侧链,例如连接至赖氨酸残基的 ϵ N。在一些实施例中,脂质连接至多肽的N-末端(例如连接到多肽的N-末端处的赖氨酸)。

[0100] 在一些实施例中,脂质连接至多肽的N-末端(例如连接到多肽的N-末端处的赖氨酸)。在一些实施例中,脂质连接至Xaa-4、Xaa-3、Xaa-2、Xaa-1或Xaa 1处的氨基酸残基(例如连接至Xaa-4、Xaa-3、Xaa-2、Xaa-1或Xaa 1处赖氨酸残基的 ϵ N)。在优选的实施例中,脂质连接至Xaa-4、Xaa-1或Xaa 1(连接至N-末端Xaa-4、Xaa-1或Xaa 1的N-末端或侧链)。

[0101] 在本发明任何方面的实施例中,脂质可包含具有10至26个C原子,例如14至24个C原子,例如16到22个C原子的烃链。例如,烃链可包含14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个C原子。在优选的实施例中,脂质具有18至20个C原子。特别地,脂质可具有18个C原子或20个C原子。烃链可以是直链的或支链的,并且可以是饱和的或不饱和的。此外,它可以包括在亲脂链末端的官能团,例如在合成过程中可能被保护或不被保护的羧酸基团。

[0102] 任选地,脂质包含二羧酸。例如,脂质可包含C12二酸、C14二酸、C16二酸、C17二酸、C18二酸、C19二酸或C20二酸。在优选的实施例中,脂质包含C18二酸或C20二酸。

[0103] 接头

[0104] 白蛋白结合部分(例如脂质)可以通过接头连接至多肽。在本发明任何方面的实施例中,接头可包含任何天然存在或非天然存在的氨基酸的一个或多个残基。接头可以包含作为单个单元或重复单元的残基的组合。例如,接头可以包含作为单个单元或重复单元的残基的多个组合,每个残基可以独立地是以下残基:Glu、 γ -Glu、Lys、 ϵ -Lys、Asp、 β -Asp、Gaba、 β -Ala(3-氨基丙酰基)、O20c(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸)、PEG2(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酸)、PEG4(1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸),PEG8(1-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十七烷-27-酸),PEG12(1-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-十二氧杂三十九烷-39-酸)。 γ -Glu和 ϵ -Asp是指其中 α -氨基和侧链羧基参与肽键形成的氨基酸。 ϵ -Lys是指赖氨酸的 ϵ -氨基和羧基参与肽键形成的氨基酸。

[0105] 在一些实施例中,接头包含 γ -Glu的残基,例如 γ -Glu、 γ -Glu- γ -Glu、 γ -Glu-(O2Oc)-(O2Oc)或 γ -Glu-(PEG2)-(PEG2)。在一些实施例中,接头由 γ -Glu、 γ -Glu- γ -Glu、 γ -Glu-(O2Oc)-(O2Oc)或 γ -Glu-(PEG2)-(PEG2)组成。

[0106] 在本发明的任何方面的一些实施例中,多肽包含表2中任一行中所列的接头和脂质组合中的任一者。

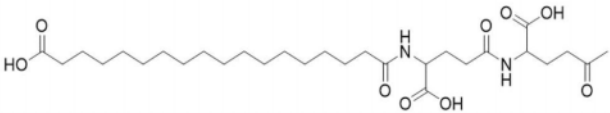
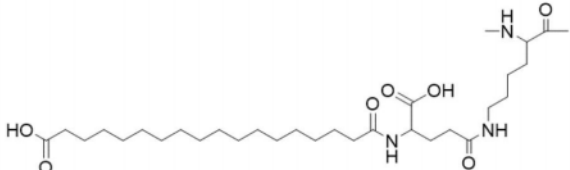
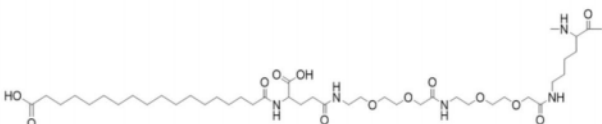
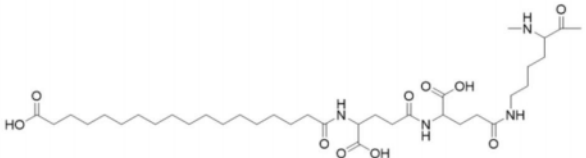
[0107] 接头可以通过酯、磺酰基酯、硫酯、酰胺、胺或磺酰胺与氨基酸残基连接。因此,将理解接头任选地包括酰基基团、磺酰基基团、N原子、O原子或S原子,其形成酯、磺酰基酯、硫酯、酰胺、胺或磺酰胺的部分。任选地,接头中的酰基基团与氨基酸残基形成酰胺或酯的一部分。因此,在优选的实施例中,接头连接至氨基酸残基上的酰化位点。

[0108] 接头可以连接至脂化多肽N-末端处的位点(例如酰化位点),或连接至脂化多肽中残基的 ϵ 氨基基团“ ϵ N”,例如连接至赖氨酸残基的 ϵ N。

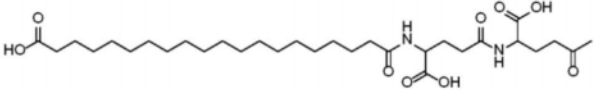
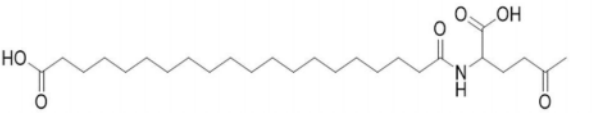
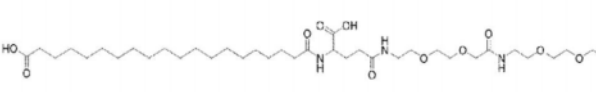
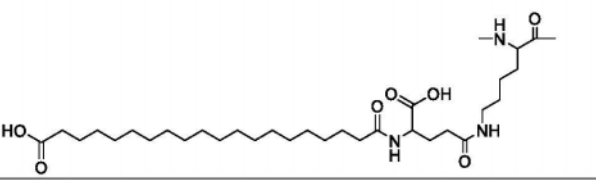
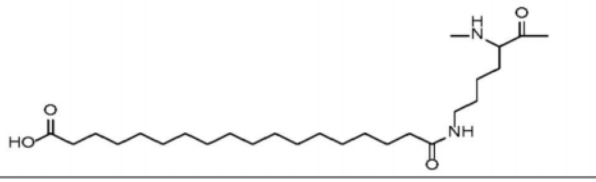
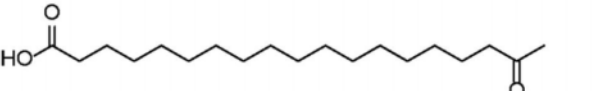
[0109] 在一些实施例中,多肽包含表2的任一行中列出的接头、脂质和酰化位点的组合。

[0110] 表2:接头、脂质和多肽酰化位点的组合

[0111]

脂质	接头	酰化位点	式
C18 二酸	γ E- γ E	N-末端	
C18 二酸	γ E	(ϵ N)K	
C18 二酸	γ E-(O2Oc)-(O2Oc)	(ϵ N)K	
C18 二酸	γ E- γ E	(ϵ N)K	

[0112]

C20 二酸	γ E- γ E	N-末端	
C20 二酸	γ E	N-末端	
C20 二酸	γ E-(O2Oc) (O2Oc)	N-末端	
C20 二酸	γ E- γ E	(ϵ N)K	
C18 二酸	Nil	(ϵ N)K	
C18 二酸	Nil	N-末端	

[0113] 接头可以连接到多肽的位置Xaa-4到Xaa 37 (例如赖氨酸残基的 ϵ N)的任何残基。在一些实施例中,接头连接至多肽中氨基酸残基的侧链,例如连接至赖氨酸残基的 ϵ N。在一些实施例中,接头连接至多肽的N-末端(例如连接到多肽的N-末端处的赖氨酸)。

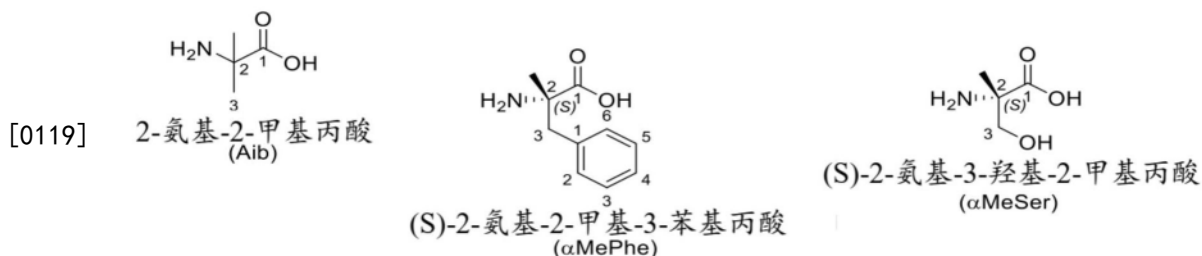
[0114] 在一些实施例中,接头连接至多肽的N-末端(例如连接到多肽的N-末端处的赖氨酸)。在一些实施例中,接头连接至Xaa-4、Xaa-3、Xaa-2、Xaa-1或Xaa 1处的氨基酸残基(例如连接至Xaa-4、Xaa-3、Xaa-2、Xaa-1或Xaa 1处赖氨酸残基的 ϵ N)。在优选的实施例中,接头连接至Xaa-4、Xaa-1或Xaa 1(连接至N-末端Xaa-4、Xaa-1或Xaa 1的N-末端或侧链)。

[0115] 在一些实施例中,接头连接至选自以下的位点(例如酰化位点):多肽的N-末端,Xaa(1)位置处的赖氨酸“1K”的 ϵ N,Xaa(-1)位置处的赖氨酸“-1K”的 ϵ N,或Xaa(-4)位置处的赖氨酸“-4K”的 ϵ N。

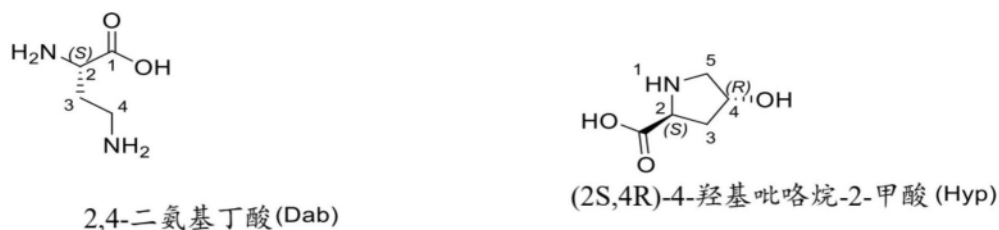
[0116] 氨基酸取代和修饰

[0117] 与普兰林肽序列[SEQ ID NO:1]相比,本发明的多肽(例如脂化多肽)可以包含一个或多个氨基酸修饰或取代。

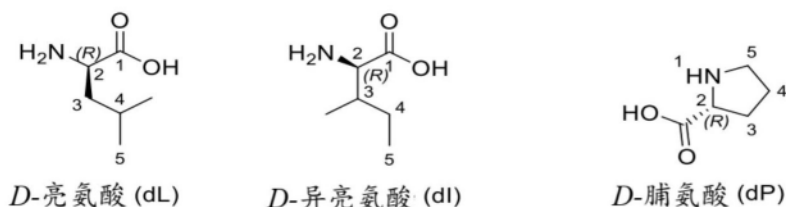
[0118] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含一个或多个非蛋白氨基酸。非蛋白氨基酸可包括 α 甲基氨基酸、天然存在的氨基酸的D-对映异构体、2,4-二氨基丁酸(Dab)和(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)。在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置14-37之间,任选地在14、17或20-37中的一个或多个处包含一个或多个非蛋白氨基酸。在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置14-37之间,任选地在位置14、17或20-37处的一个或多个 α 甲基氨基酸处包含一个或多个 α 甲基氨基酸。特别优选在位置17、21或23处包含一个或多个 α 甲基氨基酸的多肽(例如脂化多肽)。 α -甲基氨基酸的代表性示例包括2-氨基-2-甲基丙酸(Aib)、 α -甲基谷氨酰胺(α MeGlu)、 α -甲基苯丙氨酸(α MePhe或 α MeF)、 α -甲基亮氨酸(α MeLeu)和 α -甲基丝氨酸(α MeSer)。因此,在某些实施例中, α 甲基氨基酸可以是Aib、 α MeGlu、 α MePhe、 α MeLeu或 α MeSer,或其任何组合。在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含至少一个任选地选自Aib、 α MePhe和 α MeSer的 α 甲基氨基酸。此处提及的 α MePhe和 α MeF是指(S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸。此处提及的 α MeSer是指(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸。在优选的实施例中, α 甲基氨基酸是Aib、 α MePhe或 α MeSer。



[0120] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置14-37之间包含一个或多个非蛋白氨基酸,该一个或多个非蛋白氨基酸选自由以下组成的组:2,4-二氨基丁酸(Dab)、(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)、D-亮氨酸(dL)、D-异亮氨酸(dI)和D-脯氨酸(dP)。



[0121]



[0122] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)不包含(2S)-2-氨基己二酸(Aad)和/或在位置14-37处不包含Aad。

[0123] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置15、16、17、19或20中的一个或多个处不包含Aib。在替代实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置15、16、17、19或20中的一个或多个处包含Aib和在位置14-37处包含至少一个不同的非蛋白氨基酸(例如不是Aib的 α -甲基氨基酸)。

[0124] 在一些实施例中,与普兰林肽序列[SEQ ID NO:1]相比,多肽(例如脂化多肽)包含一个或多个天然氨基酸取代或修饰。

[0125] 在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含以下天然氨基酸取代或修饰中的一个或多个:缺失的1K(Δ 1K)、Ile 4、Ala 4、Glu 14、His 14、Trp 15、Arg 17、Ser 17、Glu 17、Pro 20、Ile 20、His 21、Ala21、Glu 21、Gly 21、Lys 21、Pro 21、Arg 21、Ser 21、His 22、Pro 24、Ala 25、Arg 26、Ser 28、His 31、Glu 31、Pro 31、Arg 31、His 34、Pro 33、Pro 34、Glu 35、Arg 35、Pro 35和Pro 37。

[0126] 应当理解,与普兰林肽序列[SEQ ID NO:1]相比,多肽(例如脂化多肽)可以包含非蛋白氨基酸和天然氨基酸取代或修饰的组合。

[0127] 在一些方面,提供了作为普兰林肽类似物的多肽(例如脂化多肽)或其药学上可接受的盐,该多肽包含表3中列出的任何氨基酸序列修饰组合。

[0128] 表3:普兰林肽序列的氨基酸修饰

[0129]	关于普兰林肽的序列修饰
	-1G、-2G、17Aib
	4A、15W、21P、24P、25A、28S
	4I、20I、21A、35R
	4I、21Dab、35R
	14Dab
	14Dab、17Aib、31E
	14Dab、23 α MePhe、31E
	14Dab、31E
	14E、17Aib
	14E、17Aib、21H
	14E、17R
	14E、17R、23 α MePhe
	14E、21Aib
	14H、17Aib
	14H、17Aib、21Aib、31E

[0130]

14H、21Aib
14H、21Aib、35E
16dL、21Aib
17Aib
17Aib、37P
17Aib、21Aib
17Aib、21Aib、37P
17Aib、21G
17Aib、21H
17Aib、21K
17Aib、21P
17Aib、21P、31E
17Aib、21P、35E
17Aib、21R
17Aib、21S
17Aib、21Dab
17Aib、21Dab、31E
17Aib、22H
17Aib、22H、35E
17Aib、23 α MePhe
17Aib、26Aib
17Aib、26R
17Aib、27Aib
17Aib、27dL
17Aib、28Aib
17Aib、29Aib

[0131]

17Aib、31Aib
17Aib、31E
17Aib、31H、35E
17Aib、31P
17Aib、31R
17Aib、32Aib
17Aib、33Aib
17Aib、34Aib
17Aib、34H
17Aib、34P
17Aib、35Aib
17Aib、35E
17Aib、35R
17E、21Aib
17R、21Aib
17R、21Aib、31Aib
17R、21Aib、31E
17R、21Aib、31R
17R、21Aib、35Aib
17R、23 α MePhe
17R、23 α MePhe、31E
17R、26Aib
17S、21Aib
17S、21Aib、31H
17S、21Aib、31P
17S、21Aib、31R

[0132]

17S、21Aib、33P
17S、21Aib、35P
20 α MeSer
20P、21P、24P、25A、28S
21Aib
21Aib、24P、25A、28S
21Aib、24P、25A、28S、31Dab
21Aib、24P、25A、28S、35Dab
21Aib、26dI
21Aib、26Aib
21Aib、27Aib
21Aib、27dL
21Aib、28Aib
21Aib、28dP
21Aib、31Aib
21Aib、31E
21Aib、31H
21Aib、31R
21Aib、33Aib
21Aib、34Aib
21Aib、35Aib
21Aib、35E
21Aib、35R
21Aib、36Aib
21Aib、37Aib
21Aib、37P
21Aib、24Hyp、25A、28S

[0133]

21Dab、24P、25A、28S
21Dab、25Aib
21Dab、31E
21P、24P、25A、28S
22Aib
22H、35E
23 α MePhe
23 α MePhe、31E
23 α MePhe、31R
23 α MePhe、35R
24Aib
26Aib
27Aib
27dL
28dP
35R
Δ 1K、4I、21Dab、35R
Δ 1K、14E、17R、23 α MePhe
Δ 1K、21Aib、31R,

[0134] 在一方面,提供了作为普兰林肽类似物的多肽(例如脂化多肽)或其药学上可接受的盐,该多肽在位置23处具有 α 甲基氨基酸。在优选的实施例中, α 甲基氨基酸是 α MePhe。

[0135] 在其中多肽(例如脂化多肽)在位置23处包含 α 甲基氨基酸(例如 α MePhe)的任何方面的优选实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含以下修饰组合中的任一个:

[0136] 14E、17R、23 α MePhe;

[0137] Δ 1K、14E、17R、23 α MePhe;

[0138] 14Dab、23 α MePhe、31E;

[0139] 17Aib、23 α MePhe;

[0140] 17R、23 α MePhe、31E;

[0141] 23 α MePhe、31E;

[0142] 23 α MePhe、31R;或

[0143] 23 α MePhe、35R。

[0144] 在一方面,提供了作为普兰林肽类似物的多肽(例如脂化多肽)或其药学上可接受

的盐,该多肽具有至少两个Aib残基。在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置17和20-37中的至少两个处包含Aib。在特别优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)在位置21、26、27、28、29、31、32、33、34和35处包含Aib。

[0145] 在其中多肽(例如脂化多肽)包含至少两个Aib残基的任何方面的优选实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含以下修饰组合中的任一个:

[0146] 14H、17Aib、21Aib、31E;

[0147] 17Aib、21Aib;

[0148] 17Aib、21Aib、37P;

[0149] 17Aib、26Aib;

[0150] 17Aib、27Aib;

[0151] 17Aib、28Aib;

[0152] 17Aib、29Aib;

[0153] 17Aib、31Aib;

[0154] 17Aib、32Aib;

[0155] 17Aib、33Aib;

[0156] 17Aib、34Aib;

[0157] 17Aib、35Aib;

[0158] 17R、21Aib、31Aib;

[0159] 17R、21Aib、35Aib;

[0160] 21Aib、26Aib;

[0161] 21Aib、27Aib;

[0162] 21Aib、28Aib;

[0163] 21Aib、31Aib;

[0164] 21Aib、33Aib;

[0165] 21Aib、34Aib;

[0166] 21Aib、35Aib;

[0167] 21Aib、36Aib;或

[0168] 21Aib、37Aib。

[0169] 在一方面,提供了作为普兰林肽类似物的多肽(例如脂化多肽)或其药学上可接受的盐,该多肽在位置21处具有 α 甲基氨基酸。在优选的实施例中, α 甲基氨基酸是Aib。

[0170] 在其中多肽(例如脂化多肽)在位置21处包含 α 甲基氨基酸(例如Aib)的任何方面的优选实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含以下修饰组合中的任一个:

[0171] 14E、21Aib;

[0172] 14H、17Aib、21Aib、31E;

[0173] 14H、21Aib、35E;

[0174] 14H、21Aib;

[0175] 16dL、21Aib;

[0176] 17Aib、21Aib、37P;

[0177] 17Aib、21Aib;

- [0178] 17E、21Aib;
- [0179] 17R、21Aib、31Aib;
- [0180] 17R、21Aib、31E;
- [0181] 17R、21Aib、31R;
- [0182] 17R、21Aib、35Aib;
- [0183] 17R、21Aib;
- [0184] 17S、21Aib、31H;
- [0185] 17S、21Aib、31P;
- [0186] 17S、21Aib、31R;
- [0187] 17S、21Aib、33P;
- [0188] 17S、21Aib、35P;
- [0189] 17S、21Aib;
- [0190] 21Aib、24Hyp、25A、28S
- [0191] 21Aib、24P、25A、28S、31Dab;
- [0192] 21Aib、24P、25A、28S、35Dab。
- [0193] 21Aib、24P、25A、28S;
- [0194] 21Aib、26Aib;
- [0195] 21Aib、26dI;
- [0196] 21Aib、27Aib;
- [0197] 21Aib、27dL;
- [0198] 21Aib、28Aib;
- [0199] 21Aib、28dP;
- [0200] 21Aib、31Aib;
- [0201] 21Aib、31E;
- [0202] 21Aib、31H;
- [0203] 21Aib、31R; Δ 1K
- [0204] 21Aib、33Aib;
- [0205] 21Aib、34Aib;
- [0206] 21Aib、35Aib;
- [0207] 21Aib、35E;
- [0208] 21Aib、35R;
- [0209] 21Aib、36Aib;
- [0210] 21Aib、37Aib;
- [0211] 21Aib、37P;或
- [0212] 21Aib。

[0213] 在一方面,提供了作为普兰林肽类似物的多肽(例如脂化多肽)或其药学上可接受的盐,该多肽在位置17处具有 α 甲基氨基酸。在优选的实施例中, α 甲基氨基酸是Aib。

[0214] 在其中多肽(例如脂化多肽)在位置17处包含 α 甲基氨基酸(例如Aib)的任何方面的优选实施例中,多肽(例如脂化多肽)包含以下修饰组合中的任一个:

- [0215] 14H、17Aib;
- [0216] -1G、-2G、17Aib;
- [0217] 17Aib、23^aMePhe;
- [0218] 17Aib、21Dab、31E;
- [0219] 17Aib、21Dab;
- [0220] 17Aib、21Aib;
- [0221] 14H、17Aib、21Aib、31E;
- [0222] 17Aib、21Aib、37P;
- [0223] 17Aib、26Aib;
- [0224] 17Aib、27Aib;
- [0225] 17Aib、28Aib;
- [0226] 17Aib、29Aib;
- [0227] 17Aib、31Aib;
- [0228] 17Aib、32Aib;
- [0229] 17Aib、33Aib;
- [0230] 17Aib、34Aib;或
- [0231] 17Aib、35Aib。

[0232] 药代动力学

[0233] 与普兰林肽相比,本发明的多肽(例如脂化多肽)可表现出有利的药代动力学特性。例如,与普兰林肽相比,本发明的多肽(例如脂化多肽)可具有延长的半衰期。

[0234] 如本文所使用的,术语“半衰期”用于指血浆中的分离的多肽浓度降低至其原始水平的50%所用的时间。测定蛋白质的半衰期的方法是本领域已知的并且在实例4中进行了描述。

[0235] 将认识到的是,延长的半衰期是有利的,因为它允许根据安全且便利的给药方案(例如能以更低的频率给予的更低的剂量)给予治疗性蛋白。此外,更低的剂量的实现可提供进一步的优势,例如,提供改善的安全性特征。相反,普兰林肽需要频繁且不便的施用。

[0236] 发明人已表明本发明的多肽(例如脂化多肽)在大鼠模型中可具有至少4小时的半衰期(参见实例4)。在实施例中,多肽(例如脂化多肽)在大鼠模型中具有至少1小时、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少11小时、至少12小时、至少13小时或至少14小时的半衰期。在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)具有至少14小时的半衰期。

[0237] 减少的原纤维化

[0238] 与脂化普兰林肽相比,本发明的多肽(例如脂化多肽)在药学相关水性介质中,尤其是在4至7范围内的pH值下,可表现出发生原纤维化的趋势降低。在一些实施例中,与以类似方式脂化的普兰林肽(例如连接相同的脂质,脂质通过相同的接头连接和/或脂质连接在相同的位置)相比,多肽(例如脂化多肽)在药学相关的水性介质中,尤其是在4至7的pH值范围内表现出降低的原纤维化趋势。示例性脂化普兰林肽分子在表1中给出,例如SEQ ID NO.3、4、5、6、7、112和113。

[0239] 因此,本发明的多肽(例如脂化多肽)可适用于在酸性介质(例如pH 4)和中性或接

近中性的介质(例如pH 7或7.4)中配制。此类多肽(例如脂化多肽)可能非常适合与例如需要中性或近中性的配制pH的胰岛素、各种胰岛素类似物和其他治疗(例如抗糖尿病或抗肥胖)剂共同配制。

[0240] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)在pH 4和37°C(例如在实例3中描述的条件)下在约5小时后、约7小时后、约9小时后、约11小时后、约13小时后、约15小时后、约17小时后或约20小时后显示没有可检测的原纤维化。

[0241] 在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)在pH 4和37°C(例如在实例3中描述的条件)下在约48小时后、约72小时后、约96小时后、约108小时后、约120小时后、约132小时后或约144小时后显示没有可检测的原纤维化。在特别优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)在pH 4和37°C(例如在实例3中描述的条件)下在约144小时后显示没有可检测的原纤维化。

[0242] 在一些实施例中,原纤维的形成通过硫黄素T原纤维化测定中荧光强度的增加来检测,例如如实例3中所述。

[0243] 在优选的实施例中,本发明的多肽(例如脂化多肽)在治疗功效所需的浓度下是可溶的。在一些实施例中,本发明的脂化多肽在实例3中描述的条件以下至少1mg/mL的浓度是可溶的。

[0244] 功效

[0245] 本发明的多肽(例如脂化多肽)是胰淀素受体激动剂,即它们能够结合一种或多种被认为是人胰淀素的生理受体的受体或受体复合物并通过其诱导信号传导。这些包括人降钙素受体hCTR,以及包含人降钙素受体hCTR和至少一种被称为hRAMP1、hRAMP2和hRAMP3的人受体活性修饰蛋白的复合物。hCTR和hRAMP1、hRAMP2和hRAMP3之间的复合物分别命名为hAMYR1、hAMYR2和hAMYR3(即人胰淀素受体1、2和3)。在一些实施例中,如果化合物在hAMYR1、hAMYR2和hAMYR3中的一个或多个处具有激动剂活性,则该化合物被认为是胰淀素受体激动剂。例如,如果化合物在hAMYR3处具有激动剂活性,则可以将其视为胰淀素受体激动剂。

[0246] 由于与相关受体或受体复合物结合而诱导cAMP形成的能力通常被视为激动剂活性的指示。其他细胞内信号传导通路或事件也可用作胰淀素受体激动剂活性的读出。这些可能包括钙释放、抑制蛋白募集、受体内化、激酶激活或失活、脂肪酶激活、磷酸肌醇释放、甘油二酯释放或核转录因子易位。

[0247] EC₅₀值可用作在给定受体处激动剂效力的量度。EC₅₀值是在特定测定,例如实例2中所述的cAMP测定中实现该化合物最大活性的一半所需的化合物浓度的量度。在实例2中,发明人已经表明,如使用从与hAMYR和hCTR结合而释放的cAMP所测量的,本文披露的某些多肽(例如脂化多肽)如普兰林肽表现出对hAMYR的选择性大于或相似于hCTR。与hCTR相比,普兰林肽对hAMYR的选择性至少是10倍。

[0248] 本发明的多肽(例如脂化多肽)可以表现出改善的功效,例如作为胰淀素受体激动剂,如与脂化普兰林肽相比。

[0249] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)对hAMYR的选择性比hCTR高至少约1倍,任选对hAMYR的选择性比hCTR高至少约2倍、至少约4倍、至少约6倍、至少约8倍、至少约10倍、至少约12倍、至少约14倍、至少约16倍、至少约18倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约75倍或至少约100倍。在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)对hAMYR的选择性比hCTR高至少

约10倍。

[0250] 在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)对hAMYR的选择性比hCTR高约12-20倍、约14-18倍、任选约16倍。

[0251] 在一些实施例中,分离的多肽具有在实例2中描述的条件(即含有0.1%牛血清白蛋白(BSA))下测得的低于约1.4nM、低于约1.2nM、低于约1nM、低于约0.8nM、低于约0.6nM、低于约0.4nM、低于约0.3nM或低于约0.2nM的EC50。

[0252] 化学稳定性

[0253] 本发明的多肽(例如脂化多肽)可以是化学稳定的,例如它们可以在配制品中通过化学途径,例如脱酰胺、聚集或氧化在规定的时间内形成可接受百分比的降解产物。

[0254] 本发明的多肽(例如脂化多肽)可以化学缀合至蛋白质或聚合物药物载剂,或配制在预先药物递送系统中,这增强多肽的化学稳定性和/或物理稳定性和/或循环暴露。

[0255] 在一些方面,提供了多肽或其药学上可接受的盐,其中该多肽包含如表2中所列的任何一种脂质接头和如表3中所列的任何一种序列修饰。

[0256] 在一些方面,提供了多肽或其药学上可接受的盐,其中该多肽包含表4中列出的脂质接头和氨基酸序列修饰组合。

[0257] 表4:脂化多肽

[0258]

ID	脂质	接头	酰化位点	关于普兰林肽的序列修饰
8	C18二酸	γ E- γ E	1K	21Dab、24P、25A、28S
9	C18二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、24P、25A、28S
10	C18二酸	γ E	N-末端	14E、17R、23 α MePhe、和 Δ 1K
11	C18二酸	γ E- γ E	1K	14E、17R、23 α MePhe
12	C18二酸	γ E	-1K	14E、17R、23 α MePhe
13	C18二酸	γ E- γ E	1K	23 α MePhe
14	C18二酸	γ E	-1K	23 α MePhe
15	C18二酸	γ E	-1K	17R、23 α MePhe、31E
16	C18二酸	γ E	1K	17R、23 α MePhe、31E
17	C18二酸	γ E-(O2Oc)-(O2Oc)	1K	17R、23 α MePhe、31E
18	C18二酸	γ E- γ E	1K	17R、23 α MePhe、31E
19	C18二酸	γ E	1K	17R、23 α MePhe
20	C18二酸	γ E- γ E	1K	17R、23 α MePhe
21	C18二酸	γ E- γ E	1K	23 α MePhe、35R
22	C18二酸	γ E- γ E	1K	20 α MeS
23	C18二酸	γ E- γ E	1K	23 α MePhe、31E
24	C18二酸	γ E- γ E	1K	23 α MePhe、31R
25	C18二酸	γ E	1K	23 α MePhe、31R
26	C18二酸	γ E- γ E	1K	17Aib、23 α MePhe
27	C18二酸	γ E- γ E	1K	4I、21Dab、35R
28	C18二酸	γ E	-1K	21Dab、31E
29	C18二酸	γ E	-1K	21Dab

[0259]

30	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21Dab、31E
31	C18二酸	γ E	-1K	21Dab、25Aib
32	C18二酸	γ E	-1K	14Dab、23 α MePhe、31E
33	C18二酸	γ E	-1K	14Dab
34	C18二酸	γ E	-1K	14Dab、31E
35	C18二酸	γ E	-1K	21Aib
36	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21Aib
37	C18二酸	γ E	-1K	17S、21Aib
38	C18二酸	γ E	-1K	14E、21Aib
39	C18二酸	γ E	-1K	17E、21Aib
40	C18二酸	γ E	-1K	21Aib、31H
41	C18二酸	γ E	-1K	21Aib、31E
42	C18二酸	γ E	-1K	21Aib、35E
43	C18二酸	γ E	-1K	17R、21Aib、31E
44	C18二酸	γ E	1K	17R、21Aib、31E
45	C18二酸	γ E-(O2Oc)-(O2Oc)	1K	17R、21Aib、31E
46	C18二酸	γ E	-1K	14H、21Aib
47	C18二酸	γ E	-1K	14H、21Aib、35E
48	C18二酸	γ E	1K	17R、21Aib
49	C18二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、31E
50	C18二酸	γ E- γ E	1K	17R、21Aib、31E
51	C18二酸	γ E	-1K	17S、21Aib、31H
52	C18二酸	γ E	-1K	17S、21Aib、31R
53	C18二酸	γ E	-1K	17S、21Aib、31P
54	C18二酸	γ E	-1K	17S、21Aib、33P
55	C18二酸	γ E	-1K	17S、21Aib、35P
56	C18二酸	γ E	1K	21Aib
58	C18二酸	γ E	-1K	21Aib、37P
59	C18二酸	γ E	1K	21Aib、27dL
60	C18二酸	γ E	1K	21Aib、28dP
61	C18二酸	γ E	1K	21Aib、26dI
62	C18二酸	γ E	1K	16dL、21Aib
63	C18二酸	γ E	1K	21Aib、31R
64	C18二酸	γ E	1K	21Aib、35R
65	C18二酸	γ E	-1K	17R、21Aib
66	C18二酸	γ E- γ E	-1K	17R、21Aib

[0260]

67	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	21Aib、31R
68	C18二酸	γE	N-末端	21Aib、31R; $\Delta 1\text{K}$
69	C18二酸	γE	-1K	21Aib、31R
70	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	-1K	21Aib、31R
71	C18二酸	γE	-1K	21Aib、31R
72	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	21Aib、35R
73	C18二酸	γE	-1K	21Aib、35R
74	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	-1K	21Aib、35R
75	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	17R、21Aib
76	C18二酸	γE	1K	17R、21Aib、31R
77	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	17R、21Aib、31R
78	C18二酸	γE	-1K	21Aib、26Aib
79	C18二酸	γE	-1K	21Aib、27Aib
80	C18二酸	γE	-1K	21Aib、31Aib
81	C18二酸	γE	-1K	21Aib、33Aib
82	C18二酸	γE	-1K	21Aib、35Aib
83	C18二酸	γE	-1K	21Aib、36Aib
84	C18二酸	γE	-1K	21Aib、34Aib
85	C18二酸	γE	-1K	21Aib、37Aib
86	C18二酸	γE	-1K	14H、17Aib、21Aib、31E
87	C18二酸	γE	-1K	17Aib、21Aib、37P
88	C18二酸	γE	-1K	21Aib、28Aib
89	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	21Aib、31Aib
90	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	17R、21Aib、31Aib
91	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	21Aib、35Aib
92	C18二酸	$\gamma\text{E}-\gamma\text{E}$	1K	17R、21Aib、35Aib
94	C18二酸	γE	-1K	17Aib、26Aib
95	C18二酸	γE	-1K	17Aib、27Aib
96	C18二酸	γE	-1K	17Aib、28Aib
97	C18二酸	γE	-1K	17Aib、29Aib
98	C18二酸	γE	-1K	17Aib、31Aib
99	C18二酸	γE	-1K	17Aib、32Aib
100	C18二酸	γE	-1K	17Aib、33Aib
101	C18二酸	γE	-1K	17Aib、34Aib
102	C18二酸	γE	-1K	17Aib、35Aib
103	C18二酸	γE	1K	27dL

[0261]

104	C18二酸	γ E	1K	28dP
106	C18二酸	γ E	-1K	26Aib
107	C18二酸	γ E	-1K	17R、26Aib
108	C18二酸	γ E	-1K	27Aib
109	C18二酸	γ E	-1K	22Aib
110	C18二酸	γ E	-1K	24Aib
111	C18二酸	γ E	-1K	22H、35E
114	C20二酸	γ E- γ E	1K	35R
115	C20二酸	γ E- γ E	1K	21P、24P、25A、28S
116	C20二酸	γ E- γ E	1K	14E、17R
117	C20二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、24P、25A、28S
118	C20二酸	γ E- γ E	1K	4I、20I、21A、35R
119	C20二酸	γ E- γ E	1K	20P、21P、24P、25A、28S
120	C20二酸	γ E- γ E	1K	4A、15W、21P、24P、25A、28S
121	C20二酸	γ E- γ E	1K	21Dab、24Hyp、25A、28S
122	C18二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、24P、25A、28S、31Dab
123	C20二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、24P、25A、28S、31Dab
124	C18二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、24P、25A、28S、35Dab
125	C20二酸	γ E- γ E	1K	21Aib、24P、25A、28S、35Dab
126	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21Dab
127	C18二酸	γ E- γ E	1K	17Aib
128	C18二酸	γ E	-1K	14E、17Aib
129	C18二酸	γ E	-1K	17Aib
130	C18二酸	γ E	-1K	14E、17Aib、21H
131	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21H
132	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21P
133	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21S
134	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、31P
135	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、22H
136	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、37P
137	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21R
138	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21P、31E
139	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21P、35E
140	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、31E
141	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、35R
142	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、35E

[0262]

143	C18二酸	γ E	-3K	-1G、-2G、17Aib
144	C18二酸	γ E	1K	14H、17Aib
145	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、34H
146	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、31H、35E
147	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、22H、35E
148	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、34P
149	C18二酸	γ E	1K	17Aib
150	C18二酸	γ E	1K	17Aib、21Dab
151	C18二酸	γ E	1K	17Aib、27dL
152	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、26R
153	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21K
154	C18二酸	γ E	-1K	17Aib、21G
155	C18二酸	γ E	1K	17Aib、31R
156	C18二酸	γ E	-1K	14Dab、17Aib、31E
157	C18二酸	Nil	N-末端	21Aib、31Aib
158	C18二酸	Nil	1K	21Aib、31Aib

[0263] 工艺

[0264] 本发明的多肽(例如脂化多肽)可以通过本领域已知的任何方法产生。多肽例如胰淀素或其类似物的产生是本领域众所周知的。本发明的多肽(例如脂化多肽)因此可以通过化学合成产生,例如使用t-Boc或Fmoc化学或其他已建立的技术的固相多肽合成。可替代地,它们可以通过编码融合多肽的核酸分子在宿主细胞中的重组表达来产生。合成后,可以任选地分离或纯化本发明的多肽(例如脂化多肽)。

[0265] 治疗方法

[0266] 在进一步的方面,本发明的多肽(例如脂化多肽)以药物组合物的形式提供。

[0267] 本发明的药物组合物可包含一种或多种赋形剂。药学上可接受的赋形剂是本领域已知的,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学](Joseph P.Remington编,第18版,Mack PublishingCo.[麦克出版公司],宾夕法尼亚州伊斯顿),将该文献以其全文并入本文。

[0268] 本发明涵盖如下疗法,这些疗法涉及将本发明的多肽(例如脂化多肽)施用至动物,特别地,哺乳动物,例如人,用于预防、治疗或改善与疾病、障碍或感染相关联的症状。

[0269] 因此,本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物可用于治疗,例如用于治疗疾病或障碍。还提供了治疗疾病或障碍的方法,该方法包括向有需要的受试者或患者施用治疗有效量的本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物。该用途或方法可包括施用治疗有效方案,其具有比普兰林肽的治疗有效给药方案更低频率的本发明多肽(例如脂化多肽)剂量。

[0270] 应当理解,本发明的多肽(例如脂化多肽)可用于治疗和/或预防肥胖症、代谢疾病例如糖尿病(例如1型或2型糖尿病)和/或肥胖症相关病症。

[0271] 因此,本发明的多肽(例如脂化多肽)可用于在受试者中治疗肥胖症、超重、病态肥

胖症、手术前肥胖症、肥胖症相关炎症、肥胖症相关胆囊疾病、睡眠呼吸暂停和呼吸问题、高脂血症、软骨退化、骨关节炎或肥胖或超重的生殖健康并发症例如不育症的方法中,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的多肽(例如脂化多肽)。

[0272] 这还提供了抑制或减少体重增加、促进体重减轻、减少食物摄入和/或减少体重过重的方法,该方法包括向受试者施用本发明的多肽(例如脂化多肽)。

[0273] 可由本发明的多肽(例如脂化多肽)治疗的代谢疾病包括糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病前期、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低(IG1)、与升高的血糖水平相关的疾病状态、代谢疾病(包括代谢综合征)或高血糖例如异常餐后高血糖。

[0274] 在优选的实施例中,本发明的多肽(例如脂化多肽)用于治疗1型糖尿病或2型糖尿病。

[0275] 本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物可用于治疗、抑制或减少体重增加、促进体重减轻、减少食物摄入和/或减少体重过重。

[0276] 本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物可用于治疗和/或预防进食障碍、阿尔茨海默病、肝脂肪变性(“脂肪肝”)、肾衰竭、动脉硬化(例如动脉粥样硬化)、心血管疾病、大血管疾病、微血管疾病、糖尿病性心脏病(包括糖尿病性心肌病和作为糖尿病并发症的心力衰竭)、冠心病、外周动脉疾病或中风、癌症、倾倒综合征、高血压例如肺动脉高压、或血脂异常例如致动脉粥样硬化的血脂异常、胆囊炎或短肠综合征。

[0277] 本发明的多肽(例如脂化多肽)或其药物组合物的施用途径可以是例如口服、肠胃外、吸入或局部。在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)或其药物组合物通过肠胃外给药施用于受试者或患者。如在此所用的术语肠胃外包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、肌内、皮下、直肠或经阴道给药。在优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)或其药物组合物通过注射,例如通过静脉内、皮下或肌肉内注射,施用于受试者或患者。在特别优选的实施例中,多肽(例如脂化多肽)或其药物组合物通过皮下注射施用。通过注射(例如通过皮下注射)进行的施用为受试者或患者提供了更好的舒适度的益处,并且提供了向医院环境之外的受试者或患者施用的机会。在一些实施例中,多肽(例如脂化多肽)或其药物组合物通过自我施用来施用。

[0278] 在一些实施例中,受试者或患者是哺乳动物,特别是人。

[0279] 在一些实施例中,将多肽或药物组合物与胰岛素组合施用于受试者。

[0280] 制品和试剂盒

[0281] 在其他方面,本发明提供了包含本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物的制品。

[0282] 在其他方面,本发明提供了包含本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物的试剂盒。试剂盒可包括含有多肽(例如脂化多肽)或药物组合物的包装,任选地带有说明书。在一些实施例中,将本发明的多肽(例如脂化多肽)或药物组合物配制在单剂量小瓶或容器封闭系统(例如预填充注射器)中。任选地,与这样一个或多个容器相关联的可以由管理药物或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,该公告反映该机构针对人类给予,对制造、使用或销售的许可。

[0283] 除非另外定义,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本披露所属领域的技术人员通常所理解的相同的意义。Singleton等人,DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND

MOLECULAR BIOLOGY[微生物学和分子生物学词典],第20版,John Wiley and Sons[约翰威利父子公司],纽约(1994),以及Hale和Marham,THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY[哈珀柯林斯生物学词典],Harper Perennial[哈珀永久出版社],纽约州(1991)为技术人员提供了本披露内容中所使用的许多术语的通用词典。

[0284] 本披露内容并不受本文披露的示例性方法和材料的限制,并且与本文所述的那些方法和材料相似或等同的任何方法和材料都可以用于本披露内容的实施例的实践或测试。

[0285] 除非另有说明,否则任何核酸序列以5'至3'方向从左至右书写;氨基酸序列分别以氨基至羧基的方向从左至右书写。

[0286] 必须注意的是,如本文和所附权利要求所使用的,单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂并且提及“该药剂”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种药剂及其等效物,等等。

[0287] “约”通常可意味着在给定测量值的性质或精度的情况下测量的量的可接受的误差程度。示例性误差程度在给定值或值范围的20%内,通常在10%内,更通常在5%内。任选地,术语“约”在本文中应理解为正在使用的数的数值的正负($\pm$)5%,任选地 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.1\%$ 。

[0288] 本文描述为“包括/包含(comprising)”一个或多个特征的实施例也可以被认为是“由这类特征组成”的相应实施例的披露。

[0289] 如本文所使用的术语“药学上可接受的”意指由联邦政府或州政府的监管机构批准的或在美国药典、欧洲药典或其他普遍认可的药典中列出的,用于在动物体内并且更特别地在人体内使用。

[0290] 浓度、量、体积、百分比和其他数值能以范围格式来呈现。还应理解的是,此类范围格式仅仅是为了方便和简洁而使用,并且应该被灵活地解释为不仅包括明确列举为范围的限值的数值而且包括包含在该范围内的所有单独的数值或子范围,就像每个数值和子范围被明确地列举一样。

[0291] 上述实施例被理解为说明性实例。设想了另外的实施例。应当理解的是,关于任何一个实施例描述的任何特征可以单独使用,或者与所描述的其他特征结合使用,并且还可以与任何其他实施例的一个或多个特征,或者任何其他实施例的任何组合结合使用。此外,在不脱离由所附权利要求书限定的本发明的范围的情况下,也可以采用上面未描述的等效物和修改。

[0292] 在本披露的上下文中,本文描述的多肽(例如脂化多肽)和方法的其他实例和变化对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0293] 如在所附权利要求书所示的,其他实例和变化在本披露的范围内。

[0294] 本文引用的所有文献均通过引用以其全文并入本文,包括引用文献中呈现的所有数据、表、附图和文本。

[0295] 实例

[0296] 实例1:脂化普兰林肽类似物肽的产生

[0297] 使用rink酰胺MBHA树脂(100-200目)合成作为C-末端羧酰胺的脂化普兰林肽类似物肽。所有肽均使用Liberty BlueTM微波固相肽合成仪(CEM公司(CEM Corporation),北卡

罗来纳州,美国)使用Fmoc/tBu方案通过自动合成制备。使用制造商提供的方案来偶联DMF中的氨基酸并使用DMF中的哌啶(20% v/v)对Fmoc保护基团进行脱保护。天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺和组氨酸作为它们的侧链三苯甲基(Trt)衍生物掺入。赖氨酸作为侧链叔丁氧基羰基(Boc)衍生物掺入。丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸作为侧链叔丁基(tBu)醚掺入,天冬氨酸和谷氨酸作为侧链OtBu酯掺入。精氨酸作为侧链2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)衍生物掺入。

[0298] 当需要对N-末端赖氨酸侧链进行后续化学修饰时,掺入Boc-Lys(Fmoc)。肽链延长完成后,在DIPEA存在下,使用HATU作为偶联试剂手动进行白蛋白结合部分(例如脂质)的偶联。

[0299] 通过在室温用TFA:TIS:EDT:苯硫醚:水(90:2.5:2.5:2.5:2.5v/v)的混合物处理4小时,从固体支持物上裂解肽。此后,将裂解混合物过滤、真空浓缩、沉淀并用乙醚洗涤并通过离心分离固体。将线性粗肽在氮气流下干燥并溶解在含有1% TFA(v/v)的20% MeCN水溶液(v/v)中并过滤。如下纯化粗线性肽:使用制备型RP-HPLC在Varian SD-1Prep Star二元泵系统上,使用Xbridge C18-A固定相(19.0x250mm,5微米)柱通过210nm处的UV吸收监测,经25min内以25-70% MeCN(0.1% TFA v/v)水溶液(0.1% TFA v/v)的线性溶剂梯度洗脱。

[0300] 通过在室温下用碘(在甲醇中1%w/v)处理10min来环化线性纯化的肽,并通过用抗坏血酸(在水中1%w/v)处理来减少过量的碘。如上所述重新纯化环状粗肽。合并纯化的级分,冷冻并冻干。

[0301] 纯化的肽的LC/MS表征通过以下进行:在Waters MassLynx 3100平台上使用XBridge C18固定相(4.6x100mm,3微米),在环境温度以1.5mL/min经10分钟以10-90% MeCN(0.1% TFA v/v)水溶液(0.1% TFA v/v)的线性二元梯度洗脱。通过在210nm处的UV吸收以及通过使用Waters 3100质量检测器(ESI⁺模式)的电离化两者来检测分析物。分析型RP-HPLC表征如下进行:在Agilent 1260Infinity系统上,使用Agilent Polaris C8-A固定相(4.6x100mm,3微米),在40℃以1.5mL/min经15分钟以10-90% MeCN(0.1% TFA v/v)水溶液(0.1% TFA v/v)的线性二元梯度洗脱。

[0302] 实例2:脂化普兰林肽类似物肽在人或大鼠胰淀素或降钙素受体细胞中的体外效力

[0303] 在以下中测试了脂化普兰林肽类似物肽的功能活性(例如cAMP的产生):具有人降钙素受体(hCTR)或人胰淀素受体(与受体活性修饰蛋白RAMP3共表达的降钙素受体)(hAMYR3)的稳定重组表达的1321N1细胞系或具有大鼠降钙素受体(大鼠CTR)或大鼠胰淀素受体(与受体活性修饰蛋白RAMP3共表达的降钙素受体)(大鼠AMYR3)的稳定重组表达的HEK细胞。

[0304] 将冷冻保存的细胞原液在水浴中快速解冻,悬浮在含有25mM HEPES(pH 7.4)和0.5mM IB MX(西格玛公司(Sigma) #17018)的HBSS(西格玛公司#H8264)中的测定缓冲液(0.1% BSA(西格玛公司#A3059))中并以240xg旋转5分钟。细胞以批次依赖的优化浓度重新悬浮在测定缓冲液中(例如,hCTR细胞以0.125x10⁵个细胞/mL,hAMYR3细胞以0.125x10⁵个细胞/mL,大鼠CTR细胞以1x10⁵个细胞/mL,大鼠AMYR3以2x10⁵个细胞/mL)。

[0305] 测试肽原液在DMSO中制备并在测定缓冲液中稀释以达到规定的浓度,并一式两份转移到384黑色浅孔微量滴定测定板(康宁公司(Corning) #3676)中。将细胞添加至测定板,在室温孵育30分钟,并按照制造商的建议遵循两步方案使用cAMP动态2HTRF试剂盒(西比奥公司(Cisbio),Cat#62AM4PEJ)测量cAMP水平。在Envision(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))上使用320nm的激发波长以及620nm和665nm的发射波长读取板。

[0306] 如制造商指南中所述,将数据转换为% δF ,并通过4参数逻辑拟合作为最大胰淀素或降钙素效应的激活百分比进行分析,以确定 EC_{50} 值。肽对hAMYR相比于hCTR的选择性定义为在这两个受体处的 EC_{50} 值比率。

[0307] 所有测试的化合物在hAMYR和hCTR中都显示出可测量的效力。对hAMYR相比于hCTR显示出>10倍选择性的类似物是优选的。

[0308] 表5:脂化普兰林肽类似物在人胰淀素3和降钙素受体处的体外效力

[0309]

肽	EC50(pM)		比率
	hAMYR3	hCTR	
1	10	160	16
3	246	1353	5
4	248	7532	30
5	174	3605	21
6	68	310	5
7	173	2159	12
8	375	20228	54
9	320	13521	42
10	183	2728	15
11	177	3640	21
12	158	1224	8
13	196	2043	10
14	220	1350	6
15	522	5461	10
16	221	2018	9
17	365	7083	19
18	319	4686	15
19	278	4041	15
20	174	4593	26
21	136	3408	25
22	162	6539	40
23	238	589	2
24	127	1857	15
25	105	1248	12
26	409	2797	7
27	134	731	5
28	390	9142	23
29	243	8211	34
30	873	10549	12
31	349	1280	4
32	742	11149	15
33	598	15830	26

[0310]

34	877	17733	20
35	259	14153	55
36	331	6394	19
37	249	1962	8
38	190	1049	6
39	1048	10362	10
40	228	3329	15
41	178	1184	7
42	470	2954	6
43	647	19046	29
44	284	6262	22
45	588	16891	29
46	109	362	3
47	218	468	2
48	126	5273	42
49	334	4142	12
50	349	18927	54
51	126	1645	13
52	89	1104	12
53	98	235	2
54	7587	1507	0.2
55	678	1874	3
56	70	493	7
58	71	65	1
59	157	809	5
60	96	1027	11
61	99	654	7
62	167	7249	43
63	76	375	5
64	149	1278	9
65	207	6400	31
66	418	7011	17
67	132	4006	30
68	192	1774	9
69	164	1572	10
70	235	5405	23
71	211	1385	7
72	227	4004	18
73	256	1821	7
74	356	4574	13

[0311]

75	161	15998	99
76	209	22291	107
77	231	2520	11
78	288	3147	11
79	659	4799	7
80	407	2970	7
81	404	2764	7
82	514	4277	8
83	599	6342	11
84	118	401	3
85	806	3104	4
86	119	311	3
87	71	74	1
88	281	1172	4
89	447	8239	18
90	1056	15595	15
91	200	2357	12
92	341	44414	130
94	322	1903	6
95	691	1172	2
96	556	859	2
97	684	944	1
98	942	972	1
99	3798	1825	0.5
100	364	459	1
101	177	441	2
102	479	1630	3
103	161	1881	12
104	79	1816	23
106	473	3420	7
107	1071	26264	25
108	801	6808	8
109	82	176	2
110	204	541	3
111	403	1875	5
112	861	1335	2
113	1173	18495	16
114	1317	15796	12
115	703	7645	11
116	1207	9557	8

[0312]

117	770	3190	4
118	417	792	2
119	1461	34657	24
120	1769	10717	6
121	1328	6074	5
122	655	6181	9
123	873	4793	5
124	1129	6633	6
125	1201	10197	8
126	445	8453	19
127	364	7127	19.6
128	118	568	4.8
129	553	5750	10.4
130	446	6686	15
131	737	15143	20.5
132	416	3848	9.3
133	378	2578	6.8
134	281	2223	7.9
135	296	345	1.2
136	122	101	0.8
137	238	1504	6.3
138	612	2506	4.1
139	285	1043	3.7
140	656	6046	9.2
141	414	3950	9.5
142	730	2270	3.1
143	592	6937	11.7
144	138	725	5.3
145	417	1876	4.5
146	2533	4874	1.9
147	802	1508	1.9
148	191	728	3.8
149	130	1200	9.2
150	179	4181	23.4
151	61	898	14.7
154	574	1540	2.7
155	329	3930	11.9
156	3749	83771	22.3

[0313] 表6:脂化普兰林肽类似物在大鼠胰淀素3和降钙素受体处的体外效力

[0314]

肽	EC50(pM)	
	大鼠 AMYR3	大鼠 CTR
1	0.4	70.0
3	2.9	186.0
8	25.6	19856.1
9	17.8	9724.4
10	12.1	2781.5
12	5.0	106.8
15	10.3	1821.8
18	16.5	3086.9
20	10.4	1854.2
24	17.7	754.9
35	5.9	514.1
38	5.1	20.3
40	12.0	782.1
41	8.2	924.8
43	14.5	3650.9
44	18.5	2237.3
48	4.8	2431.0
112	16.0	258.5
113	32.6	10375.7
114	12.2	4873.7
115	22.6	22552.0
116	23.7	9052.7
129	11.2	2869.2
140	19.5	1218.4
149	5.6	521.8

[0315] 实例3:硫磺素T原纤维化测定

[0316] 形成原纤维的肽聚集是物理不稳定性的指示。溶液中的原纤维形成对可注射肽药物产品的稳定性构成重大风险。硫磺素T(ThT)原纤维化测定是一种有用的评估肽或蛋白质在加速和压力条件下的聚集动力学工具,其可用于预测溶液中化合物的长期活力。

[0317] ThT可以选择性地结合淀粉样蛋白原纤维,当在450nm处激发时,所得复合物在482nm处发出强荧光信号(Anal Biochem[分析生物化学].1989年3月;177(2):244-9)。监测荧光信号的变化是研究肽和蛋白质原纤维形成潜力的既定方法。

[0318] ThT(从西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)购买)储备溶液通过将ThT粉末溶解在Milli-Q水中并过滤以获得0.25mM溶液来制备。使用 $36\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 的消光系数在412nm处测量溶液的浓度。将测试肽以1mg/mL溶解在25mM醋酸钠缓冲液pH 4.0中。

[0319] 将肽溶液的100 μL 等分试样和ThT溶液的5 μL 等分试样置于透明底部黑色荧光96孔板中。将每个测试样品的5个重复放置在板的同一行中。将缓冲液置于对照孔中用于基线校正。所有空孔都装满水以防止蒸发。将板用铝密封件密封并置于荧光板读数器中,并在37 $^{\circ}\text{C}$ 以500至750rpm的间歇性轨道振荡孵育6天。使用444nm激发和480nm发射每30分钟测量荧光

强度。

[0320] 测试肽的原纤维形成潜力通过测量检测经基线校正的荧光强度的增加所花费的平均时间来确定。时间>144小时表示在实验过程中荧光强度相对于基线没有增加。

[0321] 将普兰林肽与脂质缀合(例如,如SEQ ID NO.3、4、5、6、112、113中所示)增加了原纤维形成趋势,如表7所示。

[0322] 表7:脂化普兰林肽类似物的ThT原纤维化测定

[0323]

肽	检测荧光强度增加所需的时间 (h)
3	<5
4	<5
5	7
6	15
8	7
9	7
10	>144
11	>144
12	>144
13	25
15	>144
17	>144

[0324]

18	>144
19	>144
20	>144
21	>144
24	>144
25	>144
28	45
33	>144
40	>144
44	>144
48	>144
66	>144
70	>144
80	>144
103	<5
104	<5
112	<5
113	<5
114	<5
115	<5
129	>144
156	>144

[0325] 实例4:在Sprague Dawley大鼠中通过IV和SC施用的药代动力学确定

[0326] 药代动力学(PK)研究的目的是确定单次静脉内(IV)和皮下(SC)施用后禁食雄性SD大鼠中脂化普兰林肽类似物肽的血浆药代动力学谱。进行PK研究以确定测试肽的半衰期($T_{1/2}$)。 $T_{1/2}$ 描述了测试物质在循环中时最大血浆浓度(C_{max})使其稳态浓度减半所需的时间。

[0327] 雄性SD大鼠购自斯贝福实验室动物技术有限公司(Si Bei Fu Laboratory Animal Technology Co.Ltd)(中国)。在给药日期,动物为6-8周龄,体重为200-300g。将动物圈养在12小时光照/12小时黑暗循环环境中,并在给药前禁食过夜。在给药前、给药后24小时和48小时记录动物的体重。动物可以自由获得食物和饮水,并且每天对食物消耗进行量化。

[0328] 测试品以20nmol/kg施用。通过颈静脉从每只动物收集血液样品。采样时间点如下。

[0329] 血液样品/测试品;

组	途径	动物			时间点
		1	2	3	
1	IV	1	2	3	0、0.033、0.1、0.167、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48 h
2	SC	4	5	6	0、0.033、0.1、0.167、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48 h

[0331] 将血液样品转移到含有 K_2EDTA 的eppendorf低结合管中。在每个时间点收集了0.150mL以上的血液。血液样品在4℃以4,000g离心5分钟以获得血浆。血浆样品在-75±15℃冷冻储存直至分析。

[0332] 使用LC-MS/MS方法分析血浆样品中测试品的浓度。数据采集由LabSolution 5.89版软件(岛津公司(Shimadzu),京都,日本)执行。数据统计采用Excel 97-2003软件进行。使用非房室方法与Phoenix™ WinNonlin®6.1计算测试品的药代动力学参数。

[0333] 尽可能从血浆浓度相比于时间数据计算以下药代动力学参数:

[0334] • IV施用: $T_{1/2}$ 、 C_0 、 $AUC_{最后}$ 、 AUC_{inf} 、 MRT_{inf} 、 Cl 、 V_{ss} 、回归点数(Number of Points for Regression)。

[0335] • SC施用: T_{max} 、 C_{max} 、 $AUC_{最后}$ 、 AUC_{inf} 、 MRT_{inf} 、 F 、回归点数。

[0336] 表8:脂化普兰林肽类似物在大鼠体内的半衰期

ID	大鼠 $T_{1/2}(h)$	
	IV	SC
3	14	-
4	12	12
5	10.5	9.4

[0338]

6	9.5	17.6
8	4.2	6.2
9	5.9	7.8
10	10.1	8.8
12	9.2	9.7
15	10.4	11.5
18	12	13.6
19	6.6	9.3
20	10	10.8
21	8	8.1
24	9.4	10.5
25	6.9	8
35	5.4	8.1
36	7.2	11.6
38	6.6	9
40	7.4	8.1
41	8.3	10.1
43	9.3	10
44	8.9	11
48	5.6	8.1
64	6	5
65	6	9.3
66	9.4	12.2
69	6.3	8.5
70	10.3	12.5
80	9.7	9.9
112	11.8	19
113	11.2	18.2
114	13	21.6
115	14.9	20.3
117	9.8	12.9
129	10.3	9
140	10.6	12.9
149	6.9	9.3
155	7.7	8.9

[0339] 药代动力学研究表明,胰淀素在大鼠中的终末半衰期为约13分钟,普兰林肽在人体内的半衰期为约20-45分钟(Roth JD等人GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease:complementary mechanisms and future opportunities[代谢疾病中的GLP-1R

和胰淀素激动作用:互补机制和未来机会].Br J Pharmacol[英国药理学杂志].2012;166(1):121-136)。与普兰林肽相比,脂化多肽在延长循环T_{1/2}方面表现出显著改善。

[0340] 实例6:大鼠急性食物摄入研究

[0341] 雄性Sprague Dawley大鼠获自Taconic Denmark, ApS, 大约7周龄。大鼠被植入微芯片用于识别,集中圈养4个/笼,自由获取食物和水,并允许在进行非侵入性表征的同时适应一周。大鼠在12:12光:暗循环(在1pm:1am切换)下。通过HM2系统(拉法叶仪器公司(Lafayette Instrument))监测食物摄入,该系统允许在圈养笼中进行监测。当每只大鼠进入通道进食时,IR光束被打破,植入的微芯片被读取。然后将由此产生的食物重量变化分配给特定动物。社会秩序对整体进食模式和进食量没有影响。

[0342] 根据第-1天体重和24小时累积食物摄入将大鼠分成组(每组n=7)。在第0天给大鼠称重,然后禁食6小时。在重新引入食物前三十(30)分钟,向大鼠皮下给予(5mL/kg)在适当的媒剂中稀释的20nmol/kg测试化合物或60nmol/kg肽1(普兰林肽),然后恢复食物,并且灭灯。在接下来的3天内监测自动食物摄入,并且每天对大鼠称重一次。

[0343] 每只大鼠的食物摄入以1小时为间隔分批,并集成到Gubra的GubraView数据管理系统中。离散的食物摄入数据被导出到MS Excel中,从中生成累积的食物摄入数据。然后将累积的食物摄入数据转入GraphPad Prism(v8.0.1)以分析黑暗时期的进食

[0344] 与普兰林肽相比,脂化多肽显示出对食物摄入的显著抑制。

[0345] 表9:脂化普兰林肽类似物对瘦大鼠食物摄入的影响

[0346]

肽	累计食物摄入 (%媒剂处理的摄入))		
	在 12 小时	在 24 小时	在 48 小时
1	71.6	85.6	98.7
3	13.4	14.4	30.3
8	28.1	42.7	68.8
9	21.9	30.8	56.5
10	18.8	24.6	46.6
12	9.4	7.5	23.6
15	45.2	49.1	51
18	45.8	46.9	68.8
20	27	26.2	49.7
24	18.7	19.4	40.6
35	49.8	44.8	72
38	6.9	5.5	13.7
40	60.7	51.8	72.4
41	44.6	38.5	58.8
43	60.8	55.6	46.6
44	33.5	39.2	60.7
48	27.5	32.6	57.1
112	15.8	15.9	22.1
113	69.5	65.8	77.9
114	42.3	45.1	53.8
115	42.4	41.3	52.2
116	51.7	43.1	50.2
129	29	32.4	51
140	62.4	54.4	56.5
149	31	31.8	17.5

<110> 英商梅迪缪思有限公司 (MEDIMMUNE LIMITED)

<120> 多肽及其用途

<130> 201085-W0-PCT

<140>

<141>

<150> 63/125,996

<151> 2020-12-16

<160> 159

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 1

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 2

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys (白蛋白结合部分)或不存在

<220>
<221> 变体
<222> (2) .. (2)
<223> /取代=" "
<220>
<221> 变体
<222> (3) .. (3)
<223> /取代=" "
<220>
<221> 变体
<222> (4) .. (4)
<223> /取代="Lys (白蛋白结合部分)"或"
<220>
<221> 变体
<222> (5) .. (5)
<223> /取代="Lys (白蛋白结合部分)"或"
<220>
<221> 变体
<222> (8) .. (8)
<223> /取代="Ile"或"Ala"
<220>
<221> 变体
<222> (18) .. (18)
<223> /取代="His"或"Glu"或"2,4-二氨基丁酸(Dab)"或"α甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (19) .. (19)
<223> /取代="Trp"
<220>
<221> 变体
<222> (20) .. (20)
<223> /取代="D-Leu"
<220>
<221> 变体
<222> (21) .. (21)
<223> /取代="Ser"或"Glu"或"Arg"或"(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)"或"
Dab"或"α甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体

- <222> (24) .. (24)
<223> /取代="Ile"或"Pro"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (25) .. (25)
<223> /取代="Dab"或"His"或"Pro"或"Ser"或"Arg"或"Lys"或"Gly"或"Glu"或"Ala"
或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (26) .. (26)
<223> /取代="His"或"Hyp"或"Dab"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (27) .. (27)
<223> /取代="Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (28) .. (28)
<223> /取代="Pro"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (29) .. (29)
<223> /取代="Ala"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (30) .. (30)
<223> /取代="D-Ile"或"Arg"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (31) .. (31)
<223> /取代="D-Leu"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (32) .. (32)
<223> /取代="D-Pro"或"Ser"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (33) .. (33)
<223> /取代="Hyp"或" α 甲基氨基酸"

<220>
 <221> 变体
 <222> (35) .. (35)
 <223> /取代="Glu"或"His"或"Arg"或"Pro"或"Dab"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (36) .. (36)
 <223> /取代="Hyp"或"Dab"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (37) .. (37)
 <223> /取代="Pro"或"Hyp"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (38) .. (38)
 <223> /取代="Pro"或"His"或"Hyp"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (39) .. (39)
 <223> /取代="Pro"或"Arg"或"Glu"或"Dab"或"Hyp"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (40) .. (40)
 <223> /取代="Hyp"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (41) .. (41)
 <223> /取代="Pro"或"Hyp"或"α甲基氨基酸"
 <220>
 <221> 位点
 <222> (1) .. (41)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基相对于注释或变体位置中的那些变体残基没有
 偏好"
 <400> 2
 Xaa Gly Gly Gly Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu
 1 5 10 15
 Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro
 20 25 30
 Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35 40

<210> 3

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C18二酸- γ -Glu

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 3

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 4

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C18二酸- γ -Glu

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (2) .. (2)

<223> γ -Glu

<220>

<221> 位点

<222> (7) .. (12)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 4

Xaa Xaa Gly Gly Gly Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg

1 5 10 15

Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu

20 25 30

Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35 40

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 5

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 6

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与020c-020c- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 6

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val
				20				25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 7

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与020c-020c- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (6) .. (11)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 7

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

<210> 8

<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (2) .. (7)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (21) .. (21)
<223> 2,4-二氨基丁酸
<400> 8

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Xaa	Asn	Phe	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Pro	Thr	Asn	Val
				20				25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 9
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (2) .. (7)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 9

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Xaa	Asn	Phe	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Pro	Thr	Asn	Val
				20				25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 10

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C18二酸- γ -Glu

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 10

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

<210> 11

<211> 37

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (23) .. (23)
 <223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸
 <400> 11
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
 1 5 10 15
 Arg His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 12
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 12

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

<210> 13

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 13

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Xaa	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val
			20					25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
			35												

<210> 14

<211> 38

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (24) .. (24)
 <223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸
 <400> 14

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

<210> 15
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 15

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Arg His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 16

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 16

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 17

<211> 37

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与020c-020c- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (23) .. (23)
 <223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸
 <400> 17
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Arg His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 18
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 18

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

<210> 19

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 19

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Arg	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Xaa	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val
				20				25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 20

<211> 37

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (23) .. (23)
 <223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸
 <400> 20
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Arg His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 21
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 21

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 22

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> (S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸

<400> 22

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Xaa Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 23

<211> 37

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (23) .. (23)
 <223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸
 <400> 23
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Val His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 24
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 24

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Xaa	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Arg	Val
				20				25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 25

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (23) .. (23)

<223> (S) -2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 25

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Xaa	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Arg	Val
				20				25					30		
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 26

<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (2) .. (7)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (17) .. (17)
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (23) .. (23)
<223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸
<400> 26
Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15
Xaa His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr
35
<210> 27
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 27

Xaa Cys Asn Ile Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 28

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 28

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 29

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 29

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1

5

10

15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20

25

30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 30

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (18) .. (18)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (22) .. (22)
 <223> 2,4-二氨基丁酸
 <400> 30
 Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe
 1 5 10 15
 Leu Xaa His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu
 20 25 30
 Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 31
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (22) .. (22)
 <223> 2,4-二氨基丁酸
 <220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 31

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Xaa Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 32

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> (S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸

<400> 32

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Xaa Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Xaa Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 33

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 33

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Xaa Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 34

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 34

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Xaa Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 35

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 35

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 36

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 36

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 37

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 37

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Ser His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 38

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 38

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe

1	5	10	15
Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30
Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210> 39			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (1) .. (1)			
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接			
<220>			
<221> 位点			
<222> (3) .. (8)			
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (22) .. (22)			
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸			
<400> 39			
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe			
1	5	10	15
Leu Glu His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30
Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210> 40			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<220>			

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 40

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr His

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 41

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 41

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 42

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 42

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

	20	25	30
--	----	----	----

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 43

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 43

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 44

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 44

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1	5	10	15
Arg	His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro	Ile Leu Pro Pro	Thr Glu Val
	20	25	30
Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210>	45		
<211>	37		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<221>	来源		
<223>	/注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<220>			
<221>	经修饰的残基		
<222>	(1) .. (1)		
<223>	Lys,其中Lys的侧链与O20c-O20c- γ -Glu-C18二酸连接		
<220>			
<221>	位点		
<222>	(2) .. (7)		
<223>	/注释"Cys残基之间的二硫桥"		
<220>			
<221>	经修饰的残基		
<222>	(21) .. (21)		
<223>	2-氨基-2-甲基丙酸		
<400>	45		
Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu			
1	5	10	15
Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro	Ile Leu Pro Pro	Thr Glu Val	
	20	25	30
Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210>	46		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<221>	来源		
<223>	/注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<220>			

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 46

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 47

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 47

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe

1	5	10	15
Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 48

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 48

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

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

Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20	25	30
----	----	----

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 49

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 49

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 50

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 50

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1	5	10	15
Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu Val			
	20	25	30
Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210> 51			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (1) .. (1)			
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接			
<220>			
<221> 位点			
<222> (3) .. (8)			
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (22) .. (22)			
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸			
<400> 51			
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe			
1	5	10	15
Leu Ser His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr His			
	20	25	30
Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210> 52			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<220>			

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 52

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Ser His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 53

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 53

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Ser His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Pro			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 54

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 54

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Ser His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20	25	30
----	----	----

Val Pro Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 55

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 55

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Ser His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Pro Thr Tyr

35

<210> 56

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 56

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1	5	10	15
Val	His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro	Ile Leu Pro Pro	Thr Asn Val
	20	25	30
Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210>	57		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<221>	来源		
<223>	/注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<220>			
<221>	经修饰的残基		
<222>	(1) .. (1)		
<223>	Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接		
<220>			
<221>	位点		
<222>	(3) .. (8)		
<223>	/注释"Cys残基之间的二硫桥"		
<220>			
<221>	经修饰的残基		
<222>	(22) .. (22)		
<223>	2-氨基-2-甲基丙酸		
<400>	57		
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe			
1	5	10	15
Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30
Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210>	58		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<221>	来源		
<223>	/注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<220>			

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 58

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Pro

35

<210> 59

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (27) .. (27)

<223> D-Leu

<400> 59

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Xaa Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 60

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> D-Pro

<400> 60

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Xaa Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 61
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (21) .. (21)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (26) .. (26)
 <223> D-Ile
 <400> 61
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Xaa Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 62
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (16) .. (16)

<223> D-Leu

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 62

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Xaa

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 63

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 63

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 64

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 64

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 65

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

- <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (3) .. (8)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (22) .. (22)
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸
<400> 65

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

- <210> 66
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (3) .. (8)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 66

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 67

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 67

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 68

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C18二酸- γ -Glu

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 68

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 69

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 69

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 70

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 70

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 71

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C18二酸- γ -Glu

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 71

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 72

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 72

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 73

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 73

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 74

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 74

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 75

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 75

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 76

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 76

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 77

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 77

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 78

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (27) .. (27)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 78

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Xaa Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 79

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 79

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Xaa Pro Pro Thr Asn

	20	25	30
Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210> 80			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (1) .. (1)			
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接			
<220>			
<221> 位点			
<222> (3) .. (8)			
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (22) .. (22)			
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸			
<220>			
<221> 经修饰的残基			
<222> (32) .. (32)			
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸			
<400> 80			
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe			
1 5 10 15			
Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa			
20 25 30			
Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
35			
<210> 81			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 81

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Xaa Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 82

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 82

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Xaa Thr Tyr

35

<210> 83

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (37) .. (37)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 83

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

<210> 84

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 84

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

<210> 85

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (22) .. (22)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (38) .. (38)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <400> 85
 Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe
 1 5 10 15
 Leu Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn
 20 25 30
 Val Gly Ser Asn Thr Xaa
 35
 <210> 86
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>

〈221〉 位点

 $\langle 222 \rangle \quad (3) \dots (8)$

〈223〉 /注释"Cys残基之间的二硫桥"

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (18) \dots (18)$$

〈223〉 2-氨基-2-甲基丙酸

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (22) \dots (22)$$

〈223〉 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 86

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala His Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 87

⟨211⟩ 38

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 来源

〈223〉 /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (1) \dots (1)$$

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 位点

 $\langle 222 \rangle \quad (3) \dots (8)$

〈223〉 /注释"Cys残基之间的二硫桥"

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (18) \dots (18)$$

〈223〉 2-氨基-2-甲基丙酸

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 87

Xaa	Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe
1				5					10					15	
Leu	Xaa	His	Ser	Ser	Xaa	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn
			20					25					30		
Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Pro										
			35												

<210> 88

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与
 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (29) .. (29)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 88

Xaa	Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe
1				5					10					15	
Leu	Val	His	Ser	Ser	Xaa	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Xaa	Pro	Thr	Asn
			20					25					30		
Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr										

35

<210> 89

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (31)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 89

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1

5

10

15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa Val

20

25

30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 90

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (31)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 90

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 91

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 91

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr

35

<210> 92

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 92

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
 35

<210> 93

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 93

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe
 1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Xaa Ile Leu Pro Pro Thr Asn
 20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 94

<211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (18) .. (18)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (27) .. (27)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <400> 94
 Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe
 1 5 10 15
 Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Xaa Leu Pro Pro Thr Asn
 20 25 30
 Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 95
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 95

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Xaa Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 96

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (29) .. (29)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 96

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

<210> 97

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (30) .. (30)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 97

Xaa	Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe
1				5					10					15	
Leu	Xaa	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Xaa	Thr	Asn
			20					25					30		

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 98

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (32) .. (32)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 98

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 99

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (33) .. (33)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 99

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Xaa Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 100

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (34) .. (34)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 100

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Xaa Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 101

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 101

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30
Val Gly Xaa Asn Thr Tyr			

35

<210> 102

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (36) .. (36)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 102

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20

25

30

Val Gly Ser Xaa Thr Tyr

35

<210> 103

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (27) .. (27)

<223> D-Leu

<400> 103

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Xaa Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 104

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> D-Pro

<400> 104

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Xaa	Pro	Thr	Asn	Val
				20				25						30	
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 105

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (26) .. (26)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 105

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

<210> 106
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (27) .. (27)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <400> 106

Xaa	Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe
1			5				10					15			
Leu	Val	His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Xaa	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn
			20				25				30				
Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr										
			35												

<210> 107
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (27) .. (27)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 107

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Arg His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Xaa Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 108

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (28) .. (28)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 108

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Xaa Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 109
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (3) .. (8)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (23) .. (23)
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸
<400> 109
Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe
1 5 10 15
Leu Val His Ser Ser Asn Xaa Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn
20 25 30
Val Gly Ser Asn Thr Tyr
35
<210> 110
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
<220>
<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (25) .. (25)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 110

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Xaa Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 111

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 111

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn His Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 112

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C20二酸- γ -Glu

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 112

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 113

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> C20二酸- γ -Glu

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (2) .. (2)

<223> 020c-020c-Lys

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 113

Xaa Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 114

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 114

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

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

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20	25	30
----	----	----

Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 115

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 115

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15
Val His Ser Ser Pro Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val
 20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 116

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 116

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

<210> 117

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 117

Xaa	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Xaa	Asn	Phe	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Pro	Thr	Asn	Val
				20					25					30	
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
				35											

<210> 118

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 118

Xaa	Cys	Asn	Ile	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ile	Ala	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val
				20					25					30	

Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 119

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 119

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1

5

10

15

Val His Ser Pro Pro Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val

20

25

30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 120

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<400> 120

Xaa Cys Asn Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Trp Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Pro Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 121

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (24) .. (24)

<223> (2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸

<400> 121

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Xaa Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 122

<211> 37

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (21) .. (21)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (31) .. (31)
 <223> 2,4-二氨基丁酸
 <400> 122
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Xaa Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 123
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (31)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 123

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Xaa Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 124

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 124

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr

35

<210> 125

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C20二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (35) .. (35)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 125

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Pro Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr

35

<210> 126

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (22) .. (22)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 126

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1

5

10

15

Leu Xaa His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20

25

30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 127

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu- γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 127

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 128

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 128

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 129

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 129

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20	25	30
----	----	----

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 130

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 130

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser His Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 131

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 131

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser His Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 132

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 132

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Pro Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20	25	30
----	----	----

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 133

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 133

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Ser Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 134

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 134

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Pro			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 135

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 135

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Asn His Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20	25	30
----	----	----

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 136

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (1) \dots (1)$$

〈223〉 Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 位点

 $\langle 222 \rangle$ (3) . . (8)

〈223〉 /注释"Cys残基之间的二硫桥"

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (18) \dots (18)$$

〈223〉 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 136

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Pro

35

<210> 137

⟨211⟩ 38

⟨212⟩ PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 来源

〈223〉 /注释=“人工序列的描述:合成多肽”

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

$$\langle 222 \rangle \quad (1) \dots (1)$$

〈223〉 Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 位点

 $\langle 222 \rangle \quad (3) \dots (8)$

〈223〉 /注释"Cys残基之间的二硫桥"

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 经修饰的残基

 $\langle 222 \rangle \quad (18) \dots (18)$

〈223〉 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 137

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser Arg Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 138

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 138

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Pro Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu

20	25	30
----	----	----

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 139

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 139

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Pro Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 140

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 140

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu			
	20	25	30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 141

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 141

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20	25	30
----	----	----

Val Gly Ser Arg Thr Tyr

35

<210> 142

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 142

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 143

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (5) .. (10)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (20) .. (20)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 143

Xaa Gly Gly Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala

$\langle 220 \rangle$

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 145

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly His Asn Thr Tyr

35

<210> 146

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 146

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1	5	10	15
Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr His			
	20	25	30

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 147

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 147

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

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

Leu Xaa His Ser Ser Asn His Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20	25	30
----	----	----

Val Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 148

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 148

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Pro Asn Thr Tyr

35

<210> 149

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 149

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1	5	10	15
Xaa	His Ser Ser Asn Asn Phe Gly	Pro Ile Leu Pro Pro	Thr Asn Val
	20	25	30
Gly	Ser Asn Thr Tyr		
	35		

<210> 150

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<400> 150

Xaa	Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr	Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
-----	---------------------------------	-----------------------------

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

Xaa	His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly	Pro Ile Leu Pro Pro	Thr Asn Val
-----	-----------------------------	---------------------	-------------

	20	25	30
--	----	----	----

Gly	Ser Asn Thr Tyr
-----	-----------------

	35
--	----

<210> 151

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (2) .. (7)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (17) .. (17)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (27) .. (27)
 <223> D-Leu
 <400> 151
 Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Xaa Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
 <210> 152
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 152

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Arg Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 153

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 153

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Lys Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn

20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 154
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点
 <222> (3) .. (8)
 <223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (18) .. (18)
 <223> 2-氨基-2-甲基丙酸
 <400> 154

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

<210> 155
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (1) .. (1)
 <223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接
 <220>
 <221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (17) .. (17)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 155

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Arg Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 156

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与 γ -Glu-C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (3) .. (8)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (15) .. (15)

<223> 2,4-二氨基丁酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (18) .. (18)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 156

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Xaa Phe

1 5 10 15

Leu Xaa His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Glu
 20 25 30

Val Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 157

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (1) .. (1)

<223> Lys,其中Lys的侧链与C18二酸连接

<220>

<221> 位点

<222> (2) .. (7)

<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (21) .. (21)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<220>

<221> 经修饰的残基

<222> (31) .. (31)

<223> 2-氨基-2-甲基丙酸

<400> 157

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 158

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys,其中Lys的侧链与C18二酸连接
<220>
<221> 位点
<222> (2) .. (7)
<223> /注释"Cys残基之间的二硫桥"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (21) .. (21)
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (31) .. (31)
<223> 2-氨基-2-甲基丙酸
<400> 158
Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15
Val His Ser Ser Xaa Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa Val
 20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr
 35
<210> 159
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (1) .. (1)
<223> Lys (接头-脂质)或不存在
<220>
<221> 变体
<222> (2) .. (2)

<223> /取代=" "

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> /取代=" "

<220>

<221> 变体

<222> (4) .. (4)

<223> /取代="Lys (接头-脂质)"或" "

<220>

<221> 变体

<222> (5) .. (5)

<223> /取代="Lys (接头-脂质)"或" "

<220>

<221> 变体

<222> (8) .. (8)

<223> /取代="Ile"或"Ala"

<220>

<221> 变体

<222> (18) .. (18)

<223> /取代="His"或"Glu"或"2,4-二氨基丁酸(Dab)"或"α甲基氨基酸"

<220>

<221> 变体

<222> (19) .. (19)

<223> /取代="Trp"

<220>

<221> 变体

<222> (20) .. (20)

<223> /取代="D-Leu"

<220>

<221> 变体

<222> (21) .. (21)

<223> /取代="Ser"或"Glu"或"Arg"或"(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(Hyp)"或"Dab"或"α甲基氨基酸"

<220>

<221> 变体

<222> (24) .. (24)

<223> /取代="Ile"或"Pro"或"α甲基氨基酸"

<220>

- <221> 变体
<222> (25) .. (25)
<223> /取代="Dab"或"His"或"Pro"或"Ser"或"Arg"或"Lys"或"Gly"或"Glu"或"Ala"
或"Hyp "或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (26) .. (26)
<223> /取代="His"或"Hyp"或"Dab"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (27) .. (27)
<223> /取代="Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (28) .. (28)
<223> /取代="Pro"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (29) .. (29)
<223> /取代="Ala"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (30) .. (30)
<223> /取代="D-Ile"或"Arg"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (31) .. (31)
<223> /取代="D-Leu"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (32) .. (32)
<223> /取代="D-Pro"或"Ser"或"Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (33) .. (33)
<223> /取代="Hyp"或" α 甲基氨基酸"
<220>
<221> 变体
<222> (35) .. (35)

175