



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111187338 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 02

(21) 申请号 202010020678.1

(22) 申请日 2015.06.12

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111187338 A

(43) 申请公布日 2020.05.22

(30) 优先权数据  
62/011,368 2014.06.12 US  
62/077,460 2014.11.10 US  
62/108,772 2015.01.28 US

(62) 分案原申请数据  
201580031341.8 2015.06.12

(73) 专利权人 RA制药公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·D·霍尔蒂 K·A·德姆纳察卡  
D·埃尔鲍姆 K·约瑟夫森  
K·C·拉尔森 马忠

N·E·尼姆斯 A·里卡多  
K·塞比 唐国庆 D·A·特雷科  
王昭林 叶萍 郑红  
S·J·珀尔马特 R·P·哈默

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司  
72003  
专利代理师 付文川 吴小瑛

(51) Int.Cl.  
C07K 7/08 (2006.01)  
C07K 1/107 (2006.01)  
C07C 237/08 (2006.01)

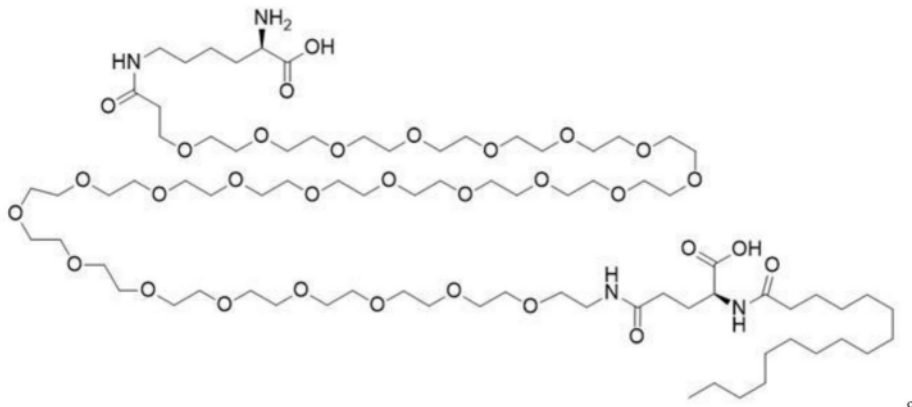
(56) 对比文件  
WO 9832427 A1, 1998.07.30  
审查员 李佳栋

权利要求书1页 说明书98页  
序列表182页 附图6页

(54) 发明名称  
补体活性的调节

(57) 摘要  
本发明涉及补体活性的调节,具体而言,本发明涉及提供补体活性的调节剂。还提供利用此类调节剂作为疗法的方法。

1. 一种化合物,其具有下述结构:



2. 一种包含权利要求1所述化合物的多肽。
3. 如权利要求2所述的多肽,其中权利要求1所述的化合物是该多肽的C末端残基。
4. 一种包含权利要求2或3所述多肽的组合物。
5. 如权利要求4所述的组合物,其中所述组合物是药物组合物并进一步包含药学上可接受的赋形剂。
6. 一种修饰多肽的方法,所述方法包括将多肽结合至权利要求1所述的化合物。

## 补体活性的调节

[0001] 本申请是申请号为201580031341.8,申请日为2015年6月12日,发明名称为“补体活性的调节”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求以下者的优先权:2014年6月12日提交、发明名称为补体活性的调节的美国临时专利申请号62/011,368,2014年11月10日提交、发明名称为补体活性的调节的美国临时专利申请号62/077,460,和2015年1月28日提交、发明名称为补体活性的调节的美国临时专利申请号62/108,772,所述美国临时专利申请中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0004] 序列列表

[0005] 本申请包含已以ASCII格式电子提交的序列列表,并且该序列列表特此以全文引用方式并入。2015年6月11日创建的所述ASCII拷贝命名为20111005PCT\_SL.txt并且大小为130,110字节。

### 发明领域

[0006] 本发明涉及包括多肽的化合物,该化合物可用作补体活性的抑制剂和/或拮抗剂。还提供利用该抑制剂作为疗法的方法。

### 发明背景

[0007] 脊椎动物的免疫应答由适应性免疫和先天性免疫组分组成。适应性免疫应答对具体病原体有选择性并且应答缓慢,而先天性免疫应答的组分识别广泛范围的病原体并且在侵袭时迅速应答。先天性免疫应答的一种此类组分是补体系统。

[0008] 补体系统包括主要由肝合成的约20种循环蛋白。此特定免疫应答的组分因观测到细菌破坏中补充抗体应答而最早被称为“补体”。在应答感染而激活之前,这些蛋白保持无活性形式。激活借助于由病原体识别引发并导致病原体破坏的蛋白水解性裂解的途径而发生。三种此类途径在补体系统中已知,并被称作经典途径、凝集素途径和替代途径。当IgG或IgM分子结合至病原体表面时激活经典途径。凝集素途径由识别细菌细胞壁糖残基的结合甘露聚糖的凝集素蛋白引发。在缺乏任何特异性刺激物的情况下替代途径在低水平上保持活性。虽然所有三种途径关于引发事件有所不同,但所有三种途径因补体组分C3的裂解而会聚。C3被裂解成称为C3a和C3b的两种产物。在这两种产物中,C3b变得共价连接至病原体表面,而C3a充当可扩散信号来促进炎症并招募循环免疫细胞。表面连接的C3b与其它组分形成复合体来在补体系统的其它后续组分中引发级联反应。由于对表面附着的要求,补体活性保持局部化并使对非靶细胞的破坏降到最低。

[0009] 病原体相关的C3b以两种方式来促进病原体破坏。在一种途径中,C3b由吞噬细胞直接识别并导致病原体的吞食。在第二种途径中,病原体相关的C3b引发膜攻击复合体(MAC)的形成。在第一个步骤中,C3b与其它补体组分复合来形成C5-转化酶复合体。取决于最初的补体激活途径,此复合体的组分可不同。因经典补体途径而形成的C5-转化酶除C3b

以外还包含C4b和C2a。当由替代途径形成时,C5-转化酶包含C3b的两种亚基以及一种Bb组分。

[0010] 补体组分C5由任一C5-转化酶复合体裂解成C5a和C5b。C5a很像C3a,扩散入循环并促进炎症,充当针对炎症细胞的趋化物。C5b保持附着至细胞表面,在该处它经由与C6、C7、C8和C9的相互作用来触发MAC的形成。MAC是跨膜的亲水孔并促进流体进出细胞的自由流动,由此破坏细胞。

[0011] 所有免疫活性的重要组分是免疫系统区分自体细胞与非自体细胞的能力。当免疫系统不能作出此区分时病理出现。就补体系统而言,脊椎动物细胞表达保护其免受补体级联效应的蛋白。这确保了补体系统的靶标局限于病原细胞。许多补体相关性病症和疾病与补体级联导致的自体细胞异常破坏相关联。在一个实例中,患有阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)的受试者不能在造血干细胞上合成补体调节蛋白CD55和CD59的功能版本。这导致补体介导性溶血和各种下游并发症。其它补体相关性病症和疾病包括但不限于自身免疫疾病和病症、神经疾病和病症、血液疾病和病症,和传染性疾病和病症。实验证据表明许多补体相关性病症经由补体活性的抑制来减轻。因此,存在开发能够选择性阻断补体介导性细胞破坏的化合物的需要。

## 发明内容

[0012] 本发明提供包括多肽(例如,模拟肽、环状多肽和环状模拟肽)、小分子、抗体、抗体片段和适体的化合物,以及将所述化合物用于补体调节的方法。根据本发明,多肽可具有SEQ ID NO 1-201或211中所示的序列。多肽可为线性或环状并且可包含由两个氨基酸之间的桥接部分(bridging moiety)形成的环状环。桥接部分可包含选自二硫键、酰胺键(内酰胺)、硫醚键、芳族环、不饱和脂肪族烃链、饱和脂肪族烃链、三唑环或它们的组合组成的组的特征。此外,环状环可在长度上变化并且可为1个氨基酸、2个氨基酸、3个氨基酸、4个氨基酸、5个氨基酸、6个氨基酸、7个氨基酸、8个氨基酸、9个氨基酸、10个氨基酸、11个氨基酸、12个氨基酸、13个氨基酸、14个氨基酸、15个氨基酸、16个氨基酸,或更多。

[0013] 桥接部分可包含两个半胱氨酸残基之间的二硫基或通过与聚(溴甲基)苯反应产生的芳族环,并且此类聚(溴甲基)苯可选自1,2-双(溴甲基)苯、1,3-双(溴甲基)苯和1,4-双(溴甲基)苯组成的组。

[0014] 桥接部分还可包含通过与选自2,6-双(溴甲基)吡啶、(E)-1,4-二溴丁-2-烯和1,2-双(溴甲基)-4-烷基苯组成的组的化合物反应产生的芳族环。

[0015] 桥接部分还可包含通过以下氨基酸对的侧链的反应产生的酰胺键:赖氨酸和谷氨酸盐,赖氨酸和天冬氨酸盐,鸟氨酸和谷氨酸盐,鸟氨酸和天冬氨酸盐,高赖氨酸和谷氨酸,高赖氨酸和天冬氨酸,氨基酸、非天然氨基酸或包括伯胺和羧酸的非氨基酸残基的其它组合。

[0016] 根据本发明,多肽因可展现补体C5抑制活性而有用。在一些情况下,此类活性可为约50nM至约200nM或小于50nM的半最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

[0017] 在一些实施方案中,本发明提供具有色氨酸或者一种或多种色氨酸类似物的多肽,所述色氨酸类似物选自存在于氨基酸序列内的5-氟色氨酸、5-甲基-O-色氨酸、1-甲基色氨酸、D-色氨酸和7-氮杂色氨酸组成的组。此类化合物尤其包括SEQ ID NO:3、9、11、



19、45、46、50和59的那些。

[0018] 在一些实施方案中,本发明的多肽可结合至C5上的区域,其中所述区域在C5a-C5b裂解位点的远端。在一些情况下,本发明的多肽可抑制C5裂解成C5a和C5b裂解产物。

[0019] 在一些情况下,本发明的多肽可为抗体的部分。

[0020] 本发明的多肽可被包含在组合物中。此类组合物可包含一种或多种可接受的载体或赋形剂。此类多肽可进一步结合至诸如像水溶性聚合物的另一非多肽部分。这些聚合物可为亲水或疏水的。在一些实施方案中,亲水聚合物选自聚烷撑氧均聚物、聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇和它们的共聚物组成的组。亲水聚合物还可包括聚乙二醇(PEG)。组合物可进一步包含结合至选自SEQ ID NO:202-204组成的组的白蛋白结合多肽的多肽。在一些情况下,组合物可包含结合至选自SEQ ID NO:205-210组成的组的细胞穿透多肽的多肽。组合物可进一步包含结合至脂类部分的多肽。脂类部分可包括但不限于脂肪酸、磷脂和固醇。在一些实施方案中,脂类部分可直接结合至本发明的多肽或连接至多肽-PEG结合物。一些组合物可包含药学上可接受的赋形剂。

[0021] 在一些实施方案中,本发明提供在细胞系统中抑制C5裂解的方法,该方法包括使用诸如上述那些的根据本发明的组合物。一些此类方法可降低C5a水平。另外的方法可减少膜攻击复合体(MAC)形成。

[0022] 本发明的一些方法可导致具有约50nM至约200nM的 $IC_{50}$ 的C5裂解抑制。在一些情况下,本发明的方法可包括具有小于50nM的 $IC_{50}$ 的C5裂解抑制。

[0023] 本发明的一些方法可应用于选自体外系统、体内系统和离体系统的细胞系统。一些体内系统可包括受试者,诸如人受试者。在一些情况下,多肽和多肽组合物可用于在受试者中治疗或预防补体相关性疾病、病症和/或病状。对受试者的施用可选自由经颊、鼻内、经口、静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、经皮肤和玻璃体内组成的组。在一些情况下,组合物可用于治疗阵发性夜间血红蛋白尿和/或非典型性溶血性尿毒症综合征。在一些情况下,本发明的组合物可用于治疗炎性适应症、外伤、损伤、自身免疫疾病、血管适应症、神经适应症、肾相关性适应症和眼部疾病中的一种或多种。

[0024] 在一些实施方案中,本发明提供在细胞系统中抑制凝血酶诱导性补体激活的方法,该方法包括使此类系统与本发明的多肽接触。进一步提供在受试者中治疗溶血的方法,该方法包括施用本文所述的多肽。根据一些此类方法,受治疗的溶血是由凝血酶诱导性补体激活造成的。

[0025] 在一些实施例中,提供用于在包括人的哺乳动物中诊断、预后、预防或治疗疾病、病症和/或病状的试剂盒。此类试剂盒将包含本发明的一种或多种多肽或者多肽组合物,以及任选地,试剂和/或使用说明书。在此类试剂盒中,多肽可包含可检测标记或结合至可检测标记以形成可检测复合体的能力。根据一个实施方案,标记包括BODIPY-TMR标记。

## 附图说明

[0026] 前述和其它目标、特征和优点将从如附图中所说明的本发明具体实施方案的以下描述中显而易见,在附图中相似参考符号在不同视图各处指代相同的部分。附图未必按比例绘制,而是将重点放在说明本发明的各种实施方案的原理上。

[0027] 图1是示出用于检测随着抑制物R3002(SEQ ID NO:3)和R3008(SEQ ID NO:9)的浓

度升高、在来自人红血细胞 (RBC) 溶血试验的上清液中C5a的酶免疫测定法 (EIA) 的结果的图表。C5a的水平与补体活性相关,并且因此是受测试化合物抑制补体活性能力的指示物。将来自溶血试验的上清液1:50稀释并测定其C5a水平。C5a水平随着任一受测定抑制物的水平升高而在人溶血试验上清液样本中降低。R3002 (SEQ ID NO:3) 具有5.4nM的 $IC_{50}$ ,而R3008 (SEQ ID NO:9) 具有54.5nM的 $IC_{50}$ 。如本文所使用,术语“ $IC_{50}$ ”指的是半最大抑制浓度,该值用来指示使给定反应或过程减少一半所需抑制物的量。

[0028] 图2是示出用于检测随着R3008 (SEQ ID NO:9) 的浓度升高、在来自人RBC溶血试验的上清液中膜攻击复合体 (MAC) 的EIA的结果的图表。MAC的水平与补体活性相关,并且因此是R3008 (SEQ ID NO:9) 抑制补体活性能力的指示物。将来自溶血试验的上清液1:5稀释并对MAC水平进行测定。MAC水平随着具有33nM  $IC_{50}$ 的受测定抑制物的水平升高而在溶血试验上清液样本中降低。

[0029] 图3是示出对于试验品R3003 (SEQ ID NO:4)、R3011 (SEQ ID NO:31)、R3014 (SEQ ID NO:55)、R3023 (SEQ ID NO:104)、R3043 (SEQ ID NO:50) 和R3050 (SEQ ID NO:23) 而言竞争性荧光偏振 (FP) 数据的图表。FP允许在均相溶液中测量结合事件。竞争性结合测定如下进行:其中具有荧光标签的化合物R3076 (SEQ ID NO:40) 的25nM溶液与增加量的试验品组合,并测量FP (以毫偏振单位;mP) 的变化。降低的mP水平与试验品成功竞争C5相关联。以三次重复进行的两个独立实验的平均值 (+/-标准差) 被示出。在受测试品中,R3003 (SEQ ID NO:4) 是最强效的,而对照多肽R3023 (SEQ ID NO:104) 在所测试的最高浓度下示出无活性。

[0030] 图4描绘出食蟹猕猴中研究的结果。在食蟹猕猴中单次3mg/kg IV给药之后R3152 (SEQ ID NO:153) 血浆浓度 (圆形) 的变化被示出。还示出在相同时间点溶血活性 (正方形) 的变化。

[0031] 图5描绘出在雄性Sprague-Dawley大鼠中静脉内 (IV;正方形) 或皮下 (SC;圆形) 施用2mg/kg R3152 (SEQ ID NO:153) 之后血浆中监测化合物的结果。监测包括测定R3152 (SEQ ID NO:153) 以及其等效C末端去酰胺代谢物R3201 (SEQ ID NO:211) 的组合血浆浓度。

[0032] 图6示出本发明的化合物在大鼠中的药代动力学。左图:雄性Sprague-Dawley大鼠 (n=3) 以单次2mg/kg剂量静脉内注射。血液样本在所指示时间点收集,加工成血浆,并通过LC-MS分析所指示化合物。黑色圆形:R3176 (SEQ ID NO:177) (非脂化化合物);空心圈:R3183 (SEQ ID NO:184) (C16脂化化合物)。右图:雄性Sprague-Dawley大鼠 (n=3) 以单次15mg/kg剂量皮下注射。血液样本在所指示时间点收集,加工成血浆,并通过LC-MS分析所指示化合物。黑色圆形:R3176 (SEQ ID NO:177) (非脂化化合物);空心圈:R3183 (SEQ ID NO:184) (C16脂化化合物)。

[0033] 图7是呈现R3183 (SEQ ID NO:184) (C16脂化化合物) 或与ECULIZUMAB®相似的抗C5单克隆抗体经由凝血酶诱导性补体途径对溶血抑制效应的图表。

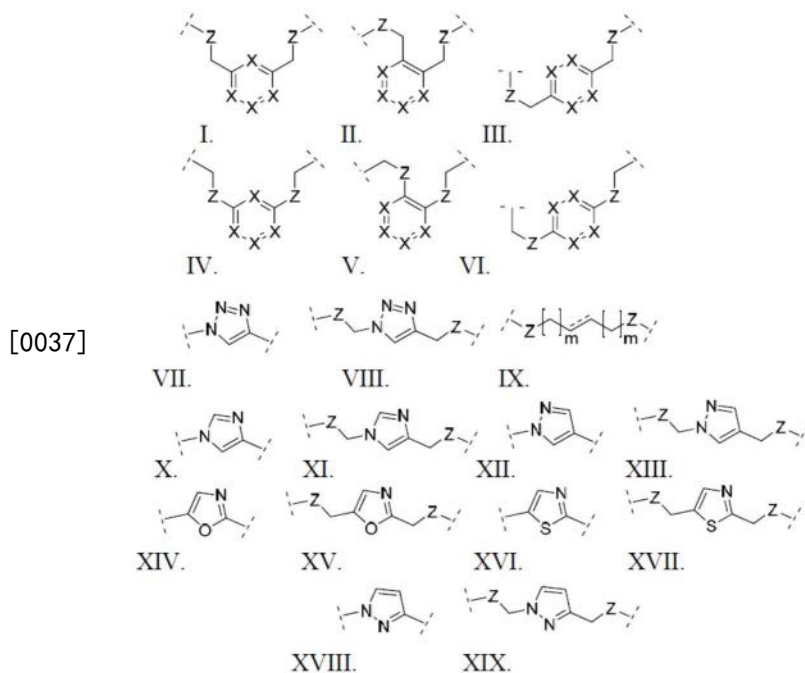
## 发明详述

[0034] 本发明涉及新的C5调节化合物的发现。此类化合物可包括但不限于多肽 (例如环状多肽、模拟肽和环状模拟肽、小分子、抗体、抗体片段和适体。在一些情况下,C5调节化合物是诸如环状多肽、模拟肽和环状模拟肽的多肽,所述多肽可用于其中期望抑制补体激活的疾病的诊断和/或治疗。在一些实施方案中,本发明的多肽特异性结合补体组分C5。在其

它实施方案中,本发明的多肽通过阻止C5裂解成C5a和C5b片段来减少补体介导性细胞溶解。

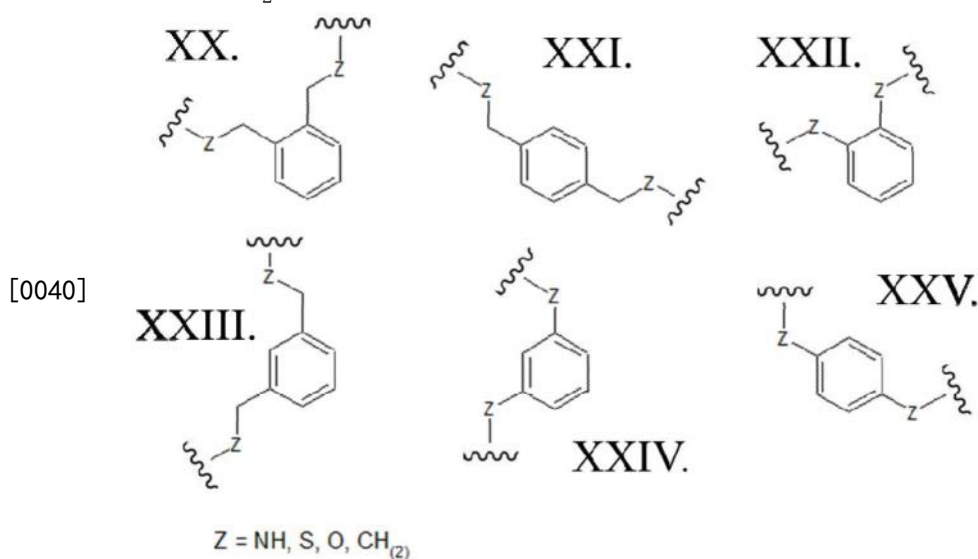
[0035] 如本文所使用,“模拟物”指的是展现另一种分子的一些性质或特点的分子。“模拟肽”或“多肽模拟物”是其中分子含有在天然多肽(即,由仅20种蛋白质氨基酸组成的多肽)中未发现的结构元素的模拟物。在优选实施方案中,模拟肽能够重演或模拟天然肽的一种或多种生物作用。模拟肽可以许多方式与天然多肽有差异,包括但不限于主链结构变化和存在自然界中不存在的氨基酸。在一些情况下,模拟肽可包括具有以下者的氨基酸:未发现于已知的20种蛋白质氨基酸中的侧链,用来实现分子的端部或内部部分之间环化的基于非多肽的桥接部分,酰胺键氢部分被甲基(N-甲基化)或其它烷基取代,用抗化学或酶促处理的化学基团或化学键替换肽键,N末端和C末端修饰,以及与非肽延伸(诸如聚乙二醇、脂质、碳水化合物、核苷、核苷酸、核苷碱基、各种小分子、或磷酸根或硫酸根)结合。

[0036] 本发明的一些多肽可为环状。环状多肽包括具有作为其结构的部分的诸如环、桥接部分和/或内部连接之类的一种或多种环状特征的任何多肽。如本文所使用,术语“桥接部分”指的是多肽中两个邻近或非邻近氨基酸、非天然氨基酸或非氨基酸之间形成的桥的一种或多种组分。桥接部分可具有任何大小或组成。在一些实施方案中,桥接部分可包含两个邻近或非邻近氨基酸、非天然氨基酸、非氨基酸残基或它们的组合之间的一种或多种化学键。在一些实施方案中,此类化学键可在邻近或非邻近的氨基酸、非天然氨基酸、非氨基酸残基或它们的组合上的一种或多种官能团之间。桥接部分可包含一种或多种特征,包括但不限于酰胺键(内酰胺)、二硫键、硫醚键、芳族环、三唑环以及炔键。在一些实施方案中,桥接部分包含胺官能团与羧酸官能团之间的酰胺键,各自存在于氨基酸、非天然氨基酸或非氨基酸残基侧链中。在一些实施方案中,胺或羧酸官能团是非氨基酸残基或非天然氨基酸残基的部分。在一些情况下,桥接部分可包含形成于包括但不限于以下者的残基之间的键:(S)-2-氨基-5-叠氮戊酸(本文还称作“X02”),(S)-2-氨基庚-6-烯酸(本文还称作“X30”),(S)-2-氨基戊-4-炔酸(本文还称作“X31”)和(S)-2-氨基戊-4-烯酸(本文还称作“X12”)。桥接部分可使用烯烃复分解经由环化反应来形成。在一些情况下,此类桥接部分可形成于X12与X30残基之间。在一些实施方案中,桥接部分包含形成于两个含硫醇残基之间的二硫键。在一些实施方案中,桥接部分包含一种或多种硫醚键。此类硫醚键可包括发现于环硫烷基化合物中的那些。这些键在氯乙酸(本文还称作“X35”)N末端修饰基团与半胱氨酸残基之间的化学环化反应期间形成的。在一些情况下,桥接部分包含一种或多种三唑环。此类三唑环可包括但不限于由X02与X31之间的环化反应形成的那些。在一些实施方案中,桥接部分包含基于非蛋白或非多肽的部分,包括但不限于环状环(包括但不限于芳族环结构(例如二甲苯基))。此类桥接部分可通过与含有多种反应性卤素的试剂的反应来引入,所述试剂包括但不限于聚(溴甲基)苯、聚(溴甲基)吡啶、聚(溴甲基)烷基苯和/或(E)-1,4-二溴丁-2-烯。在一些实施方案中,本发明的桥接部分包括但不限于以下结构:

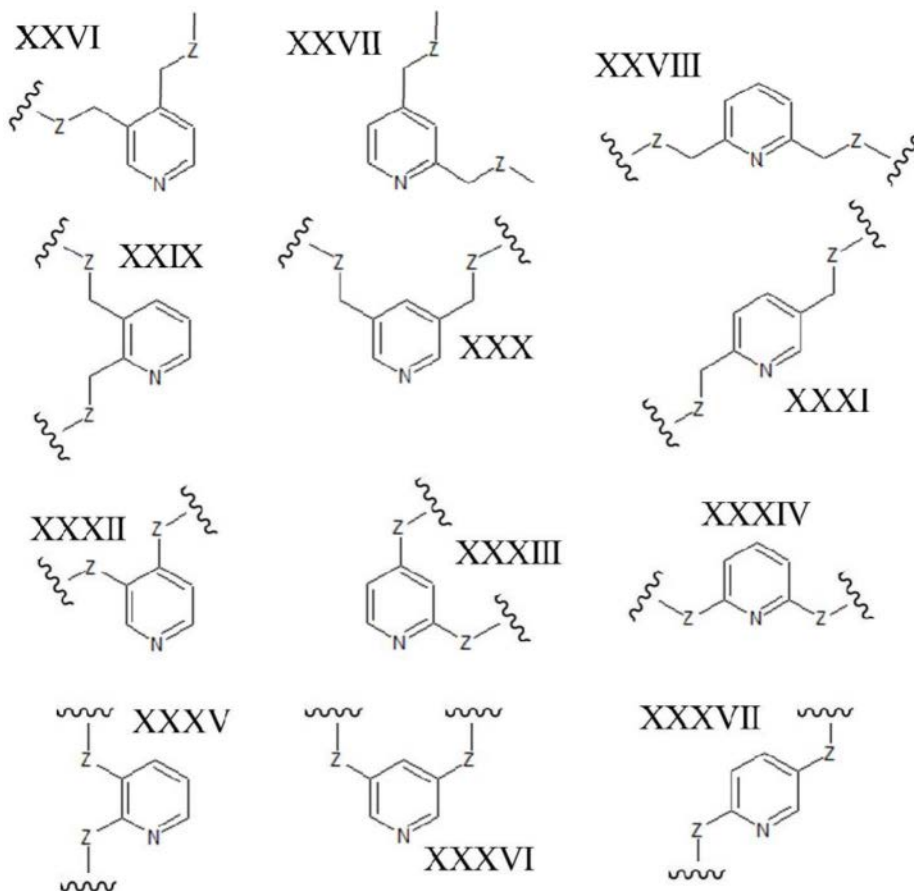


[0038] 其中各X独立地为N或CH,以使得没有环含有多于2个N;各Z独立地为不存在或选自键、NR、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)NR、NRC(O)、S(O)<sub>v</sub>NR和NRS(O)<sub>v</sub>;各m独立地选自0、1、2和3;各v独立地选自1和2;各R独立地选自H和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;以及各桥接部分由独立选定的键或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>间隔基连接至多肽。

[0039] 在本发明的某些实施方案中,通过在线性多肽内存在的原子与桥接部分的原子之间形成共价键来使多肽为大环。此桥接部分起到化学圈合(tethering)线性多肽上两个反应位点的目的,从而供给环状多肽产物。本发明的实施方案包括以上述方式环化并包含含有芳族6元环的桥接部分的多肽。在这些实施方案中,与桥接部分形成显式化学键的线性多肽的原子可为杂原子(包括但不限于氮、氧和硫),或者饱和或不饱和碳原子。在本发明的这些实施方案中的每一个中,多肽侧链的原子可直接键合至桥接部分的芳族环内的碳原子。在替代形式中,多肽侧链的原子可键合至饱和-CH<sub>2</sub>-基团,该饱和-CH<sub>2</sub>-基团又直接键合至桥接部分的芳族环内的碳原子。在某些情况下,桥接部分内的芳族6元环是苯,如在其中Z可选自NH、S、O和(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>的以下结构中:

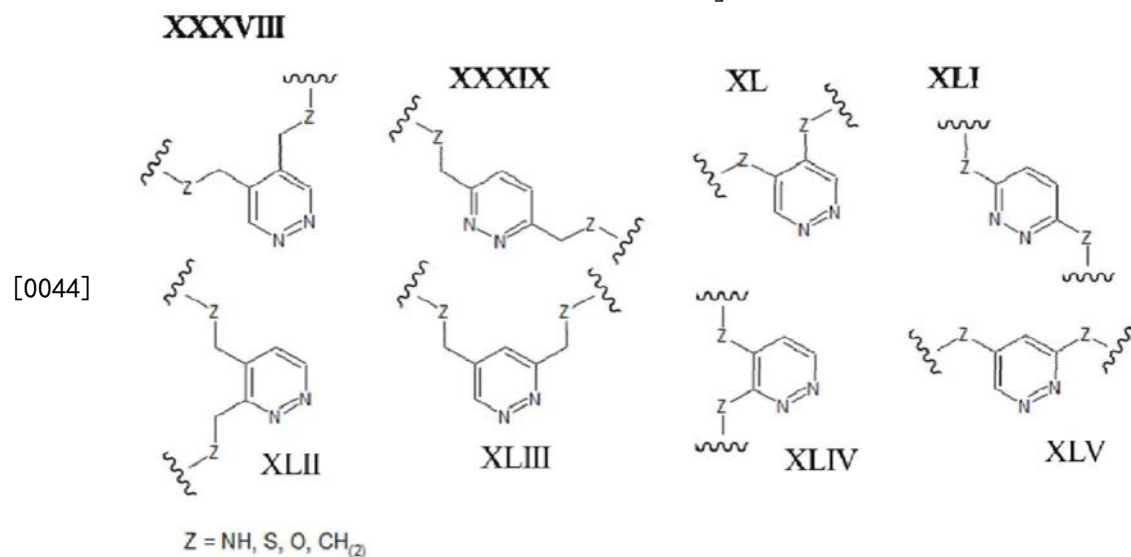


[0041] 在本发明的替代形式中,包含桥接部分的芳族6元环为杂环并含有一个或多个氮原子。在这些实施方案中,芳族杂环可为吡啶,其在芳族环中含有单个氮原子[例如下方结构中的任一种,其中Z可选自NH、S、O和(CH)<sub>2</sub>]:

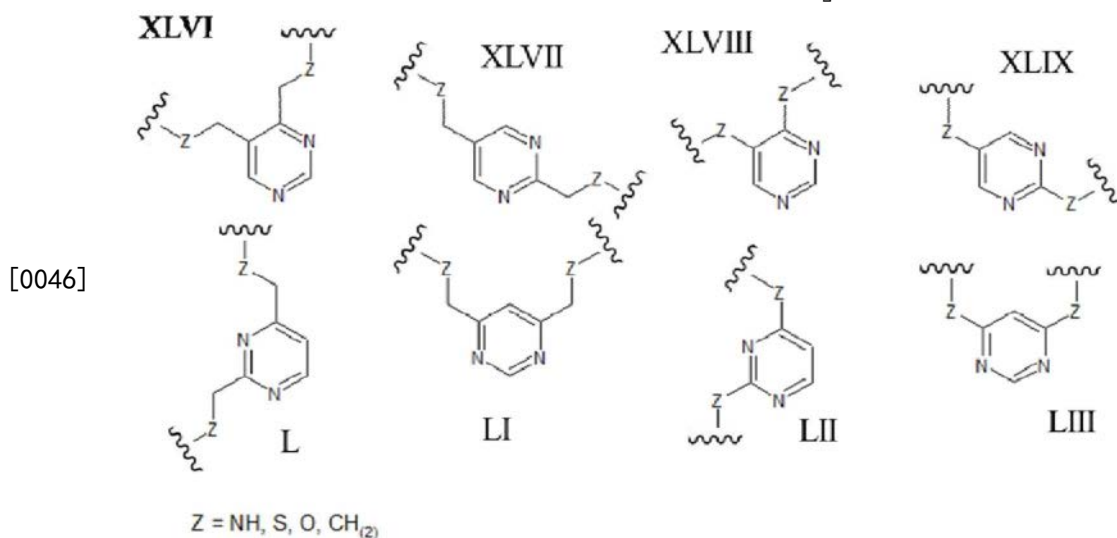


Z = NH, S, O, CH<sub>(2)</sub>

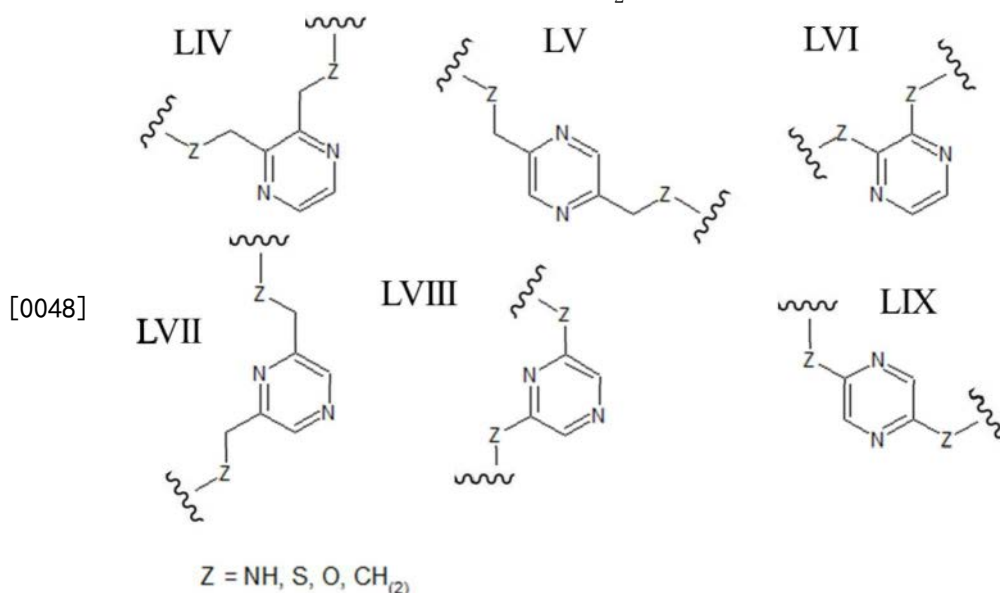
[0043] 芳族杂环可替代地为哒嗪,其在芳族环内含有以1,2-定向的两个邻近氮原子[例如下方结构中的任一种,其中Z可选自NH、S、O和(CH)<sub>2</sub>]:



[0045] 在其它实施方案中,芳族杂环可为嘧啶,其在芳族环内含有以1,3-定向的两个氮原子[例如下方结构中的任一种,其中Z可选自NH、S、O和(CH)<sub>2</sub>]:

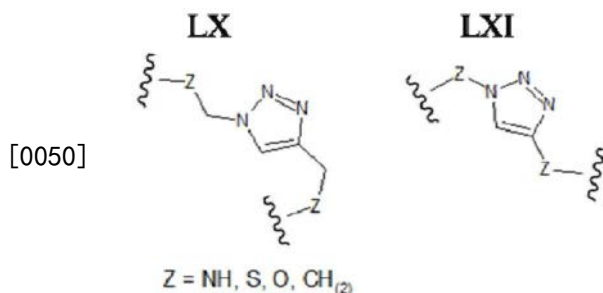


[0047] 或者,芳族杂环可为吡嗪,其在芳族环内含有以1,4-定向的两个氮原子[例如下方结构中的任一种,其中Z可选自NH、S、O和(CH)<sub>2</sub>]:

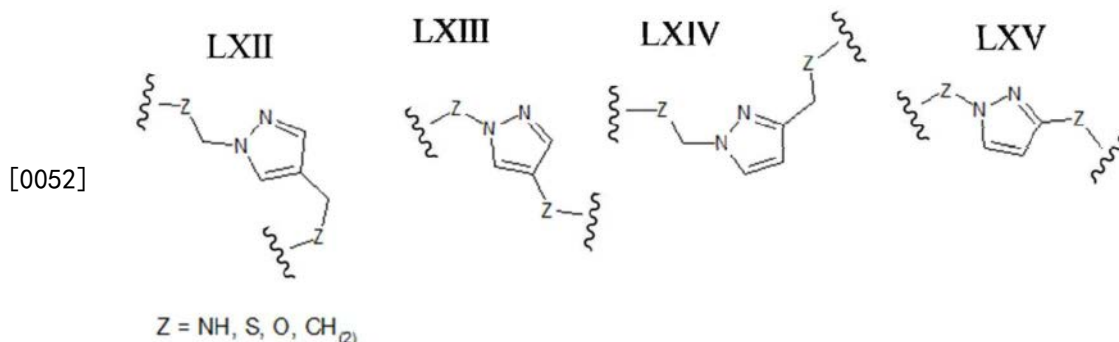


[0049] 在本发明的替代形式中,由于线性多肽的原子与由杂环芳族5元环组成的桥接部分的原子之间形成共价键而使多肽为大环。在这些实施方案中,与桥接部分形成显式化学键的线性多肽的原子可为杂原子(包括但不限于氮、氧和硫),或者饱和或不饱和碳原子。在本发明的这些实施方案中的每一个中,多肽侧链的原子可直接键合至桥接部分的芳族环内的碳原子或氮原子。在替代形式中,多肽侧链的原子可键合至饱和-CH<sub>2</sub>-基团,该饱和-CH<sub>2</sub>-基团又直接键合至桥接部分的芳族环内的碳原子或氮原子。在某些情况下,在桥接部分内的杂环芳族5元环为1,2,3-三唑。在这些实施方案中,芳族环可在位置1和4处用正被圈合的线性多肽的化学官能团取代。或者,1,2,3-三唑支架可在位置1和4处用直接键合至正被圈合的线性多肽原子的-CH<sub>2</sub>-基团取代[例如下方结构中的任一种,其中Z可选自NH、S、O和(CH)<sub>2</sub>]:





[0051] 在本发明的其它实施方案中,包含桥接部分的杂环芳族5元环为吡唑。在这些实施方案中,芳族环可在位置1和3处或位置1和4处用正被圈合的线性多肽的化学官能团取代。或者,吡唑支架可在位置1和3处或位置1和4处用直接键合至正被圈合的线性多肽的原子的-CH<sub>2</sub>-基团取代[例如下方结构中的任一种,其中Z可选自NH、S、O和(CH)<sub>2</sub>]:



[0053] 除非有另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员所通常理解的相同的含义。尽管与本文所述的那些相似或等效的方法和材料可在本发明中所示环状多肽和方法的实践或测试中使用,在下文描述适合的方法和材料。

[0054] 作为药物的多肽

[0055] 依靠它们的大小和复杂度,多肽能够与其生物靶标形成众多高度特异性接触,并且可相比于同一家族内紧密相关的靶标而言,针对正确或期望靶标显示出高水平的选择性。脱靶效应(还称为边界效应(side effect))往往使高度有效的药物因安全担忧而不能通过监管批准。

[0056] 众多多肽(包括但不限于模拟肽)已被开发成有效药物。这些多肽包括但不限于:胰岛素、胰高血糖素样肽1 (GLP-1)、生长抑素、后叶加压素、环孢霉素A等等。治疗性多肽可与天然存在的分子(即,在人中循环并在人类群体中被认为是“野生型”的)相同。在许多其它情况下,由于往往因身体中代谢不稳定性所致的短循环半衰期,多肽并不适合于治疗性使用或对治疗性使用而言为次最优化的。在这些情况下,多肽的修饰或变体形式(模拟肽)被使用,从而导致改进的药代动力学和药效学行为。在其它情况下,衍生自天然来源的多肽具有等效作用机制和优选的药物特征(profile),并且可用作疗法。例如,exedin-4的合成版本艾塞那肽具有与人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 相似的生物学性质,但具有改进的药代动力学,并且已由FDA批准用于2型糖尿病的治疗。作为另一实例,鲑鱼降钙素,一种提取自鲑鱼后鳃腺的降钙素,与人降钙素相似但比人降钙素更有活性,并且可用来治疗绝经后骨质疏松、高钙血症、佩吉特(Paget)氏病、骨转移瘤和幻肢疼痛。

[0057] 多肽通常局限于非口服施用途径。在几乎所有情况下,多肽必须通过注射递送,因为即使极短的多肽(例如,具有4-10个氨基酸残基的多肽)也不能够或能较差通过衬套肠道

的细胞膜。为了有效的口服可利用性,药物通常需要穿过肠上皮细胞的管腔膜和基底外侧膜两者以便进入体循环。多肽的较差膜通透性和缺乏口服生物可利用性显著限制其治疗性使用。

[0058] 多肽作为药物的功效可受其蛋白水解稳定性影响。在体内,多肽可由酶修饰或降解,从而可限制其与预期靶标相互作用的功效。

[0059] 多肽的代谢稳定性是重要的,因为它与多肽的全局灵活性(global flexibility)、分子内波动、各种内部动态过程以及许多生物功能相关。多肽的代谢稳定性在药物开发中可为关键的,影响诸如但不限于药物的清除率、半衰期和生物可利用性的参数。

[0060] 由于流出,在身体或血流内维持治疗性多肽的给定水平可能是困难的。多肽从身体流出的速率可变化并且在考虑到治疗性多肽施用时应受监测。

[0061] 仍存在对于补体激活抑制剂或补体活性抑制剂以及高度强效和高度特异性的抑制剂制剂的显著医疗需要。

[0062] 模拟肽的发现

[0063] 模拟肽可通过各种方式来鉴定。在一些情况下,天然存在的肽或发现于天然蛋白中的序列被用作起始点。在这些情况下,已选择起始肽序列,因为已知它与期望靶分子在身体中相互作用。可选择天然肽,因为它是针对受体的激动剂或拮抗剂,抑制酶,或者调节通道。可选择发现于天然蛋白中的序列,因为它包含参与与人或动物中另一种蛋白或一些其它分子相互作用的结构域。在许多情况下,关于相互作用蛋白的结构数据可得自公共数据库(例如RCSB Protein Data Bank;H.M.Berman,J.Westbrook,Z.Feng,G.Gilliland,T.N.Bhat,H.Weissig,I.N.Shindyalov,P.E.Bourne(2000) The Protein Data Bank Nucleic Acids Research,28:235-242),并且与期望靶标相互作用的蛋白的特异性区域可从关于蛋白复合物的结晶学数据鉴别出。在其它情况下,可制备对应于蛋白质各种部分的多肽并测试其至目标靶的结合。一旦鉴定,即将化学修饰引入以改进多肽的稳定性和效力,其中所得模拟肽具有改进的药代动力学或药效学参数。

[0064] 在其它情况下,基于多肽对特异性靶蛋白、核酸、碳水化合物、脂质或全细胞的亲和性,通过用于从多肽文库中分离多肽序列的数种方法中的一种来分离多肽。此类方法包括噬菌体展示、mRNA展示、核糖体展示、DNA展示、DNA编码的组装和双杂交筛选,以及它们的修改形式(参见,例如,Takashashi,T.T等人(2003).Trends in Biochem.Sci.28(3):159-165;Kay,B.K.等人(2001).Methods.24:240-246;He,M和Taussig,M(2002).Briefs in Functional Genomics and Proteomics.1(2):204-212;Rothe,A.等人(2006).The FASEB Journal.20(10):1599-1610,上述所有以全文引用方式被包括在本文中)。

[0065] 多肽可采取能够用一定程度的亲和性和特异性结合至其它生物分子的三维结构。一些将以非常高亲和性和特异性结合。随机多肽序列的文库将由具有各种各样的三维结构的分子构成总数。为了分离具有与特异性靶蛋白相互作用的构象的多肽,可制备来自文库的个体序列并测试或筛选其对靶标的亲和性。然而,对于非常大的文库( $>10^6$ 个成员)而言,筛选个体序列的结合亲和性是不可行的。为了克服此限制,已开发出若干技术来从极大、复杂的混合物中依靠其对靶标的结合亲和性选择新颖多肽。因为预测到高亲和性结合多肽在群体内以非常低频率存在,所以这些选择方法依赖于在多肽与编码多肽的遗传物质(通常



为核酸如DNA或RNA)之间维持物理连接,以使得对多肽的选择自动包括对编码它的核酸的选择。可对编码选定多肽的核酸进行扩增和测序以揭示核酸和多肽两者的序列。在一种方法-噬菌体展示(参见Cwirla,S.E.等人(1990).*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*87:6378-6382;Dower,W.J.和Cwirla,S.E.美国专利号5,427,908和5,580,717)中,文库的每一随机多肽成员在噬菌体颗粒的表面上展示为多肽与噬菌体外壳蛋白中的一种之间的融合蛋白的部分。噬菌体颗粒通过使多肽和编码DNA共定位于同一物理实体内来提供多肽与编码DNA之间的连接,并且随后编码DNA可通过用选定噬菌体侵染细菌来扩增。在另一种方法-核糖体展示(参见Kawasaki,G.H.美国专利号5,658,754和5,643,768)中,信使RNA(mRNA)分子的混合物以针对混合物中的每一mRNA产生核糖体、mRNA和从核糖体伸出的新合成多肽的稳定复合体的方式来体外翻译。稳定化复合体允许将复合体保持到一起,同时筛选结合至目标靶的多肽。编码选定多肽的mRNA可使用聚合酶链式反应(PCR)来扩增,并然后例如通过测序来表征。

[0066] 在又一种方法-mRNA展示(参见Szostak,J.W.和Roberts,R.W.,美国专利号6,258,558,其内容以全文引用方式并入本文)中,文库中的每一mRNA分子通过在其3'端共价添加类嘌呤霉素部分来修饰。类嘌呤霉素部分是充当肽基受体的氨酰-tRNA受体茎类似物,并且可通过翻译mRNA的核糖体肽基转移酶活性来添加至生长中的多肽链。在体外翻译期间,mRNA和所编码多肽经由类嘌呤霉素部分变成共价连接,从而产生RNA-肽融合体。在通过将融合分子的多肽组分结合至靶标来选择融合分子之后,选定融合分子的RNA组分可使用PCR来扩增,并然后表征。已开发出数种其它方法来在多肽与其编码核酸之间产生物理连接以促进选择和扩增(参见Yanagawa,H.,Nemoto,N.,Miyamoto,E.和Husimi,Y.,美国专利号6,361,943;Nemoto,H.,Miyamoto-Sato,E.,Husimi,H.和Yanagawa,H.(1997).*FEBS Lett.*414:405-408;Gold,L.,Tuerk,C.,Pribnow,D.和Smith,J.D.,美国专利号5,843,701和6,194,550;Williams,R.B.,美国专利号6,962,781;Baskerville,S.和Bartel,D.P.(2002).*Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 99:9154-9159;Baskerville,D.S.和Bartel,D.P.,美国专利号6,716,973;Sergeeva,A.等人(2006).*Adv.Drug Deliv.Rev.*58:1622-1654;上述中每一者的内容以全文引用方式并入本文)。

[0067] mRNA展示是用于产生多肽大文库的特别有用的方法。因此,本文提供的是选择与补体蛋白C5相互作用的多肽(或编码多肽的mRNA)的方法。文库通常含有至少 $10^2$ 个成员,更优选至少 $10^6$ 个成员,并且更优选至少 $10^9$ 个成员(例如,mRNA-多肽复合体中的任一种)。在一些实施方案中,文库将包括至少 $10^{12}$ 个成员或至少 $10^{14}$ 个成员。大体而言,成员将彼此不同;然而,预期在任何文库中将存在一定程度的冗余。文库可作为所有成员的单一混合物存在,或可分成各自含有文库亚组的保持于单独容器或孔中的数个群,或者文库可为容器或板上孔的集合,各容器或孔含有文库的仅一个或几个成员。

[0068] 文库中的每一mRNA优选包含翻译起始序列、起始密码子和通过例如核苷酸的随机或半随机组装产生的可变多肽(例如,蛋白或短肽)编码区,并且因文库中的mRNA而异(但文库内将可能存在一定程度的冗余)。翻译起始序列、起始密码子和可变多肽编码区可由可例如在选择后用于mRNA的PCR扩增的已知固定序列形成侧翼。可存在的其它固定序列包括对应于以下序列的那些:编码可参与化学或酶促交联反应的氨基酸的序列,以使得所产生的多肽可在翻译后被修饰或衍生,或编码固定C末端延伸的序列,诸如可促进肽-mRNA融合体

纯化的多肽标签。

[0069] 一旦产生用嘌呤霉素衍生的mRNA文库,即可翻译文库。所得多肽(例如,展示多肽)将如本文所述(例如,作为mRNA-多肽复合体)连接至其对应的mRNA。

[0070] 众多体外翻译系统已在文献中描述。最常见系统利用家兔网织红细胞裂解物、小麦胚芽提取物或大肠杆菌(E.coli)提取物,上述均可从若干商业来源以试剂盒形式购得(例如,Ambion,Austin,TX;Promega,Madison,WI;Novagen/EMD Chemicals,Gibbstown,NJ;Qiagen,Valencia,CA)。

[0071] 不同于依赖细胞内翻译的噬菌体展示或其它系统,mRNA展示可适于通过用非天然或非标准氨基酸执行体外翻译来直接产生模拟肽文库。20种天然蛋白质氨基酸被鉴定,并在本文中用如下单字母或三字母名称指代:天冬氨酸(Asp:D)、异亮氨酸(Ile:I)、苏氨酸(Thr:T)、亮氨酸(Leu:L)、丝氨酸(Ser:S)、酪氨酸(Tyr:Y)、谷氨酸(Glu:E)、苯丙氨酸(Phe:F)、脯氨酸(Pro:P)、组氨酸(His:H)、甘氨酸(Gly:G)、赖氨酸(Lys:K)、丙氨酸(Ala:A)、精氨酸(Arg:R)、半胱氨酸(Cys:C)、色氨酸(Trp:W)、缬氨酸(Val:V)、谷氨酰胺(Gln:Q)、甲硫氨酸(Met:M)、天冬酰胺(Asn:N)。天然存在的氨基酸以其左旋(L)立体异构形式存在。除非有另外指示,否则本文提及的氨基酸为L-立体异构体。

[0072] 非天然氨基酸具有不存在于以上列出的20种天然存在氨基酸中的侧链或其它特征,并且包括但不限于:N-甲基氨基酸,N-烷基氨基酸, $\alpha,\alpha$ 取代氨基酸, $\beta$ -氨基酸, $\alpha$ -羟基氨基酸,D-氨基酸,以及本领域已知的其它非天然氨基酸(参见,例如,Josephson等人,(2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735;Forster,A.C.等人(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6353-6357;Subtelny等人,(2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6131-6136;Hartman,M.C.T.等人(2007) PLoS ONE 2:e972;以及Hartman等人,(2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4356-4361)。

[0073] 在附接至适当tRNA时,基本上任何可由天然或突变型核糖体组装成聚合物的氨基酸都可使用(参见Sando,S.等人,(2007) J. Am. Chem. Soc. 129:6180-6186;Dedkova,L.等人(2003) J. Am. Chem. Soc. 125:6616-6617;Josephson,K.,Hartman,M.C.T.和Szostak,J.W.(2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735;Forster,A.C.等人(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6353-6357;Subtelny,A.O.,Hartman,M.C.T.和Szostak,J.W.(2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6131-6136;以及Hartman,M.C.T.等人(2007) PLoS ONE 2:e972)。

[0074] 当需要非天然氨基酸时,使用缺乏内源性氨酰化tRNA的纯化的翻译系统可能是有利的(Shimizu,Y.等人(2001) Nat. Biotech. 19:751-755;Josephson,K.,Hartman,M.C.T.和Szostak,J.W.(2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735;Forster,A.C.等人(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6353-6357)。如果将非天然氨基酸用于基于裂解物或提取物的体外翻译系统,则可能期望耗尽内源性tRNA的提取物,如先前描述的(参见Jackson,R.J.,Naphthine,S.和Brierley,I.(2001) RNA 7:765-773)。基于纯化的大肠杆菌翻译因子的系统是市售可得的(PUREXPRESS™;New England Biolabs,Ipswich,MA)。这些系统特别可用于用非天然氨基酸翻译来产生模拟肽。

[0075] 当将天然氨基酸用于基于裂解物或提取物的体外翻译系统时,翻译取决于氨基酸由tRNA合成酶酶促装载至tRNA上,上述所有都是提取物的组分。或者,使用纯化的翻译因子

和核糖体的体外翻译系统或者tRNA耗尽的提取物需要提供氨酰化tRNA。在这些情况下,纯化的或体外合成的tRNA可使用化学程序(参见Frankel,A.,Millward,S.W.和Roberts,R.W. (2003) *Chem. Biol.* 10:1043-1050) 或酶促程序 (Josephson,K.,Hartman,M.C.T.和Szostak,J.W. (2005) *J. Am. Chem. Soc.* 127:11727-11735; Murakami,H.等人 (2006) *Nat. Methods* 3:357-359) 来用氨基酸装载。

[0076] 众多出版物描述了从翻译复合体回收mRNA展示的多肽,并且这些适合于在本文所述的方法中使用 (Liu,R.等人 (2000) .*Methods Enzymol.* 318:268-293;Baggio,R.等人 (2002) .*J. Mol. Recognit.* 15:126-134;美国专利号6,261,804)。mRNA展示的多肽的回收可通过使用各种“标签”来促进,所述标签通过翻译多肽编码序列的固定序列被包括在多肽中并且结合至特异性底物或分子。用于捕获此类标签的众多试剂是市售可得的,包括用于捕获以下者的试剂:His标签、FLAG标签、谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 标签、strep标签、HSV标签、T7标签、S标签、DsbA标签、DsbC标签、Nus标签、myc标签、血凝素 (HA) 标签或Trx标签 (Novagen,Gibbstown,NJ;Pierce,Rockford,IL)。mRNA展示的多肽还可通过将mRNA上的多聚A尾结合至多聚dT树脂或者多聚A尾和His标签的组合来分离。

[0077] 在体外翻译反应已进行之后,和在选择步骤之前,功能化RNA的mRNA部分通常被反转录来产生RNA-DNA杂交分子。这用来保护RNA免受降解,并且还防止RNA折叠成可结合至选择靶标的二级结构,该二级结构将导致不适当产物的选择 (例如,选择RNA适体而非多肽适体)。

[0078] 在体外翻译和分离多肽-mRNA融合体之后,多肽部分可通过分子内或分子间交联、化学结合、酶促裂解、截短或用额外氨基酸单体延伸来修饰。用来完成此的一种方式是通过将具有反应性侧链的非天然氨基酸掺入组成文库的多肽。在翻译后,新形成的多肽可与同掺合的氨基酸的反应性侧链特异性反应的分子反应。例如,具有末端炔基侧链的氨基酸可掺入多肽文库并随后与叠氮基糖反应,从而产生具有附接在炔基侧链位置的糖的展示多肽的文库 (Josephson,K.,Hartman,M.C.T.和Szostak,J.W. (2005) *J. Am. Chem. Soc.* 127:11727-11735)。多种反应性侧链可用于此类翻译后结合,包括胺、羧基、叠氮化物、末端炔基、烯基和硫醇。

[0079] 一种特别有用的修饰是基于氨基酸交联来产生环状结构。多肽中的环状区域含有刚性域,该刚性域降低构象灵活性和旋转自由度,从而导致结合至靶蛋白的非常高亲和性。用于环化多肽的若干方法是本领域技术人员可得到的并且以引用方式并入本文。通常,特定氨基酸侧链和/或多肽的羧基末端或氨基末端的化学反应性被充分利用来交联多肽的两个位点以产生环状分子。在一种方法中,半胱氨酸残基的硫醇基与另一半胱氨酸残基交联以形成二硫键。在一些实施方案中,半胱氨酸残基的硫醇基与聚 (溴甲基) 苯分子的溴甲基反应以形成稳定连接 (参见Timmerman,P.等人, (2005) *ChemBioChem* 6:821-824,其内容以全文引用方式并入本文)。本发明的聚 (溴甲基) 苯分子可包括但不限于1,2-双 (溴甲基) 苯、1,3-双 (溴甲基) 苯和1,4-双 (溴甲基) 苯。例如,可使用双-、三-和四 (溴甲基) 苯分子来产生桥接部分以分别产生具有一个、两个或三个环的桥接部分。聚 (溴甲基) 苯分子的溴甲基可在苯环上布置于邻近环碳上 (邻位或邻)、用一个环碳分开两个基团 (间位或间) 或于相对环碳上 (对位或对)。在一些实施方案中,间双 (溴甲基) 苯 (本文还称作间二溴二甲苯) 被用于环状多肽的形成中。在一些实施方案中,邻双 (溴甲基) 苯 (本文还称作邻二溴二甲苯) 或对

双(溴甲基)苯(本文还称作对二溴二甲苯)被用于环状多肽的形成中。在一些实施方案中,半胱氨酸残基的硫醇基与包含一个或多个溴官能团的其它试剂反应以形成稳定连接。此类试剂可包括但不限于聚(溴甲基)吡啶(包括但不限于2,6-双(溴甲基)吡啶)、聚(溴甲基)烷基苯(包括但不限于1,2-双(溴甲基)-4-烷基苯)和/或(E)-1,4-二溴丁-2-烯。

[0080] 在另一种示例性方法中,侧链氨基和末端氨基与戊二酸二琥珀酰亚胺酯交联(参见Millward,S.W.等人,J.Am.Chem.Soc.127:14142-14143,2005)。在其它方法中,通过在多肽上两个位点之间形成硫醚键来完成环化(参见Timmerman,P.等人,(2005)ChemBioChem 6:821-824;其以全文引用方式并入本文)。酶促方法依赖(1)半胱氨酸与(2)脱氢丙氨酸或脱氢 $\alpha$ -氨基丁酸基团之间的反应,由羊毛硫抗生素合成酶催化,以产生硫醚键(参见Levengood,M.R.和Van der Donk,W.A.,Bioorg.and Med.Chem.Lett.18:3025-3028,2008)。脱氢官能团还可通过在翻译期间掺合的含硒氨基酸侧链的氧化来化学产生(参见Seebeck,F.P.和Szostak,J.W.J.Am.Chem.Soc.2006)。

[0081] 使用上述方法产生、并且可经受或并未经受翻译后修饰(诸如多肽环化,如上述)的mRNA-多肽融合体文库(本文还称作mRNA展示文库)可经受批选择步骤来分离展示期望多肽的那些复合体。

[0082] 通常,将C5结合至固体基质,诸如琼脂糖或合成聚合物微珠。众多方法可用于将C5固定至固体支撑上。在一种特别有用的方法中,C5结合至生物素并且将链霉亲和素微珠用来固定蛋白。包含固定的C5的微珠与mRNA展示文库混合并在使文库的特定成员结合靶标的条件(例如,温度、离子强度、二价阳离子和竞争结合分子)下孵育。或者,生物素酰化的酶在溶液中不存在,并且在结合至适当的多肽之后,结合至C5的mRNA-多肽融合体由适当修饰的微珠来捕获。

[0083] 结合条件可变化以便改变选择的严谨性。例如,可添加低浓度的竞争性结合剂以确保选定多肽具有相对更高的亲和性。或者,可将孵育时段选择为极短暂的,以使得分离出仅具有高 $k_{on}$ 速率(结合速率)的多肽。以这种方式,孵育条件在决定所选多肽的性质中起重要作用。还可使用负选择。在这种情况下,用来去除具有对靶标结合的基质(例如Sehoraose)的亲和性的多肽的选择通过将展示文库施加于缺乏靶蛋白的基质微珠来进行。此步骤可去除不特异于靶蛋白的mRNA和其编码的多肽。描述如何进行选择实验的众多参考是可得到的(参见,例如,美国专利号6,258,558,Smith,G.P.和Petrenko,V.A.,(1997)Chem.Rev.97:391-410;Keefe,A.D.和Szostak,J.W.(2001)Nature 15:715-718;Baggio,R.等人(2002)J.Mol.Recog.15:126-134以及Sergeeva,A.等人(2006)Adv Drug Deliv.Rev.58:1622-1654;上述中每一者的内容以全文引用方式并入本文)。

[0084] 在随机序列的文库中结合分子存在的频率预期为极低的。因此,在初始选择步骤中,应回收达到选择标准的极少数多肽(和其相关联的mRNA)。通常,用选自第一轮选择的mRNA来重复选择。这是通过使用PCR来扩增第一轮中选定的mRNA或对应cDNA、接着体外转录以产生mRNA的新文库来完成的。使用对应于文库中mRNA的5'端和3'端的PCR引物。通常,5'引物将在5'方向上延伸超过mRNA的末端,以使得诸如T7启动子的细菌启动子添加至各扩增分子的5'端。一旦扩增,双链DNA即可用于体外转录反应中,以产生用于后续轮选择的mRNA。

[0085] 选择过程通常涉及若干轮或循环,其中选定分子的群在各轮结束时递增富集在特定序列组中。各轮的选择条件可相同,或条件可变化,例如,以便提高在稍后轮中选择严

谨性。选择的进展可通过使用诸如<sup>35</sup>S甲硫氨酸之类的同位素标记氨基酸来监测。测量在各轮结合至靶标的放射性标记多肽的量,并且所回收放射性标记的渐进增加指示编码具有对靶标结合亲和性的多肽的RNA分子的渐进富集。在任何轮之后,可对PCR产物进行克隆和测序。一般而言,在其中靶标结合群中回收到可观(例如超出缺乏固定C5的微珠的背景>2%)量的放射性标记多肽的一轮之后,进行克隆和测序。发现于多种分离物的序列是用于编码特异性结合靶标的多肽的候选物。或者,可在第一轮或随后轮之后进行成千上万克隆的高通量测序。在例如第三轮与第四轮之间频率增加的序列是用于编码特异性结合至靶标的多肽的候选物。由任何序列编码的多肽可经翻译或合成,并测试其对选择中所使用原始靶蛋白的结合亲和性。

[0086] 本发明的文库和方法可用来优化多肽的功能或性质。在一种方法中,一旦群体富集了具有一定水平的结合亲和性的多肽,诱变PCR(Keefe, A.D. 和Szostak, J.W. (2001). *Nature* 15:715-718)即用来将序列变化引入文库。或者,编码具有限定结合性质的多肽的单一RNA序列可经复制但具有限定水平的突变,或者可进行诱变PCR来产生突变型分子的群。在体外翻译时,从此种群产生的所得mRNA分子混合物预期编码具有一套相比于起始序列改进、类似或降低的亲和性的多肽,并且如果在选择期间使用适当的严谨性条件,则对来自此种群的mRNA进行的选择可预期鉴别出具有改进亲和性的多肽。

[0087] 在第二种方法中,优化是以定向方式进行的。编码具有确定的结合或功能性质的序列经受定点诱变,借此产生一系列序列,其中各序列具有用例如丙氨酸密码子替换的一个密码子。组中序列的数量等于待突变氨基酸残基的数量。在体外翻译之后,测试各“丙氨酸扫描”突变体的多肽产物的结合或功能性质。在丙氨酸置换影响多肽的结合或功能处的位点被认为是关键残基。类似地,可进行N-甲基扫描,以使得用N-甲基衍生物替换各残基,并且可鉴别多肽主链中可容忍N-甲基取代的位置。

[0088] 或者,序列可被集中,经受一轮或多轮的高严谨性选择,并且分离代表高亲和性结合多肽的序列的群。关键残基在对回收DNA进行DNA测序之后鉴别为不能在不损失活性的情况下由丙氨酸残基置换的那些。一旦鉴别出关键残基,即产生在各关键位置编码各种各样天然(或非天然)氨基酸的mRNA分子的群。所得群经受一轮或多轮高严谨性选择(用装载有天然或非天然氨基酸的tRNA的适当混合物),并且在体外翻译之后分离代表高亲和性结合多肽的序列。以这种方式,可鉴别出最优多肽。因为最优序列可能未必通过在个别位点组合最优残基来鉴别,所以有用的是在多个位点以组合测试突变。

[0089] 丙氨酸扫描和N-甲基扫描两者还可使用诸如固相多肽合成的化学合成方法进行(参见例如, Coin, I等人(2007); *Nature Protocols* 2(12):3247-56,其内容以全文引用方式并入本文)。

[0090] 一旦鉴别出多肽的群、群体或亚组,即可评估多肽的治疗或诊断性应用,包括改进的药代动力学和/或药效学性质。

[0091] 在一个实施方案中,对多肽的以下中一者或多者进行评估:靶标结合亲和性,在基于生化或细胞的测定中的活性,蛋白酶抗性,体外或体内通透性,与用作药剂的适合性相关的性质如血浆蛋白结合,代谢(在微粒体、肝细胞或血浆中),P-糖蛋白(Pgp)抑制和细胞色素P450抑制。本发明的多肽还可经历对以下者的测试:口服生物可利用性、毒性、人ether-a-go-go相关基因产物(hERG)抑制、循环半衰期、其它药代动力学和药效学参数、以及在疾

病动物模型中的效力。

[0092] 本发明的多肽

[0093] 根据本发明,一旦鉴别出单一多肽或候选多肽分子的群,它们即可使用标准化学技术和多肽合成技术来经历一轮或多轮构效关系(SAR)优化。此类优化可包括诸如避免可抑制细胞穿透的带电极性侧链(Asp、Glu、Arg、Lys)、避免造成代谢负债的侧链(Tyr、Met、Trp、Cys)、改进可溶性、避免不必要的分子量、避免可旋转键,以及变更亲油性之类的考虑。

[0094] 在一个实施方案中,本发明的目标是提供设计成代谢稳定、可穿透细胞和/或可口服利用的环状模拟肽。

[0095] 氨基酸变体

[0096] 如本文所使用,术语“氨基酸”包括天然氨基酸以及非天然氨基酸的残基。该术语还包括带有常规氨基保护基团(例如乙酰基或苄氧羰基)的氨基酸,以及在羧基末端受保护的天然和非天然氨基酸(例如,作为(C1-C6)烷基、苯基或苄基酯或酰胺;或作为 $\alpha$ -苄基酰胺)。其它适合的氨基和羧基保护基团是本领域技术人员已知的(参见例如, Greene, T.W.; Wutz, P.G.M., *Protecting Groups In Organic Synthesis*; 第二版, 1991, 纽约, John Wiley&sons公司, 以及其中引用的文件)。本发明的多肽和/或多肽组合物还可包括修饰的氨基酸。

[0097] 可用于使本发明的多肽和/或多肽组合物的优化的非天然氨基酸包括但不限于: 1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸, 1-氨基-2,3-氢-1H-茛-1-甲酸, 高赖氨酸, 高精氨酸, 高丝氨酸, 2-氨基己二酸, 3-氨基己二酸,  $\beta$ -丙氨酸, 氨基丙酸, 2-氨基丁酸, 4-氨基丁酸, 5-氨基戊酸, 5-氨基己酸, 6-氨基己酸, 2-氨基戊酸, 2-氨基异丁酸, 3-氨基异丁酸, 2-氨基庚二酸, 锁链素, 2,3-二氨基丙酸, N-乙基甘氨酸, N-乙基天冬酰胺, 高脯氨酸, 羟赖氨酸, 别羟赖氨酸, 3-羟脯氨酸, 4-羟脯氨酸, 异锁链素, 别异亮氨酸, N-甲基戊基甘氨酸, 萘基丙氨酸, 鸟氨酸, 戊基甘氨酸, 硫代脯氨酸, 正缬氨酸, 叔丁基甘氨酸, 苯基甘氨酸, 氮杂色氨酸, 5-氮杂色氨酸, 7-氮杂色氨酸, 4-氟苯丙氨酸, 青霉胺, 肌氨酸, 高半胱氨酸, 1-氨基环丙烷甲酸, 1-氨基环丁烷甲酸, 1-氨基环戊烷甲酸, 1-氨基环己烷甲酸, 4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸, (S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸, 环戊基甘氨酸, 环己基甘氨酸, 环丙基甘氨酸,  $\eta$ - $\omega$ -甲基精氨酸, 4-氯苯丙氨酸, 3-氯酪氨酸, 3-氟酪氨酸, 5-氟色氨酸, 5-氯色氨酸, 瓜氨酸, 4-氯高苯丙氨酸, 高苯丙氨酸, 4-氨基甲基苯丙氨酸, 3-氨基甲基苯丙氨酸, 辛基甘氨酸, 正亮氨酸, 氨甲环酸, 2-氨基戊酸, 2-氨基己酸, 2-氨基庚酸, 2-氨基辛酸, 2-氨基壬酸, 2-氨基癸酸, 2-氨基十一烷酸, 2-氨基十二烷酸, 氨基戊酸, 和 2-(2-氨基乙氧基)乙酸, 哌可酸, 2-羧基吡啶, 六氟亮氨酸, 3-氟缬氨酸, 2-氨基-4,4-二氟-3-甲基丁酸, 3-氟异亮氨酸, 4-氟异亮氨酸, 5-氟异亮氨酸, 4-甲基苯基甘氨酸, 4-乙基苯基甘氨酸, 4-异丙基苯基甘氨酸, (S)-2-氨基-5-叠氮戊酸(本文还称作“X02”), (S)-2-氨基庚-6-烯酸(本文还称作“X30”), (S)-2-氨基戊-4-炔酸(本文还称作“X31”), (S)-2-氨基戊-4-烯酸(本文还称作“X12”), (S)-2-氨基-5-(3-甲基胍基)戊酸, (S)-2-氨基-3-(4-(氨基甲基)苯基)丙酸, (S)-2-氨基-3-(3-(氨基甲基)苯基)丙酸, (S)-2-氨基-4-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)丁酸, (S)-亮氨酸, (S)-缬氨酸, (S)-叔亮氨酸, (R)-3-甲基丁-2-胺, (S)-2-甲基-1-苯基丙-1-胺, 和 (S)-N,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)丙-1-胺, (S)-2-氨基-3-(噁唑-2-基)丙酸, (S)-2-氨基-3-(噁唑-5-基)丙酸, (S)-2-氨基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙酸, (S)-2-氨基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸, (S)-2-氨基-

3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丙酸,和(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(噁唑-2-基)丁酸,(S)-2-氨基-3-(噁唑-5-基)丁酸,(S)-2-氨基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丁酸,(S)-2-氨基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丁酸,(S)-2-氨基-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丁酸,和(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)丁酸,2-(2'-MeO苯基)-2-氨基乙酸,四氢3-异喹啉甲酸,以及它们的立体异构体(包括但不限于D和L异构体)。

[0098] 可用于本发明的多肽或多肽组合物的优化的其它非天然氨基酸包括但不限于氟化氨基酸,其中一个或多个结合碳的氢原子被氟替换。所包括的氟原子数量范围可从1至多达并包括所有氢原子。此类氨基酸的实例包括但不限于:3-氟脯氨酸,3,3-二氟脯氨酸,4-氟脯氨酸,4,4-二氟脯氨酸,3,4-二氟脯氨酸(3,4-difluoroproline),3,3,4,4-四氟脯氨酸,4-氟色氨酸,5-氟色氨酸(5-fluorotryptophan),6-氟色氨酸,7-氟色氨酸,以及它们的立体异构体。

[0099] 可用于本发明的多肽或多肽组合物优化的其它非天然氨基酸包括但不限于在 $\alpha$ -碳处二取代的那些。这些包括其中 $\alpha$ -碳上的两个取代基相同的氨基酸,例如 $\alpha$ -氨基异丁酸,和2-氨基-2-乙基丁酸,以及其中取代基不同的那些,例如 $\alpha$ -甲基苯基甘氨酸和 $\alpha$ -甲基脯氨酸。此外, $\alpha$ -碳上的取代基可合起来以形成环,例如1-氨基环戊烷甲酸,1-氨基环丁烷甲酸,1-氨基环己烷甲酸,3-氨基四氢呋喃-3-甲酸,3-氨基四氢吡喃-3-甲酸,4-氨基四氢吡喃-4-甲酸,3-氨基吡咯烷-3-甲酸,3-氨基哌啶-3-甲酸,4-氨基哌啶酮-4-甲酸(4-aminopiperidinone-4-carboxylic acid),以及它们的立体异构体。

[0100] 可用于本发明的多肽或多肽组合物优化的其它非天然氨基酸包括但不限于色氨酸的类似物,其中吡啶环体系被另一包含0、1、2、3或4个独立选自N、O或S的杂原子的9元或10元二环体系替换。每一环体系可为饱和、部分不饱和或完全不饱和的。环体系可在任何可取代原子处用0、1、2、3或4个取代基取代。各取代基独立地选自H、F、Cl、Br、CN、COOR、CONRR'、氧、OR、NRR'。各R和R'独立地选自H、C1-C20烷基、C1-C20烷基-0-C1-20烷基。

[0101] 在一些实施方案中,可用于本发明的多肽或多肽组合物优化的色氨酸的类似物(本文还称作“色氨酸类似物”)包括但不限于:5-氟色氨酸[(5-F)W],5-甲基-0-色氨酸[(5-MeO)W],1-甲基色氨酸[(1-Me-W)或(1-Me)W],D-色氨酸(D-Trp),氮杂色氨酸(包括但不限于4-氮杂色氨酸,7-氮杂色氨酸和5-氮杂色氨酸),5-氯色氨酸,4-氟色氨酸,6-氟色氨酸,7-氟色氨酸,以及它们的立体异构体。除非有相反的指示,否则如本文所使用,术语“氮杂色氨酸”和其缩写“azaTrp(氮杂Trp)”指的是7-氮杂色氨酸。

[0102] 可用于本发明的多肽和/或多肽组合物优化的修饰氨基酸残基包括但不限于可逆或不可逆地化学阻断、或在其N末端氨基或其侧链基团上化学修饰、或在酰胺主链中化学修饰的那些,例如,N-甲基化的、D(非天然氨基酸)和L(天然氨基酸)立体异构体或残基,其中侧链官能团化学修饰至另一官能团。例如,修饰氨基酸非限制地包括:甲硫氨酸亚砷;甲硫氨酸砷;天冬氨酸-( $\beta$ -甲酯),天冬氨酸的修饰氨基酸;N-乙基甘氨酸,甘氨酸的修饰氨基酸;或丙氨酸甲酰胺,和丙氨酸的修饰氨基酸。非天然氨基酸可购自Sigma-Aldrich(St.Louis,MO),Bachem(Torrance,CA)或其它供应商。非天然氨基酸可进一步包括在美国专利公布US 2011/0172126的表2中所列出那些中的任一种,该专利公布的内容以全文引用方式并入本文。

[0103] 在一些实施方案中,本发明的多肽和/或多肽组合物的氨基酸序列可仅包含天然

存在的氨基酸。虽然本领域已知术语肽、多肽和/或它们的片段隐含相对大小,但除非另外指出,否则本文所用的这些术语应不被认为相对于本文提及的和本发明内涵盖的各种基于多肽的分子的大小为限制性的。在本发明的一些实施方案中,多肽可包含天然和非天然存在的和/或修饰的氨基酸两者,或由非天然存在的氨基酸唯一组成。

**[0104] 多肽变体**

**[0105]** 根据本发明,任何基于氨基酸的分子(天然或非天然)可被称为“多肽”,并且此术语包含“肽”、“模拟肽”和“蛋白质”。多肽还是蛋白质的一个类别,并且照惯例认为大小范围为约4个至约50个氨基酸。二肽,具有两个氨基酸残基的那些,是如三肽(包含三个氨基酸的多肽)的多肽的一个类别。大于约50个氨基酸的多肽通常称为“蛋白质”。多肽序列可为线性或环状。例如,环状多肽可制备或可由在序列中两个半胱氨酸残基之间形成二硫键来产生。可经由羧基末端、氨基末端或经由任何其它便利的结合点来环化多肽,诸如像经由半胱氨酸的硫或氨基酸残基的任何侧链或包括但不限于马来酰亚胺连接、酰胺连接、酯连接、醚连接、硫醚连接、腙连接或乙酰胺连接的其它连接。在一些实施方案中,当分子充当桥接部分来连接多肽的两个或更多个区域时形成环状多肽。

**[0106]** 术语“氨基酸序列变体”指的是在多肽的氨基酸序列中,相比于起始、参考或天然序列具有一些差异的多肽。氨基酸序列变体可在氨基酸序列内的某些位置处具有置换、删除和/或插入。通常,变体将具有与天然或起始序列至少约70%的同源性,并且优选地,它们将与天然或起始序列至少约80%、更优选至少约90%同源。

**[0107]** 当应用于氨基酸序列时,“同源性”定义为在比对序列并引入空位之后,候选氨基酸序列中残基与第二序列的氨基酸序列中残基相同的百分率,在需要时引入空位以实现最大百分比同源性。用于比对的方法和计算机程序是本领域众所周知的。要理解,同源性取决于百分比一致性的计算,但因计算中引入的空位和罚分而可在值上有差异。

**[0108]** 当应用于氨基酸序列时,“同源”意指其它物种的对应序列具有与第二物种的第二序列相当大的一致性。

**[0109]** “类似物”意指包括氨基酸序列变体,其差异为一个或多个氨基酸变更,例如,氨基酸残基的置换、添加或删除,仍维持母体或起始多肽性质中的一种或多种。

**[0110]** 本发明涵盖数种类型的组合物,该组合物包括多肽,该多肽包括变体和衍生物。这些包括置换、插入、删除和共价的变体和衍生物。术语“衍生物”与术语“变体”同义使用,并且指的是已相对于参考分子或起始分子以任何方式修饰或改变的分子。

**[0111]** 因而,在本发明的范围内包括的是含有置换、插入和/或添加、删除和共价修饰的多肽。例如,可将诸如一个或多个赖氨酸的序列标签或氨基酸添加至本发明的多肽序列(例如,在N末端或C末端)。序列标签可用于多肽纯化或定位。赖氨酸可用来增加多肽可溶性或允许诸如但不限于生物素酰化或PEG酰化的位点特异性修饰。在一些情况下,多肽可脱硫生物素化。如本文所使用,脱硫生物素化的多肽可包含结合至赖氨酸残基的 $\epsilon$ -氨基的脱硫生物素(Dtb)部分。在一些情况下,此类赖氨酸残基可为C末端残基。或者,位于多肽的氨基酸序列的羧基和氨基末端区的氨基酸残基可任选地删除,以提供截短序列。某些氨基酸(例如,C末端或N末端残基)可替代地视序列的用途而删除,例如,序列表达为可溶的或连接至固体支撑的更大序列的部分。

**[0112]** 当指代多肽时,“置换变体”是天然或起始序列中有至少一个氨基酸残基被去除且



在同一位置不同氨基酸插入所去除氨基酸位置的那些。置换可为单个的,其中分子中仅一个氨基酸已被置换,或置换可为多个的,其中同一分子中两个或更多个氨基酸已被置换。

[0113] 如本文所使用,术语“保守性氨基酸置换”指的是用具有类似大小、电荷或极性的不同氨基酸来置换正常存在于序列中的氨基酸。保守性置换的实例包括以非极性(疏水)残基诸如异亮氨酸、缬氨酸和亮氨酸置换另一非极性残基。同样地,保守性置换的实例包括以一个极性(亲水)残基置换另一个,诸如精氨酸与赖氨酸之间、谷氨酰胺与天冬酰胺之间和甘氨酸与丝氨酸之间。另外,以诸如赖氨酸、精氨酸或组氨酸的碱性残基置换另一个,或以诸如天冬氨酸或谷氨酸的一个酸性残基置换另一酸性残基是保守性置换的其它实例。非保守性置换的实例包括以诸如异亮氨酸、缬氨酸、亮氨酸、丙氨酸、甲硫氨酸的非极性(疏水)氨基酸残基置换诸如半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸或赖氨酸的极性(亲水)残基,和/或以极性残基置换非极性残基。

[0114] “电子等排体”是因具有相同数量、按相同排列的总电子或价电子而展现生物学性质的一些相似性以及由不同原子、未必相同数量的原子组成的两种或更多种分子中的一种。存在两类电子等排体,经典和非经典的。经典电子等排体具有相同数量的原子和/或相同数量的价电子,而非经典电子等排体是在体内产生类似生物学效应但不具有相同数量的原子和/或价电子的分子。

[0115] 根据本发明,“肽键电子等排体”定义为具有与肽键相似性质的电子等排体。肽键电子等排体可为包含至少一个肽键替换的线性类型,或可为环状并包含胺和羧酸官能。此类替换可利用改进分子的物理化学、结构或功能性质的任何部分。肽键的替换可提高多肽的代谢稳定性并降低或提高灵活性。本文所述的肽键电子等排体可为单-、二-、三-、四-、五-、六-、七-、八-、九-或十-肽键电子等排体,意指可替换至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个肽键。对于酰胺(肽)键而言,线性二肽键电子等排体的非限制性实例包括硫代酰胺、磺酰胺、磺酸根、磷酰胺(phosphonamide)、磷酸根硫代磷酸根、亚磷酸根、烷-1或2羟亚乙基、二羟亚乙基、C-C单键(烷)、C-C双键(烯)、C-C三键(炔)、C-O键(亚甲基氧)、O-N或N-O键(亚甲基氨基(methylenemino))、三唑、酰肼、脲、酮、尿烷键、(二)卤代烯、亚甲基巯基、亚甲基氨基、三氟乙基氨基、酰肼、酰胺氧,以及本领域技术人员已知的其它者。

[0116] 肽键电子等排体还可为装饰有胺和羧酸官能的环状分子。具有变化环大小的环状肽键电子等排体的非限制性实例包括卡巴环(carbacycle)、氮杂环和氧杂环。氮杂环可基于形成二环结构电子等排体的生物碱核心。氮杂环电子等排体的实例包括基于由铜催化的叠氮化物-炔环加成形成的三唑环的电子等排体。本文所述的环状肽键电子等排体可为二-、三-、四-、五-、六-、七-、八-九-十-肽环状电子等排体。

[0117] 当指代多肽时,“插入变体”是有一个或多个氨基酸恰好邻近于在天然或起始序列中具体位置处的氨基酸插入的那些。“恰好邻近”于氨基酸意指连接至氨基酸的 $\alpha$ -羧基或 $\alpha$ -氨基官能团。

[0118] 当指代多肽时,“删除变体”是在天然或起始氨基酸序列中有一个或多个氨基酸被去除的那些。通常,删除变体将在分子的具体区域中有一个或多个氨基酸被删除。

[0119] 当指代多肽时,“截短变体”是在天然或起始氨基酸序列中有一个或多个氨基酸从多肽任一末端去除的那些。

[0120] 根据本发明,多肽可通过添加一种或多种结合物基团来修饰。在一些实施方案中,

多肽可与一种或多种额外分子组合施用。

[0121] 如本文所使用,“结合物”指的是附加至另一分子的任何分子或部分。在本发明中,结合物可基于或不基于多肽(氨基酸)。结合物可包括脂质、小分子、RNA、DNA、多肽、聚合物或它们的组合。在功能上,结合物可充当靶分子或可充当递送至细胞、器官或组织的有效负载。结合物通常为通过使靶氨基酸残基或多肽末端与有机衍生化剂反应而引入的共价修饰,该有机衍生化剂能够与选定侧链或末端残基反应。此类修饰在本领域普通技术人员范围内并且不用过度实验来进行。

[0122] 结合过程可涉及PEG化、脂质化、白蛋白化、生物素化、脱硫生物素化、添加其它多肽尾,或嫁接至抗体Fc域、完整抗体的CDR区或通过任何数量的方式产生的抗体域上。结合物可包括锚,该锚包括油酸胆固醇酯部分、月桂酸胆甾醇酯部分、 $\alpha$ -生育酚部分、植醇部分、油酸酯部分、或不饱和胆固醇酯部分或亲脂化合物,该亲脂化合物选自乙酰苯胺、酰替苯胺、氨基喹啉、二苯甲基化合物、苯并二氮卓、苯并呋喃、大麻素、环状多肽、二苯并氮卓、洋地黄糖苷、麦角生物碱、类黄酮、咪唑、喹啉、大环内酯、萘、阿片剂(诸如但不限于吗啡喃或其它影响精神的药物)、噁嗪、噁唑、苯基烷基胺、哌啶、多环芳族烃、吡咯烷、吡咯烷酮、均二苯乙烯、磺酰脲、砒、三唑、托烷、以及长春花生物碱。

[0123] 如本文所使用,当指代多肽时,术语“共价衍生物”包括用有机蛋白质性或非蛋白质性衍生化剂修饰天然或起始多肽,和/或翻译后修饰。通过使多肽的靶氨基酸残基与能够与选定侧链或末端残基反应的有机衍生化剂反应,或通过在选定重组宿主细胞中起作用的翻译后修饰的约束机制来照惯例引入共价修饰。所得共价衍生物可用于针对鉴别残基的程序中,该残基对于生物活性、免疫测定或用于重组蛋白免疫亲和纯化的抗蛋白抗体的制备而言是重要的。此类修饰在本领域普通技术人员范围内并且不用过度实验来进行。

[0124] 某些翻译后修饰是重组宿主细胞对表达的多肽作用的结果。谷氨酰胺酰基和天冬酰胺酰基残基经频繁翻译后去酰胺至对应的谷氨酰基和天冬氨酰基残基。或者,这些残基在温和酸性条件下去酰胺。这些残基的任一形式可存在于根据本发明产生的多肽中。

[0125] 其它翻译后修饰包括:脯氨酸和赖氨酸的羟化,酪氨酰基(tyrosinyl)、丝氨酰基或苏氨酰基残基的羟基的磷酸化,赖氨酸、精氨酸和组氨酸侧链的 $\alpha$ -氨基的甲基化(Creighton, T.E., Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, 页79-86)。

[0126] 共价修饰具体地包括非蛋白质性聚合物键合至本发明的多肽。非蛋白质性聚合物可包括亲水合成聚合物,即,未另外发现于自然界中的聚合物。然而,存在于自然界中并通过重组或体外方法产生的聚合物是可用的,分离自自然界的聚合物同样可用。亲水聚乙烯基聚合物落入本发明的范围,例如聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮。多肽可按阐述于美国专利号4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192或4,179,337中的方式连接至诸如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯之类的各种非蛋白质性聚合物。

[0127] 当指代多肽时,“特征”定义为分子的基于相异氨基酸序列的组分。本发明所述多肽的特征包括表面表现、局部构象形状、折叠、环、半环、域、半域、位点、末端或它们的任何组合。

[0128] 如本文所使用,当指代多肽时,术语“折叠”指的是在能量最小化时氨基酸序列的所得构象。折叠可发生在折叠过程的第二级或第三级。二级折叠的实例包括 $\beta$ 片层和 $\alpha$ 螺旋。

三级折叠的实例包括因物理化学相异区的聚集或分离而形成的域和区。以这种方式形成的区包括疏水和亲水口袋等等。

[0129] 如本文所使用,当与蛋白构象有关时,术语“转角”意指改变多肽主链方向的弯曲,并且可涉及一个、两个、三个或更多个氨基酸残基。

[0130] 如本文所使用,当指代多肽时,术语“环”指的是多肽的结构特征,其可用来逆转多肽主链的方向。在环被发现于多肽中并仅变更主链方向的情况下,环可包含四个或更多个氨基酸残基。Oliva等人已鉴别出至少5类蛋白质环(Oliva,B.等人,J Mol Biol.1997年3月7日;266(4):814-30;其内容以全文引用方式并入本文)。环可为开放或闭合的。当两个氨基酸由桥接部分连接时,可形成闭合环或“环状”环。环状环包含沿多肽存在于桥接氨基酸之间的氨基酸。环状环可包含2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个氨基酸。

[0131] 如本文所使用,当指代多肽时,术语“半环”指的是具有与其衍生自的环相比至少一半数量的氨基酸残基的所鉴别环的一部分。要理解环可不总是含有偶数数量的氨基酸残基。因此,在环含有或被鉴别包含奇数数量的氨基酸的那些情况下,奇数数量的环的半环将包含环的整数部分或下一整数部分(环的氨基酸数/2+/-0.5个氨基酸)。例如,鉴别为7个氨基酸环的环可产生3个氨基酸或4个氨基酸的半环( $7/2=3.5+/-0.5$ 为3或4)。

[0132] 如本文所使用,当指代蛋白质时,术语“区”指的是区带或一般区域。在一些实施方案中,当指代蛋白质时,区可包含沿蛋白质的氨基酸线性序列或可包含特定二级或三级结构和/或一种或多种特征或蛋白域。

[0133] 如本文所使用,当指代蛋白质时,术语“域”指的是多肽的基序,其具有一种或多种可鉴别的结构(如二级或三级结构)或功能特性或性质(例如,结合能力,充当蛋白质间相互作用的位点)。

[0134] 如本文所使用,当指代蛋白质时,术语“半域”指的是具有与其衍生自的域相比至少一半数量的氨基酸残基的所鉴别域的一部分。要理解域可不总是含有偶数数量的氨基酸残基。因此,在域含有或被鉴别包含奇数数量的氨基酸的那些情况下,奇数数量的域的半域将包含域的整数部分或下一整数部分(域的氨基酸数/2+/-0.5个氨基酸)。例如,鉴别为7个氨基酸域的域可产生3个氨基酸或4个氨基酸的半域( $7/2=3.5+/-0.5$ 为3或4)。还要理解,可在域或半域内鉴别出亚域,这些亚域具有少于在其衍生自的域或半域中鉴别的所有结构或功能性质的性质。还要理解包含本文中域类型中任一种的氨基酸不需要沿多肽主链为邻接的(即,非邻近氨基酸可在结构上折叠以产生域、半域或亚域)。

[0135] 如本文所使用,当指代多肽时,在与基于氨基酸的实施方案有关时,术语“位点”与“氨基酸残基”和“氨基酸侧链”同义使用。位点表示在本发明的基于多肽的分子内可经修饰、操纵、变更、衍生或变化的多肽内的位置。

[0136] 如本文所使用,当指代多肽时,术语“末端”或“端”指的是多肽的极端。此类极端并不局限于多肽的第一个或最后一个位点,而是可包括末端区中的其它氨基酸。本发明的基于多肽的分子可表征为具有N末端和C末端两者。本发明的多肽和/或多肽组合物在一些情况下由多个多肽链组成(多聚体、寡聚体),所述多肽链由二硫键或由非共价力聚到一起。这些类别的蛋白质将具有多个N末端和C末端。或者,多肽末端可经修饰,以使得根据可能的情况,多肽用诸如有机结合物的基于非多肽的部分开始或结束。

[0137] 在一个实施方案中,本发明的多肽可包括末端区。如本文所使用,“末端区”是可包

括半胱氨酸的氨基酸末端区域。末端区可为N末端区和/或C末端区。在一些实施方案中,可使用桥接部分将末端区连接至母体多肽。如本文所使用,“母体多肽”指的是不包括末端区的多肽部分。末端区可由1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个残基与母体多肽分开。添加的残基可选自但不限于:任何天然或非天然氨基酸,任何天然或非天然氨基酸的N-甲基化形式,任何天然或非天然氨基酸的D-立体异构体,正缬氨酸,叔丁基甘氨酸,苯基甘氨酸,氮杂色氨酸,7-氮杂色氨酸,4-氟苯丙氨酸,青霉胺,肌氨酸,高半胱氨酸,1-氨基环丙烷甲酸,1-氨基环丁烷甲酸,1-氨基环戊烷甲酸,1-氨基环己烷甲酸,4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸,氨基异丁酸,(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸,环戊基甘氨酸,环己基甘氨酸,环丙基甘氨酸, $\eta$ - $\omega$ -甲基精氨酸,4-氯苯丙氨酸,3-氯酪氨酸,3-氟酪氨酸,5-氟色氨酸,5-氯色氨酸,瓜氨酸,4-氯高苯丙氨酸,高苯丙氨酸,4-氨基甲基苯丙氨酸,3-氨基甲基苯丙氨酸,辛基甘氨酸,正亮氨酸,氨甲环酸,2-氨基戊酸,2-氨基己酸,2-氨基庚酸,2-氨基辛酸,2-氨基壬酸,2-氨基癸酸,2-氨基十一烷酸,2-氨基十二烷酸,氨基戊酸,和2-(2-氨基乙氧基)乙酸,哌可酸,2-羧基吡啶,六氟亮氨酸,3-氟缬氨酸,2-氨基-4,4-二氟-3-甲基丁酸,3-氟异亮氨酸,4-氟异亮氨酸,5-氟异亮氨酸,4-甲基苯基甘氨酸,4-乙基苯基甘氨酸,4-异丙基苯基甘氨酸,(S)-2-氨基-5-(3-甲基胍基)戊酸,(S)-2-氨基-3-(4-(氨基甲基)苯基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(3-(氨基甲基)苯基)丙酸,(S)-2-氨基-4-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)丁酸,(S)-亮氨酸,(S)-缬氨酸,(S)-叔亮氨酸,(R)-3-甲基丁-2-胺,(S)-2-甲基-1-苯基丙-1-胺,和(S)-N,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)丙-1-胺,(S)-2-氨基-3-(噁唑-2-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(噁唑-5-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丙酸,以及(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)丙酸。

[0138] 可用于本发明多肽的优化的其它非天然氨基酸包括但不限于氟化氨基酸,其中一个或多个结合碳的氢原子被氟替换。所包括的氟原子的数量范围可从1至多达并包括所有氢原子。此类氨基酸的实例包括但不限于:3-氟脯氨酸,3,3-二氟脯氨酸,4-氟脯氨酸,4,4-二氟脯氨酸,3,4-二氟脯氨酸,3,3,4,4-四氟脯氨酸,4-氟色氨酸,6-氟色氨酸,7-氟色氨酸,以及它们的立体异构体。

[0139] 可用于本发明多肽的优化的其它非天然氨基酸包括但不限于在 $\alpha$ -碳处二取代的那些。这些包括其中 $\alpha$ -碳上的两个取代基相同的氨基酸,例如 $\alpha$ -氨基异丁酸,和2-氨基-2-乙基丁酸,以及其中取代基不同的那些,例如 $\alpha$ -甲基苯基甘氨酸和 $\alpha$ -甲基脯氨酸。此外, $\alpha$ -碳上的取代基可合起来以形成环,例如1-氨基环戊烷甲酸,1-氨基环丁烷甲酸,1-氨基环己烷甲酸,3-氨基四氢呋喃-3-甲酸,3-氨基四氢吡喃-3-甲酸,4-氨基四氢吡喃-4-甲酸,3-氨基吡咯烷-3-甲酸,3-氨基哌啶-3-甲酸,4-氨基哌啶酮-4-甲酸,以及它们的立体异构体。

[0140] 可用于本发明多肽的优化的其它非天然氨基酸包括但不限于色氨酸的类似物,其中吲哚环体系被另一包含0、1、2、3或4个独立选自N、O或S的杂原子的9元或10元二环体系替换。每一环体系可为饱和、部分不饱和或完全不饱和的。环体系可在任何可取代原子处被0、1、2、3或4个取代基取代。各取代基独立地选自H、F、Cl、Br、CN、氧、COOR、CONRR'、OR、NRR'。各R和R'独立地选自H、C1-C20烷基、C1-C20烷基-0-C1-20烷基。

[0141] 在一些实施方案中,可用于本发明多肽的优化的色氨酸的类似物(本文还称作“色氨酸类似物”)包括但不限于:5-氟色氨酸[(5-F)W],5-甲基-0-色氨酸[(5-MeO)W],1-甲基

色氨酸[(1-Me-W)或(1-Me)W],D-色氨酸(D-Trp),7-氮杂色氨酸(包括但不限于4-氮杂色氨酸,7-氮杂色氨酸和5-氮杂色氨酸),5-氯色氨酸,4-氟色氨酸,6-氟色氨酸,7-氟色氨酸,以及它们的立体异构体。除非有相反的指示,否则如本文所使用,术语“氮杂色氨酸”和其缩写“azaTrp”指的是7-氮杂色氨酸。

[0142] 在一个实施方案中,本发明的多肽可包括在N末端或C末端处具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个残基的末端修饰和/或在末端区中的半胱氨酸。添加的残基可选自但不限于:任何天然或非天然氨基酸,任何天然或非天然氨基酸的N-甲基化形式,任何天然或非天然氨基酸的D-立体异构体,正缬氨酸,叔丁基甘氨酸,苯基甘氨酸,氮杂色氨酸,7-氮杂色氨酸,4-氟苯丙氨酸,青霉胺,肌氨酸,高半胱氨酸,1-氨基环丙烷甲酸,1-氨基环丁烷甲酸,1-氨基环戊烷甲酸,1-氨基环己烷甲酸,4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸,氨基异丁酸(aminoisobutyric acid),(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸,环戊基甘氨酸,环己基甘氨酸,环丙基甘氨酸, $\eta$ - $\omega$ -甲基精氨酸,4-氯苯丙氨酸,3-氯酪氨酸,3-氟酪氨酸,5-氟色氨酸,5-氯色氨酸,瓜氨酸,4-氯高苯丙氨酸,高苯丙氨酸,4-氨甲基苯丙氨酸,3-氨甲基苯丙氨酸,辛基甘氨酸,正亮氨酸,氨甲环酸,2-氨基戊酸,2-氨基己酸,2-氨基庚酸,2-氨基辛酸,2-氨基壬酸,2-氨基癸酸,2-氨基十一烷酸,2-氨基十二烷酸,氨基戊酸,和2-(2-氨基乙氧基)乙酸,哌可酸,2-羧基吡啶,六氟亮氨酸,3-氟缬氨酸,2-氨基-4,4-二氟-3-甲基丁酸,3-氟异亮氨酸,4-氟异亮氨酸,5-氟异亮氨酸,4-甲基苯基甘氨酸,4-乙基苯基甘氨酸,4-异丙基苯基甘氨酸,(S)-2-氨基-5-(3-甲基胍基)戊酸,(S)-2-氨基-3-(4-(氨甲基)苯基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(3-(氨甲基)苯基)丙酸,(S)-2-氨基-4-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)丁酸,(S)-亮氨酸醇,(S)-缬氨酸醇,(S)-叔亮氨酸醇,(R)-3-甲基丁-2-胺,(S)-2-甲基-1-苯基丙-1-胺,和(S)-N,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)丙-1-胺,(S)-2-氨基-3-(噁唑-2-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(噁唑-5-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸,(S)-2-氨基-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丙酸,以及(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)丙酸。

[0143] 本发明的多肽可结合至增加或减少血浆蛋白结合的多肽,包括但不限于描述于以下中的那些:Dennis,M.S.等人,Albumin binding as a general strategy for improving the pharmacokinetics of proteins.J Biol Chem.2002年9月20日;277(38):35035-43;Nguyen,A.等人,The pharmacokinetics of an albumin-binding Fab(AB Fab) can be modulated as a function of affinity for albumin.Protein Eng Des Sel.2006年7月;19(7):291-7和Langerheim,J.F.等人,Improving the pharmacokinetics/pharmacodynamics of prolactin,GH,and their antagonists by fusion to a synthetic albumin-binding polypeptide.J Endocrinol.2009年12月;203(3):375-87。在一些实施方案中,此类多肽结合血清白蛋白(本文中称作“白蛋白结合多肽”)。在一些实施方案中,白蛋白结合多肽通过在其多肽序列中存在的半胱氨酸残基之间形成二硫键来环化。在一些实施方案中,白蛋白结合多肽由N末端或C末端结合。在一些实施方案中,结合至白蛋白结合多肽调节本发明的多肽在受试者中保持完整的时间量。在优选实施方案中,结合至白蛋白结合多肽增加本发明的多肽保持在受试者血液中的时间量。本发明的多肽可结合至具有细胞穿透性质的多肽(本文中称作“细胞穿透多肽”),包括但不限于公开于Milletti,F.,Cell-penetrating peptides:classes,origin,and current

landscape. Drug Discov Today. 2012年8月;17(15-16):850-60中的那些。其它细胞穿透多肽是本领域技术人员已知的。本发明的多肽可结合至例如美国专利公布US20110172126或US20030040472中所示教的多肽结合物中的任一种,上述专利公布的内容以全文引用方式并入本文。本发明的多肽可结合至增加血浆蛋白结合的亲脂分子,诸如像美国专利号6,268,343或美国公布号US2013/0053311中所示教的亲脂(lipophilic)取代基,上述美国专利或公布中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0144] 一旦特征中的任一种已鉴别或定义为多肽的所需组分,数种操纵和/或这些特征的修饰中的任一种即可通过移动、交换、倒位、删除、随机化或重复来进行。此外,要理解,特征的操纵可产生与对本发明的分子修饰相同的效果。例如,涉及删除域的操纵将产生分子长度的变更,正如对核酸修饰以编码少于全长分子将产生的。

[0145] 修饰和操纵可通过诸如但不限于定点诱变的本领域已知方法来完成。然后,可使用体外或体内测定法,诸如本文所述的那些或本领域已知的任何其它适合的筛选测定法,来测试所得修饰分子的活性。

[0146] 根据本发明,多肽可包含经过数轮实验发现的共有序列。如本文所使用,“共有”序列是代表序列的集合群体、在一个或多个位点处允许可变性的单一序列。

[0147] 术语“同一性”如本领域已知,指的是如通过比较序列而确定的两个或更多个多肽序列之间的关系。在本领域中,同一性还意指多肽之间序列相关性的程度,如通过两个或更多个氨基酸残基串之间匹配数量所确定的。利用由具体数学模型或计算机程序(即,“算法”)处理的空位比对(如果存在的话),同一性测量较小的两个或更多个序列之间相同匹配的百分比。相关多肽的同一性可通过已知方法容易地计算出。此类方法包括但不限于先前由他人所描述的那些(Lesk, A.M. 编, Computational Molecular Biology, Oxford University Press, New York, 1988; Smith, D.W. 编, Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Academic Press, New York, 1993; Griffin, A.M. 等人编, Computer Analysis of Sequence Data, 第1部, Humana Press, New Jersey, 1994; von Heinje, G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; Gribskov, M. 等人编, Sequence Analysis Primer, M. Stockton Press, New York, 1991; 以及 Carillo 等人, Applied Math, SIAM J, 1988, 48, 1073)。

[0148] 在一些实施方案中,多肽变体可具有与参考多肽相同或相似的活性。或者,变体可具有相对于参考多肽改变的(例如,提高或降低的)活性。一般而言,通过本文所述的本领域技术人员已知的序列比对程序和参数,与具体参考多肽的序列一致性相比,本发明的具体多肽的变体将具有至少约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%但小于100%的序列同一性。用于比对的此类工具包括BLAST程序组(Altschul, S.F. 等人, Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs, Nucleic Acids Res. 1997, 25: 3389-3402)的那些。其它工具在本文中描述,特别在“同一性”的定义中。

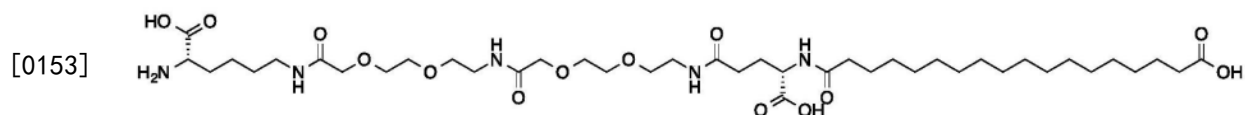
[0149] BLAST算法中的默认参数包括例如预期阈10,字大小28,匹配/错配得分1、-2,空位罚分线性。可应用任何过滤,以及对物种特异性重复的选择,例如,智人(Homo sapiens)。

[0150] 多肽中使用的缩写

[0151] 如本文所使用,缩写具有以下含义:“Ac”和“NH<sub>2</sub>”分别指的是乙酰基和酰胺化末

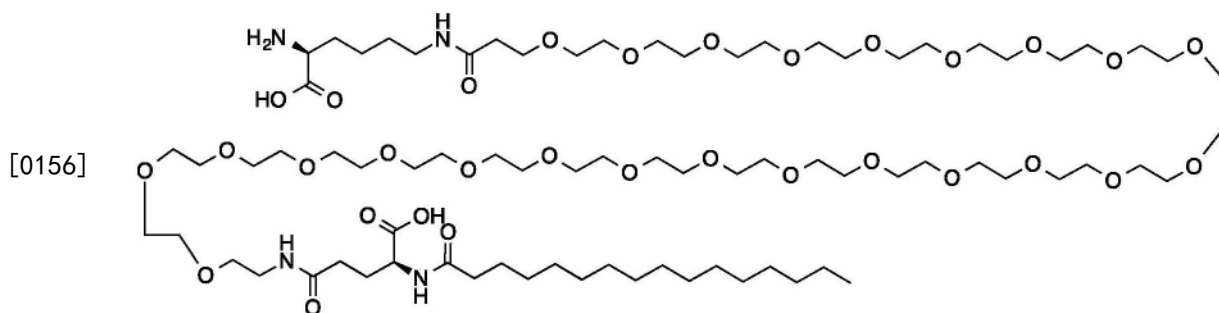
端;“Nvl”代表正缬氨酸;“Phg”代表苯基甘氨酸;“Tbg”代表叔丁基甘氨酸;“Chg”代表环己基甘氨酸;“(N-Me)X”代表氨基酸的N-甲基化形式,由字母或三字母氨基酸代码取代可变的“X”来指示氨基酸,写作N-甲基-X[例如(N-Me)A或(N-Me)Ala代表丙氨酸的N-甲基化形式或N-甲基-丙氨酸];“azaTrp”代表氮杂色氨酸;“(4-F)Phe”代表4-氟苯丙氨酸;“Tyr(OMe)”代表O-甲基酪氨酸;“Aib”代表氨基异丁酸;“(homo)F((高)F)”或“(homo)Phe((高)Phe)”代表高苯丙氨酸;“(2-OMe)Phg”指的是2-O-甲基苯基甘氨酸;“(5-F)W”指的是5-氟色氨酸;“D-X”指的是给定氨基酸“X”的D-立体异构体[例如(D-Chg)代表D-环己基甘氨酸];“(5-MeO)W”指的是5-甲基-O-色氨酸;“homoC(高C)”指的是高半胱氨酸;“(1-Me-W)”或“(1-Me)W”指的是1-甲基色氨酸;“Nle”指的是正亮氨酸;“Tiq”指的是四氢异喹啉残基;“Asp(T)”指的是(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸;“(3-Cl-Phe)”指的是3-氯苯丙氨酸;“[(N-Me-4-F)Phe]”或“(N-Me-4-F)Phe”指的是N-甲基-4-氟苯丙氨酸;“(m-Cl-homo)Phe((m-Cl-高)Phe)”指的是间氯高苯丙氨酸;“(des-amino)C(脱氨基C)”指的是3-硫代丙酸;“(alpha-methyl)D((α-甲基)D)”指的是α-甲基L-天冬氨酸;“2Na1”指的是2-萘基丙氨酸;“(3-aminomethyl)Phe((3-氨基甲基)Phe)”指的是3-氨基甲基L-苯丙氨酸(phenylalanine);“Cle”指的是环亮氨酸;“Ac-Pyran(Ac-吡喃)”指的是4-氨基-四氢-吡喃-4-甲酸;“(Lys-Cl6)”指的是N-ε-棕榈酰基赖氨酸;“(Lys-Cl12)”指的是N-ε-月桂基赖氨酸;“(Lys-Cl10)”指的是N-ε-癸酰基赖氨酸;“(Lys-C8)”指的是N-ε-辛酸赖氨酸;“[xXylyl(y,z)]([x二甲苯基(y,z)])”指的是两个含硫醇氨基酸之间的二甲苯基桥接部分,其中x可为m、p或o以(分别)指示使用间位、对位或邻位二溴二甲苯来产生桥接部分,并且数字标识符y和z定位在具有参与环化的氨基酸的多肽内的氨基酸位置;“[cyclo(y,z)]([环(y,z)])”指的是两个氨基酸残基之间形成键,其中数字标识符y和z定位参与键的残基的位置;“[cyclo-olefinyl(y,z)]([环烯基(y,z)])”指的是两个氨基酸残基之间通过烯烃复分解来形成键,其中数字标识符y和z定位参与键的残基的位置;“[cyclo-thioalkyl(y,z)]([环硫代烷基(y,z)])”指的是两个氨基酸残基之间形成硫醚键,其中数字标识符y和z定位参与键的残基的位置;“[cyclo-triazolyl(y,z)]([环三唑基(y,z)])”指的是两个氨基酸残基之间形成三唑环,其中数字标识符y和z定位参与键的残基的位置;“B20”指的是N-ε-(PEG2-γ-谷氨酸-N-α-十八烷二酸)赖氨酸[还称作(1S,28S)-1-氨基-7,16,25,30-四氧代-9,12,18,21-四氧杂-6,15,24,29-四氮杂四十六烷-1,28,46-三羧酸]。

[0152] B20



[0154] “B28”指的是N-ε-(PEG24-γ-谷氨酸-N-α-十六烷酰)赖氨酸。

[0155] B28



[0157] “K14”指的是N-ε-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基-L-赖氨酸。所有其它符号指的是标准单字母氨基酸代码。

[0158] 抗体

[0159] 在一些实施方案中,本发明的化合物和/或组合物可包含抗体或其片段。如本文所使用,术语“抗体”按最广泛意义指代,并且明确地涵盖各种实施方案,包括但不限于:单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如自至少两种完整抗体形成的双特异性抗体)、以及抗体片段如双抗体,只要抗体展现所需生物活性即可。本发明的抗体还可包括人抗体或人源化抗体。抗体主要是基于氨基酸的分子,但还可包含一种或多种修饰(包括但不限于添加糖部分、荧光部分、化学标签等)。

[0160] 如本文所使用,术语“抗体片段”指的是完整抗体的任何部分。在一些实施方案中,抗体片段包含来自完整抗体的抗原结合区。抗体片段的实例可包括但不限于:Fab、Fab’、F(ab’)<sub>2</sub>和Fv片段;双抗体;线性抗体;单链抗体分子;以及形成自抗体片段的多特异性抗体。对抗体进行木瓜蛋白酶消化产生两种同样的抗原结合片段,称为“Fab”片段,各自具有单个抗原结合位点。还产生残留“Fc”片段,其名称反映其容易结晶的能力。胃蛋白酶处理产生F(ab’)<sub>2</sub>片段,该片段具有两个抗原结合位点并且仍能够交联抗原。本发明的化合物和/或组合物可包含这些片段中的一种或多种。出于本文的目的,“抗体”可包含重链可变区和轻链可变区以及Fc区。

[0161] 如本文所使用,术语“天然抗体”指的是约150,000道尔顿、通常异四聚的糖蛋白,其由两个同样的轻(L)链和两个同样的重(H)链组成。每一轻链通过一个共价二硫键连接至重链,但在不同免疫球蛋白同种型的重链中二硫键数各异。每一重链和轻链还具有规则间隔的链内二硫桥。每一重链在一端具有可变区(V<sub>H</sub>),接着是若干恒定区。每一轻链具有在一端的可变区(V<sub>L</sub>)和在另一端的恒定区;轻链的恒定区与重链的第一恒定区对准,并且轻链可变区与重链的可变区对准。

[0162] 如本文所使用,术语“可变区”指的是在抗体序列中有广泛差异的特定抗体区,并且用于各具体抗体对其具体抗原的结合和特异性中。

[0163] 如本文所使用,术语“Fv”指的是包含完整抗原识别和抗原结合位点的抗体片段。这些区域由呈紧密非共价连接的一个重链和一个轻链可变区的二聚体组成。

[0164] 如本文所使用,术语“轻链”指的是来自任何脊椎动物物种的抗体的组分,其分配成两种明显相异类型,基于恒定区氨基酸序列称为κ和λ中的一种。

[0165] 取决于抗体重链的恒定区的氨基酸序列,可将抗体分配成不同类别。存在五个主要类别的完整抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些中的几种可进一步分成亚类(同种型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。



[0166] 如本文所使用,术语“单链Fv”或“scFv”指的是 $V_H$ 和 $V_L$ 抗体区的融合蛋白,其中这些区一起连接成单个多肽链。在一些实施方案中,Fv多肽连接体使得scfv能够形成抗原结合所需的结构。

[0167] 如本文所使用,术语“双抗体”指的是具有两种抗原结合位点的小抗体片段。双抗体包含在同一多肽链中连接至轻链可变区 $V_L$ 的重链可变区 $V_H$ 。通过使用过短而不允许同一链上两个区之间配对的连接体,区被强制与另一链的互补区配对并产生两种抗原结合位点。双抗体更充分描述于例如以下者中:EP 404,097;WO 93/11161;和Hollinger等人(Hollinger,P.等人,“Diabodies”:Small bivalent and bispecific antibody fragments.PNAS.1993.90:6444-8),上述中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0168] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”指的是得自大致上均质细胞(或克隆)的群体的抗体,即,包含同样的和/或结合相同表位的群体的个体抗体,除在单克隆抗体生产期间可出现可能的变体外,此类变体通常以较少量存在。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物对比,各单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。

[0169] 修饰词“单克隆”指的是抗体特征为得自抗体的大致上均一群体,并且不应解释为需要通过任何具体方法来产生抗体。本文的单克隆抗体包括:“嵌合”抗体(免疫球蛋白),其中重链和/或轻链的部分与来源于特定物种或属于特定抗体类或亚类的抗体中的对应序列相同或同源,而一种或多种链的剩余部分与来源于另一物种或属于另一抗体类或亚类的抗体中的对应序列相同或同源;以及此类抗体的片段。

[0170] 如本文所使用,术语“人源化抗体”指的是一种嵌合抗体,其包含来自一种或多种非人(例如,鼠类)抗体源的最小部分,而剩余部分来源于一种或多种人免疫球蛋白源。对于大多数部分而言,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体抗体的高变区的残基被来自诸如小鼠、大鼠、家兔或非人灵长类动物之类的非人物种、具有所需特异性、亲和性和/或能力的抗体(供体抗体)的高变区的残基替换。

[0171] 如本文所使用,术语“高变区”指的是包含负责抗原结合的氨基酸残基的抗体的抗原结合域内的区域。存在于高变区内的氨基酸决定互补性决定区(CDR)的结构。如本文所使用,术语“CDR”指的是包含与其靶抗原或表位互补的结构抗体区域。

[0172] 在一些实施方案中,本发明的化合物和/或组合物可为抗体模拟物或包含抗体模拟物。如本文所使用,术语“抗体模拟物”指的是模拟抗体的功能或效应并且特异性地、高亲和性地结合至其分子靶标的任何分子。在一些实施方案中,抗体模拟物可为monobody(单体),其经设计成插入纤连蛋白III型域(Fn3)作为蛋白支架(US 6,673,901和US 6,348,584,上述中每一者的内容以全文引用方式并入本文)。在一些实施方案中,抗体模拟物可包括本领域已知的那些,包括但不限于:affibody(亲和体)分子、affilin、affitin、anticalin、avimer(亲和力多聚体)、Centyrin、DARPINS<sup>TM</sup>、Fynomer、Adnectin和Kunitz(库尼兹)域肽。在其它实施方案中,抗体模拟物可包括一个或多个非肽区。

[0173] 如本文所使用,术语“抗体变体”指的是与抗体在结构和/或功能上相似的生物分子,其相比于天然抗体包含在氨基酸序列、组成或结构上的一些差异。

[0174] 不管单克隆还是多克隆,抗体的制备是本领域已知的。用于生产抗体的技术是本领域众所周知的,并且描述于例如以下中:Harlow和Lane“Antibodies,A Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1988以及Harlow和Lane“Using

Antibodies:A Laboratory Manual”Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999。

[0175] 在一些实施方案中,本文提供的多肽序列可在生产一种或多种抗体中利用。在一些情况下,此类多肽序列可插入抗体可变区。此类可变区可引入抗体、抗体模拟物或抗体变体中。

[0176] 小分子

[0177] 在一些实施方案中,本发明的化合物可为小分子。此类化合物可包含约100至约2000道尔顿的大小(例如约100至约200、至约300、至约400、至约500、至约600、至约700、至约800、至约900、至约1000、至约1100、至约1200、至约1300、至约1400、至约1500、至约1600、至约1700、至约1800、至约1900或至约2000道尔顿)。小分子可为非肽的,或分享多肽和环状多肽的一些或许多特性,包括酰胺键、环状结构和类氨基酸取代基。

[0178] 适体

[0179] 在一些实施方案中,本发明的化合物可包含适体(Keefe,A.D.,Pai,S.和Ellington,A.(2010).Nat.Rev.Drug Discovery 9:537-550)。如本文所使用,术语“适体”指的是能够结合特定靶分子的寡核(oligonucleic)分子或多肽分子。一些适体可采取能够用高亲和性和特异性结合此类靶分子的三维构象。

[0180] 同位素变型

[0181] 本发明的多肽可包含为同位素的一种或多种原子。如本文所使用,术语“同位素”指的是具有一个或多个额外中子的化学元素。在一个实施方案中,本发明的多肽可氘化。如本文所使用,术语“氘化”指的是已有一个或多个氢原子被氘同位素替换的物质。氘同位素是氢的同位素。氢原子核含有一个质子,而氘原子核含有质子和中子两者。本发明的化合物和药物组合物可氘化以便改变诸如稳定性的物理性质,或以使其用于诊断和实验应用中。

[0182] 制剂和递送

[0183] 术语“药物组合物”指的是包含至少一种活性成分(例如像多肽)的组合物,其呈使活性成分治疗有效的形式和量。

[0184] 本发明的多肽制剂包括受控十二指肠释放制剂、延时释放制剂、渗透控制的释放递送系统、微乳剂、微球体、脂质体、纳米颗粒、贴剂、泵、药物储库等等。具体地包括在本发明中的是固体口服剂型,诸如粉剂、软凝胶、胶丸、胶囊、丸剂和片剂。

[0185] 本发明的药物组合物可通过产生治疗有效效果的任何途径来施用。这些包括但不限于:肠内,胃肠内,硬膜外,口服,硬脊膜外,大脑内(至大脑中),气管内(至气道中以递送至肺),脑室内(至脑室中),表皮上(施加至皮肤上),真皮内,(至皮肤自身中),皮下(在皮肤下),鼻施用(经过鼻部),静脉内(至静脉中),动脉内(至动脉中),肌肉内(至肌肉中),心内(至心脏中),骨内输液(至骨髓中),鞘内(至脊椎管中),腹膜内,(输液或注射至腹膜中),膀胱内输液,玻璃体内,(至眼后房中),海绵窦内注射,(至阴茎基部中),阴道内施用,子宫内,羊膜外施用,经皮肤(扩散穿过完整皮肤以全身分布),穿粘膜(扩散穿过粘膜),吹入(嗅吸),颊含,舌下,唇下,灌肠,滴眼剂(至结膜上),或者以滴耳剂形式。

[0186] 在一些实施方案中,本发明的多肽配制成无菌水溶液。在一些实施方案中,本发明的多肽配制成脂质或非脂质制剂。在另一实施方案中,本发明的多肽配制成阳离子或非阳离子脂质制剂。在任一实施方案中,无菌水溶液可含有其它活性或无活性组分。无活性组分,本文还称作“赋形剂”,可包括但不限于生理相容的盐、糖、填充剂、表面活性剂或缓冲

剂。

[0187] 本发明的多肽和/或多肽组合物可包含一种或多种载体剂或与一种或多种载体剂结合来配制或递送。如本文所使用,术语“载体”指的是辅助本发明的多肽和/或多肽组合物递送或改进本发明的多肽和/或多肽组合物功效的物质。载体剂可为天然存在的物质,诸如:蛋白质(例如,人血清白蛋白(HSA),低密度脂蛋白(LDL),或球蛋白);碳水化合物(例如,葡聚糖,出芽短梗孢糖,几丁质,脱乙酰壳多糖,菊粉,环糊精,或透明质酸);或脂质。载体分子还可为重组或合成分子,诸如合成聚合物,例如,合成多聚氨基酸。多聚氨基酸的实例包括聚-L-赖氨酸(PLL)、聚-L-天冬氨酸和聚-L-谷氨酸,以及包含这些氨基酸的D-立体异构体的聚合物。其它载体包括聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚(2-乙基丙烯酸)(poly(2-ethylacrylic acid))和N-异丙基丙烯酰胺聚合物。其它可用的载体分子可通过常规方法来鉴别。

[0188] 在一些实施方案中,本发明的化合物可与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合来形成药物组合物。如本文所使用,术语“药学上可接受的”指的是那些化合物、材料、组合物和/或剂型,其在良好医学判断的范围内,适合于在与人类和动物的组织接触中使用,而不具有过度毒性、刺激性、过敏性响应或者其它问题或并发症,与合理的收益/风险比率相称。如本文所使用,词语“药学上可接受的赋形剂”指的是除本文所述的发明化合物外的任何成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的载剂)并且具有在患者中基本上无毒性或非炎性的性质。赋形剂可包括例如:抗粘附剂、抗氧化剂、粘合剂、涂料、压缩辅助剂、崩解剂、染料(颜色)、软化剂、乳化剂、填料(稀释剂)、膜形成剂或涂层、香味、香料、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸着剂、悬浮或分散剂、增甜剂以及结合水。示例性赋形剂包括但不限于:丁基化羟甲苯(BHT)、碳酸钙、(二价)磷酸钙、硬脂酸钙、交联甲羧纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交联维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡啶酮、预胶凝淀粉、对羟苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、淀粉羟乙酸钠、山梨醇、(玉米)淀粉、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C以及木糖醇。在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种活性多肽成分,连同乙醇、玉米油-单-二-三酸甘油酯、氢化蓖麻油、DL-生育酚、丙二醇、明胶、甘油、着色剂、香味和增甜剂。

[0189] 在其它实施方案中,药物组合物包含一种或多种活性多肽成分,连同诸如4-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰氨基)丁酸(或美国专利号7,744,910B2中所描述的递送剂中的任一种,该专利的内容以全文引用方式并入本文)的递送剂、药学上可接受的缓冲剂、崩解剂、去污剂、羟丙基甲基纤维素、着色剂、香味和增甜剂。

[0190] 在其它实施方案中,药物组合物包含一种或多种活性多肽成分连同乙醇、大豆磷脂酰胆碱、如美国专利申请2008/0146490A1中所描述的注入过量盐水溶液的二油酸甘油,该专利申请的内容以全文引用方式并入本文。

[0191] 向有需要的受试者递送一种或多种多肽可按若干不同方式来实现。体内递送可通过将包含一种或多种多肽的组合物施用至受试者来直接进行。或者,递送可通过施用编码并指导多肽表达的一种或多种载体来间接进行。

[0192] 局部递送避免肠通透性和全身暴露。例如,本发明的多肽和/或多肽组合物可作为

滴剂用于眼部中或在眼后段中通过直接注射来使用。它们可在肠中施加于靶酶。它们可以皮肤施加(例如,乳膏、软膏、经皮肤贴剂)来局部使用。

[0193] 本发明的多肽和/或多肽组合物可包含或配制有一种或多种融合剂。如本文所使用,术语“融合剂”指的是响应于变化,例如像环境中pH变化,的药剂。在遭遇内体的pH时,融合剂可造成物理变化,例如,干扰或提高内体膜通透性的渗透性质变化。优选地,融合剂在低于生理范围的pH下改变电荷,例如变得质子化。例如,融合剂可在pH 4.5-6.5下变得质子化。融合剂可用来在细胞吸收组合物之后例如经由胞吞来将多肽释放至细胞的胞质中,由此升高多肽在细胞中的细胞浓度。

[0194] 在一些实施方案中,融合剂可具有例如氨基的部分,该部分当暴露于指定pH范围时将经历例如电荷变化,例如质子化。融合剂的电荷变化可引发囊泡,例如细胞内囊泡,例如内体中,的变化,例如渗透变化。例如,融合剂在暴露于内体的pH环境时,将造成溶解性或渗透变化,该变化足以增加内体膜的孔隙度(优选地,足以破裂内体膜)。

[0195] 融合剂可为聚合物,优选聚氨基链,例如聚乙烯亚胺(PEI)。PEI可为线性、分支、合成或天然的。PEI可为例如烷基取代的PEI或脂质取代的PEI。

[0196] 在其它实施方案中,融合剂可为聚组氨酸、聚咪唑、聚吡啶、聚丙烯亚胺、二甲双胍,或例如阳离子聚缩醛的聚缩醛物质。在一些实施方案中,融合剂可具有 $\alpha$ 螺旋结构。融合剂可为膜破坏剂,例如蜂毒素(mellittin)。其它适合的融合剂可由技术人员来测试并鉴别。

[0197] 本发明的多肽和/或多肽组合物可包含或配制有一种或多种凝聚剂。本文所述的组合物的凝聚剂可与多肽相互作用(例如,吸引、保持或结合至多肽),并发挥作用以(a)凝聚,例如减少多肽的大小或电荷和/或(b)保护多肽,例如保护多肽抵抗降解。凝聚剂可包括例如带电荷的部分的部分,其可通过离子相互作用来与多肽相互作用。凝聚剂将优选为带电荷的聚合物,例如聚阳离子链。凝聚剂可为聚赖氨酸(PLL)、精胺、亚精胺、聚胺、假肽聚胺、模拟肽聚胺、树状体聚胺、精氨酸、胍、鱼精蛋白、阳离子脂质、阳离子卟啉、聚胺的季盐,或 $\alpha$ 螺旋肽。

[0198] 在一些实施方案中,本发明的多肽可为二环多肽。如本文所使用,术语“二环多肽”指的是具有两个环的多肽。作为一个非限制性实例,C5的二环多肽抑制物可在组合文库中产生。二环多肽每个环可具有2个、3个、4个、5个、6个或更多个氨基酸。

[0199] 在一些实施方案中,本发明的多肽和/或多肽组合物可以药物前体提供。如本文所使用,术语“药物前体”指的是以无活性形式提供的药物,其在施用后某点处变成活性的。在其中多肽以药物前体形式施用的一些实施方案中,对多肽抑制活性关键的氨基酸因例如酯键的可逆化学键而不能用来与靶标相互作用。在施用时,此类药物前体可经受可逆化学键的断裂,例如经由胃、血液和/或给定靶组织细胞中的酶促或酸水解。

[0200] C5抑制物

[0201] 本发明的一些多肽和/或多肽组合物在补体组分C5水平抑制补体激活,本文中称作“C5抑制物”。一些C5抑制物通过防止C5裂解成裂解产物C5a和C5b来起作用,此类抑制物在本文中称作“C5裂解抑制物”。在一些实施方案中,本发明的方法可包括在系统中抑制C5裂解。如本文所使用,“系统”指的是一起起作用的一组相关部分。此类系统包括包含C5的那些,在此称作“C5系统”。C5系统可包括但不限于溶液、基质、细胞、组织、器官以及体液(包括

但不限于血液)。在一些情况下,C5系统可为细胞系统。如本文所使用,术语“细胞系统”指的是包含一种或多种细胞或一种或多种细胞组分或细胞产物的系统。在一些情况下,C5系统可包括体内系统、体外系统和离体系统。体内C5系统可包含受试者或被包含在受试者中。如本文所使用,术语“受试者”指的是例如出于实验、诊断、预防和/或治疗性目的,根据本发明的化合物可被施用至的任何生物。典型的受试者包括动物(例如,哺乳动物,如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物以及人)。

[0202] 在一些情况下,本发明的C5抑制物可包括表1中所列出多肽中的任一种。

[0203] 表1. 本发明的化合物

[0204]

化合物编号	序列	SEQ ID NO.
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-azaTrp-E-Y-P-Tbg-Y-NH <sub>2</sub>	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH <sub>2</sub>	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH <sub>2</sub>	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-azaTrp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH <sub>2</sub>	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH <sub>2</sub>	7
R3007	[mXyllyl(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-azaTrp-E-Y-NH <sub>2</sub>	8
R3008	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	9
R3020	[mXyllyl(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH <sub>2</sub>	10
R3021	[mXyllyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	11
R3079	Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	12
R3055	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	13
R3120	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-(N-Me)N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-	14

[0205]

	P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3057	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	15
R3056	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	16
R3054	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	17
R3029	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-NH <sub>2</sub>	18
R3048	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	19
R3072	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-NH <sub>2</sub>	20
R3024	Ac-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	21
R3114	Ac-Nvl-Nvl-(N-Me)Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	22
R3050	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	23
R3025	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	24
R3061	Ac-Nvl-S-Y-E-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	25
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	26
R3077	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(PEG2000) NH <sub>2</sub>	27
R3030	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	28
R3062	Ac-Nvl-S-Y-E-N-A-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	29
R3066	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-A-azaTrp-E-Y-P-Chg-	30

[0206]

	Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3011	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-NH <sub>2</sub>	31
R3070	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-A-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	32
R3071	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-A-Nvl-NH <sub>2</sub>	33
R3033	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-A-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	34
R3038	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	35
R3012	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	36
R3060	Ac-Nvl-S-Y-A-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	37
R3039	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-A-NH <sub>2</sub>	38
R3037	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)A-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	39
R3076	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(BODIPY-TMR-X) NH <sub>2</sub>	40
R3074	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Tyr(OMe)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	41
R3013	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH <sub>2</sub>	42
R3065	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	43
R3073	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Phe(4-F)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	44



[0207]

R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	45
R3091	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	46
R3078	PEG2000-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	47
R3100	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	48
R3121	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(N-Me)Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	49
R3043	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH <sub>2</sub>	50
R3102	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	51
R3026	Ac-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	52
R3031	[mXylyl(2,10)]Ac-A-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	53
R3019	[mXylyl(2,14)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-C-NH <sub>2</sub>	54
R3014	[mXylyl(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	55
R3104	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	56
R3059	Ac-Nvl-S-A-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	57
R3115	Ac-Nvl-Nvl-Y-(N-Me)E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	58
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	59

[0208]

R3126	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	60
R3049	[oXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	61
R3069	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-A-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	62
R3015	[mXylyl(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH <sub>2</sub>	63
R3068	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-A-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	64
R3105	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	65
R3106	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	66
R3111	[mXylyl(4,10)]Ac-Nvl-T-Phg-C-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	67
R3112	[mXylyl(2,10)]Ac-Nle-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	68
R3113	[mXylyl(3,11)]Ac-Y-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	69
R3134	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(3-Cl-Phe)-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	70
R3018	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-C-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	71
R3027	Ac-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	72
R3028	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	73
R3032	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-A-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	74
R3058	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Chg-T-azaTrp-E-Y-	75

[0209]

	(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	76
R3117	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-(N-Me)Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	77
R3022	Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	78
R3016	[mXyllyl(1,9)]Ac-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH <sub>2</sub>	79
R3089	[mXyllyl(2,10)]Ac-Chg-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	80
R3083	[mXyllyl(2,10)]Ac-V-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	81
R3087	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-C-(2-OMe)Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	82
R3103	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	83
R3135	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-(D-Ala)-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	84
R3034	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	85
R3035	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-A-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	86
R3036	[mXyllyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-A-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	87
R3044	[mXyllyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH <sub>2</sub>	88
R3080	[mXyllyl(2,9)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	89
R3085	[mXyllyl(2,10)]庚酰-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-	90

[0210]

	(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3086	[mXylyl(5,13)]Ac-Nvl-S-Y-E-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	91
R3092	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	92
R3095	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(homo)F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	93
R3096	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-Aib-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	94
R3122	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Tiq-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	95
R3075	[mXylyl(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-G-C-NH <sub>2</sub>	96
R3107	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	97
R3108	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	98
R3127	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	99
R3133	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-(D-Ala)-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	100
R3009	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	101
R3010	[mXylyl(2,13)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-Nvl-Nvl-P-C-NH <sub>2</sub>	102
R3017	[mXylyl(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	103
R3023	Ac-Y-P-Y-C-Phg-azaTrp-Tbg-E-Nvl-N-Y-Nvl-E-NH <sub>2</sub>	104

[0211]

R3040	[ 环 (2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl	105
R3042	[ 环 (2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	106
R3045	[mXyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH <sub>2</sub>	107
R3046	[mXyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH <sub>2</sub>	108
R3047	[mXyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH <sub>2</sub>	109
R3051	[mXyl(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)G-C-NH <sub>2</sub>	110
R3052	[mXyl(2,9)]Nvl-C-Y-Tbg-Phg-N-(N-Me)G-L-C-Phg-(N-Me)A-NH <sub>2</sub>	111
R3053	[mXyl- 二环 ]Nvl-C-C-N-Tbg-Phg-C-Tbg-(N-Me)S-C-Tbg-NH <sub>2</sub>	112
R3063	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-NH <sub>2</sub>	113
R3064	Ac-Y-azaTrp-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	114
R3081	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(N-Me)E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	115
R3082	[mXyl(1,9)] 庚 酰 -C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	116
R3084	[mXyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	117
R3088	[mXyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	118
R3090	[mXyl(2,10)]Ac-Nvl-C-F-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	119
R3093	[mXyl(2,10)]Ac-Nvl-C-(D-Chg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	120
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-	121

[0212]

	NH <sub>2</sub>	
R3097	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-D-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	122
R3098	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-Q-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	123
R3099	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-N-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	124
R3101	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-G-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	125
R3109	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me-W)-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	126
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	128
R3123	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(D-Glu)-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	129
R3124	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	130
R3125	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH <sub>2</sub>	131
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	132
R3129	[mXylyl(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	133
R3130	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-(N-Me)Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	134
R3131	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	135
R3132	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	136

[0213]

R3136	[mXylyl(2,10)]庚酰-Nvl-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	137
R3137	[mXylyl(1,9)]庚酰-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	138
R3138	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	139
R3139	[mXylyl(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	140
R3140	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	141
R3141	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-P-NH <sub>2</sub>	142
R3142	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-azaTrp-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	143
R3143	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	144
R3144	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	145
R3145	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	146
R3146	[mXylyl(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	147
R3147	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-炔丙基-Gly-NH <sub>2</sub>	148
R3148	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	149
R3149	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	150
R3150	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-	151

[0214]

	azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3151	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	152
R3152	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	153
R3153	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	154
R3154	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	155
R3155	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	156
R3156	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	157
R3157	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	158
R3158	[mXyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	159
R3159	[mXyl(1,6)](脱氨基)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	160
R3160	[mXyl(1,6)](脱氨基)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	161
R3161	[mXyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K-NH <sub>2</sub>	162
R3162	[mXyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-K-NH <sub>2</sub>	163
R3163	[环(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	164
R3164	[mXyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)-NH <sub>2</sub>	165



[0215]

R3165	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C10)-NH <sub>2</sub>	166
R3166	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C8)-NH <sub>2</sub>	167
R3167	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-( $\alpha$ -甲基)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	168
R3168	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	169
R3169	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	170
R3170	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K	171
R3171	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)	172
R3172	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	173
R3173	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	174
R3174	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	175
R3175	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	176
R3176	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	177
R3177	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-W-P-Chg-Nvl	178
R3178	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(homo)Phe-P-Chg-Nvl	179
R3179	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-	180

[0216]

	azaTrp-E-(m-Cl-homo)Phe-P-Chg-Nvl	
R3180	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y- azaTrp-E-2Nal-P-Chg-Nvl	181
R3181	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-(3-氨基 基甲基)Phe-E-Y-P-Chg-Nvl	182
R3182	[环-三唑基(1,6)]Ac-X02-V-E-R-F-X31-D-Tbg-Y- Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	183
R3183	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	184
R3184	[环-烷硫基(1,5)]V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp- E-Y-P-Chg-Nvl	185
R3185	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Cle-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	186
R3186	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(Ac-吡喃)-Tbg-Y- Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	187
R3187	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y- azaTrp-E-(3-氨基甲基)Phe-P-Chg-Nvl	188
R3188	[环-烯基(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	189
R3189	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C16)	190
R3190	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	191
R3191	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-K	192
R3192	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-K-NH2	193
R3193	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y- azaTrp-E-Y-P-Chg-B28	194

[0217]

R3194	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)-NH <sub>2</sub>	195
R3195	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	196
R3196	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K	197
R3197	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K14	198
R3198	[环(1,6)](脱氨基)C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	199
R3199	[环(1,6)](脱氨基)C-(D-Ala)-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	200
R3200	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Aib-(Lys-C16)	201
R3201	[mXyllyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	211

[0218] 在C5系统中,C5和其它系统组分可处于溶液中或可固定于诸如测定孔中。C5系统可进一步包含补体的其它组分,在一些情况下包括形成膜攻击复合体(MAC)所必需的所有组分。在一些情况下,本发明的多肽和/或多肽组合物可用来在人受试者中抑制C5裂解。此类多肽和/或多肽组合物可用于治疗各种补体相关性病症和/或疾病以及伴发的炎症病状。某些C5抑制物是本领域已知的,并且示教于美国专利号7,348,401和6,355,245中;上述专利均以全文引用方式并入本文。

[0219] C5裂解产生蛋白水解产物C5a和C5b。裂解以产生这些产物的C5裂解位点在本文中称作C5a-C5b裂解位点。C5b促成膜攻击复合体(MAC)的形成,而C5a刺激免疫系统和炎症应答。在一些实施方案中,本发明的多肽和/或多肽组合物防止C5裂解,并因此可经由抑制炎症事件而可用于炎症治疗中,该炎症事件包括但不限于炎症细胞(例如巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性白细胞和血小板)的趋化性和激活、内皮细胞的增殖以及水肿。

[0220] 许多补体系统组分,包括但不限于C3、C4和C5在其天然状态下是功能惰性的,直至靶向以裂解成多种活性组分为止。C3或C4的裂解造成暴露内部硫酯域的构象变化。在域内,半胱氨酸与谷氨酰胺残基侧链之间的内部硫酯键是化学易变键,其赋予C3和C4结合细胞表面和/或生物分子的能力。C3和C4的裂解还提供C5转化酶的组分,C3bC4bC2a或(C3b)2Bb。(Law,S.K.等人(1997).Protein Science.6:263-274;van den Elsen,J.M.H.,(2002).J.Mol.Biol.322:1103-1115;上述中每一者的内容以全文引用方式并入本文)。

[0221] C5的多个域结构与C3和C4相似。C5转化酶将C5裂解成组分C5a和C5b。C5裂解造成暴露C5b类硫酯域的构象变化,这在C5结合C6中起作用,接着与C7和C8相互作用以形成细胞裂解性MAC。C5的域结构包含对补体加工和下游活性关键的调节特征。(Fredslund,F.等人

(2008).Nature.9:753-760;Hadders,M.A.等人(2012).Cell Reports.1:200-207)。

[0222] 在一些实施方案中,本发明的化合物可结合C5并阻止C5裂解成C5a和C5b裂解产物。

[0223] 最近,基于凝血酶产生先前未鉴别出的、支持末端补体激活途径的C5产物的发现,提出了补体激活的新范例(Krisinger等人,(2014).Blood.120(8):1717-1725)。

[0224] 凝血酶在第二个基于循环的过程-凝结级联中发挥作用,响应于损伤,生物体通过该过程能够限制出血、恢复血管完整性并促进愈合。在血管损坏之后,组织因子暴露于循环,从而引发蛋白水解反应的级联,导致中心凝结酶凝血酶的产生,该凝血酶将血纤蛋白原转换成血纤蛋白凝块。

[0225] 在历史上,补体激活途径已被视为与凝结级联分开;然而,这两个系统的相互影响值得重新考虑。凝结和补体以重叠时空方式响应于常见病理生理刺激物而协同激活以维持内稳态,并且当存在先天性免疫和凝结响应的未经检查的激活时疾病出现,如由例如以下所证明的:动脉粥样硬化,中风,冠心病,糖尿病,缺血-再灌注损伤,外伤,阵发性夜间血红蛋白尿,年龄相关性黄斑变性,以及非典型性溶血性尿毒症综合征。实际上,引入补体抑制物已发现能同时治疗与一些这些病症相关联的炎性和血栓性紊乱。

[0226] 如上文所指出的,补体系统经由三种主要途径激活,全部途径因中心补体组分C3的蛋白水解激活而会聚。随后,C5转化酶的形成导致C5在精氨酸751(R751)裂解以放出趋化性和过敏毒素C5a片段并产生C5b。C5b是用于组装C5b依赖性溶解膜攻击复合体(MAC;还称作C5b-9)的起始因子,负责破坏受损细胞和病原体。

[0227] 已鉴别出补体与凝结之间的数种分子连接。其中最值得注意的描述为新补体激活途径,凝血酶被发现能够通过推测在R751处裂解C5来直接促进补体激活,由此在缺乏C3的情况下释放C5a(Huber-Lang等人,2006.Nature Med.12(6):682-687)。然而,这些研究并未将凝血酶与真正的C5转化酶进行比较,并且仅进行了有限的生化分析;因此,该途径的生理学相关性不可评估。

[0228] 通过使用纯化的和基于血浆的系统,通过测量过敏毒素C5a的释放和MAC组分C5b的产生来评价凝血酶和C5转化酶对C5的效应。发现虽然凝血酶在R751处裂解C5较差、产生最低C5a和C5b,但它在新鉴别的高度保守的R947位点有效裂解C5,产生先前未描述的中间体C5<sub>T</sub>和C5b<sub>T</sub>。血浆的组织因子诱导性凝固导致C5在对应于此新R947位点而非R751的凝血酶敏感位点处的蛋白水解。C5与凝血酶和C5转化酶的组合处理产生C5a和C5b<sub>T</sub>,后者形成具有比C5b-9显著更有溶解活性的C5b<sub>T</sub>-9膜攻击复合体。因此,已提出补体激活的新范例,其中凝血酶在经由形成先前未鉴别出的C5产物来引发形成更有活性的MAC中是C5转化酶的不变和关键的配偶体,所述C5产物经由两种酶的协作蛋白水解产生。在凝结激活发生于许多疾病中的情形下,这些发现对先天性免疫的调节提供了新看法。(Krisinger等人,(2014).Blood.120(8):1717-1725)。

[0229] 在一些实施方案中,本发明的多肽和/或多肽组合物可抑制凝血酶诱导性补体激活。因此,此类多肽和/或多肽组合物可用来治疗因凝血酶诱导性补体激活所致的溶血。

[0230] 鉴于补体与凝结途径之间分子连接的发现,认为补体可通过凝结和/或炎症级联的其它组分来激活。例如,具有略微不同底物特异性的其它丝氨酸蛋白酶可以相似方式发挥作用。Huber-Lang等人(2006)示出凝血酶不仅裂解C5,而且当用天然C3孵育时裂解体外

产生的C3a (Huber-Lang等人, 2006. Nature Med. 12 (6) :682-687; 其内容以全文引用方式并入本文)。类似地, 凝结途径的其它组分, 诸如FXa、FXIa和纤溶酶, 已发现能裂解C5和C3两者。

[0231] 明确来说, 在相似于观测到的经由凝血酶激活的机制中, 已观测到纤溶酶、FXa、FIXa和FXIa能够裂解C5以产生C5a和C5b (Amara等人, (2010) . J. Immunol. 185:5628-5636; Amara等人, (2008) “Interaction Between the Coagulation and Complement System”在Current Topics in Complement II中, J.D.Lambris(编), 页71-79)。所产生的过敏毒素被发现具有生物学活性, 如分别由嗜中性白细胞和HMC-1细胞的剂量依赖性趋化性响应所示出的。纤溶酶诱导性裂解活性可通过丝氨酸蛋白酶抑制物抑蛋白酶肽和亮抑蛋白酶肽来剂量依赖性阻断。这些发现表明, 属于凝结系统的各种丝氨酸蛋白酶能够独立于已确立的途径来激活补体级联。此外, 产生了有功能的C5a和C3a (如通过免疫印迹和ELISA检测的), 两者均已知关键地涉及炎症响应。

[0232] 在一些实施方案中, 本发明的多肽和/或多肽组合物可通过纤溶酶、FXa、FIXa、FXIa和凝结途径的其它蛋白酶来抑制C5激活。

[0233] 人白细胞弹性蛋白酶 (HLE), 一种在炎症过程中由嗜中性白细胞和巨噬细胞分泌的酶, 长期已知还从C5释放趋化性类C5a片段。然而, 这种类C5a片段与C5a不相同, 因HLE并未在通常在暴露于补体转化酶之后将C5裂解为C5a和C5b的裂解位点处裂解肽键。相反, 补体C5由HLE导致的裂解还已发现产生有功能活性的、能够参与MAC形成的类C5b分子 (Vogt, (1999) . Immunobiology. 201:470-477)。

[0234] 在一些实施方案中, 本发明的多肽和/或多肽组合物可通过HLE和炎症级联的其它蛋白酶来抑制C5激活。

[0235] 在一些实施方案中, 本发明的多肽和/或多肽组合物可用于治疗疾病、病症和/或病状, 其中C5裂解导致疾病、病症和/或病状的进展。此类疾病、病症和/或病状可包括但不限于免疫和自身免疫、神经、心血管、肺部和眼部疾病、病症和/或病状。免疫和自身免疫疾病和/或病症可包括但不限于: 急性播散性脑脊髓炎 (ADEM), 急性坏死性出血性脑白质炎, 阿狄森 (Addison) 氏病, 丙种球蛋白缺乏血症, 斑秃, 淀粉样变性, 强直性脊椎炎, 器官移植之后的急性抗体介导排斥反应, 抗GBM/抗TBM肾炎, 抗磷脂综合征 (APS), 自身免疫血管性水肿, 自身免疫再生障碍性贫血, 自身免疫家族性自主神经机能异常, 自身免疫肝炎, 自身免疫高脂血症, 自身免疫免疫缺陷, 自身免疫内耳疾病 (AIED), 自身免疫心肌炎, 自身免疫胰腺炎, 自身免疫视网膜病, 自身免疫血小板减少性紫癜 (ATP), 自身免疫甲状腺疾病, 自身免疫荨麻疹, 轴突性和神经元性神经病, 细菌性脓毒症和败血性休克, 巴洛 (Baló) 病, 贝切特 (Behcet) 氏病, 大疱性类天疱疮, 心肌病, Castleman (卡斯特尔曼) 病, 乳糜泻, 查加斯 (Chagas) 病, 慢性疲劳综合征, 慢性炎症性脱髓鞘性多神经病 (CIDP), 慢性复发性多病灶性骨髓炎 (CRMO), 查格-施特劳斯 (Churg-Strauss) 综合征, 瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮, 克劳恩 (Crohn) 氏病, 科根 (Cogan) 氏综合征, 冷凝集素疾病, 先天性心脏传导阻滞, 柯萨奇 (Coxsackie) 病毒性心肌炎, CREST病, 特发性混合型冷球蛋白血症, 脱髓鞘性神经病, 疱疹样皮炎, 皮肤肌炎, 德维克 (Devic) 氏病 (视神经脊髓炎), I型糖尿病, 盘状狼疮, 德雷斯勒 (Dressler) 氏综合征, 子宫内膜异位, 嗜酸细胞性食管炎, 嗜酸细胞性筋膜炎, 结节性红斑, 实验性变应性脑脊髓炎, 埃文斯 (Evans) 综合征, 纤维肌痛, 纤维化肺泡炎, 巨细胞动脉炎

(颞动脉炎), 肾小球性肾炎, 古德帕斯彻 (Goodpasture) 氏综合征, 肉芽肿病伴多血管炎 (GPA) 参见韦格纳 (Wegener) 氏, 格雷夫斯 (Graves) 氏病, 格林 (Guillain) - 巴利 (Barre) 综合征, 桥本 (Hashimoto) 氏脑炎, 桥本氏甲状腺炎, 溶血性贫血 (包括非典型性溶血性尿毒症综合征和抗血浆疗法的非典型性溶血性尿毒症综合征), 亨诺克 (Henoch) - 舍恩莱因 (Schonlein) 紫癜, 妊娠疱疹, 低丙种球蛋白血症, 特发性血小板减少性紫癜 (ITP), IgA 肾病, IgG4 相关性硬化疾病, 免疫调节脂蛋白, 包含体肌炎, 胰岛素依赖性糖尿病 (1 型), 间质性膀胱炎, 少年型关节炎, 青少年糖尿病, 川崎 (Kawasaki) 综合征, 兰伯特 (Lambert) - 伊顿 (Eaton) 综合征, 大血管血管病变, 白细胞破碎性血管炎, 扁平苔藓, 硬化性苔藓, 木样结膜炎, 线性 IgA 疾病 (LAD), 狼疮 (SLE), 莱姆 (Lyme) 病, 梅尼埃 (Meniere) 氏病, 显微镜下多血管炎, 混合性结缔组织病 (MCTD), 莫伦 (Mooren) 氏溃疡, 穆查 (Mucha) - 哈伯曼 (Habermann) 病, 多发性内分泌肿瘤综合征, 多发性硬化症, 多病灶性运动神经病, 肌炎, 重症肌无力, 发作性睡眠, 视神经脊髓炎 (德维克氏), 嗜中性白细胞减少症, 眼部瘢痕性类天疱疮, 视神经炎, 骨关节炎, 复发性风湿病, PANDAS (与链球菌相关联的小儿自身免疫神经精神障碍), 副肿瘤性小脑变性, 阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH), 帕罗综合征, 帕森 - 特纳综合征, 睫状体扁平部炎 (周边性葡萄膜炎), 天疱疮, 周围神经病, 静脉周围脑脊髓炎, 恶性贫血, POEMS 综合征, 结节性多动脉炎, I 型、II 型和 III 型自身免疫多腺体综合征, 多内分泌腺病, 风湿性多肌痛, 多肌炎, 心肌梗塞后综合征, 心包切开后综合征, 黄体酮皮炎, 原发性胆汁性肝硬变, 原发性硬化性胆管炎, 牛皮癣, 牛皮癣性关节炎, 特发性肺纤维化, 坏疽性脓皮病, 单纯红细胞再生障碍, 雷诺 (Raynaud) 氏现象, 反应性关节炎, 交感反射性营养不良, 赖特 (Reiter) 氏综合征, 复发性多软骨炎, 多动腿综合征, 腹膜后纤维化, 风湿热, 类风湿性关节炎, 肉样瘤病, 施密特 (Schmidt) 综合征, 巩膜炎, 硬皮病, 产志贺毒素大肠杆菌溶血性 - 尿毒症综合征 (STEC-HUS), 干燥综合征, 小血管血管病变, 精子和睾丸自身免疫性, 僵人综合征, 亚急性细菌性心内膜炎 (SBE), 苏萨克 (Susac) 氏综合征, 交感性眼炎, 高安 (Takayasu) 氏动脉炎, 颞动脉炎/巨细胞动脉炎, 血小板减少性紫癜 (TTP), 托洛萨 (Tolosa) - 亨特 (Hunt) 综合征, 横贯性脊髓炎, 管状自身免疫病症, 溃疡性结肠炎, 未分化结缔组织病 (UCTD), 葡萄膜炎, 水泡大疱皮肤病, 脉管炎, 白斑病和韦格纳氏肉芽肿病 (还称作肉芽肿病伴多血管炎 (GPA))。神经疾病、病症和/或病状可包括但不限于阿尔茨海默 (Alzheimer) 氏病、帕金森 (Parkinson) 氏病、路易 (Lewy) 体痴呆和多发性硬化症。心血管疾病、病症和/或病状可包括但不限于动脉粥样硬化、心肌梗塞、中风、脉管炎、由心血管介入 (包括但不限于心脏旁路手术、动脉移植术和血管成形术) 引起的外伤和病状。肺部疾病、病症和/或病状可包括但不限于哮喘、肺纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和成人呼吸窘迫综合征。眼部相关性应用包括但不限于: 年龄相关性黄斑变性, 变应性结膜炎和巨乳头性结膜炎, 贝切特 (Behcet) 氏病, 脉络膜炎症, 与眼内手术相关的并发症, 角膜移植排斥反应, 角膜溃疡, 巨细胞病毒视网膜炎, 干眼综合征, 眼内炎, 富克 (Fuch) 氏病, 青光眼, 免疫复合物血管炎, 炎性结膜炎, 缺血性视网膜疾病, 角膜炎, 黄斑水肿, 眼部寄生性感染/迁移, 色素性视网膜炎, 巩膜炎, 斯塔加特 (Stargardt) 病, 视网膜下纤维化, 葡萄膜炎, 玻璃体 - 视网膜炎, 以及伏格特 (Vogt) - 小柳 (Koyanagi) - 原田 (Harada) 病。

[0236] 本发明的多肽和/或多肽组合物可在患有 PNH 的患者的治疗中特别有用, 所述患者因阻止抗体结合至 C5 的 C5 基因中的突变而显示对诸如 ECULIZUMAB® 疗法的单克隆

抗体疗法的较差响应(Nishimura,J-I.(2012).第54届ASH年会,摘要3197)。

[0237] 本发明的多肽和/或多肽组合物可用于治疗感染性疾病、病症和/或病状,例如在患有感染的受试者中。在一些优选实施方案中,受试者患有感染并有发展脓毒症或败血综合征的风险。本发明的多肽和/或多肽组合物在脓毒症的治疗中特别有用。

[0238] 本发明的多肽和/或多肽组合物还可被施用以改进其中需要补体抑制的临床程序的结果。此类程序可包括但不限于嫁接、移植、植入、插入导管、插管等等。在一些实施方案中,本发明的多肽和/或多肽组合物被用来涂覆用于此类程序中的设备、材料和/或生物材料。在一些实施方案中,管内表面可涂覆有多肽和/或多肽组合物,以在体内或离体(例如体外分流术,例如透析和心脏旁路)地阻止在穿过管的体液内的补体激活。

[0239] 使用方法

[0240] 治疗适应症

[0241] 本发明具体而言涉及多肽(例如模拟肽和环状多肽)和含有至少一种多肽的组合物用于治疗病症、病状或疾病的用途。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用来治疗患有阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)的受试者。患有PNH的受试者不能在造血干细胞上合成补体调节蛋白CD55和CD59的有功能版本。这导致补体介导性溶血和各种下游并发症。其它补体相关性病症和疾病包括但不限于自身免疫疾病和病症、神经疾病和病症、血液疾病和病症和感染性疾病和病症。实验证据表明许多补体相关性病症经由补体活性的抑制来减轻。

[0242] 源自多能造血干细胞的A类磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成(PIG-A)基因中的获得性突变导致称作阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)的罕见疾病(Pu,J.J.等人,Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside.Clin Transl Sci.2011年6月;4(3):219-24)。PNH特征为骨髓障碍、溶血性贫血和血栓形成。PIG-A基因产物是产生用来将蛋白质栓系于质膜的糖脂锚-糖基磷脂酰肌醇(GPI)所必需的。两种补体调节蛋白CD55和CD59在缺乏GPI的情况下变得无功能。这导致这些细胞的补体介导性破坏。本发明的多肽和/或多肽组合物特别可用于PNH的治疗中。如本文所使用,术语“治疗”以及诸如此类指的是病理过程的缓解或减轻。在本发明的情形下,只要与本文下文中详述的其它病状中的任一种有关,术语“治疗”以及诸如此类意指:缓解或减轻与此类病状相关联的至少一种症状;或减慢或逆转此类病状的进展或预期进展,诸如减慢恶性肿瘤或癌症的进展;或增加传染性有机体的清除率以减轻/减少由感染造成的症状,例如由感染有肝炎病毒造成的肝炎或减少因阵发性夜间血红蛋白尿所致的红血细胞破坏(如由减少的输血要求或增加的红细胞比容或血红蛋白水平所度量的)。

[0243] 在疾病标记物或症状的情形下,“降低”或“减少”意指此种水平统计学显著的降低。降低可为例如,至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多,并且优选低至接受为在对未患有此种病症的个体而言正常范围内的水平。

[0244] 在疾病标记物或症状的情形下,“增加”或“提高”意指此种水平统计学上显著的升高。升高可为例如,至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多,并且优选高达接受为在对未患有此种病症的个体正常范围内的水平。

[0245] 如本文所使用,词语“治疗有效量”和“预防有效量”指的是在病理过程或一种或多种病理过程的明显症状的治疗、预防或管理中提供治疗有益效果的量。治疗有效的具体量可由普通执业医师容易地确定,并且可取决于诸如像病理过程的类型、患者病史和年龄、病

理过程的阶段和抑制病理过程的其它药剂的施用之类的本领域已知因素而变化。

[0246] 如本文所使用,“药物组合物”包含药理有效量的多肽和药学上可接受的载体。如本文所使用,“药理有效量”、“治疗有效量”或仅“有效量”指的是有效产生预期药理、治疗或预防结果的多肽的量。例如,如果给定临床治疗在与疾病或病症相关的可测量参数中存在至少10%变化(升高或降低)时被认为有效,则用于治疗该疾病或病症的药物治疗有效量是实现该参数中至少10%变化所必需的量。例如,多肽的治疗有效量可为将靶标与其天然结合配偶体的结合变化至少10%的量。

[0247] 术语“药学上可接受的载体”指的是用于施用治疗剂的载体。此类载体包括但不限于:盐水,缓冲盐水,葡萄糖(dextrose),水,甘油,乙醇,以及它们的组合。该术语明确地排除细胞培养基。对于口服施用的药物而言,药学上可接受的载体包括但不限于药学上可接受的赋形剂,诸如惰性稀释剂,崩解剂,粘合剂,润滑剂,增甜剂,增香剂,着色剂以及防腐剂。适合的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙以及乳糖,而玉米淀粉和藻酸是适合的崩解剂。粘合剂可包括淀粉和明胶,而润滑剂如果存在的话,将通常为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。需要时,片剂可用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包衣,以延迟在胃肠道中的吸收。药物制剂中所包括的药剂在本文下文中进一步描述。

[0248] 疾病治疗或改善的功效可例如通过测量疾病进展、疾病缓和、症状严重性、疼痛的减少、生活质量、维持治疗效果所需的给药剂量、疾病标记物水平或者对受治疗或靶向以预防的给定疾病而言适当的任何其它可测量参数来评价。通过测量此类参数中的任一种或参数的任何组合来监测治疗或预防的功效完全在本领域技术人员能力范围内。关于多肽或其药物组合物的施用,“有效抵抗”疾病或病症指的是以临床适当方式的施用对至少部分患者产生诸如以下的有益效果:症状改进,治愈,疾病负荷减少,肿瘤块或细胞数减少,寿命延长,生活质量改善,减少输血需要,或者由熟悉具体类型疾病或病症治疗的医生通常认为积极的其它效果。

[0249] 当疾病状态的一个或多个参数中存在统计学上显著的改进,或未能恶化或发展要不然将被预期的症状时,治疗或预防效果是明显的。作为实例,疾病的可测量参数中至少10%,和优选至少20%、30%、40%、50%或更多的有利变化可指示有效治疗。给定多肽药物或该药物制剂的功效还可使用本领域已知的针对给定疾病的实验动物模型来判断。当使用实验动物模型时,在观测到标记物或症状中统计学上显著的调节时证明有治疗功效。

[0250] 多肽和其它治疗剂可在同一组合物中例如胃肠外地组合施用,或其它治疗剂可作为分开的组合物的部分或通过本文所述的另一种方法来施用。

[0251] 炎性适应症

[0252] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗患有与炎症相关的疾病、病症和/或病状的受试者。在补体系统的蛋白水解级联期间炎症可上调。尽管炎症可有有益效果,但过度炎症可导致各种病理(Markiewski等人2007.Am J Pathol.17:715-27)。因此,本发明的化合物和组合物可用来减少或消除与补体激活相关联的炎症。

[0253] 无菌性炎症

[0254] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗、预防或延迟无菌性炎症的发展。无菌性炎症是响应于除感染以外的刺激而发生的炎症。无菌性炎症可为对诸如由物理、化学或代谢有害刺激造成的基因组胁迫、缺氧胁迫、营养胁迫或内质网胁迫的常见



响应。无菌性炎症可促成诸如但不限于以下的许多疾病的发病：缺血诱发性损伤，类风湿性关节炎，急性肺损伤，药物诱发性肝损伤，炎性肠疾病和/或其它疾病、病症或病状。无菌性炎症的机制以及用于治疗、预防和/或延迟无菌性炎症症状的方法和组合物可包括由Rubartelli等人在Frontiers in Immunology, 2013, 4:398-99中、Rock等人在Annu Rev Immunol. 2010, 28:321-342中或美国专利号8,101,586中所示教的那些中的任一者，上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0255] 全身炎症反应 (SIRS) 和脓毒症

[0256] 在一些实施方案中，本发明的化合物和组合物可用来治疗和/或预防全身炎症反应综合征 (SIRS)。SIRS是影响全身的炎症。在由感染造成SIRS的情况下，该SIRS称作脓毒症。SIRS还可由诸如外伤、损伤、灼伤、缺血、出血和/或其它病状之类的非感染性事件造成。在脓毒症和SIRS期间，补体激活导致补体激活产物过度产生，这可造成受试者中的多器官衰竭 (MOF)。本发明的化合物和组合物可用来控制和/或平衡补体激活以预防和治疗SIRS、脓毒症和/或MOF。施加补体抑制物以治疗SIRS和脓毒症的方法可包括由Rittirsch等人在Clin Dev Immunol, 2012, 962927中、美国公布号US2013/0053302中或美国专利号8,329,169中所示教的那些，上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0257] 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)

[0258] 在一些实施方案中，本发明的化合物和组合物可用来治疗和/或预防急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的发展。ARDS是肺泛发炎症并且可由外伤、感染 (例如，脓毒症)、重度肺炎和/或吸入有害物质造成。ARDS通常是重度、危及生命的并发症。研究表明嗜中性白细胞可通过影响受损肺泡和肺间质组织中多形核细胞的积累来促成ARDS发展。因此，可施用本发明的化合物和组合物来减少和/或防止肺泡嗜中性白细胞中的组织因子产生。本发明的化合物和组合物可在一些情况下根据国际公布号W02009/014633中所示教方法中的任一种来进一步用于治疗、预防和/或延迟ARDS，上述公布的内容以全文引用方式并入本文。

[0259] 牙周炎

[0260] 在一些实施方案中，本发明的化合物和组合物可用来治疗或预防牙周炎和/或相关病状的发展。牙周炎是导致牙周组织破坏的泛发、慢性炎症，牙周组织是支撑和包围牙齿的组织。病状还涉及牙槽骨 (支撑牙齿的骨) 丧失。牙周炎可由导致也称作牙菌斑的细菌在牙龈处积累的口腔卫生缺乏而造成。诸如糖尿病或营养不良的某些健康状况和/或诸如吸烟的习惯可增加牙周炎风险。牙周炎可增加中风、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病、骨质疏松、未足月产以及其它健康问题的风险。研究证明牙周炎与局部补体活性之间的相关性。牙周细菌可抑制或激活补体级联的某些组分。因此，本发明的化合物和组合物可用来预防和/或治疗牙周炎和相关疾病和病状。补体激活抑制物和治疗方案可包括由Hajishengallis在Biochem Pharmacol. 2010, 15;80(12):1和Lambris或美国公布号US2013/0344082中所示教的那些中的任一种，上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0261] 创伤和损伤

[0262] 本发明的化合物和组合物可用来治疗不同类型的创伤和/或损伤和/或促进不同类型的创伤和/或损伤的愈合。如本文所使用，术语“损伤”通常指的是物理外伤，但可包括局部感染或疾病过程。损伤可由因影响身体部位和/或器官的外部事件而造成的伤害、损坏或破坏来表征。创伤与使皮肤破裂或损坏的切口、击打、灼伤和/或其它对皮肤的冲击相关

联。创伤和损伤往往是急性的,但如果未使其适当愈合则可能导致慢性并发症和/或炎症。

**[0263] 创伤和烧伤创面**

**[0264]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗创伤和/或促进创伤愈合。健康皮肤提供抵抗病原体和其它环境影响物的防水保护屏障。皮肤还控制体温和流体蒸发。当皮肤受伤时这些功能被干扰,使皮肤愈合成为挑战。创伤引发一组与修复和再生组织的免疫系统相关的生理过程。补体激活是这些过程中的一者。补体激活研究已鉴别出涉及伤口愈合的数种补体组分,如由van de Goot等人在J Burn Care Res 2009,30:274-280中和Cazander等人Clin Dev Immunol,2012,2012:534291所示教的,上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。在一些情况下,补体激活可能过度,造成细胞死亡和炎症增强(导致创伤愈合减弱和慢性创伤)。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用来减少或消除此类补体激活以促进创伤愈合。利用本发明的化合物和组合物的治疗可根据国际公布号W02012/174055中所公开的用于治疗创伤的方法中的任一种来进行,上述公布的内容以全文引用方式并入本文。

**[0265] 头部外伤**

**[0266]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗头部外伤和/或促进头部外伤愈合。头部外伤包括对头皮、颅骨或脑部的损伤。头部外伤的实例包括但不限于脑震荡、挫伤、颅骨骨折、外伤性脑损伤和/或其它损伤。头部外伤可为轻度或重度。在一些情况下,头部外伤可导致长期的身体和/或心理并发症或者死亡。研究表明头部外伤可诱发不当颅内补体级联激活,其可导致通过发展脑水肿和/或神经元死亡而促成继发性脑损伤的局部炎症反应(Stahel等人在Brain Research Reviews,1998,27:243-56中,其内容以全文引用方式并入本文)。本发明的化合物和组合物可用来治疗头部外伤和/或减少或防止相关继发性并发症。使用本发明的化合物和组合物来控制头部外伤中的补体级联激活的方法可包括由Holers等人在美国专利号8,911,733中所示教的那些中的任一种,上述专利的内容以全文引用方式并入本文。

**[0267] 挤压伤**

**[0268]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗挤压伤和/或促进挤压伤愈合。挤压伤是由施于身体而造成出血、青肿、骨折、神经损伤、创伤和/或对身体的其它损坏的力或压力造成的损伤。本发明的化合物和组合物可用来减少挤压伤之后的补体激活,由此促进挤压伤之后的愈合(例如通过促进神经再生、促进骨折愈合、预防或治疗炎症和/或其它相关并发症)。本发明的化合物和组合物可用来根据美国专利号8,703,136、国际公布号W02012/162215、W02012/174055或美国公布号US2006/0270590中所示教方法中的任一种来促进愈合,上述专利或公布中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

**[0269] 自身免疫疾病**

**[0270]** 本发明的化合物和组合物可用来治疗患有自身免疫疾病和/或病症的受试者。免疫系统可分成先天性系统和适应性系统,分别指代非特异性即时防御机制和更复杂的抗原特异性系统。补体系统是先天性免疫系统的部分,识别和消除病原体。另外,补体蛋白可调节适应性免疫,连接先天性与适应性应答。自身免疫疾病和病症是造成系统靶向自体组织和物质的免疫异常。自身免疫疾病可涉及身体的某些组织或器官。本发明的化合物和组合物可用来在治疗和/或预防自身免疫疾病中调节补体。在一些情况下,此类化合物和组合物

可根据Ballanti等人Immunol Res (2013) 56:477-491中呈现的方法来使用,上述内容以全文引用方式并入本文。

[0271] 抗磷脂综合征 (APS) 和灾难性抗磷脂综合征 (CAPS)

[0272] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来通过补体激活控制来预防和/或治疗抗磷脂综合征 (APS)。APS是由使血液凝块的抗磷脂抗体造成的自身免疫病状。APS可导致器官中的复发性静脉或动脉血栓形成,以及胎盘循环中的并发症,造成妊娠相关性并发症,如流产、死产、先兆子痫、早产和/或其它并发症。灾难性抗磷脂综合征 (CAPS) 是导致数种器官中静脉同时阻塞的相似病状的极端和急性版本。研究表明补体激活可促成APS相关性并发症,包括妊娠相关性并发症,血栓性(凝血)并发症,和血管并发症。本发明的化合物和组合物可用来通过减少或消除补体激活来治疗APS相关性病状。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用来根据由Salmon等人Ann Rheum Dis 2002;61(增刊II):ii46-ii50和Mackworth-Young在Clin Exp Immunol 2004,136:393-401中所示教的方法来治疗APS和/或APS相关性并发症,上述内容以全文引用方式并入本文。

[0273] 冷凝集素疾病

[0274] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗冷凝集素疾病(CAD),也称作冷凝集素介导性溶血。CAD是因在低范围体温下高浓度IgM抗体与红血细胞相互作用所致的自身免疫疾病[Engelhardt等人Blood,2002,100(5):1922-23]。CAD可导致诸如贫血、疲乏、呼吸困难、血红蛋白尿和/或手足发绀的病状。CAD与稳健补体激活相关,并且研究已表明CAD可用补体抑制物疗法来治疗。因此,本发明提供使用本发明的化合物和组合物来治疗CAD的方法。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用来根据由Roth等人在Blood,2009,113:3885-86中或国际公布号W02012/139081中所示教的方法来治疗CAD,上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0275] 血管适应症

[0276] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗影响血管(例如,动脉、静脉和毛细血管)的血管适应症。此类适应症可影响血液循环、血压、血流、器官功能和/或其它身体功能。

[0277] 血栓性微血管病 (TMA)

[0278] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来治疗和/或预防血栓性微血管病(TMA)和相关疾病。微血管病影响身体的小血管(毛细血管),使毛细血管壁变厚、弱和易于出血,并减慢血液循环。TMA倾向于导致血管血栓、内皮细胞损坏、血小板减少和溶血的发展。诸如脑、肾、肌肉、胃肠系统、皮肤和肺的器官可受影响。TMA可由医疗手术和/或病状引起,包括但不限于造血干细胞移植(HSCT)、肾病症、糖尿病和/或其它病状。TMA可由潜在的补体系统功能障碍造成,如由Meri等人在European Journal of Internal Medicine,2013,24:496-502中所描述的,上述参考的内容以全文引用方式并入本文。一般而言,TMA可由导致血栓形成的某些补体组分水平提高而产生。在一些情况下,这可由补体蛋白或相关酶中的突变造成。所产生的补体功能障碍可导致补体靶向于内皮细胞和血小板,从而导致增加的血栓形成。在一些实施方案中,TMA可用本发明的化合物和组合物来防止和/或治疗。在一些情况下,利用本发明的化合物和组合物治疗TMA的方法可根据美国公布号US2012/0225056或US2013/0246083中所描述的那些来进行,上述公布中每一者的内容以全文引用

方式并入本文。

**[0279] 弥散性血管内凝血 (DIC)**

**[0280]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来通过控制补体激活来预防和/或治疗弥散性血管内凝血 (DIC)。DIC是其中血液中凝血级联被广泛激活并尤其在毛细血管中导致血块形成的病理病状。DIC可导致组织血流梗阻,并且可最终损坏器官。另外,DIC影响凝血的正常进程,可导致重度出血。本发明的化合物和组合物可用以通过调节补体活性来治疗、防止或降低DIC严重性。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可根据美国专利号8,652,477中所示教的DIC治疗方法中的任一种来使用,上述专利的内容以全文引用方式并入本文。

**[0281] 血管炎**

**[0282]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来预防和/或治疗血管炎。一般而言,血管炎是与包括静脉和动脉的血管的炎症相关的病症,其特征不在于白血细胞攻击组织并造成血管肿胀。血管炎可与诸如洛矶山斑疹热的感染或自身免疫性相关联。自身免疫性相关的血管炎的实例是抗嗜中性白细胞胞质自身抗体 (ANCA) 血管炎。ANCA血管炎是由攻击身体自身细胞和组织的异常抗体造成的。ANCA攻击某些白血细胞和嗜中性白细胞的细胞质,使这些细胞攻击身体的某些器官和组织中的血管壁。ANCA血管炎可影响皮肤、肺、眼和/或肾。研究表明ANCA疾病激活替代补体途径并产生某些补体组分,所述组分造成导致血管损伤的炎症放大回路 (Jennette等人2013, *Semin Nephrol.* 33(6):557-64,其内容以全文引用方式并入本文)。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用以通过抑制补体激活来预防和/或治疗ANCA血管炎。

**[0283] 神经适应症**

**[0284]** 本发明的化合物和组合物可用来预防、治疗和/或减轻包括但不限于神经变性疾病和相关病症的神经适应症的症状。神经变性通常与包括神经元死亡在内的神经元的结构或功能丧失有关。这些病症可通过使用本发明的化合物和组合物抑制补体对神经元细胞的效应来治疗。神经变性相关性病症包括但不限于:肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、多发性硬化症 (MS)、帕金森氏病和阿尔茨海默氏病。

**[0285] 肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)**

**[0286]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来预防、治疗和/或减轻ALS的症状。ALS是致命的运动神经元疾病,其特征为脊髓、脑干和运动皮层神经元的变性。ALS造成肌肉强度丧失,最终导致呼吸衰竭。补体功能障碍可促成ALS,并且因此可通过利用本发明的化合物和组合物靶向补体活性的疗法来预防、治疗ALS和/或减少症状。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用来促进神经再生。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用作根据美国公布号US2014/0234275或US2010/0143344中所示教方法中的任一种的补体抑制物,上述公布中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

**[0287] 阿尔茨海默氏病**

**[0288]** 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用以通过控制补体活性来预防和/或治疗阿尔茨海默氏病。阿尔茨海默氏病是慢性神经变性疾病,具有包括定向障碍、记忆丧失、情绪波动、行为问题和最终身体功能丧失的症状。阿尔茨海默氏病被认为是由淀粉状蛋白的胞外脑沉积造成,淀粉状蛋白与诸如补体蛋白的炎症相关性蛋白相关 (Sjoberg等

人2009.Trends in Immunology.30(2):83-90,其内容以全文引用方式并入本文)。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用作根据美国公布号US2014/0234275中所示教方法中的任一种的补体抑制物,上述公布的内容以全文引用方式并入本文。

#### [0289] 肾相关性适应症

[0290] 本发明的化合物和组合物可用以在一些情况下通过抑制补体活性来治疗与肾相关的某些疾病、病症和/或病状。肾是负责从血流中去除代谢废产物的器官。肾调节血压、泌尿系统和内稳态功能,并因此对各种身体功能是必要的。因独特结构特征和暴露于血液,肾可受炎症的更严重影响(相比于其它器官)。肾还产生可在感染、肾疾病和肾移植时激活的自身补体蛋白。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可根据由Quigg,J Immunol 2003; 171:3319-24所示教的方法来用作某些肾疾病、病状和/或病症的治疗中的补体抑制物,上述参考的内容以全文引用方式并入本文。

#### [0291] 狼疮性肾炎

[0292] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用以通过抑制补体活性来预防和/或治疗狼疮性肾炎。狼疮性肾炎是由称为全身性红斑狼疮(SLE)的自身免疫疾病造成的肾炎症。狼疮性肾炎的症状包括高血压;泡沫状尿液;腿、足、手或脸部肿胀;关节疼痛;肌肉疼痛;发热;以及皮疹。狼疮性肾炎可通过包括本发明的化合物和组合物的控制补体活性的抑制物来治疗。通过补体抑制来预防和/或治疗狼疮性肾炎的方法和组合物可包括美国公布号US2013/0345257或美国专利号8,377,437中所示教那些中的任一种,上述公布或专利中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

#### [0293] 膜性肾小球性肾炎(MGN)

[0294] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用以通过抑制某些补体组分激活来预防和/或治疗膜性肾小球性肾炎(MGN)。MGN是可导致炎症和结构变化的肾病症。MGN是由抗体结合至肾毛细血管(小球)中的可溶性抗原造成的。MGN可影响诸如过滤流体的肾功能并且可导致肾衰竭。本发明的化合物和组合物可根据美国公布号US2010/0015139或国际公布号W02000/021559中所示教的通过补体抑制来预防和/或治疗MGN的方法来使用,上述公布中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

#### [0295] 血液透析并发症

[0296] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来通过抑制补体激活来预防和/或治疗与血液透析相关的并发症。血液透析是用来在患有肾衰竭的受试者中维持肾功能的医疗程序。在血液透析中,从血液去除诸如肌酸酐、尿素和游离水的废产物是在外部进行的。血液透析治疗的常见并发症是由血液与透析膜之间的接触造成的慢性炎症。另一种常见并发症是血栓形成,指的是形成阻塞血液循环的血块。研究已表明这些并发症与补体激活相关。血液透析可与补体抑制物疗法组合以提供在因肾衰竭而经受血液透析的受试者中控制炎症反应和病理和/或预防或治疗血栓形成的方式。使用本发明的化合物和组合物以治疗血液透析并发症的方法可根据由DeAngelis等人在Immunobiology,2012,217(11):1097-1105中或由Kourtzelis等人Blood,2010,116(4):631-639所示教方法中的任一种来进行,上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

#### [0297] 眼部疾病

[0298] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来预防和/或治疗某些眼部相

关疾病、病症和/或病状。在健康的眼睛中,补体系统在低水平下激活,并且通过保护抗病原体的膜结合和可溶性眼内蛋白来连续调节。因此,补体激活在与眼部相关的数种并发症中起重要作用,并且控制补体激活可用来治疗此类疾病。本发明的化合物和组合物可根据由Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-3908中或美国专利号8,753,625中所示教方法中的任一种来用作眼部疾病治疗中的补体抑制物,上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0299] 年龄相关性黄斑变性 (AMD)

[0300] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来通过抑制眼部补体激活来预防和/或治疗年龄相关性黄斑变性 (AMD)。AMD是造成模糊的中央视觉、中央视觉中的盲点和/或最终中央视觉丧失的慢性眼部疾病。中央视觉影响阅读、驾驶车辆和/或识别脸部的能力。AMD通常分成两种类型,非渗出性(干性)和渗出性(湿性)。干性AMD指的是斑点劣化,斑点是在视网膜中心中的组织。湿性AMD指的是视网膜下的血管衰竭,导致血液和流体渗漏。若干人和动物研究已鉴别出与AMD相关的补体蛋白,并且新的治疗策略包括控制补体激活途径,如由Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中所论述的。涉及使用本发明的化合物和组合物以预防和/或治疗AMD的本发明的方法可包括美国公布号US2011/0269807或US2008/0269318中所示教的那些中的任一种,上述公布中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0301] 角膜疾病

[0302] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用以通过抑制眼部补体激活来预防和/或治疗角膜疾病。补体系统在保护角膜免受病原颗粒和/或炎性抗原中起重要作用。角膜是覆盖并保护虹膜、瞳孔和前房的眼睛最外面的前部部分,并因此暴露于外部因素。角膜疾病包括但不限于:圆锥形角膜、角膜炎、眼部疱疹和/或其它疾病。角膜并发症可造成疼痛、视觉模糊、流泪、发红、光敏性和/或角膜瘢痕形成。补体系统对角膜保护而言是关键的,但补体激活可在感染被清除之后因某些补体化合物大量地表达而对角膜组织造成损坏。用于在角膜疾病治疗中调节补体活性的本发明的方法可包括由Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中所示教的那些中的任一种,上述参考的内容以全文引用方式并入本文。

[0303] 自身免疫葡萄膜炎

[0304] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来预防和/或治疗葡萄膜炎,葡萄膜炎是眼睛葡萄膜层的炎症。葡萄膜是眼睛的色素区域,其包含眼睛的脉络膜、虹膜和睫状体。葡萄膜炎造成发红、模糊视觉、疼痛、虹膜粘连,并且可最终造成失明。研究已表明补体激活产物存在于患有自身免疫葡萄膜炎的患者眼睛中,并且补体在疾病发展中起重要作用。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可用以根据Jha等人在Mol Immunol.2007.44(16):3901-8中所鉴别方法中的任一种来治疗和/或预防葡萄膜炎,上述参考的内容以全文引用方式并入本文。

[0305] 糖尿病性视网膜病

[0306] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用来预防和/或治疗糖尿病性视网膜病,糖尿病性视网膜病是由糖尿病患者中视网膜血管的变化造成的疾病。视网膜病可造成血管肿胀和流体渗漏和/或异常血管的生长。糖尿病性视网膜病影响视觉并可最终导

致失明。研究已表明补体激活在糖尿病性视网膜病的发展中有重要作用。在一些情况下,本发明的化合物和组合物可根据Jha等人Mol Immunol. 2007;44(16):3901-8中所描述的糖尿病性视网膜病治疗的方法来使用,上述参考内容以全文引用方式并入本文。

[0307] 先兆子痫和HELLP综合征

[0308] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可用以通过补体抑制物疗法来预防和/或治疗先兆子痫和/或HELLP(代表1)溶血、2)肝酶上升和3)低血小板计数的综合征特征的缩写)综合征。先兆子痫是妊娠病症,具有包括血压上升、肿胀、呼吸短促、肾功能障碍、肝功能受损和/或低血小板计数的症状。先兆子痫通常通过高尿蛋白水平和高血压来诊断。HELLP综合征是溶血、肝酶上升和低血小板病状的组合。溶血是涉及红血细胞破裂的疾病,导致血红蛋白从红血细胞中释放。上升的肝酶可指示妊娠诱发性肝病状。低血小板水平导致凝血能力降低,造成过度出血的危险。HELLP与先兆子痫和肝病状相关联。HELLP综合征通常在妊娠的后期阶段期间或在分娩之后发生。它通常通过指示其涉及的三种病状存在的血液试验来诊断。通常HELLP通过诱导递送来治疗。

[0309] 研究表明补体激活发生在HELLP综合征和先兆子痫期间,并且某些补体组分在HELLP和先兆子痫期间以升高的水平存在。补体抑制物可用作治疗剂来预防和/或治疗这些病状。本发明的化合物和组合物可根据由Heager等人在Obstetrics&Gynecology, 1992, 79(1):19-26中或国际公布号W0201/078622中所示教的预防和/或治疗HELLP和先兆子痫的方法来使用,上述参考中每一者的内容以全文引用方式并入本文。

[0310] 剂量和施用

[0311] 对于用作人受试者的治疗而言,多肽可配制为药物组合物。取决于待治疗的受试者、施用模式和所需治疗类型(例如,防止、预防或治疗),按与这些参数相符的方式来配制多肽。此类技术的概要见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版, Lippincott Williams&Wilkins, (2005);和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, J.Swarbrick和J.C.Boylan编,1988-1999, Marcel Dekker, New York, 上述参考中每一者以引用方式并入本文。

[0312] 本发明的组合物优选以治疗有效量提供,该治疗有效量可为例如,约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约200mg、约1mg至约300mg、约5mg至约500mg、约10mg至约750mg、约50mg至约1000mg或至少1000mg的每日量。在一个实施方案中,药物组合物包含例如单位剂型的胶囊。

[0313] 单位剂型

[0314] 本发明的多肽可以总计组合物总重量的0.1重量%-95%重量%的量存在。组合物可以适合于口服施用的剂型来提供。因此,药物组合物可呈例如以下的形式:硬胶囊(例如,硬明胶胶囊或硬羟丙基甲基纤维素胶囊),软明胶胶囊,片剂,囊剂,肠溶包衣片剂,咀嚼片剂,肠溶包衣硬明胶胶囊,肠溶包衣软明胶胶囊,小胶囊,锭剂,膜剂,条剂,胶丸,糖衣丸,溶液剂,乳剂,悬浮剂,糖浆,或喷雾剂。

[0315] 受试者可被施用治疗量的多肽,诸如0.01mg/kg, 1.0mg/kg或15mg/kg。对于对人受试者的施用而言,本发明的多肽的剂量通常为0.01mg/kg至15mg/kg,更优选3mg/kg至5mg/kg。然而,剂量水平可高度取决于病状的性质、药物效力、患者的状况、医生的判断以及施用频率和模式。

[0316] 在其它实施方案中,按例如以下的频率来施用多肽:每4hr、每6hr、每12hr、每18hr、每24hr、每36hr、每72hr、每84hr、每96hr、每5天、每7天、每10天、每14天、每3周、或更长时间。组合物可每日施用一次,或多肽可在贯穿一天的适当间隔时作为两剂、三剂或更多的亚剂量来施用或经由受控释放制剂来递送。在那种情况下,每一亚剂量中含有的多肽必须相应地较小以便实现总每日剂量。剂量单位还可复合以在数天内递送,例如使用提供多肽在数天时段内持续释放的常规持续释放制剂。

[0317] 持续释放制剂是本领域众所周知的,并且特别可用于将药剂递送至特定位点,诸如可与本发明的多肽组合物一起使用。单次剂量的效应可为长效的,以使得后续剂量在不多于3天、4天或5天间隔时、或在不多于1星期、2星期、3星期或4星期间隔时施用。

[0318] 多肽可通过静脉输液在一个时段内施用,诸如在5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或25分钟时段内。施用可例如在常规基础上重复,诸如每两周一次(即,每两个周)持续一个月、两个月、三个月、四个月或更长时间。在初始治疗方案之后,治疗可在更不频繁的基础上施用。例如,在每两周一次施用持续三个月后,施用可每月重复一次,持续六个月或一年或更长时间。多肽或组合物的施用可例如在患者的细胞、组织、血液、尿液或其它区室中使结合或任何生理有害过程减少、降低、增加或变化至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%或更多。

[0319] 在施用全剂量的多肽和/或多肽组合物之前,患者可施用较小剂量,诸如5%的全剂量,并监测患者的诸如变应性反应或输液反应的不利效应或上升的脂质水平或血压。在另一实例中,可监测患者的不需要的免疫刺激效应,诸如升高的细胞因子(例如,TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6或IL-10)水平。

[0320] 遗传倾向在一些疾病或病症的发展中起一定作用。因此,需要多肽和/或多肽组合物的患者可通过取得家族史或例如对一种或多种遗传标记物或变体进行筛选来鉴别。诸如医生、护士或家庭成员的健康护理提供者可在对本发明的治疗性组合物开处方或施用之前取得家族史。

#### [0321] 试剂盒

[0322] 本文所述的组合物中的任一种可被包含在试剂盒中。在非限制性实例中,多肽可被包括在试剂盒中以治疗疾病。试剂盒可包括无菌瓶、干多肽粉剂、用于溶解干燥粉剂的无菌溶液以及用于施用多肽的输液器具的注射器。

[0323] 当多肽被提供为干燥粉剂时,预期将在本发明的试剂盒中提供10微克和1000毫克之间的多肽,或者至少或至多那些量。

[0324] 容器工具将通常包括至少一种小瓶、试管、烧瓶、瓶、注射器和/或其它容器工具,在其中多肽制剂被放置,优选适合地分配。试剂盒还可包含第二容器工具以容纳无菌、药学上可接受的缓冲剂和/或其它稀释剂。

[0325] 试剂盒可包括对利用试剂盒组分以及使用未包括在试剂盒中的任何其它试剂的说明书。说明书可包括可实施的变型。

[0326] 虽然已具体展示和描述了本发明的各种实施方案,但本领域技术人员将理解,在不脱离如随附权利要求书所定义的本发明的精神和范围的情况下,可作出在形式和细节上的各种变化。

#### [0327] 等价物和范围



[0328] 本领域技术人员将识别,或能够通过使用不超过常规实验来确定根据本文所述的发明的特定实施方案的许多等价物。本发明的范围不意图局限于上文的描述,而相反如随附权利要求书所阐述。

[0329] 在权利要求书中,除非有相反的指示或以其它方式从上下文中明显,否则诸如“一个”、“一种”和“所述”的冠词可意指一个或多个。除非有相反的指示或以其它方式从上下文中明显,否则在组中的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述被认为在一个、多于一个或所有组成员存在于、采用于给定产物或过程中或以其它方式有关于给定产物或过程的情况下是得到满足的。本发明包括其中恰好一个组成员存在于、采用于给定产物或过程中或以其它方式有关于给定产物或过程的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有组成员存在于、采用于给定产物或过程中或以其它方式有关于给定产物或过程的实施方案。

[0330] 还要注意的,术语“包含”意图为开放的并允许但不需要包括额外要素或步骤。当术语“包含”在本文中使用时,术语“由...组成”和“或包括”因而也被涵盖和公开。

[0331] 在给定范围的情况下,端点被包括。此外,将理解,除非有另外指示或以其它方式从上下文和本领域普通技术人员的理解中明显,否则表达为范围的值可采取在本发明的不同实施方案中所规定范围内的任何特定值或局部范围,除非上下文另外明显规定,直到范围下限的第十个单位。

[0332] 另外,将理解,属于先前技术的本发明的任何具体实施方案可从权利要求任一项或多项中明确排除。因为此类实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使本文中未明确阐述排除,它们也可被排除。不论是否与先前技术的存在相关,本发明的组合物的任何具体实施方案(例如,任何核酸或由此编码的蛋白;任何生产方法;任何使用方法等)可出于任何理由从任何一项或多项权利要求中排除。

[0333] 所有引用来源,例如,本文引用的参考文献、公布、数据库、数据库入口和技术,均以引用的方式并入本申请,即使未在引用中特意规定。在引用来源和本申请的陈述冲突的情况下,以本申请中的陈述为准。

[0334] 节和表标题不意图为限制性的。

## 实施例

### [0335] 实施例1. 制备生物素化的C5

[0336] 有效最终摩尔比率1:4的C5比生物素用于大规模生物素化。根据制造商的说明书来制备EZ-Link Sulfo-NHS-LC生物素(Thermo Scientific,Billerica,MA)的10mM溶液。向1mg的1mg/ml C5(Complement Tech,Tyler TX)添加2.1 $\mu$ l的10mM生物素溶液并在冰上孵育2小时。在添加100 $\mu$ l的1M Tris HCl pH 7.5之后,于4 $^{\circ}$ C淬灭反应30分钟。反应对冷PBST(磷酸盐缓冲盐水(PBS)+0.1%吐温80)透析过夜。将生物素化的C5等分试样并存储在-80 $^{\circ}$ C下。生物素化的C5用SDS-PAGE在还原条件和非还原条件下表征并且通过红血细胞溶血试验来表征活性。还在链霉亲和素微珠(Invitrogen,Grand Island,NY)上检查生物素化C5的回收率。使用由制造商建议的条件来进行捕获。为了从100nM溶液中捕获4 $\mu$ g生物素化C5,使用40 $\mu$ l的微珠浆液并在4 $^{\circ}$ C下孵育1小时。通过在NuPage 4-12%Bis-Tris凝胶(Invitrogen,Grand Island,NY)上跑已知量的C5来计算所捕获的生物素化C5的浓度。

[0337] 实施例2.用于生物素化C5 QC的人溶血试验

[0338] 用C5耗尽的血清和生物素化C5和非生物素化C5来进行溶血试验,以比较C5在生物素化之前和之后的溶解活性。在 $5 \times 10^8$ 个细胞/ml溶液中的抗体敏化的绵羊红细胞(Complement Technology,Tyler TX)在 $2,090 \times$ 重力下离心3分钟并再悬浮于GVB++缓冲液(Complement Technology,Tyler TX)中。C5耗尽的人血清(Complement Technology,Tyler TX)在 $37^\circ\text{C}$ 下迅速融化并置于冰上直至稀释于GVB++中为止。非生物素化C5蛋白(Complement Technology,Tyler TX)和生物素化C5蛋白(自行(in house)生物素化)在 $37^\circ\text{C}$ 下迅速融化并置于湿冰浆上直至稀释于GVB++中。 $100\mu\text{l}$ 细胞(终浓度 $2.5 \times 10^7$ 个细胞/ml)在组织培养物处理的透明96孔微量滴定板(USA Scientific,0cala,FL)中与C5耗尽的人血清和 $50\mu\text{l}$ 生物素化C5或非生物素化C5合并(具有 $10\mu\text{g/ml}$ 、 $3\mu\text{g/ml}$ 或 $1\mu\text{g/ml}$ 的终浓度)。在 $37^\circ\text{C}$ 下孵育板1小时。在孵育后,将板随后在 $2,090 \times$ 重力下离心2分钟,之后将 $100\mu\text{l}$ 上清液转移至新微量滴定板。在 $412\text{nm}$ 下读取吸光度,并且比较非生物素化C5和生物素化C5的溶解活性百分比。

[0339] 实施例3.选择结合C5的多肽

[0340] 经由数轮mRNA展示和选择来鉴别C5抑制物。mRNA展示通常用如本文所述的修饰按所描述的(Roberts,R.W.和Szostak,J.W.(1997).Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94,12297-12302;W02009067191;以全文引用方式并入本文)进行。RNA群通过从DNA体外转录来产生,该DNA用固定N末端甲硫氨酸和半胱氨酸密码子、接着是十六密码子亚磷酰胺混合物的三个位置、接着是也含有半胱氨酸密码子的第二密码子混合物的八个位置来合成。所得mRNA文库具有固定起始甲硫氨酸、接着是半胱氨酸残基、接着是缺乏半胱氨酸的三个位置、接着是其中以12.5%频率出现半胱氨酸的八个位置。为了进行选择,第一轮富集包括第一步骤,其中含有3'端UV交联的、含嘌呤毒素的寡核苷酸的RNA群用表2中列出的纯化的翻译组分来体外翻译。在两种独立的条件下进行翻译以产生基于氨基酸变化的两种独特文库。第一种条件仅利用20种天然氨基酸,而第二种条件利用天然氨基酸(0.1mM组氨酸、苏氨酸、脯氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、谷氨酸和半胱氨酸)、非天然氨基酸(2mM叔丁基甘氨酸(Tbg)、0.8mM 7-氮杂色氨酸(在此实施例中缩写为“azaTrp”)和1mM正缬氨酸(Nv1)、氮杂亮氨酸和苯基甘氨酸(Phg))和N-甲基氨基酸(N-甲基化的丝氨酸[(N-Me)S]、丙氨酸[(N-Me)A]、甘氨酸[(N-Me)G]和4-氟-N-甲基苯丙氨酸[(N-Me-4-F)Phe]的 $450\mu\text{M}$ 混合物)。 $^{35}\text{S}$ 标记的半胱氨酸残基被包括在两种条件中以允许监测每轮的多肽富集。

[0341] 表2.体外翻译组分

[0342]

组分	浓度
磷酸肌酸	20 mM
MeTHF, pH 7.6	15 $\mu$ g/ml
HEPES-KOH, pH 7.6	51 mM
KCl	101 mM
亚精胺	2 mM
DTT	1 mM
肌酸激酶	4 mM
肌激酶	3 mM
核苷酸二磷酸激酶	1 mM
焦磷酸盐	1 mM
ATP+GTP'	各 2 mM
EF-Tu	50 $\mu$ M
核糖体	1 $\mu$ M
MTF	0.56 $\mu$ M
1F1	0.96 $\mu$ M
IF2	0.40 $\mu$ M
IF3	0.44 $\mu$ M

[0343]

EF-G	0.64 $\mu$ M
EF-Ts	1.58 $\mu$ M
RF1	0.24 $\mu$ M
RF3	0.17 $\mu$ M
RRF	0.46 $\mu$ M
Mg	17.46 mM

[0344] 使用tRNA合成酶将tRNA用其相应氨基酸酶促装载。四种N-甲基tRNA是预装载的,而所有其它tRNA在体外翻译反应期间酶促装载。tRNA合成酶在体积基础上添加,而不考虑其浓度。添加0.1 $\mu$ l的各tRNA合成酶(甲硫氨酸tRNA合成酶除外,其每25 $\mu$ l翻译反应添加0.4 $\mu$ l)以在针对25 $\mu$ l翻译反应的翻译期间原位装载。在0.75 $\mu$ M终浓度下添加交联的mRNA。在37 $^{\circ}$ C下保持翻译反应保持1小时。在翻译后,翻译的多肽与其相应mRNA的融合通过将高盐添加至翻译混合物并在37 $^{\circ}$ C下孵育1.5小时来进行。用于天然多肽选择的文库制备自具有位置

5-11中固定的半胱氨酸密码子的八个单独文库。可能具有所有20种氨基酸的这些文库中的随机位置用NNS(N是A、G、C或T;S是G或C)的重复密码子单位进行组合制备(Devlin, J. J. 等人, (1990). Science 249, 404-406)。这些文库翻译成天然多肽是使用兔网织红细胞体外翻译试剂盒而不是上述重组系统来进行的。

[0345] mRNA展示多肽的回收是使用寡聚dT和Ni-NTA亲和性两者进行的,从而分离含有多聚A mRNA和His标签的多肽两者的融合分子。结合寡聚dT微珠的多肽随后用二溴二甲苯如他人描述的(J. Am. Chem. Soc. 127:1 1727 (2005))来进行环化。

[0346] 随后通过靶亲和性进行多肽的直接选择。使mRNA展示多肽在100nM生物素化C5的PBST溶液中在4℃下结合至生物素化C5 1小时。对应于亲和性选定多肽的RNA经反转录和PCR扩增来产生双链DNA群。DNA群经体外转录来产生mRNA,并且产生的mRNA如前用含嘌呤霉素寡核苷酸在其3'端交联。mRNA-嘌呤霉素融合体经受体外翻译以产生第二轮文库,该文库现在富集结合补体组分C5的多肽。选择循环重复六轮。在第六轮之后,对代表选定多肽的DNA群进行克隆和测序,并且基于DNA序列确定候选C5抑制物的氨基酸序列。所鉴别的多肽序列在表3中列出。

[0347] 如用于所有下表中以及序列表中的,缩写具有以下含义:“Ac”和“NH<sub>2</sub>”分别指的是乙酰基和酰胺化末端;“Nvl”代表正缬氨酸;“Phg”代表苯基甘氨酸;“Sar”代表肌氨酸;“Tbg”代表叔丁基甘氨酸;“Trt”代表三苯甲基或三苯基甲基;“Chg”代表环己基甘氨酸;“(N-Me)X”代表氨基酸的N-甲基化形式,氨基酸由对该氨基酸的字母或三字母缩写取代可变的“X”来指示,写作(written as)N-甲基-X[例如(N-Me)A和(N-Me)Ala均代表丙氨酸的N-甲基化形式或N-甲基丙氨酸];在指示“azaTrp”的情况下掺入7-氮杂色氨酸;“(4-F)Phe”代表4-氟苯丙氨酸;“Tyr(OMe)”代表O-甲基酪氨酸,“Aib”代表氨基异丁酸;“(homo)F”或“(homo)Phe”代表高苯丙氨酸;“(2-OMe)Phg”指的是2-O-甲基苯基甘氨酸;“PropargylGly(炔丙基Gly)”指的是炔丙基甘氨酸;“(5-F)W”或“(5-F)Trp”指的是5-氟色氨酸;“D-X”指的是给定氨基酸“X”的D-立体异构体,其中氨基酸可使用单字母或三字母代码来缩写[例如(D-Chg)代表D-环己基甘氨酸,并且(D-W)代表D-色氨酸];“(5-MeO)W”或“(5-MeO)Trp”指的是5-甲基-O-色氨酸;“homoC”指的是高半胱氨酸;“(1-Me-W)”或“(1-Me)W”或“(1-Me-Trp)”或“(1-Me)Trp”指的是1-甲基色氨酸;“Nle”指的是正亮氨酸;在指示“Tiq”的情况下掺入1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸;“Asp(T)”指的是(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸;“(3-Cl-Phe)”指的是3-氯苯丙氨酸;“[(N-Me-4-F)Phe]”或“(N-Me-4-F)Phe”指的是N-甲基-4-氟苯丙氨酸;“Boc”是叔丁氧羰基保护基团;“[xYylyl(y,z)]”指的是两个半胱氨酸之间的二甲苯基桥接部分,其中x可为m、p或o,以(分别)指示使用间位、对位或邻位二溴二甲苯来生成桥接部分,并且数字标识符y和z定位在具有参与环化的半胱氨酸的多肽内的氨基酸位置;“[环(y,z)]”指的是两个残基之间形成键,其中数字标识符y和z定位参与键的残基的位置;“[mXylyl-二环]([m二甲苯基-二环])”指的是包含两个环状环的多肽并且通过与间二溴二甲苯反应产生桥接部分。所有其它符号指的是标准单字母氨基酸代码。另外,指出了包含PEG2000或BODIPY-TMR-X序列标签的多肽。

[0348] 表3. 多肽序列

[0349]

化合物编号	序列	SEQ ID NO
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-azaTrp-E-Y-P-Tbg-Y-NH <sub>2</sub>	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH <sub>2</sub>	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH <sub>2</sub>	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-azaTrp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH <sub>2</sub>	6
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH <sub>2</sub>	7
R3007	[mXylyl(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-azaTrp-E-Y-NH <sub>2</sub>	8
R3008	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	9
R3020	[mXylyl(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH <sub>2</sub>	10
R3021	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	11

## [0350] 实施例4. 多肽合成

[0351] 使用标准固相Fmoc/tBu方法来合成多肽。合成通常在Liberty自动微波肽合成仪 (CEM, Matthews NC) 上使用利用Rink酰胺树脂的标准规程来进行, 但不具有微波能力的其它自动合成仪也可使用。除非以其它方式指出, 否则所有氨基酸均得自商业来源。使用的偶联试剂是2-(6-氯-1-H-苯并三唑-1基)-1,1,3,3,-四甲基六氟磷酸铵 (HCTU), 并且碱为二异丙基乙胺 (DIEA)。用95% TFA、2.5% TIS和2.5% 水从树脂上裂解多肽3小时, 并通过与醚沉淀来分离。粗多肽在反相制备HPLC上使用C18柱、用20%-50%的乙腈/水0.1% TFA梯度在30min内纯化。含有纯多肽的部分被收集和冻干, 并且通过LC-MS分析所有多肽。

## [0352] 实施例5. 形成二硫环化多肽

[0353] 为了产生二硫环化多肽,将线性多肽溶解于水和DMSO的混合物中,并且在空气气氛下剧烈搅拌所得溶液12小时。

[0354] 实施例6.二溴二甲苯多肽环化

[0355] 用乙腈(12mL)和水(24mL)装载100mL烧瓶并用氩气除气约5min。添加线性多肽(0.01毫摩尔)和200mM碳酸氢铵(6mL),接着是0.012毫摩尔或1,3-双(溴甲基)苯、1,2-双(溴甲基)苯、1,4-双(溴甲基)苯、2,6-双(溴甲基)吡啶或(E)-1,4-二溴丁-2-烯。反应混合物在室温氩气下搅拌大约2小时并通过LC-MS监测。在反应完成之后,反应溶液经冷冻和冻干。HPLC纯化粗冻干产物、接着冻干含有纯多肽的部分,产生作为白色粉末的最终环化产物。

[0356] 实施例7.内酰胺多肽环化

[0357] 使用内酰胺部分的多肽环化在固相中进行。多肽首先在固体支撑Wang树脂上通过标准Fmoc化学法合成。Fmoc-ASP(烯丙基)-OH和Fmoc-LYS(烯丙氧甲酰基)-OH在指示位置处作为两个用于内酰胺桥形成的前体单体来掺入多肽。在完全延伸之后,用干二氯甲烷(3×)洗涤树脂并用干氮气吹扫10min。为了去除烯丙基和烯丙氧甲酰基保护基团,用5倍摩尔过量的苯硅烷处理树脂并用氮气吹扫10min。将催化量的肆Pd(0)溶解于干二氯甲烷中并添加至树脂悬浮液。在一小时之后,用二氯甲烷(3×)、二甲基甲酰胺(3×)、二乙基二硫代氨基甲酸钠三水(3×)、二甲基甲酰胺(3×)和二氯甲烷(3×)顺序洗涤树脂。内酰胺环化在二甲基甲酰胺(DMF)中通过用PyAOP((3-羟基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-0)三-1-吡咯烷基-磷六氟磷酸)和二异丙基乙胺处理含有脱保护多肽的树脂并使反应过夜来实现。用DMF冲洗树脂并用新鲜PyAOP和二异丙基乙胺在45℃下处理另外60分钟。用二甲基甲酰胺冲洗和洗涤树脂五次。如实施例4中所描述的裂解和纯化多肽。

[0358] 实施例8.三唑多肽环化

[0359] 含有叠氮和炔部分的多肽的环化在固相上进行。用二氯甲烷处理含有多肽的树脂(0.05mmol)并使其膨胀10min。随后将溶剂交换至DMF(3-5mL),并且在10min之后添加Cu-TBTA配体溶液(125μL的20mM溶液)。用氩气吹扫悬浮液并随后添加抗坏血酸(5μ摩尔)。摇动溶液2h并去除过量试剂,用EDTA的DMF溶液洗涤树脂以去除过量铜。如实施例4中所描述的裂解和纯化多肽。

[0360] 实施例9.本发明的多肽

[0361] 合成了本发明的多肽。这些包括表4中列出的化合物。

[0362] 表4.本发明的化合物

[0363]

化合物 编号	序列	SEQ ID NO.
R3000	Ac-Nvl-C-Y-K-N-Y-H-azaTrp-E-Y-P-Tbg-Y-NH <sub>2</sub>	1
R3001	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH <sub>2</sub>	2
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	3
R3003	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-P-NH <sub>2</sub>	4
R3004	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	5
R3005	Ac-Nvl-C-Y-azaTrp-(N-Me)G-Tbg-Nvl-azaTrp-	6

[0364]

	E-Y-P-Phg-P-NH <sub>2</sub>	
R3006	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)G-Nvl-(N-Me)S-NH <sub>2</sub>	7
R3007	[mXylyl(2,7)]Ac-Nvl-C-K-E-Phg-Y-C-(N-Me)S-Tbg-K-azaTrp-E-Y-NH <sub>2</sub>	8
R3008	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	9
R3020	[mXylyl(2,7)]M-C-S-E-R-Y-C-E-V-R-W-E-Y-NH <sub>2</sub>	10
R3021	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	11
R3079	Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	12
R3055	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	13
R3120	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-(N-Me)N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	14
R3057	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	15
R3056	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	16
R3054	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	17
R3029	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-NH <sub>2</sub>	18
R3048	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	19
R3072	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-NH <sub>2</sub>	20



[0365]

R3024	Ac-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	21
R3114	Ac-Nvl-Nvl-(N-Me)Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	22
R3050	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	23
R3025	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	24
R3061	Ac-Nvl-S-Y-E-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	25
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	26
R3077	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(PEG2000)NH <sub>2</sub>	27
R3030	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	28
R3062	Ac-Nvl-S-Y-E-N-A-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	29
R3066	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-A-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	30
R3011	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-NH <sub>2</sub>	31
R3070	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-A-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	32
R3071	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-A-Nvl-NH <sub>2</sub>	33
R3033	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-A-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	34
R3038	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	35
R3012	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	36

[0366]

R3060	Ac-Nvl-S-Y-A-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	37
R3039	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-A-NH <sub>2</sub>	38
R3037	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)A-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	39
R3076	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-K-(BODIPY-TMR-X) NH <sub>2</sub>	40
R3074	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Tyr(OMe)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	41
R3013	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH <sub>2</sub>	42
R3065	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	43
R3073	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Phe(4-F)-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	44
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	45
R3091	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	46
R3078	PEG2000-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	47
R3100	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	48
R3121	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(N-Me)Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	49
R3043	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH <sub>2</sub>	50
R3102	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-P-	51

[0367]

	H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3026	Ac-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	52
R3031	[mXylyl(2,10)]Ac-A-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	53
R3019	[mXylyl(2,14)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-C-NH <sub>2</sub>	54
R3014	[mXylyl(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	55
R3104	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	56
R3059	Ac-Nvl-S-A-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	57
R3115	Ac-Nvl-Nvl-Y-(N-Me)E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	58
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	59
R3126	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	60
R3049	[oXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	61
R3069	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-A-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	62
R3015	[mXylyl(1,9)]Ac-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH <sub>2</sub>	63
R3068	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-A-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	64
R3105	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	65
R3106	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-	66

[0368]

	(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3111	[mXylyl(4,10)]Ac-Nvl-T-Phg-C-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	67
R3112	[mXylyl(2,10)]Ac-Nle-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	68
R3113	[mXylyl(3,11)]Ac-Y-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	69
R3134	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(3-Cl-Phe)-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	70
R3018	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-C-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	71
R3027	Ac-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	72
R3028	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	73
R3032	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-A-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	74
R3058	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Chg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	75
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	76
R3117	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-(N-Me)Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	77
R3022	Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	78
R3016	[mXylyl(1,9)]Ac-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-NH <sub>2</sub>	79
R3089	[mXylyl(2,10)]Ac-Chg-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	80
R3083	[mXylyl(2,10)]Ac-V-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	81

[0369]

R3087	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-(2-OMe)Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	82
R3103	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	83
R3135	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-(D-Ala)-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	84
R3034	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	85
R3035	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-A-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	86
R3036	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-A-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	87
R3044	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH <sub>2</sub>	88
R3080	[mXylyl(2,9)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	89
R3085	[mXylyl(2,10)]庚酰-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	90
R3086	[mXylyl(5,13)]Ac-Nvl-S-Y-E-C-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	91
R3092	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	92
R3095	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-(homo)F-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	93
R3096	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-Aib-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	94
R3122	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Tiq-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	95
R3075	[mXylyl(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-G-C-NH <sub>2</sub>	96

[0370]

R3107	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	97
R3108	[pXylyl(2,10)]Ac-Nvl-homoC-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-homoC-Nvl-NH <sub>2</sub>	98
R3127	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-azaTrp-E-C-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	99
R3133	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-(D-Ala)-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	100
R3009	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-C-Nvl-P-Nvl-NH <sub>2</sub>	101
R3010	[mXylyl(2,13)]Ac-Nvl-C-Y-E-(N-Me)G-Tbg-Y-azaTrp-E-Nvl-Nvl-P-C-NH <sub>2</sub>	102
R3017	[mXylyl(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	103
R3023	Ac-Y-P-Y-C-Phg-azaTrp-Tbg-E-Nvl-N-Y-Nvl-E-NH <sub>2</sub>	104
R3040	[ 环 (2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl	105
R3042	[ 环 (2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	106
R3045	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-NH <sub>2</sub>	107
R3046	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH <sub>2</sub>	108
R3047	[mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH <sub>2</sub>	109
R3051	[mXylyl(2,11)]Nvl-C-Y-(N-Me)S-Phg-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)S-H-(N-Me-4-F)Phe-(N-Me)G-C-NH <sub>2</sub>	110
R3052	[mXylyl(2,9)]Nvl-C-Y-Tbg-Phg-N-(N-Me)G-L-C-Phg-(N-Me)A-NH <sub>2</sub>	111
R3053	[mXylyl- 二环 ]Nvl-C-C-N-Tbg-Phg-C-Tbg-(N-	112

[0371]

	Me)S-C-Tbg-NH <sub>2</sub>	
R3063	Ac-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-NH <sub>2</sub>	113
R3064	Ac-Y-azaTrp-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	114
R3081	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(N-Me)E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	115
R3082	[mXylyl(1,9)]庚酰-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	116
R3084	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	117
R3088	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5-F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	118
R3090	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-F-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	119
R3093	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-(D-Chg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	120
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	121
R3097	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-D-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	122
R3098	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-Q-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	123
R3099	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-N-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	124
R3101	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-G-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	125
R3109	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1-Me-W)-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	126
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	128

[0372]

R3123	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-(D-Glu)-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	129
R3124	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	130
R3125	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH <sub>2</sub>	131
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	132
R3129	[mXylyl(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	133
R3130	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-(N-Me)Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	134
R3131	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	135
R3132	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D-Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	136
R3136	[mXylyl(2,10)]庚酰-Nvl-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	137
R3137	[mXylyl(1,9)]庚酰-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	138
R3138	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	139
R3139	[mXylyl(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	140
R3140	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	141
R3141	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-P-NH <sub>2</sub>	142
R3142	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-azaTrp-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	143



[0373]

R3143	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-NH <sub>2</sub>	144
R3144	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	145
R3145	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	146
R3146	[mXylyl(1,6)]Ac-C-Tbg-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	147
R3147	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-炔丙基-Gly-NH <sub>2</sub>	148
R3148	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	149
R3149	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-W-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	150
R3150	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	151
R3151	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-A-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	152
R3152	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	153
R3153	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	154
R3154	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-A-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	155
R3155	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	156
R3156	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-A-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	157
R3157	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-	158

[0374]

	azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	
R3158	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-A-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	159
R3159	[mXylyl(1,6)](脱氨基)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	160
R3160	[mXylyl(1,6)](脱氨基)C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-Nvl-NH <sub>2</sub>	161
R3161	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K-NH <sub>2</sub>	162
R3162	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-(D-Phg)-K-NH <sub>2</sub>	163
R3163	[环(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	164
R3164	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)-NH <sub>2</sub>	165
R3165	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C10)-NH <sub>2</sub>	166
R3166	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C8)-NH <sub>2</sub>	167
R3167	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-α-甲基)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	168
R3168	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	169
R3169	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	170
R3170	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-K	171
R3171	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C12)	172

[0375]

R3172	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	173
R3173	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	174
R3174	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-Asp(T)-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	175
R3175	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	176
R3176	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	177
R3177	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-W-P-Chg-Nvl	178
R3178	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(homo)Phe-P-Chg-Nvl	179
R3179	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(m-Cl-homo)Phe-P-Chg-Nvl	180
R3180	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-2Nal-P-Chg-Nvl	181
R3181	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-(3-氨基甲基)Phe-E-Y-P-Chg-Nvl	182
R3182	[环-三唑基(1,6)]Ac-X02-V-E-R-F-X31-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	183
R3183	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	184
R3184	[环-烷硫基(1,5)]V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	185
R3185	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-Cle-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	186
R3186	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-(Ac-吡喃)-Tbg-	187

[0376]

	Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	
R3187	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-(3-氨基甲基)Phe-P-Chg-Nvl	188
R3188	[环-烯基(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl (cyclo-olefinyl(1,6)]Ac-X30-V-E-R-F-X12-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl)	189
R3189	[mXylyl(1,6)]Ac-C-A-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-(Lys-C16)	190
R3190	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B20	191
R3191	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K	192
R3192	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K-NH2	193
R3193	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-B28	194
R3194	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)-NH2	195
R3195	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	196
R3196	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K	197
R3197	[环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-W-E-Y-P-Chg-K14	198
R3198	[环(1,6)](脱氨基)C-V-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	199
R3199	[环(1,6)](脱氨基)C-(D-Ala)-E-R-F-C-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-(Lys-C16)	200

[0377]	<div> <div>R 3 2 0 0</div> <div>[ 环 (1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Aib-(Lys-C16)</div> </div>	201
--------	--	-----

[0378] 除了用Lys替换Nv1-NH<sub>2</sub>以外,多肽R3183 (SEQ ID NO:184) 和R3193 (SEQ ID NO:194) 根据R3176 (SEQ ID NO:177) 的氨基酸序列来合成。Lys残基的侧链胺基用不同亲脂部分修饰,从而产生脂化多肽。

[0379] 实施例10.C5抑制物的优化和测试

[0380] 测试根据实施例3选定和表3中列出的多肽的抑制补体介导性细胞溶解的能力。另外,还根据实施例4-8的方法合成多种优化多肽并进行了测试(参见表4)。优化的多肽序列包括通过对化合物R3002 (SEQ ID NO:3)、R3008 (SEQ ID NO:9) 和R3021 (SEQ ID NO:11) 进行各种截短、删除、添加和/或置换或经由形成包含选自上述三者中任一者的区域的组合的杂交多肽来获得的那些。

[0381] 人溶血试验(使用完整人血清的RBC溶解测定)

[0382] 使用红血细胞溶血试验来评价表3中列出的多肽以及其优化衍生物(参见表4)的抑制物活性。抗体敏化的绵羊红细胞(Complement Technology, Tyler, TX) 用完整人血清(Complement Technology, Tyler TX) 和多肽以 $2.5 \times 10^7$ 个细胞/孔铺板,以测定多肽对红血细胞溶解的抑制效应。细胞在 $2,090 \times$ 重力下离心3分钟并再悬浮于新鲜GVB++缓冲液(Complement Technology, Tyler TX) 中。人血清在37°C下迅速融化并随后存储在冰上直至稀释于GVB++中。在DMSO中进行多肽(10mM储液, DMSO) 的十种6倍系列稀释并随后添加至缓冲液。50μl的各多肽稀释物在96孔组织培养物处理的透明微量滴定板(USA Scientific, Ocala, FL) 的单个孔中与血清和100μl细胞组合,并通过吸液来再悬浮。样本在37°C下孵育一小时。孵育之后,在 $2,090 \times$ 重力下离心板2分钟。将100μl上清液转移至新板并在412nm下读取吸光度。用对数-分对数(log-logit) 公式拟合数据以产生剂量响应曲线和IC<sub>50</sub>。如本文所使用,术语“IC<sub>50</sub>”指的是半最大抑制浓度,该值用来指示使给定反应或过程减少一半所需抑制物的量。所测试化合物在表5中列出。

[0383] 表5. 受分析的化合物

[0384]

化合物编号	平均 IC <sub>50</sub> (nM)	SEQ ID NO.
R 3000	>10,000	1
R 3001	67.2	2
R 3002	11.9	3
R 3003	13.9	4
R 3004	53.5	5
R 3005	66.7	6
R 3006	267	7
R 3007	314	8
R 3008	97	9
R 3009	>100,000	101
R 3010	>100,000	102
R 3011	112	31
R 3012	148.5	36
R 3013	344	42
R 3014	1420	55
R 3015	>3,960	63
R 3016	>13,000	79
R 3017	>100,000	103
R 3018	>5,730	71
R 3019	1320	54
R 3020	24.6	10
R 3021	27.5	11
R 3022	>10,200	78
R 3023	>100,000	104
R 3024	32.5	21
R 3025	47.5	24
R 3026	1020	52

[0385]

R 3027	>10,000	72
R 3028	>10,000	73
R 3029	18.5	18
R 3030	83.6	28
R 3031	1090	53
R 3032	>10,000	74
R 3033	131	34
R 3034	>50,000	85
R 3035	>50,000	86
R 3036	>50,000	87
R 3037	276	39
R 3038	140	35
R 3039	240	38
R 3040	>100,000	105
R 3041	71.3	26
R 3042	>100,000	106
R 3043	934	50
R 3044	>50,000	88
R 3045	>100,000	107
R 3046	>100,000	108
R 3047	>100,000	109
R 3048	19.3	19
R 3049	>3,100	61
R 3050	42.9	23
R 3051	>100,000	110
R 3052	>100,000	111
R 3053	>100,000	112
R 3054	14.1	17
R 3055	10.4	13

[0386]

R 3056	13.8	16
R 3057	12.4	15
R 3058	>10,000	75
R 3059	2160	57
R 3060	161	37
R 3061	53.9	25
R 3062	89.9	29
R 3063	>100,000	113
R 3064	>100,000	114
R 3065	394	43
R 3066	104	30
R 3067	>10,000	76
R 3068	>4,500	64
R 3069	>3,670	62
R 3070	123	32
R 3071	128	33
R 3072	26.9	20
R 3073	403	44
R 3074	308	41
R 3075	>75,000	96
R 3076	297	40
R 3077	81.7	27
R 3078	568	47
R 3079	7.3	12
R 3080	>50,000	89
R 3081	>100,000	115
R 3083	>25,000	81
R 3084	>100,000	117
R 3086	>50,000	91



[0387]

R 3087	>25,000	82
R 3088	>100,000	118
R 3089	>15,000	80
R 3090	>100,000	119
R 3091	483	46
R 3092	>50,000	92
R 3093	>100,000	120
R 3094	>100,000	121
R 3095	>50,000	93
R 3096	>50,000	94
R 3097	>100,000	122
R 3098	>100,000	123
R 3099	>100,000	124
R 3100	626	48
R 3101	>100,000	125
R 3102	978	51
R 3103	>25,000	83
R 3104	>2,000	56
R 3105	>5,000	65
R 3106	>5,000	66
R 3107	>75,000	97
R 3108	>75,000	98
R 3109	>100,000	126
R 3110	2940	59
R 3111	>5,000	67
R 3112	>5,000	68
R 3113	>5,000	69
R 3114	36.6	22
R 3115	2780	58

[0388]

R 3 1 1 6	441	45
R 3 1 1 7	>10,000	77
R 3 1 1 8	>100,000	127
R 3 1 1 9	>100,000	128
R 3 1 2 0	12.2	14
R 3 1 2 1	804	49
R 3 1 2 2	>50,000	95
R 3 1 2 3	>100,000	129
R 3 1 2 4	>100,000	130
R 3 1 2 5	>100,000	131
R 3 1 2 6	>3000	60
R 3 1 2 7	>75,000	99
R 3 1 2 8	>100,000	132
R 3 1 2 9	>100,000	133
R 3 1 3 0	>100,000	134
R 3 1 3 1	>100,000	135
R 3 1 3 2	>100,000	136
R 3 1 3 3	>75,000	100
R 3 1 3 4	>5,000	70
R 3 1 3 5	>25,000	84
R 3 1 3 6	>50,000	137
R 3 1 3 7	>100,000	138
R 3 1 3 8	87.2	139
R 3 1 3 9	97.2	140
R 3 1 4 0	17.9	141
R 3 1 4 1	24.5	142
R 3 1 4 2	44.6	143
R 3 1 4 3	18.6	144
R 3 1 4 4	6.7	145

[0389]

R 3 1 4 5	39	146
R 3 1 4 6	107	147
R 3 1 4 7	138	148
R 3 1 4 8	8.5	149
R 3 1 4 9	13.6	150
R 3 1 5 0	32	151
R 3 1 5 1	165	152
R 3 1 5 2	11	153
R 3 1 5 3	175	154
R 3 1 5 4	592	155
R 3 1 5 5	1530	156
R 3 1 5 6	>10,000	157
R 3 1 5 7	84.5	158
R 3 1 5 8	327	159
R 3 1 5 9	7.6	160
R 3 1 6 0	37.1	161
R 3 1 6 1	7	162
R 3 1 6 2	16.5	163
R 3 1 6 3	17	164
R 3 1 6 4	36	165
R 3 1 6 5	18.5	166
R 3 1 6 6	17.5	167
R 3 1 6 7	11	168
R 3 1 6 8	7.5	169
R 3 1 6 9	5	170
R 3 1 7 0	4.5	171
R 3 1 7 2	12	173

[0390] 实施例11.使用C5耗尽的血清的替代人溶血试验

[0391] 使用人C5耗尽的血清和纯化人C5而不是完整人血清来测试表6中列出的多肽在红血细胞溶血试验中的功能活性。为了评价活性,将抗体敏化的绵羊红细胞(Complement

Technology, Tyler, TX) 用1.5%人C5耗尽的血清 (Complement Technology, Tyler, TX) 和 0.5nM纯化的人C5 (Complement Technology, Tyler, TX) 来铺板 $2.5 \times 10^7$ 个细胞/孔。抗体敏化的绵羊红细胞在 $2,090 \times$ 重力下离心3分钟并随后再悬浮于新鲜GVB++ (Complement Technology, Tyler, TX) 中。人C5耗尽的血清和纯化的人C5分别在37℃下迅速融化并随后存储在冰或湿冰上。将多肽储液 (10mM, DMSO) 系列稀释于DMSO中以获得10种6倍稀释物并随后将GVB++添加至它们中。50 $\mu$ l的各多肽稀释物在96孔组织培养物处理的透明微量滴定板 (USA Scientific, Ocala, FL) 的单个孔中与25 $\mu$ l C5耗尽的血清、25 $\mu$ l纯化的人C5和100 $\mu$ l细胞组合,并通过吸液来再悬浮。样本在37℃下孵育一小时。在孵育完成时,在 $2,090 \times$ 重力下离心板2分钟。将100 $\mu$ l上清液转移至新板并在412nm下读取吸光度。用对数-分对数公式拟合数据以产生剂量响应曲线和IC<sub>50</sub>。

[0392] 表6. 受分析的化合物

[0393]

化合物编号	平均 IC <sub>50</sub> (nM)	SEQ ID NO.
R 3 1 7 1	5.67	172
R 3 1 7 3	2.5	174
R 3 1 7 4	2.3	175
R 3 1 7 6	1.1	177
R 3 1 7 7	12	178
R 3 1 7 9	83	180
R 3 1 8 0	29	181
R 3 1 8 1	1496	182
R 3 1 8 2	13	183
R 3 1 8 3	13.25	184
R 3 1 8 4	4	185

[0394]

R 3 1 8 5	12.5	189
R 3 1 8 6	18	187
R 3 1 8 9	81.5	190
R 3 1 9 0	35.33	191
R 3 1 9 1	2.5	192
R 3 1 9 2	1.5	193
R 3 1 9 3	24	194
R 3 1 9 4	15.5	195
R 3 1 9 5	62.5	196
R 3 1 9 6	3	197
R 3 1 9 7	4	198
R 3 1 9 8	142	199
R 3 1 9 9	112	200
R 3 2 0 0	88.5	201

[0395] 实施例12.用来评价C5抑制的酶免疫测定法

[0396] 通过酶免疫测定法(EIA)来评价C5抑制活性。利用MicroVue EIA试剂盒(Quidel公司, San Diego, CA)测量对C5a和膜攻击复合体(MAC)产生的抑制。

[0397] C5a EIA

[0398] 来自R3002(SEQ ID NO:3)和R3008(SEQ ID NO:9)的人RBC溶血试验的上清液经1:50稀释并通过C5a EIA进行测定(图1)。两种多肽均抑制C5a形成。R3002(SEQ ID NO:3)具有5.4nM的 $IC_{50}$ , R3008(SEQ ID NO:9)具有54.5nM的 $IC_{50}$ 。

[0399] 膜攻击复合体(MAC)EIA

[0400] 对来自人RBC溶血试验的R3008(SEQ ID NO:9)的稀释上清液(1:5)进行MAC EIA(图2)。此多肽显示出抑制MAC的形成,具有33nM的 $IC_{50}$ 。

[0401] 实施例13.通过荧光偏振表征模拟肽结合

[0402] 荧光偏振(FP)允许在均相溶液中测量结合事件(Banks, P.等人, Impact of a red-shifted dye label for high throughput fluorescence polarization assays of G protein-coupled receptors. J Biomol Screen. 2000年10月; 5(5):329-34和Parker, G.J.等人, Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays. J Biomol Screen. 2000年4月; 5(2):77-88)。FP的关键概念在于荧光团偏振光的程度与其分子旋光度逆相关(Lea, W.A.等人, Fluorescence polarization assays in small molecule screening. Expert Opin Drug Discov. 2011年1月; 6(1):17-32), 并且结合至大得多的靶蛋白的荧光团比未结合荧光团旋转得更慢, 从而产生可量化的偏振增加。FP已在

高通量活动中作为用来测量配体-靶结合 (Parker, G.J. 等人, Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays. J Biomol Screen. 2000年4月; 5(2): 77-88)、用于平衡解离常数 ( $K_D$ ) 测定 (Prystay, L. 等人, Determination of equilibrium dissociation constants in fluorescence polarization. J Biomol Screen. 2001年6月; 6(3): 141-50) 的方法渐增地使用, 并且导致经由竞争性结合测定法的发现 (Tian, W. 等人, Development of novel fluorescence polarization-based assay for studying the  $\beta$ -catenin/Tcf4 interaction. J Biomol Screen. 2012年4月; 17(4): 530-4)。

[0403] 材料和方法

[0404] FP用于筛选C5蛋白的竞争性多肽抑制物。探针R3076 (SEQ ID NO: 40) 通过在DMF (Sigma, Saint Louis, MO) 中用BODIPY-TMR-X、SE (Life Technologies, Grand Island, NY) 孵育母本多肽R3072 (SEQ ID NO: 20) 4小时来产生。BODIPY-TMR染料附接至蛋白的C末端赖氨酸, 并且通过HPLC纯化随后标记的探针。

[0405] 通过孵育具有升高浓度的C5蛋白的25nM R3076 (SEQ ID NO: 40) 溶液来测定R3076 (SEQ ID NO: 40) 结合至人C5蛋白 (Complement Technology, Tyler, TX) 的平衡解离常数 ( $K_D$ )。随着时间推移测量偏振, 直至结合达到平衡。使用Graphpad Prism (使用“饱和结合曲线, 具有斜坡 (Hill) 斜率的单位点特异性结合”作为曲线拟合来测定 $K_D$ ) 来测定 $K_D$ 。在10分钟之后达到平衡, 其中 $K_D$ 、斜坡斜率和最大结合的值在60分钟内保持稳定。通过平均10至60分钟的 $K_D$ 值测定到8.07nM的最终 $K_D$ 值 (标准差0.53)。基于此信息, 分别选择25nM和50nM浓度的R3076 (SEQ ID NO: 40) 和C5蛋白用于竞争测定中。这些浓度代表95%探针结合至C5蛋白所必需的大致蛋白水平。R3023 (SEQ ID NO: 104) 是R3002 (SEQ ID NO: 3) 的乱序多肽变体并且被包括在所有测定中作为阴性对照。

[0406] 将人C5蛋白在由TBS (EMD Millipore, Billerica, MA) +0.005% Triton-X (Sigma, Saint Louis, MO) 组成的测定缓冲液中稀释至200nM。将10 $\mu$ l测定缓冲液添加至黑色非结合384孔测定板 (Greiner, Monroe, NC) 的所有孔, 并且将10 $\mu$ l稀释的C5蛋白储液添加至实验孔和指定对照孔。

[0407] 将探针R3076 (SEQ ID NO: 40) 在DMSO (Life Technologies, Grand Island, NY) 中1比10稀释, 并且将30 $\mu$ l该储液稀释于3ml测定缓冲液中以产生100nM储液。随后将10 $\mu$ l此工作储液添加至测定板中的各孔。在室温下避光孵育测定板20分钟以使结合达到平衡。

[0408] 将表7中列出的试验品随后稀释于DMSO中、然后是包含10份2倍稀释物的测定缓冲液中, 并随后以三次重复迅速添加至测定板。然后在Paradigm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 读板机中25℃下孵育测定板60分钟。

[0409] 在孵育60分钟之后, 使用Paradigm FP规程 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 来读取板, 并且将原始偏振值输入至Graphpad Prism中。在Graphpad中测定 $K_i$  (使用单位点 $K_i$ 曲线拟合模型, 探针浓度=25nM,  $K_D$ =8.07nM, 其中基线限制至0%结合对照的平均值) 和 $IC_{50}$  (抑制物比响应的对数, 4参数曲线拟合)。

[0410] 结果

[0411] 所有试验品均能够与标记的探针竞争结合至人C5蛋白 (图3, 表7)。R3003 (SEQ ID NO: 4) 是所测试的最强效多肽, 具有9.54nM的 $K_i$ 值。在所测试的最高浓度下未检测到R3023

(SEQ ID NO:104)的结合。

[0412] 表7.竞争性荧光偏振数据

[0413]

化 合 物 编 号	SEQ ID NO	$K_i$ nM, 实验 1	$K_i$ nM, 实验 2	$IC_{50}$ nM, 实验 1	$IC_{50}$ nM, 实验 2	平 均 值, nM $K_i$	标 准 差 $K_i$	平 均 值, nM $IC_{50}$	标 准 差 $IC_{50}$
R 3003	4	10.39	8.69	72.65	64.06	9.54	1.20	68.36	6.07
R 3011	31	73.17	86.91	294.8	261.3	80.04	9.72	278.1	23.69
R 3014	55	1405	1585	6064	7579	1495	127.3	6822	1071
R 3023	104	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	--	>1000	--
R 3043	50	866.1	882.1	4332	4122	874.1	11.31	4227	148.5
R 3050	23	71.08	57.6	266.9	292.7	64.34	9.53	279.8	18.24

[0414] 表7中示出的数据得自通过如上所述的Graphpad Prism软件进行的曲线拟合分析。三次重复值经平均以产生各实验中呈现的数据点。在所测试的多肽中,R3003 (SEQ ID NO:4) 最初通过mRNA展示选择鉴别。R3003 (SEQ ID NO:4) 对C5的亲合性为通过展示低 $K_i$ 以及 $IC_{50}$ 值的FP分析结果所证实。抑制物R3011 (SEQ ID NO:31) 和R3050 (SEQ ID NO:23) 还展示出对C5的相对强的亲合性。对照多肽R3023 (SEQ ID NO:104) 未展示出对C5的亲合性,而抑制物R3014 R3014 (SEQ ID NO:55) 和R3043 (SEQ ID NO:50) 展示弱亲合性。

[0415] 实施例14. 血浆中化合物稳定性的分析

[0416] 在以下条件下测定化合物在人血浆中的稳定性。人血浆得自Bioreclamation (Westbury,NY) 并收集于肝素钠中。血浆调整至pH7.4。为试验化合物制备10mM浓度的DMSO储液。将DMSO溶液的等分试样给至已预加温至37℃的1mL血浆中,试验化合物的终浓度为10  $\mu$ M。小瓶在实验持续时间中保持在台式THERMOMIXER® (Eppendorf,Hauppauge, NY) 中。在各时间点取出等分试样(100 $\mu$ L) 并添加至已用300 $\mu$ L含有内标物(美托洛尔、普萘洛尔和华法令,各500ng/mL) 混合物的乙腈溶液预填充的96孔板中。样本存储在4℃下直至实验结束。在最后的时间点取样之后,板经混合并随后在3,000rpm离心10分钟。上清液的等分试样被移出并通过LC-HRAMS来进行分析。液相层析设置在表8中列出,并且质谱设置在表9中列出。

[0417] 表8.液相层析设置

[0418]

柱：	Luna C18 (Luna, Torrance, CA) 50 mm×2.0 mm, 3 μm			
M.P.缓冲液：	水性储液(A)：0.1%于水中的乙酸			
	有机储液(B)：0.1%于 MeOH:MeCN=1:1 中的乙酸			
梯度程序：	时间(Min)	流 动 速 率 (mL/min)	% A	% B
	0.0	0.3	100	0
	5	0.3	0	100
	7.5	0.3	0	100
	7.6	0.45	100	0
	10.5	0.3	100	0
总运行时间：	10.5 分钟			
自动进样器：	Agilent 1100 Bin (Agilent, Santa Clara, CA)			
进样环体积	20 μL			
进样体积：	10 μL			
自动进样器洗	甲醇/水 1:1；具有 0.2%甲酸			

[0419]

剂 1：	
自动进样器洗 剂 2：	甲醇/2-丙醇:1/1；具有 0.2%甲酸

[0420] 表9.质谱设置



[0421]

仪器：	LTQ Orbitrap XL (Thermo Scientific, St. Louis, MO)
正模式：	电喷雾，正模式(+5000V)
界面：	高分辨率质谱分析法
模式：	毛细管温度：275℃
离子源设置：	毛细管电压：47 屏蔽气体：45 辅助气体：15 扫掠气：10
轨道阱设置：	扫描范围 200-2000，分辨率=30000 (半极大处全宽度)  对 MS/MS 数据依赖性采集的设置 分离宽度：2 标准化碰撞能量：35

[0422] 通过与先前测定的校准曲线(表10)进行比较来确定试验化合物R3050(SEQ ID NO:23)的浓度。

[0423] 表10.稳定性分布

[0424]

在各时间(小时)剩余百分比					
0 小时	2 小时	4 小时	12 小时	24 小时	半衰期(min.)
100	108.9	100.4	88	98.1	>1440

[0425] 在这些条件下,显示R3050(SEQ ID NO:23)是高度稳定的。

[0426] 实施例15.包含色氨酸类似物的多肽变体

[0427] 在一些实施方案中,本发明的多肽包含7-氮杂色氨酸。为了确定此残基在C5抑制中的重要性,进行氨基酸置换分析,其中7-氮杂色氨酸被天然色氨酸以及包括5-氟色氨酸[(5-F)W]、1-甲基色氨酸[(1-Me)W]、D-色氨酸和5-甲基-O-色氨酸[(5-MeO)W]的各种其它色氨酸类似物替换。还分析了具有非色氨酸置换的类似多肽。

[0428] R3002(SEQ ID NO:3)和R3008(SEQ ID NO:9)的多肽变体被合成并如实施例10中所描述的测试其抑制红血细胞溶解的能力(参见表11和12)。在所测试的变体中,具有7-氮杂色氨酸残基置换的所有变体展示出如增加的平均IC<sub>50</sub>值(半最大抑制浓度的度量,该值用来指示使给定反应或过程减少一半所需抑制物的量)所指示的降低的抑制红血细胞溶解的能力。

[0429] 表11.通过人溶血试验分析的R3002(SEQ ID NO:3)的7-氮杂色氨酸变体多肽

化合物 编号	序列	平均 IC <sub>50</sub> (nM)	SEQ ID NO
R3002	Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	11.9	3
R3041	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	71.3	26
R3094	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(5-MeO)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,000	121
R3110	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(1-Me)W-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	2,940	59
R3118	Ac-Y-E-N-Tbg-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,000	127
R3119	Ac-Y-E-N-Y-(D-Trp)-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,000	128
R3128	Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	>100,000	132
R3067	Ac-Nvl-S-Y-E-N-Tbg-Y-A-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	>10,000	76
R3116	Ac-Nvl-Nvl-Y-E-N-Tbg-Y-(N-Me)W-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	441	45
R3017	[mXylyl(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-E-N-Tbg-Y-C-E-Y-P-Phg-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,000	103
R3129	[mXylyl(2,8)]Ac-Nvl-C-Y-N-N-Tbg-E-C-E-Y-P-Phg-Tbg-NH <sub>2</sub>	>100,000	133

[0432] 表12.通过人溶血试验分析的R3008(SEQ ID NO:9)的7-氮杂色氨酸变体多肽

化合物 编号	序列	平均 IC <sub>50</sub> (nM)	SEQ ID NO
R3008	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T- azaTrp-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-P-Nvl- NH <sub>2</sub>	97	9
R3088	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(5- F)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,0 00	118
[0433] R3091	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W-E- Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	483	46
R3092	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-F-E- Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	>50,00 0	92
R3109	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(1- Me)W-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,0 00	126
R3131	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-W- Asp(T)-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,0 00	135
R3034	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-A-E- Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	>50,00 0	85
[0434] R3132	[mXylyl(2,10)]Ac-Nvl-C-Phg-T-(D- Trp)-E-Y-(N-Me)S-H-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	>100,0 00	136

[0435] 实施例16.通过人溶血试验分析多肽截短和氨基酸删除的影响

[0436] R3021 (SEQ ID NO:11) 的C末端截短的多肽变体被合成并通过如实施例10中所描述的人溶血试验来测定其抑制C5依赖性红血细胞溶解的能力。针对各受测试多肽的平均IC<sub>50</sub>值(半最大抑制浓度的度量,该值用来指示使给定反应或过程减少一半所需抑制物的量)在表13中列出。截短的多肽展示出降低的抑制红血细胞溶解的能力(如IC<sub>50</sub>值增加所指示的),其中缺乏色氨酸的那些变体具有最大的IC<sub>50</sub>值。

[0437] 另外,具有内部氨基酸删除的R3021 (SEQ ID NO:11) 的多肽变体被合成并根据实施例10中所描述的方法测定其抑制C5依赖性红血细胞溶解的能力(参见表14)。另外,这些变体中的N末端甲硫氨酸被乙酰基替换。各受测试多肽的平均IC<sub>50</sub>值在表14中列出。有趣的是,单独乙酰基替换N末端甲硫氨酸[R3048 (SEQ ID NO:19)]提高了多肽抑制红血细胞溶解的能力。内部残基D的去除[R3124 (SEQ ID NO:130)]或内部残基DVY的去除[R3125 (SEQ ID NO:131)],对应于R3021 (SEQ ID NO:11) 的残基8、9和10]导致多肽抑制红血细胞溶解的能力降低。

[0438] 表13.通过人溶血试验分析的R3021 (SEQ ID NO:11)的C末端截短的多肽变体

化 合 物 编 号	序 列	平 均 IC <sub>50</sub> (nM)	SEQ ID NO
[0439]	R 302 1 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	27.5	11
	R 304 3 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-NH <sub>2</sub>	934	50
	R 304 4 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-NH <sub>2</sub>	>50,000	88
	R 304 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-	>100,0	107
[0440]	5 NH <sub>2</sub>	00	
	R 304 6 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-NH <sub>2</sub>	>100,000	108
	R 304 7 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-NH <sub>2</sub>	>100,000	109

[0441] 表14.通过人溶血试验分析的具有内部氨基酸删除的R3021 (SEQ ID NO:11)的多肽变体

化 合 物 编 号	序 列	平 均 IC <sub>50</sub> (nM)	SEQ ID NO
[0442]	R 302 1 [mXylyl(2,7)]M-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	27.5	11
	R 304 8 [mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	19.3	19
	R 312 4 [mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-V-Y-W-E-F-NH <sub>2</sub>	>100,000	130
	R 312 5 [mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-W-E-F-NH <sub>2</sub>	>100,000	131

[0443] 实施例17.白蛋白结合多肽的引入

[0444] 将多肽结合至调节血浆蛋白结合的一种或多种多肽。本文中称作“白蛋白结合多

肽”的这些多肽在表15中列出。

[0445] 表15. 白蛋白结合多肽

	白蛋白结合多肽序列	SEQ ID NO
[0446]	Ac-R-L-I-E-D-I-C-L-I-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-NH <sub>2</sub>	202
	Q-R-L-M-E-D-I-C-L-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-F-NH <sub>2</sub>	203
	Ac-Q-R-L-I-E-D-I-C-L-P-R-W-G-C-L-W-E-D-D-F-	204
[0447]	NH <sub>2</sub>	

[0448] 白蛋白结合多肽在半胱氨酸残基处通过二硫键形成来环化。在一些实施方案中, 白蛋白结合多肽通过其N末端或C末端来结合, 因此具有略微不同的结构(例如, 无乙酰基)。

[0449] 实施例18. 细胞穿透多肽的引入

[0450] 将多肽结合至具有细胞穿透性质的多肽。这些多肽在表16中列出并且描述于 Milletti, F., Cell-penetrating polypeptides: classes, origin, and current landscape. Drug Discov Today. 2012年8月; 17(15-16): 850-60中。

[0451] 表16. 细胞穿透多肽

[0452]	细胞穿透多肽	SEQ ID NO
	R-K-K-R-R-E-S-R-K-K-R-R-E-S	205
	R-K-K-R-R-Q-R-R-R	206
	R-Q-I-K-I-W-F-Q-N-R-R-M-K-W-K-K	207
	A-A-V-L-L-P-V-L-L-A-A-P	208
	V-P-T-L-K	209
	P-L-I-L-L-R-L-L-R-G-Q-F	210

[0453] 实施例19. 包含氨基酸立体异构体的多肽混合物的分析

[0454] 除在各多肽中用D-Phg替换Phg以外, 多肽R3136 (SEQ ID NO: 137) 和R3137 (SEQ ID NO: 138) 分别根据R3085 (SEQ ID NO: 90) 和R3082 (SEQ ID NO: 116) 的氨基酸序列来合成(参见表17)。根据实施例10中所描述的人溶血试验来分析包含R3136 (SEQ ID NO: 137) 和R3085 (SEQ ID NO: 90) 或者R3137 (SEQ ID NO: 138) 和R3082 (SEQ ID NO: 116) 的组合物的抑制红血细胞溶解的能力。包含R3136 (SEQ ID NO: 137) 和R3085 (SEQ ID NO: 90) 的组合物产生 > 50,000 的平均IC<sub>50</sub> (nM), 而包含R3137 (SEQ ID NO: 138) 和R3082 (SEQ ID NO: 116) 的组合物产生 > 100,000 的平均IC<sub>50</sub> (nM)。

[0455] 表17. 用于氨基酸立体异构体多肽混合物中的化合物

化合物 编号	序列	SEQ ID NO.
R3136	[mXylyl(2,10)] 庚 酰 -Nvl-C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	137
[0456] R3137	[mXylyl(1,9)] 庚 酰 -C-(D-Phg)-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	138
R3085	[mXylyl(2,10)] 庚 酰 -Nvl-C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	90
R3082	[mXylyl(1,9)] 庚 酰 -C-Phg-T-azaTrp-E-Y-(N-Me)S-A-C-Nvl-NH <sub>2</sub>	116

[0457] 实施例20.在非人灵长类动物中的药代动力学研究

[0458] 在非人灵长类动物中使用表18中列出的化合物来进行药代动力学研究。在表中,“Cmpd”指的是化合物,并且“Avg”指的是平均。

[0459] 表18.在体内研究中测试的化合物

化 合 物 编 号	序列	平均 IC <sub>50</sub>	SEQ ID NO.
[0460] R3152	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl-NH <sub>2</sub>	16.4	153
R3201	[mXylyl(1,6)]Ac-C-V-E-R-F-C-D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-Nvl	7.7	211

[0461] 在单次静脉内(IV)给药之后,测定食蟹猕猴中多肽R3152(SEQ ID NO:153)的血浆浓度。三只雄性动物接受3mg/kg多肽,并且在乙腈沉淀和在Sirocco蛋白沉淀板(Waters Corporation,Milford,MA.)上提取之后,使用LC/MS-MS来测定多肽的血浆浓度。从R3152(SEQ ID NO:153)的组合血浆浓度的时程(参见图4)计算药代动力学(PK)参数,从给药后立即至直到给药后48h进行测定。在初始分布相(<1小时)期间血浆药物水平迅速下降并随后到达平台,并且直至48小时可持续探测。R3152(SEQ ID NO:153)具有 $10.9 \pm 0.8$ 小时的平均终末半衰期。平均清除率为 $0.129 \pm 0.0122$ L/hr/kg,其大约为典型猴子的肝血流(2.6L/hr/kg)的5%。平均分布体积为 $1.49 \pm 0.152$ L/kg,其大约为典型猴子的总身体水量(0.7L/kg)的双倍。平均AUC<sub>∞</sub>为 $23319 \pm 2120$ hr\*ng/mL。

[0462] R3152(SEQ ID NO:153)以高亲和力与灵长类C5蛋白结合,并且通过阻止产生C5a和C5b产物和产生多聚膜攻击复合体(MAC)来阻断补体途径。使用已确立的离体测定法(参见实施例10中所描述的人溶血试验)来检验在来自上述PK研究的血浆样本中补体介导性MAC形成的抑制,其中血浆经1:100稀释并用活化的绵羊红血细胞(Complement

Technology, Tyler, TX) 孵育。在各时间点,溶血活性测定为活性血清补体的指示物(参见图4)。在含有 $>200\text{ng/mL}$  R3152(SEQ ID NO:153)的血浆中,存在补体介导性溶血的明显抑制,表明MAC形成的阻断。添加至正常食蟹猕猴血浆的外源R3152(SEQ ID NO:153)具有 $\text{IC}_{50}=2\text{--}20\text{ng/mL}$ 。在给药之后48小时溶血活性返回正常水平,因R3152(SEQ ID NO:153)的血浆水平下降至低于 $100\text{ng/mL}$ 。

[0463] 实施例21.在大鼠中的药代动力学研究

[0464] R3152(SEQ ID NO:153)分别以静脉内(IV)或皮下(SC)给药,以 $2\text{mg/kg}$ 和 $30\text{mg/kg}$ 递送至雄性大鼠。IV给药之后,在如上所述乙腈沉淀和在Sirocco蛋白沉淀板(Waters公司, Milford, MA)上提取之后,通过使用LC/MS-MS监测R3152(SEQ ID NO:153)。从R3152(SEQ ID NO:153)和其等效C末端去酰胺代谢物R3201(SEQ ID NO:211)的组合血浆浓度的时程(参见图5)来计算药代动力学(PK)参数。

[0465] R3152(SEQ ID NO:153)/R3201(SEQ ID NO:211)展现快分布相,接着是具有 $t_{1/2}=5.3$ 小时的缓慢清除。在 $30\text{mg/kg}$ 的SC给药之后观测到类似清除速率,基于AUC具有大约65%给药生物可利用性。SC给药中所见的4小时的 $T_{\text{max}}$ 和延长的药物暴露允许血浆中治疗浓度的扩展覆盖。因R3152(SEQ ID NO:153)和R3201(SEQ ID NO:211)不结合至大鼠C5,所以离体溶血试验中观测到极少的抑制活性。

[0466] 在静脉内或皮下施用之后,分别评估脂化和非脂化化合物R3183(SEQ ID NO:184)和R3176(SEQ ID NO:177)在雄性Sprague-Dawley大鼠中的药代动力学性质。图6示出结果。图6的左图显示用单次 $2\text{mg/kg}$ 剂量静脉内注射的雄性Sprague-Dawley大鼠( $n=3$ )。血液样本被在所指示时间点收集,加工成血浆,并通过LC-MS分析所指示化合物。黑色圆形:R3176(SEQ ID NO:177)(非脂化化合物);空心圈:R3183(SEQ ID NO:184)(C16脂化化合物)。图6的右图显示用单次 $15\text{mg/kg}$ 剂量皮下注射的雄性Sprague-Dawley大鼠( $n=3$ )。血液样本被在所指示时间点收集,加工成血浆,并通过LC-MS分析所指示化合物。黑色圆形:R3176(SEQ ID NO:177)(非脂化化合物);空心圈:R3183(SEQ ID NO:184)(C16脂化化合物)。脂质化导致暴露增加,如通过测定由静脉内途径2.1倍和由皮下途径2.7倍的曲线下面积(AUC)所评价的。

[0467] 实施例22.凝血酶诱导性补体途径中溶血的抑制

[0468] 凝血酶可通过将C5裂解成 $\text{C5}_\text{f}$ 来诱导补体活性, $\text{C5}_\text{f}$ 将随后裂解成 $\text{C5a}$ 和 $\text{C5b}_\text{f}$ 。 $\text{C5b}_\text{f}$ 像 $\text{C5b}$ 般将与C6和补体途径的剩余终末组分C7、C8和C9联结,这将导致造成红血细胞溶解的膜攻击复合体(MAC)的形成(Krisinger等人, (2014). Blood. 120(8):1717-1725)。因此,经由凝血酶诱导性补体途径测试R3183和与ECULIZUMAB®相似的抗C5单克隆抗体的抑制溶血能力。

[0469] 为了评价抑制物活性,C5(Complement Technology, Tyler, TX)被添加以达到 $400\text{nM}$ 的浓度,并且在R3183或与ECULIZUMAB®相似的抗C5单克隆抗体的存在下、或无抑制物存在下,用终浓度 $600\text{nM}$ 的C6(Complement Technology, Tyler, TX)和 $50\text{nM}$ 浓度的凝血酶(Enzyme Research Laborites, South Bend, IN)在 $37^\circ\text{C}$ 下孵育样本30分钟。反应用在GVB+EDTA缓冲液(Complement Technology, Tyler, TX)中添加至 $150\text{nM}$ 的水蛭素(Cell Sciences, Canton, MA)来停止,并且在室温下孵育5分钟。这些稀释样本在96孔微量滴定板(USA Scientific, Ocala, FL)中与抗体敏化的绵羊红细胞(Complement Technology,

Tyler, TX) 混合, 并且在37℃下孵育5分钟。然后将C7 (Complement Technology, Tyler, TX) 添加至孔以达到15nM的浓度, 并且板返回37℃持续15分钟。然后将C8 (10nM; Complement Technology, Tyler, TX) 和C9 (25nM; Complement Technology, Tyler, TX) 的复合物添加至测定混合物, 并且在37℃下孵育样本30分钟。在孵育之后, 板在1000×g下离心, 并且将100μl 上清液转移至新微量滴定板并在412nm下读取吸光度。所得数据示于图7中。R3183被发现通过凝血酶诱导性补体途径在高于6ng/mL的浓度下抑制溶血, 而抗C5单克隆抗体不抑制。



- [0001] 序列表
- [0002] <110> RA制药公司(RA PHARMACEUTICALS, INC.)
- [0003] <120> 补体活性的调节
- [0004] <130> 2011.1005PCT
- [0005] <140> PCT/US2015/035473
- [0006] <141> 2015-06-12
- [0007] <150> 62/108,772
- [0008] <151> 2015-01-28
- [0009] <150> 62/077,460
- [0010] <151> 2014-11-10
- [0011] <150> 62/011,368
- [0012] <151> 2014-06-12
- [0013] <160> 212
- [0014] <170> PatentIn version 3.5
- [0015] <210> 1
- [0016] <211> 13
- [0017] <212> PRT
- [0018] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0019] <220>
- [0020] <223> 人工序列的描述:合成
- [0021] 肽
- [0022] <220>
- [0023] <223> N末端Ac
- [0024] <220>
- [0025] <221> MOD\_RES
- [0026] <222> (1) .. (1)
- [0027] <223> Nv1
- [0028] <220>
- [0029] <221> MOD\_RES
- [0030] <222> (8) .. (8)
- [0031] <223> 7-氮杂色氨酸
- [0032] <220>
- [0033] <221> MOD\_RES
- [0034] <222> (12) .. (12)
- [0035] <223> Tbg
- [0036] <220>
- [0037] <223> C末端NH2
- [0038] <400> 1

[0039] Val Cys Tyr Lys Asn Tyr His Trp Glu Tyr Pro Gly Tyr  
 [0040] 1 5 10  
 [0041] <210> 2  
 [0042] <211> 13  
 [0043] <212> PRT  
 [0044] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0045] <220>  
 [0046] <223> 人工序列的描述:合成  
 [0047] 肽  
 [0048] <220>  
 [0049] <223> N末端Ac  
 [0050] <220>  
 [0051] <221> MOD\_RES  
 [0052] <222> (1) .. (1)  
 [0053] <223> Nv1  
 [0054] <220>  
 [0055] <221> MOD\_RES  
 [0056] <222> (6) .. (6)  
 [0057] <223> Tbg  
 [0058] <220>  
 [0059] <221> MOD\_RES  
 [0060] <222> (8) .. (8)  
 [0061] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [0062] <220>  
 [0063] <221> MOD\_RES  
 [0064] <222> (11) .. (11)  
 [0065] <223> (N-Me)Gly  
 [0066] <220>  
 [0067] <221> MOD\_RES  
 [0068] <222> (12) .. (12)  
 [0069] <223> Nv1  
 [0070] <220>  
 [0071] <221> MOD\_RES  
 [0072] <222> (13) .. (13)  
 [0073] <223> (N-Me)Ser  
 [0074] <220>  
 [0075] <223> C末端NH2  
 [0076] <400> 2  
 [0077] Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Gly Val Ser

[0078]	1	5	10
[0079]	<210> 3		
[0080]	<211> 13		
[0081]	<212> PRT		
[0082]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0083]	<220>		
[0084]	<223> 人工序列的描述:合成		
[0085]	肽		
[0086]	<220>		
[0087]	<223> N末端Ac		
[0088]	<220>		
[0089]	<221> MOD_RES		
[0090]	<222> (1) .. (1)		
[0091]	<223> Nv1		
[0092]	<220>		
[0093]	<221> MOD_RES		
[0094]	<222> (6) .. (6)		
[0095]	<223> Tbg		
[0096]	<220>		
[0097]	<221> MOD_RES		
[0098]	<222> (8) .. (8)		
[0099]	<223> 7-氮杂色氨酸		
[0100]	<220>		
[0101]	<221> MOD_RES		
[0102]	<222> (12) .. (12)		
[0103]	<223> Phg		
[0104]	<220>		
[0105]	<221> MOD_RES		
[0106]	<222> (13) .. (13)		
[0107]	<223> Nv1		
[0108]	<220>		
[0109]	<223> C末端NH2		
[0110]	<400> 3		
[0111]	Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val		
[0112]	1	5	10
[0113]	<210> 4		
[0114]	<211> 13		
[0115]	<212> PRT		
[0116]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

[0117]	<220>
[0118]	<223> 人工序列的描述:合成
[0119]	肽
[0120]	<220>
[0121]	<223> N末端Ac
[0122]	<220>
[0123]	<221> MOD_RES
[0124]	<222> (1) .. (1)
[0125]	<223> Nv1
[0126]	<220>
[0127]	<221> MOD_RES
[0128]	<222> (6) .. (6)
[0129]	<223> Tbg
[0130]	<220>
[0131]	<221> MOD_RES
[0132]	<222> (8) .. (8)
[0133]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0134]	<220>
[0135]	<221> MOD_RES
[0136]	<222> (12) .. (12)
[0137]	<223> Phg
[0138]	<220>
[0139]	<223> C末端NH2
[0140]	<400> 4
[0141]	Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Pro
[0142]	1 5 10
[0143]	<210> 5
[0144]	<211> 13
[0145]	<212> PRT
[0146]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0147]	<220>
[0148]	<223> 人工序列的描述:合成
[0149]	肽
[0150]	<220>
[0151]	<223> N末端Ac
[0152]	<220>
[0153]	<221> MOD_RES
[0154]	<222> (1) .. (1)
[0155]	<223> Nv1

[0156] <220>  
 [0157] <221> MOD\_RES  
 [0158] <222> (6) .. (6)  
 [0159] <223> Tbg  
 [0160] <220>  
 [0161] <221> MOD\_RES  
 [0162] <222> (8) .. (8)  
 [0163] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [0164] <220>  
 [0165] <221> MOD\_RES  
 [0166] <222> (12) .. (12)  
 [0167] <223> Phg  
 [0168] <220>  
 [0169] <221> MOD\_RES  
 [0170] <222> (13) .. (13)  
 [0171] <223> Tbg  
 [0172] <220>  
 [0173] <223> C末端NH2  
 [0174] <400> 5  
 [0175] Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Tyr Pro Gly Gly  
 [0176] 1 5 10  
 [0177] <210> 6  
 [0178] <211> 13  
 [0179] <212> PRT  
 [0180] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0181] <220>  
 [0182] <223> 人工序列的描述:合成  
 [0183] 肽  
 [0184] <220>  
 [0185] <223> N末端Ac  
 [0186] <220>  
 [0187] <221> MOD\_RES  
 [0188] <222> (1) .. (1)  
 [0189] <223> Nv1  
 [0190] <220>  
 [0191] <221> MOD\_RES  
 [0192] <222> (4) .. (4)  
 [0193] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [0194] <220>

[0195]	<221>	MOD_RES
[0196]	<222>	(5) .. (5)
[0197]	<223>	(N-Me)Gly
[0198]	<220>	
[0199]	<221>	MOD_RES
[0200]	<222>	(6) .. (6)
[0201]	<223>	Tbg
[0202]	<220>	
[0203]	<221>	MOD_RES
[0204]	<222>	(7) .. (7)
[0205]	<223>	Nv1
[0206]	<220>	
[0207]	<221>	MOD_RES
[0208]	<222>	(8) .. (8)
[0209]	<223>	7-氮杂色氨酸
[0210]	<220>	
[0211]	<221>	MOD_RES
[0212]	<222>	(12) .. (12)
[0213]	<223>	Phg
[0214]	<220>	
[0215]	<223>	C末端NH <sub>2</sub>
[0216]	<400>	6
[0217]	Val Cys Tyr Trp Gly Gly Val Trp Glu Tyr Pro Gly Pro	
[0218]	1                        5                        10	
[0219]	<210>	7
[0220]	<211>	11
[0221]	<212>	PRT
[0222]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0223]	<220>	
[0224]	<223>	人工序列的描述:合成
[0225]	肽	
[0226]	<220>	
[0227]	<223>	N末端Ac
[0228]	<220>	
[0229]	<221>	MOD_RES
[0230]	<222>	(4) .. (4)
[0231]	<223>	Tbg
[0232]	<220>	
[0233]	<221>	MOD RES

[0234]	<222>	(6) .. (6)
[0235]	<223>	7-氮杂色氨酸
[0236]	<220>	
[0237]	<221>	MOD_RES
[0238]	<222>	(9) .. (9)
[0239]	<223>	(N-Me) Gly
[0240]	<220>	
[0241]	<221>	MOD_RES
[0242]	<222>	(10) .. (10)
[0243]	<223>	Nv1
[0244]	<220>	
[0245]	<221>	MOD_RES
[0246]	<222>	(11) .. (11)
[0247]	<223>	(N-Me) Ser
[0248]	<220>	
[0249]	<223>	C末端NH2
[0250]	<400>	7
[0251]		Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Gly Val Ser
[0252]		1 5 10
[0253]	<210>	8
[0254]	<211>	13
[0255]	<212>	PRT
[0256]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0257]	<220>	
[0258]	<223>	人工序列的描述:合成
[0259]		肽
[0260]	<220>	
[0261]	<223>	N末端Ac
[0262]	<220>	
[0263]	<221>	MOD_RES
[0264]	<222>	(1) .. (1)
[0265]	<223>	Nv1
[0266]	<220>	
[0267]	<221>	misc_feature
[0268]	<222>	(2) .. (7)
[0269]	<223>	残基间的桥接部分
[0270]	<220>	
[0271]	<221>	MOD_RES
[0272]	<222>	(5) .. (5)

[0273]	<223> Phg
[0274]	<220>
[0275]	<221> MOD_RES
[0276]	<222> (8) .. (8)
[0277]	<223> (N-Me) Ser
[0278]	<220>
[0279]	<221> MOD_RES
[0280]	<222> (9) .. (9)
[0281]	<223> Tbg
[0282]	<220>
[0283]	<221> MOD_RES
[0284]	<222> (11) .. (11)
[0285]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0286]	<220>
[0287]	<223> C末端NH2
[0288]	<400> 8
[0289]	Val Cys Lys Glu Gly Tyr Cys Ser Gly Lys Trp Glu Tyr
[0290]	1 5 10
[0291]	<210> 9
[0292]	<211> 13
[0293]	<212> PRT
[0294]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0295]	<220>
[0296]	<223> 人工序列的描述:合成
[0297]	肽
[0298]	<220>
[0299]	<223> N末端Ac
[0300]	<220>
[0301]	<221> MOD_RES
[0302]	<222> (1) .. (1)
[0303]	<223> Nv1
[0304]	<220>
[0305]	<221> misc_feature
[0306]	<222> (2) .. (10)
[0307]	<223> 残基间的桥接部分
[0308]	<220>
[0309]	<221> MOD_RES
[0310]	<222> (3) .. (3)
[0311]	<223> Phg



[0312] <220>  
 [0313] <221> MOD\_RES  
 [0314] <222> (5) .. (5)  
 [0315] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [0316] <220>  
 [0317] <221> MOD\_RES  
 [0318] <222> (8) .. (8)  
 [0319] <223> (N-Me) Ser  
 [0320] <220>  
 [0321] <221> MOD\_RES  
 [0322] <222> (11) .. (11)  
 [0323] <223> Nv1  
 [0324] <220>  
 [0325] <221> MOD\_RES  
 [0326] <222> (13) .. (13)  
 [0327] <223> Nv1  
 [0328] <220>  
 [0329] <223> C末端NH2  
 [0330] <400> 9  
 [0331] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val  
 [0332] 1 5 10  
 [0333] <210> 10  
 [0334] <211> 13  
 [0335] <212> PRT  
 [0336] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0337] <220>  
 [0338] <223> 人工序列的描述:合成  
 [0339] 肽  
 [0340] <220>  
 [0341] <221> misc\_feature  
 [0342] <222> (2) .. (7)  
 [0343] <223> 残基间的桥接部分  
 [0344] <220>  
 [0345] <223> C末端NH2  
 [0346] <400> 10  
 [0347] Met Cys Ser Glu Arg Tyr Cys Glu Val Arg Trp Glu Tyr  
 [0348] 1 5 10  
 [0349] <210> 11  
 [0350] <211> 13

[0351] <212> PRT  
[0352] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[0353] <220>  
[0354] <223> 人工序列的描述:合成  
[0355] 肽  
[0356] <220>  
[0357] <221> misc\_feature  
[0358] <222> (2) .. (7)  
[0359] <223> 残基间的桥接部分  
[0360] <220>  
[0361] <223> C末端NH2  
[0362] <400> 11  
[0363] Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe  
[0364] 1 5 10  
[0365] <210> 12  
[0366] <211> 13  
[0367] <212> PRT  
[0368] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[0369] <220>  
[0370] <223> 人工序列的描述:合成  
[0371] 肽  
[0372] <220>  
[0373] <221> MOD\_RES  
[0374] <222> (1) .. (2)  
[0375] <223> Nv1  
[0376] <220>  
[0377] <221> MOD\_RES  
[0378] <222> (6) .. (6)  
[0379] <223> Tbg  
[0380] <220>  
[0381] <221> MOD\_RES  
[0382] <222> (8) .. (8)  
[0383] <223> 7-氮杂色氨酸  
[0384] <220>  
[0385] <221> MOD\_RES  
[0386] <222> (12) .. (12)  
[0387] <223> Phg  
[0388] <220>  
[0389] <221> MOD\_RES

[0390]	<222> (13) .. (13)
[0391]	<223> Nv1
[0392]	<220>
[0393]	<223> C末端NH2
[0394]	<400> 12
[0395]	Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[0396]	1 5 10
[0397]	<210> 13
[0398]	<211> 13
[0399]	<212> PRT
[0400]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0401]	<220>
[0402]	<223> 人工序列的描述:合成
[0403]	肽
[0404]	<220>
[0405]	<223> N末端Ac
[0406]	<220>
[0407]	<221> MOD_RES
[0408]	<222> (1) .. (1)
[0409]	<223> Nv1
[0410]	<220>
[0411]	<221> MOD_RES
[0412]	<222> (6) .. (6)
[0413]	<223> Tbg
[0414]	<220>
[0415]	<221> MOD_RES
[0416]	<222> (8) .. (8)
[0417]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0418]	<220>
[0419]	<221> MOD_RES
[0420]	<222> (12) .. (12)
[0421]	<223> Phg
[0422]	<220>
[0423]	<221> MOD_RES
[0424]	<222> (13) .. (13)
[0425]	<223> Nv1
[0426]	<220>
[0427]	<223> C末端NH2
[0428]	<400> 13

[0429] Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
 [0430] 1 5 10  
 [0431] <210> 14  
 [0432] <211> 13  
 [0433] <212> PRT  
 [0434] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0435] <220>  
 [0436] <223> 人工序列的描述:合成  
 [0437] 肽  
 [0438] <220>  
 [0439] <223> N末端Ac  
 [0440] <220>  
 [0441] <221> MOD\_RES  
 [0442] <222> (1) .. (2)  
 [0443] <223> Nv1  
 [0444] <220>  
 [0445] <221> MOD\_RES  
 [0446] <222> (5) .. (5)  
 [0447] <223> (N-Me) Asn  
 [0448] <220>  
 [0449] <221> MOD\_RES  
 [0450] <222> (6) .. (6)  
 [0451] <223> Tbg  
 [0452] <220>  
 [0453] <221> MOD\_RES  
 [0454] <222> (8) .. (8)  
 [0455] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [0456] <220>  
 [0457] <221> MOD\_RES  
 [0458] <222> (12) .. (12)  
 [0459] <223> Chg  
 [0460] <220>  
 [0461] <221> MOD\_RES  
 [0462] <222> (13) .. (13)  
 [0463] <223> Nv1  
 [0464] <220>  
 [0465] <223> C末端NH2  
 [0466] <400> 14  
 [0467] Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

[0468]	1	5	10
[0469]	<210>	15	
[0470]	<211>	16	
[0471]	<212>	PRT	
[0472]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[0473]	<220>		
[0474]	<223>	人工序列的描述:合成	
[0475]	肽		
[0476]	<220>		
[0477]	<221>	misc_feature	
[0478]	<222>	(2) .. (7)	
[0479]	<223>	残基间的桥接部分	
[0480]	<220>		
[0481]	<221>	MOD_RES	
[0482]	<222>	(9) .. (9)	
[0483]	<223>	Tbg	
[0484]	<220>		
[0485]	<221>	MOD_RES	
[0486]	<222>	(11) .. (11)	
[0487]	<223>	7-氮杂色氨酸	
[0488]	<220>		
[0489]	<221>	MOD_RES	
[0490]	<222>	(15) .. (15)	
[0491]	<223>	Phg	
[0492]	<220>		
[0493]	<221>	MOD_RES	
[0494]	<222>	(16) .. (16)	
[0495]	<223>	Nv1	
[0496]	<220>		
[0497]	<223>	C末端NH2	
[0498]	<400>	15	
[0499]	Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val		
[0500]	1	5	10 15
[0501]	<210>	16	
[0502]	<211>	13	
[0503]	<212>	PRT	
[0504]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[0505]	<220>		
[0506]	<223>	人工序列的描述:合成	

[0507]	肽
[0508]	<220>
[0509]	<223> N末端Ac
[0510]	<220>
[0511]	<221> MOD_RES
[0512]	<222> (1) .. (2)
[0513]	<223> Nv1
[0514]	<220>
[0515]	<221> MOD_RES
[0516]	<222> (6) .. (6)
[0517]	<223> Tbg
[0518]	<220>
[0519]	<221> MOD_RES
[0520]	<222> (8) .. (8)
[0521]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0522]	<220>
[0523]	<221> MOD_RES
[0524]	<222> (12) .. (12)
[0525]	<223> Phg
[0526]	<220>
[0527]	<221> MOD_RES
[0528]	<222> (13) .. (13)
[0529]	<223> Nv1
[0530]	<220>
[0531]	<223> C末端NH2
[0532]	<400> 16
[0533]	Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[0534]	1                      5                      10
[0535]	<210> 17
[0536]	<211> 13
[0537]	<212> PRT
[0538]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0539]	<220>
[0540]	<223> 人工序列的描述:合成
[0541]	肽
[0542]	<220>
[0543]	<223> N末端Ac
[0544]	<220>
[0545]	<221> MOD RES

[0546]	<222>	(1) .. (1)
[0547]	<223>	Nv1
[0548]	<220>	
[0549]	<221>	MOD_RES
[0550]	<222>	(6) .. (6)
[0551]	<223>	Tbg
[0552]	<220>	
[0553]	<221>	MOD_RES
[0554]	<222>	(8) .. (8)
[0555]	<223>	7-氮杂色氨酸
[0556]	<220>	
[0557]	<221>	MOD_RES
[0558]	<222>	(12) .. (12)
[0559]	<223>	Chg
[0560]	<220>	
[0561]	<221>	MOD_RES
[0562]	<222>	(13) .. (13)
[0563]	<223>	Nv1
[0564]	<220>	
[0565]	<223>	C末端NH2
[0566]	<400>	17
[0567]	Val	Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[0568]	1	5 10
[0569]	<210>	18
[0570]	<211>	12
[0571]	<212>	PRT
[0572]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0573]	<220>	
[0574]	<223>	人工序列的描述:合成
[0575]	肽	
[0576]	<220>	
[0577]	<223>	N末端Ac
[0578]	<220>	
[0579]	<221>	MOD_RES
[0580]	<222>	(1) .. (1)
[0581]	<223>	Nv1
[0582]	<220>	
[0583]	<221>	MOD_RES
[0584]	<222>	(6) .. (6)

[0585]	<223>	Tbg
[0586]	<220>	
[0587]	<221>	MOD_RES
[0588]	<222>	(8) .. (8)
[0589]	<223>	7-氮杂色氨酸
[0590]	<220>	
[0591]	<221>	MOD_RES
[0592]	<222>	(12) .. (12)
[0593]	<223>	Phg
[0594]	<220>	
[0595]	<223>	C末端NH2
[0596]	<400>	18
[0597]		Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly
[0598]	1	5 10
[0599]	<210>	19
[0600]	<211>	12
[0601]	<212>	PRT
[0602]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0603]	<220>	
[0604]	<223>	人工序列的描述:合成
[0605]		肽
[0606]	<220>	
[0607]	<223>	N末端Ac
[0608]	<220>	
[0609]	<221>	misc_feature
[0610]	<222>	(1) .. (6)
[0611]	<223>	残基间的桥接部分
[0612]	<220>	
[0613]	<223>	C末端NH2
[0614]	<400>	19
[0615]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe
[0616]	1	5 10
[0617]	<210>	20
[0618]	<211>	14
[0619]	<212>	PRT
[0620]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0621]	<220>	
[0622]	<223>	人工序列的描述:合成
[0623]		肽



[0624]	<220>
[0625]	<223> N末端Ac
[0626]	<220>
[0627]	<221> MOD_RES
[0628]	<222> (1) .. (2)
[0629]	<223> Nv1
[0630]	<220>
[0631]	<221> MOD_RES
[0632]	<222> (6) .. (6)
[0633]	<223> Tbg
[0634]	<220>
[0635]	<221> MOD_RES
[0636]	<222> (8) .. (8)
[0637]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0638]	<220>
[0639]	<221> MOD_RES
[0640]	<222> (12) .. (12)
[0641]	<223> Chg
[0642]	<220>
[0643]	<221> MOD_RES
[0644]	<222> (13) .. (13)
[0645]	<223> Nv1
[0646]	<220>
[0647]	<223> C末端NH2
[0648]	<400> 20
[0649]	Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys
[0650]	1 5 10
[0651]	<210> 21
[0652]	<211> 12
[0653]	<212> PRT
[0654]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0655]	<220>
[0656]	<223> 人工序列的描述:合成
[0657]	肽
[0658]	<220>
[0659]	<223> N末端Ac
[0660]	<220>
[0661]	<221> MOD_RES
[0662]	<222> (5) .. (5)

[0663]	<223>	Tbg
[0664]	<220>	
[0665]	<221>	MOD_RES
[0666]	<222>	(7) .. (7)
[0667]	<223>	7-氮杂色氨酸
[0668]	<220>	
[0669]	<221>	MOD_RES
[0670]	<222>	(11) .. (11)
[0671]	<223>	Phg
[0672]	<220>	
[0673]	<221>	MOD_RES
[0674]	<222>	(12) .. (12)
[0675]	<223>	Nvl
[0676]	<220>	
[0677]	<223>	C末端NH2
[0678]	<400>	21
[0679]	Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val	
[0680]	1	5 10
[0681]	<210>	22
[0682]	<211>	13
[0683]	<212>	PRT
[0684]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0685]	<220>	
[0686]	<223>	人工序列的描述:合成
[0687]	肽	
[0688]	<220>	
[0689]	<223>	N末端Ac
[0690]	<220>	
[0691]	<221>	MOD_RES
[0692]	<222>	(1) .. (2)
[0693]	<223>	Nvl
[0694]	<220>	
[0695]	<221>	MOD_RES
[0696]	<222>	(3) .. (3)
[0697]	<223>	(N-Me) Tyr
[0698]	<220>	
[0699]	<221>	MOD_RES
[0700]	<222>	(6) .. (6)
[0701]	<223>	Tbg

[0702] <220>  
[0703] <221> MOD\_RES  
[0704] <222> (8) .. (8)  
[0705] <223> 7-氮杂色氨酸  
[0706] <220>  
[0707] <221> MOD\_RES  
[0708] <222> (12) .. (12)  
[0709] <223> Chg  
[0710] <220>  
[0711] <221> MOD\_RES  
[0712] <222> (13) .. (13)  
[0713] <223> Nv1  
[0714] <220>  
[0715] <223> C末端NH2  
[0716] <400> 22  
[0717] Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[0718] 1 5 10  
[0719] <210> 23  
[0720] <211> 11  
[0721] <212> PRT  
[0722] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[0723] <220>  
[0724] <223> 人工序列的描述:合成  
[0725] 肽  
[0726] <220>  
[0727] <223> N末端Ac  
[0728] <220>  
[0729] <221> MOD\_RES  
[0730] <222> (1) .. (1)  
[0731] <223> Nv1  
[0732] <220>  
[0733] <221> misc\_feature  
[0734] <222> (2) .. (10)  
[0735] <223> 残基间的桥接部分  
[0736] <220>  
[0737] <221> MOD\_RES  
[0738] <222> (3) .. (3)  
[0739] <223> Phg  
[0740] <220>

[0741] <221> MOD\_RES  
[0742] <222> (5) .. (5)  
[0743] <223> 7-氮杂色氨酸  
[0744] <220>  
[0745] <221> MOD\_RES  
[0746] <222> (8) .. (8)  
[0747] <223> (N-Me) Ser  
[0748] <220>  
[0749] <221> MOD\_RES  
[0750] <222> (11) .. (11)  
[0751] <223> Nv1  
[0752] <220>  
[0753] <223> C末端NH2  
[0754] <400> 23  
[0755] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
[0756] 1 5 10  
[0757] <210> 24  
[0758] <211> 11  
[0759] <212> PRT  
[0760] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[0761] <220>  
[0762] <223> 人工序列的描述:合成  
[0763] 肽  
[0764] <220>  
[0765] <223> N末端Ac  
[0766] <220>  
[0767] <221> MOD\_RES  
[0768] <222> (4) .. (4)  
[0769] <223> Tbg  
[0770] <220>  
[0771] <221> MOD\_RES  
[0772] <222> (6) .. (6)  
[0773] <223> 7-氮杂色氨酸  
[0774] <220>  
[0775] <221> MOD\_RES  
[0776] <222> (10) .. (10)  
[0777] <223> Phg  
[0778] <220>  
[0779] <221> MOD\_RES

[0780] <222> (11) .. (11)  
[0781] <223> Nv1  
[0782] <220>  
[0783] <223> C末端NH2  
[0784] <400> 24  
[0785] Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[0786] 1 5 10  
[0787] <210> 25  
[0788] <211> 13  
[0789] <212> PRT  
[0790] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[0791] <220>  
[0792] <223> 人工序列的描述:合成  
[0793] 肽  
[0794] <220>  
[0795] <223> N末端Ac  
[0796] <220>  
[0797] <221> MOD\_RES  
[0798] <222> (1) .. (1)  
[0799] <223> Nv1  
[0800] <220>  
[0801] <221> MOD\_RES  
[0802] <222> (6) .. (6)  
[0803] <223> Tbg  
[0804] <220>  
[0805] <221> MOD\_RES  
[0806] <222> (8) .. (8)  
[0807] <223> 7-氮杂色氨酸  
[0808] <220>  
[0809] <221> MOD\_RES  
[0810] <222> (12) .. (12)  
[0811] <223> Chg  
[0812] <220>  
[0813] <221> MOD\_RES  
[0814] <222> (13) .. (13)  
[0815] <223> Nv1  
[0816] <220>  
[0817] <223> C末端NH2  
[0818] <400> 25

[0819]	Val Ser Tyr Glu Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[0820]	1 5 10
[0821]	<210> 26
[0822]	<211> 11
[0823]	<212> PRT
[0824]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0825]	<220>
[0826]	<223> 人工序列的描述:合成
[0827]	肽
[0828]	<220>
[0829]	<223> N末端Ac
[0830]	<220>
[0831]	<221> MOD_RES
[0832]	<222> (4) .. (4)
[0833]	<223> Tbg
[0834]	<220>
[0835]	<221> MOD_RES
[0836]	<222> (10) .. (10)
[0837]	<223> Phg
[0838]	<220>
[0839]	<221> MOD_RES
[0840]	<222> (11) .. (11)
[0841]	<223> Nv1
[0842]	<220>
[0843]	<223> C末端NH2
[0844]	<400> 26
[0845]	Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[0846]	1 5 10
[0847]	<210> 27
[0848]	<211> 14
[0849]	<212> PRT
[0850]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0851]	<220>
[0852]	<223> 人工序列的描述:合成
[0853]	肽
[0854]	<220>
[0855]	<223> N末端Ac
[0856]	<220>
[0857]	<221> MOD_RES

[0858] <222> (1) .. (2)  
[0859] <223> Nv1  
[0860] <220>  
[0861] <221> MOD\_RES  
[0862] <222> (6) .. (6)  
[0863] <223> Tbg  
[0864] <220>  
[0865] <221> MOD\_RES  
[0866] <222> (8) .. (8)  
[0867] <223> 7-氮杂色氨酸  
[0868] <220>  
[0869] <221> MOD\_RES  
[0870] <222> (12) .. (12)  
[0871] <223> Chg  
[0872] <220>  
[0873] <221> MOD\_RES  
[0874] <222> (13) .. (13)  
[0875] <223> Nv1  
[0876] <220>  
[0877] <223> C末端 (PEG2000)NH2  
[0878] <400> 27  
[0879] Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys  
[0880] 1 5 10  
[0881] <210> 28  
[0882] <211> 11  
[0883] <212> PRT  
[0884] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[0885] <220>  
[0886] <223> 人工序列的描述:合成  
[0887] 肽  
[0888] <220>  
[0889] <223> N末端Ac  
[0890] <220>  
[0891] <221> MOD\_RES  
[0892] <222> (1) .. (1)  
[0893] <223> Nv1  
[0894] <220>  
[0895] <221> MOD\_RES  
[0896] <222> (6) .. (6)

[0897]	<223> Tbg
[0898]	<220>
[0899]	<221> MOD_RES
[0900]	<222> (8) .. (8)
[0901]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0902]	<220>
[0903]	<223> C末端NH2
[0904]	<400> 28
[0905]	Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro
[0906]	1 5 10
[0907]	<210> 29
[0908]	<211> 13
[0909]	<212> PRT
[0910]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0911]	<220>
[0912]	<223> 人工序列的描述:合成
[0913]	肽
[0914]	<220>
[0915]	<223> N末端Ac
[0916]	<220>
[0917]	<221> MOD_RES
[0918]	<222> (1) .. (1)
[0919]	<223> Nv1
[0920]	<220>
[0921]	<221> MOD_RES
[0922]	<222> (8) .. (8)
[0923]	<223> 7-氮杂色氨酸
[0924]	<220>
[0925]	<221> MOD_RES
[0926]	<222> (12) .. (12)
[0927]	<223> Chg
[0928]	<220>
[0929]	<221> MOD_RES
[0930]	<222> (13) .. (13)
[0931]	<223> Nv1
[0932]	<220>
[0933]	<223> C末端NH2
[0934]	<400> 29
[0935]	Val Ser Tyr Glu Asn Ala Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val



[0936]	1	5	10
[0937]	<210>	30	
[0938]	<211>	13	
[0939]	<212>	PRT	
[0940]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[0941]	<220>		
[0942]	<223>	人工序列的描述:合成	
[0943]	肽		
[0944]	<220>		
[0945]	<223>	N末端Ac	
[0946]	<220>		
[0947]	<221>	MOD_RES	
[0948]	<222>	(1) .. (1)	
[0949]	<223>	Nv1	
[0950]	<220>		
[0951]	<221>	MOD_RES	
[0952]	<222>	(6) .. (6)	
[0953]	<223>	Tbg	
[0954]	<220>		
[0955]	<221>	MOD_RES	
[0956]	<222>	(8) .. (8)	
[0957]	<223>	7-氮杂色氨酸	
[0958]	<220>		
[0959]	<221>	MOD_RES	
[0960]	<222>	(12) .. (12)	
[0961]	<223>	Chg	
[0962]	<220>		
[0963]	<221>	MOD_RES	
[0964]	<222>	(13) .. (13)	
[0965]	<223>	Nv1	
[0966]	<220>		
[0967]	<223>	C末端NH2	
[0968]	<400>	30	
[0969]	Val Ser Tyr Glu Asn Gly Ala Trp Glu Tyr Pro Gly Val		
[0970]	1	5	10
[0971]	<210>	31	
[0972]	<211>	12	
[0973]	<212>	PRT	
[0974]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	



[1014]	<223> 人工序列的描述:合成
[1015]	肽
[1016]	<220>
[1017]	<223> N末端Ac
[1018]	<220>
[1019]	<221> MOD_RES
[1020]	<222> (1) .. (1)
[1021]	<223> Nv1
[1022]	<220>
[1023]	<221> MOD_RES
[1024]	<222> (6) .. (6)
[1025]	<223> Tbg
[1026]	<220>
[1027]	<221> MOD_RES
[1028]	<222> (8) .. (8)
[1029]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1030]	<220>
[1031]	<221> MOD_RES
[1032]	<222> (12) .. (12)
[1033]	<223> Chg
[1034]	<220>
[1035]	<221> MOD_RES
[1036]	<222> (13) .. (13)
[1037]	<223> Nv1
[1038]	<220>
[1039]	<223> C末端NH2
[1040]	<400> 32
[1041]	Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Ala Gly Val
[1042]	1 5 10
[1043]	<210> 33
[1044]	<211> 13
[1045]	<212> PRT
[1046]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1047]	<220>
[1048]	<223> 人工序列的描述:合成
[1049]	肽
[1050]	<220>
[1051]	<223> N末端Ac
[1052]	<220>

[1053]	<221>	MOD_RES
[1054]	<222>	(1) .. (1)
[1055]	<223>	Nv1
[1056]	<220>	
[1057]	<221>	MOD_RES
[1058]	<222>	(6) .. (6)
[1059]	<223>	Tbg
[1060]	<220>	
[1061]	<221>	MOD_RES
[1062]	<222>	(8) .. (8)
[1063]	<223>	7-氮杂色氨酸
[1064]	<220>	
[1065]	<221>	MOD_RES
[1066]	<222>	(13) .. (13)
[1067]	<223>	Nv1
[1068]	<220>	
[1069]	<223>	C末端NH2
[1070]	<400>	33
[1071]		Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Ala Val
[1072]	1	5 10
[1073]	<210>	34
[1074]	<211>	11
[1075]	<212>	PRT
[1076]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1077]	<220>	
[1078]	<223>	人工序列的描述:合成
[1079]		肽
[1080]	<220>	
[1081]	<223>	N末端Ac
[1082]	<220>	
[1083]	<221>	MOD_RES
[1084]	<222>	(1) .. (1)
[1085]	<223>	Nv1
[1086]	<220>	
[1087]	<221>	misc_feature
[1088]	<222>	(2) .. (10)
[1089]	<223>	残基间的桥接部分
[1090]	<220>	
[1091]	<221>	MOD_RES

[1092] <222> (3) .. (3)  
[1093] <223> Phg  
[1094] <220>  
[1095] <221> MOD\_RES  
[1096] <222> (5) .. (5)  
[1097] <223> 7-氮杂色氨酸  
[1098] <220>  
[1099] <221> MOD\_RES  
[1100] <222> (8) .. (8)  
[1101] <223> (N-Me) Ser  
[1102] <220>  
[1103] <221> MOD\_RES  
[1104] <222> (11) .. (11)  
[1105] <223> Nv1  
[1106] <220>  
[1107] <223> C末端NH2  
[1108] <400> 34  
[1109] Val Cys Gly Ala Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
[1110] 1 5 10  
[1111] <210> 35  
[1112] <211> 11  
[1113] <212> PRT  
[1114] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[1115] <220>  
[1116] <223> 人工序列的描述:合成  
[1117] 肽  
[1118] <220>  
[1119] <223> N末端Ac  
[1120] <220>  
[1121] <221> MOD\_RES  
[1122] <222> (1) .. (1)  
[1123] <223> Nv1  
[1124] <220>  
[1125] <221> misc\_feature  
[1126] <222> (2) .. (10)  
[1127] <223> 残基间的桥接部分  
[1128] <220>  
[1129] <221> MOD\_RES  
[1130] <222> (3) .. (3)

[1131]	<223> Phg
[1132]	<220>
[1133]	<221> MOD_RES
[1134]	<222> (5) .. (5)
[1135]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1136]	<220>
[1137]	<221> MOD_RES
[1138]	<222> (8) .. (8)
[1139]	<223> (N-Me) Ser
[1140]	<220>
[1141]	<221> MOD_RES
[1142]	<222> (11) .. (11)
[1143]	<223> Nv1
[1144]	<220>
[1145]	<223> C末端NH2
[1146]	<400> 35
[1147]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[1148]	1 5 10
[1149]	<210> 36
[1150]	<211> 11
[1151]	<212> PRT
[1152]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1153]	<220>
[1154]	<223> 人工序列的描述:合成
[1155]	肽
[1156]	<220>
[1157]	<223> N末端Ac
[1158]	<220>
[1159]	<221> MOD_RES
[1160]	<222> (1) .. (1)
[1161]	<223> Nv1
[1162]	<220>
[1163]	<221> misc_feature
[1164]	<222> (2) .. (10)
[1165]	<223> 残基间的桥接部分
[1166]	<220>
[1167]	<221> MOD_RES
[1168]	<222> (3) .. (3)
[1169]	<223> Phg

[1170] <220>  
[1171] <221> MOD\_RES  
[1172] <222> (5) .. (5)  
[1173] <223> 7-氮杂色氨酸  
[1174] <220>  
[1175] <221> MOD\_RES  
[1176] <222> (8) .. (8)  
[1177] <223> (N-Me) Ser  
[1178] <220>  
[1179] <221> MOD\_RES  
[1180] <222> (11) .. (11)  
[1181] <223> Nv1  
[1182] <220>  
[1183] <223> C末端NH2  
[1184] <400> 36  
[1185] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
[1186] 1 5 10  
[1187] <210> 37  
[1188] <211> 13  
[1189] <212> PRT  
[1190] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[1191] <220>  
[1192] <223> 人工序列的描述:合成  
[1193] 肽  
[1194] <220>  
[1195] <223> N末端Ac  
[1196] <220>  
[1197] <221> MOD\_RES  
[1198] <222> (1) .. (1)  
[1199] <223> Nv1  
[1200] <220>  
[1201] <221> MOD\_RES  
[1202] <222> (6) .. (6)  
[1203] <223> Tbg  
[1204] <220>  
[1205] <221> MOD\_RES  
[1206] <222> (8) .. (8)  
[1207] <223> 7-氮杂色氨酸  
[1208] <220>

[1209]	<221>	MOD_RES
[1210]	<222>	(12) .. (12)
[1211]	<223>	Chg
[1212]	<220>	
[1213]	<221>	MOD_RES
[1214]	<222>	(13) .. (13)
[1215]	<223>	Nv1
[1216]	<220>	
[1217]	<223>	C末端NH2
[1218]	<400>	37
[1219]		Val Ser Tyr Ala Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[1220]	1	5 10
[1221]	<210>	38
[1222]	<211>	11
[1223]	<212>	PRT
[1224]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1225]	<220>	
[1226]	<223>	人工序列的描述:合成
[1227]		肽
[1228]	<220>	
[1229]	<223>	N末端Ac
[1230]	<220>	
[1231]	<221>	MOD_RES
[1232]	<222>	(1) .. (1)
[1233]	<223>	Nv1
[1234]	<220>	
[1235]	<221>	misc_feature
[1236]	<222>	(2) .. (10)
[1237]	<223>	残基间的桥接部分
[1238]	<220>	
[1239]	<221>	MOD_RES
[1240]	<222>	(3) .. (3)
[1241]	<223>	Phg
[1242]	<220>	
[1243]	<221>	MOD_RES
[1244]	<222>	(5) .. (5)
[1245]	<223>	7-氮杂色氨酸
[1246]	<220>	
[1247]	<221>	MOD_RES



[1248]	<222>	(8) .. (8)
[1249]	<223>	(N-Me) Ser
[1250]	<220>	
[1251]	<223>	C末端NH2
[1252]	<400>	38
[1253]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Ala	
[1254]	1	5 10
[1255]	<210>	39
[1256]	<211>	11
[1257]	<212>	PRT
[1258]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1259]	<220>	
[1260]	<223>	人工序列的描述:合成
[1261]	肽	
[1262]	<220>	
[1263]	<223>	N末端Ac
[1264]	<220>	
[1265]	<221>	MOD_RES
[1266]	<222>	(1) .. (1)
[1267]	<223>	Nv1
[1268]	<220>	
[1269]	<221>	misc_feature
[1270]	<222>	(2) .. (10)
[1271]	<223>	残基间的桥接部分
[1272]	<220>	
[1273]	<221>	MOD_RES
[1274]	<222>	(3) .. (3)
[1275]	<223>	Phg
[1276]	<220>	
[1277]	<221>	MOD_RES
[1278]	<222>	(5) .. (5)
[1279]	<223>	7-氮杂色氨酸
[1280]	<220>	
[1281]	<221>	MOD_RES
[1282]	<222>	(8) .. (8)
[1283]	<223>	(N-Me) Ala
[1284]	<220>	
[1285]	<221>	MOD_RES
[1286]	<222>	(11) .. (11)

[1287] <223> Nv1  
 [1288] <220>  
 [1289] <223> C末端NH2  
 [1290] <400> 39  
 [1291] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ala His Cys Val  
 [1292] 1 5 10  
 [1293] <210> 40  
 [1294] <211> 14  
 [1295] <212> PRT  
 [1296] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [1297] <220>  
 [1298] <223> 人工序列的描述:合成  
 [1299] 肽  
 [1300] <220>  
 [1301] <223> N末端Ac  
 [1302] <220>  
 [1303] <221> MOD\_RES  
 [1304] <222> (1) .. (2)  
 [1305] <223> Nv1  
 [1306] <220>  
 [1307] <221> MOD\_RES  
 [1308] <222> (6) .. (6)  
 [1309] <223> Tbg  
 [1310] <220>  
 [1311] <221> MOD\_RES  
 [1312] <222> (8) .. (8)  
 [1313] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [1314] <220>  
 [1315] <221> MOD\_RES  
 [1316] <222> (12) .. (12)  
 [1317] <223> Chg  
 [1318] <220>  
 [1319] <221> MOD\_RES  
 [1320] <222> (13) .. (13)  
 [1321] <223> Nv1  
 [1322] <220>  
 [1323] <223> C末端(BODIPY-TMR-X)NH2  
 [1324] <400> 40  
 [1325] Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Lys

[1326]	1	5	10
[1327]	<210>	41	
[1328]	<211>	11	
[1329]	<212>	PRT	
[1330]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[1331]	<220>		
[1332]	<223>	人工序列的描述:合成	
[1333]	肽		
[1334]	<220>		
[1335]	<223>	N末端Ac	
[1336]	<220>		
[1337]	<221>	MOD_RES	
[1338]	<222>	(1) .. (1)	
[1339]	<223>	Nv1	
[1340]	<220>		
[1341]	<221>	misc_feature	
[1342]	<222>	(2) .. (10)	
[1343]	<223>	残基间的桥接部分	
[1344]	<220>		
[1345]	<221>	MOD_RES	
[1346]	<222>	(3) .. (3)	
[1347]	<223>	Phg	
[1348]	<220>		
[1349]	<221>	MOD_RES	
[1350]	<222>	(5) .. (5)	
[1351]	<223>	7-氮杂色氨酸	
[1352]	<220>		
[1353]	<221>	MOD_RES	
[1354]	<222>	(7) .. (7)	
[1355]	<223>	Tyr(OMe)	
[1356]	<220>		
[1357]	<221>	MOD_RES	
[1358]	<222>	(8) .. (8)	
[1359]	<223>	(N-Me) Ser	
[1360]	<220>		
[1361]	<221>	MOD_RES	
[1362]	<222>	(11) .. (11)	
[1363]	<223>	Nv1	
[1364]	<220>		

[1365]	<223> C末端NH2
[1366]	<400> 41
[1367]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[1368]	1 5 10
[1369]	<210> 42
[1370]	<211> 10
[1371]	<212> PRT
[1372]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1373]	<220>
[1374]	<223> 人工序列的描述:合成
[1375]	肽
[1376]	<220>
[1377]	<223> N末端Ac
[1378]	<220>
[1379]	<221> MOD_RES
[1380]	<222> (1) .. (1)
[1381]	<223> Nv1
[1382]	<220>
[1383]	<221> misc_feature
[1384]	<222> (2) .. (10)
[1385]	<223> 残基间的桥接部分
[1386]	<220>
[1387]	<221> MOD_RES
[1388]	<222> (3) .. (3)
[1389]	<223> Phg
[1390]	<220>
[1391]	<221> MOD_RES
[1392]	<222> (5) .. (5)
[1393]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1394]	<220>
[1395]	<221> MOD_RES
[1396]	<222> (8) .. (8)
[1397]	<223> (N-Me) Ser
[1398]	<220>
[1399]	<223> C末端NH2
[1400]	<400> 42
[1401]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys
[1402]	1 5 10
[1403]	<210> 43

[1404]	<211> 11
[1405]	<212> PRT
[1406]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1407]	<220>
[1408]	<223> 人工序列的描述:合成
[1409]	肽
[1410]	<220>
[1411]	<223> N末端Ac
[1412]	<220>
[1413]	<221> MOD_RES
[1414]	<222> (1) .. (1)
[1415]	<223> Nv1
[1416]	<220>
[1417]	<221> misc_feature
[1418]	<222> (2) .. (10)
[1419]	<223> 残基间的桥接部分
[1420]	<220>
[1421]	<221> MOD_RES
[1422]	<222> (3) .. (3)
[1423]	<223> Phg
[1424]	<220>
[1425]	<221> MOD_RES
[1426]	<222> (5) .. (5)
[1427]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1428]	<220>
[1429]	<221> MOD_RES
[1430]	<222> (11) .. (11)
[1431]	<223> Nv1
[1432]	<220>
[1433]	<223> C末端NH2
[1434]	<400> 43
[1435]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Pro His Cys Val
[1436]	1 5 10
[1437]	<210> 44
[1438]	<211> 11
[1439]	<212> PRT
[1440]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1441]	<220>
[1442]	<223> 人工序列的描述:合成

[1443]	肽
[1444]	<220>
[1445]	<223> N末端Ac
[1446]	<220>
[1447]	<221> MOD_RES
[1448]	<222> (1) .. (1)
[1449]	<223> Nv1
[1450]	<220>
[1451]	<221> misc_feature
[1452]	<222> (2) .. (10)
[1453]	<223> 残基间的桥接部分
[1454]	<220>
[1455]	<221> MOD_RES
[1456]	<222> (3) .. (3)
[1457]	<223> Phg
[1458]	<220>
[1459]	<221> MOD_RES
[1460]	<222> (5) .. (5)
[1461]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1462]	<220>
[1463]	<221> MOD_RES
[1464]	<222> (7) .. (7)
[1465]	<223> (4-F)Phe
[1466]	<220>
[1467]	<221> MOD_RES
[1468]	<222> (8) .. (8)
[1469]	<223> (N-Me)Ser
[1470]	<220>
[1471]	<221> MOD_RES
[1472]	<222> (11) .. (11)
[1473]	<223> Nv1
[1474]	<220>
[1475]	<223> C末端NH2
[1476]	<400> 44
[1477]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser His Cys Val
[1478]	1 5 10
[1479]	<210> 45
[1480]	<211> 13
[1481]	<212> PRT

- [1482] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[1483] <220>  
[1484] <223> 人工序列的描述:合成  
[1485] 肽  
[1486] <220>  
[1487] <223> N末端Ac  
[1488] <220>  
[1489] <221> MOD\_RES  
[1490] <222> (1) .. (2)  
[1491] <223> Nv1  
[1492] <220>  
[1493] <221> MOD\_RES  
[1494] <222> (6) .. (6)  
[1495] <223> Tbg  
[1496] <220>  
[1497] <221> MOD\_RES  
[1498] <222> (8) .. (8)  
[1499] <223> (N-Me) Trp  
[1500] <220>  
[1501] <221> MOD\_RES  
[1502] <222> (12) .. (12)  
[1503] <223> Chg  
[1504] <220>  
[1505] <221> MOD\_RES  
[1506] <222> (13) .. (13)  
[1507] <223> Nv1  
[1508] <220>  
[1509] <223> C末端NH2  
[1510] <400> 45  
[1511] Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[1512] 1 5 10  
[1513] <210> 46  
[1514] <211> 11  
[1515] <212> PRT  
[1516] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[1517] <220>  
[1518] <223> 人工序列的描述:合成  
[1519] 肽  
[1520] <220>

[1521]	<223>	N末端Ac
[1522]	<220>	
[1523]	<221>	MOD_RES
[1524]	<222>	(1) .. (1)
[1525]	<223>	Nv1
[1526]	<220>	
[1527]	<221>	misc_feature
[1528]	<222>	(2) .. (10)
[1529]	<223>	残基间的桥接部分
[1530]	<220>	
[1531]	<221>	MOD_RES
[1532]	<222>	(3) .. (3)
[1533]	<223>	Phg
[1534]	<220>	
[1535]	<221>	MOD_RES
[1536]	<222>	(8) .. (8)
[1537]	<223>	(N-Me) Ser
[1538]	<220>	
[1539]	<221>	MOD_RES
[1540]	<222>	(11) .. (11)
[1541]	<223>	Nv1
[1542]	<220>	
[1543]	<223>	C末端NH2
[1544]	<400>	46
[1545]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[1546]		1                        5                        10
[1547]	<210>	47
[1548]	<211>	13
[1549]	<212>	PRT
[1550]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1551]	<220>	
[1552]	<223>	人工序列的描述:合成
[1553]		肽
[1554]	<220>	
[1555]	<223>	N末端PEG2000
[1556]	<220>	
[1557]	<221>	MOD_RES
[1558]	<222>	(1) .. (2)
[1559]	<223>	Nv1



[1560]	<220>
[1561]	<221> MOD_RES
[1562]	<222> (6) .. (6)
[1563]	<223> Tbg
[1564]	<220>
[1565]	<221> MOD_RES
[1566]	<222> (8) .. (8)
[1567]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1568]	<220>
[1569]	<221> MOD_RES
[1570]	<222> (12) .. (12)
[1571]	<223> Phg
[1572]	<220>
[1573]	<221> MOD_RES
[1574]	<222> (13) .. (13)
[1575]	<223> Nv1
[1576]	<220>
[1577]	<223> C末端NH2
[1578]	<400> 47
[1579]	Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[1580]	1 5 10
[1581]	<210> 48
[1582]	<211> 11
[1583]	<212> PRT
[1584]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1585]	<220>
[1586]	<223> 人工序列的描述:合成
[1587]	肽
[1588]	<220>
[1589]	<223> N末端Ac
[1590]	<220>
[1591]	<221> MOD_RES
[1592]	<222> (1) .. (1)
[1593]	<223> Nv1
[1594]	<220>
[1595]	<221> misc_feature
[1596]	<222> (2) .. (10)
[1597]	<223> 残基间的桥接部分
[1598]	<220>

[1599]	<221>	MOD_RES
[1600]	<222>	(3) .. (3)
[1601]	<223>	Phg
[1602]	<220>	
[1603]	<221>	MOD_RES
[1604]	<222>	(5) .. (5)
[1605]	<223>	7-氮杂色氨酸
[1606]	<220>	
[1607]	<221>	MOD_RES
[1608]	<222>	(8) .. (8)
[1609]	<223>	(N-Me) Ser
[1610]	<220>	
[1611]	<221>	MOD_RES
[1612]	<222>	(11) .. (11)
[1613]	<223>	Nv1
[1614]	<220>	
[1615]	<223>	C末端NH2
[1616]	<400>	48
[1617]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val
[1618]	1	5 10
[1619]	<210>	49
[1620]	<211>	13
[1621]	<212>	PRT
[1622]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1623]	<220>	
[1624]	<223>	人工序列的描述:合成
[1625]		肽
[1626]	<220>	
[1627]	<223>	N末端Ac
[1628]	<220>	
[1629]	<221>	MOD_RES
[1630]	<222>	(1) .. (2)
[1631]	<223>	Nv1
[1632]	<220>	
[1633]	<221>	MOD_RES
[1634]	<222>	(6) .. (6)
[1635]	<223>	Tbg
[1636]	<220>	
[1637]	<221>	MOD_RES

[1638]	<222>	(8) .. (8)
[1639]	<223>	7-氮杂色氨酸
[1640]	<220>	
[1641]	<221>	MOD_RES
[1642]	<222>	(12) .. (12)
[1643]	<223>	(N-Me)Phg
[1644]	<220>	
[1645]	<221>	MOD_RES
[1646]	<222>	(13) .. (13)
[1647]	<223>	Nv1
[1648]	<220>	
[1649]	<223>	C末端NH2
[1650]	<400>	49
[1651]		Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[1652]	1	5 10
[1653]	<210>	50
[1654]	<211>	12
[1655]	<212>	PRT
[1656]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1657]	<220>	
[1658]	<223>	人工序列的描述:合成
[1659]		肽
[1660]	<220>	
[1661]	<221>	misc_feature
[1662]	<222>	(2) .. (7)
[1663]	<223>	残基间的桥接部分
[1664]	<220>	
[1665]	<223>	C末端NH2
[1666]	<400>	50
[1667]		Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu
[1668]	1	5 10
[1669]	<210>	51
[1670]	<211>	11
[1671]	<212>	PRT
[1672]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1673]	<220>	
[1674]	<223>	人工序列的描述:合成
[1675]		肽
[1676]	<220>	

[1677]	<223> N末端Ac
[1678]	<220>
[1679]	<221> MOD_RES
[1680]	<222> (1) .. (1)
[1681]	<223> Nv1
[1682]	<220>
[1683]	<221> misc_feature
[1684]	<222> (2) .. (10)
[1685]	<223> 残基间的桥接部分
[1686]	<220>
[1687]	<221> MOD_RES
[1688]	<222> (3) .. (3)
[1689]	<223> Phg
[1690]	<220>
[1691]	<221> MOD_RES
[1692]	<222> (5) .. (5)
[1693]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1694]	<220>
[1695]	<221> MOD_RES
[1696]	<222> (11) .. (11)
[1697]	<223> Nv1
[1698]	<220>
[1699]	<223> C末端NH2
[1700]	<400> 51
[1701]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Pro His Cys Val
[1702]	1 5 10
[1703]	<210> 52
[1704]	<211> 10
[1705]	<212> PRT
[1706]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1707]	<220>
[1708]	<223> 人工序列的描述:合成
[1709]	肽
[1710]	<220>
[1711]	<223> N末端Ac
[1712]	<220>
[1713]	<221> MOD_RES
[1714]	<222> (3) .. (3)
[1715]	<223> Tbg

[1716] <220>  
[1717] <221> MOD\_RES  
[1718] <222> (5) .. (5)  
[1719] <223> 7-氮杂色氨酸  
[1720] <220>  
[1721] <221> MOD\_RES  
[1722] <222> (9) .. (9)  
[1723] <223> Phg  
[1724] <220>  
[1725] <221> MOD\_RES  
[1726] <222> (10) .. (10)  
[1727] <223> Nv1  
[1728] <220>  
[1729] <223> C末端NH2  
[1730] <400> 52  
[1731] Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[1732] 1 5 10  
[1733] <210> 53  
[1734] <211> 11  
[1735] <212> PRT  
[1736] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[1737] <220>  
[1738] <223> 人工序列的描述:合成  
[1739] 肽  
[1740] <220>  
[1741] <223> N末端Ac  
[1742] <220>  
[1743] <221> misc\_feature  
[1744] <222> (2) .. (10)  
[1745] <223> 残基间的桥接部分  
[1746] <220>  
[1747] <221> MOD\_RES  
[1748] <222> (3) .. (3)  
[1749] <223> Phg  
[1750] <220>  
[1751] <221> MOD\_RES  
[1752] <222> (5) .. (5)  
[1753] <223> 7-氮杂色氨酸  
[1754] <220>

[1755]	<221>	MOD_RES
[1756]	<222>	(8) .. (8)
[1757]	<223>	(N-Me) Ser
[1758]	<220>	
[1759]	<221>	MOD_RES
[1760]	<222>	(11) .. (11)
[1761]	<223>	Nv1
[1762]	<220>	
[1763]	<223>	C末端NH2
[1764]	<400>	53
[1765]	Ala Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val	
[1766]	1	5 10
[1767]	<210>	54
[1768]	<211>	14
[1769]	<212>	PRT
[1770]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1771]	<220>	
[1772]	<223>	人工序列的描述:合成
[1773]	肽	
[1774]	<220>	
[1775]	<223>	N末端Ac
[1776]	<220>	
[1777]	<221>	MOD_RES
[1778]	<222>	(1) .. (1)
[1779]	<223>	Nv1
[1780]	<220>	
[1781]	<221>	misc_feature
[1782]	<222>	(2) .. (14)
[1783]	<223>	残基间的桥接部分
[1784]	<220>	
[1785]	<221>	MOD_RES
[1786]	<222>	(6) .. (6)
[1787]	<223>	Tbg
[1788]	<220>	
[1789]	<221>	MOD_RES
[1790]	<222>	(8) .. (8)
[1791]	<223>	7-氮杂色氨酸
[1792]	<220>	
[1793]	<221>	MOD_RES

[1794]	<222> (12) .. (12)
[1795]	<223> Phg
[1796]	<220>
[1797]	<221> MOD_RES
[1798]	<222> (13) .. (13)
[1799]	<223> Nv1
[1800]	<220>
[1801]	<223> C末端NH2
[1802]	<400> 54
[1803]	Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val Cys
[1804]	1 5 10
[1805]	<210> 55
[1806]	<211> 12
[1807]	<212> PRT
[1808]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1809]	<220>
[1810]	<223> 人工序列的描述:合成
[1811]	肽
[1812]	<220>
[1813]	<223> N末端Ac
[1814]	<220>
[1815]	<221> misc_feature
[1816]	<222> (1) .. (9)
[1817]	<223> 残基间的桥接部分
[1818]	<220>
[1819]	<221> MOD_RES
[1820]	<222> (2) .. (2)
[1821]	<223> Phg
[1822]	<220>
[1823]	<221> MOD_RES
[1824]	<222> (4) .. (4)
[1825]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1826]	<220>
[1827]	<221> MOD_RES
[1828]	<222> (7) .. (7)
[1829]	<223> (N-Me) Ser
[1830]	<220>
[1831]	<221> MOD_RES
[1832]	<222> (10) .. (10)

[1833]	<223> Nv1
[1834]	<220>
[1835]	<221> MOD_RES
[1836]	<222> (12) .. (12)
[1837]	<223> Nv1
[1838]	<220>
[1839]	<223> C末端NH2
[1840]	<400> 55
[1841]	Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val
[1842]	1 5 10
[1843]	<210> 56
[1844]	<211> 11
[1845]	<212> PRT
[1846]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1847]	<220>
[1848]	<223> 人工序列的描述:合成
[1849]	肽
[1850]	<220>
[1851]	<223> N末端Ac
[1852]	<220>
[1853]	<221> MOD_RES
[1854]	<222> (1) .. (1)
[1855]	<223> Nv1
[1856]	<220>
[1857]	<221> misc_feature
[1858]	<222> (2) .. (10)
[1859]	<223> 残基间的桥接部分
[1860]	<220>
[1861]	<221> MOD_RES
[1862]	<222> (2) .. (2)
[1863]	<223> HomoCys
[1864]	<220>
[1865]	<221> MOD_RES
[1866]	<222> (3) .. (3)
[1867]	<223> Phg
[1868]	<220>
[1869]	<221> MOD_RES
[1870]	<222> (5) .. (5)
[1871]	<223> 7-氮杂色氨酸



[1872] <220>  
[1873] <221> MOD\_RES  
[1874] <222> (8) .. (8)  
[1875] <223> (N-Me) Ser  
[1876] <220>  
[1877] <221> MOD\_RES  
[1878] <222> (11) .. (11)  
[1879] <223> Nv1  
[1880] <220>  
[1881] <223> C末端NH2  
[1882] <400> 56  
[1883] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
[1884] 1 5 10  
[1885] <210> 57  
[1886] <211> 13  
[1887] <212> PRT  
[1888] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[1889] <220>  
[1890] <223> 人工序列的描述:合成  
[1891] 肽  
[1892] <220>  
[1893] <223> N末端Ac  
[1894] <220>  
[1895] <221> MOD\_RES  
[1896] <222> (1) .. (1)  
[1897] <223> Nv1  
[1898] <220>  
[1899] <221> MOD\_RES  
[1900] <222> (6) .. (6)  
[1901] <223> Tbg  
[1902] <220>  
[1903] <221> MOD\_RES  
[1904] <222> (8) .. (8)  
[1905] <223> 7-氮杂色氨酸  
[1906] <220>  
[1907] <221> MOD\_RES  
[1908] <222> (12) .. (12)  
[1909] <223> Chg  
[1910] <220>

[1911]	<221> MOD_RES
[1912]	<222> (13) .. (13)
[1913]	<223> Nv1
[1914]	<220>
[1915]	<223> C末端NH2
[1916]	<400> 57
[1917]	Val Ser Ala Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[1918]	1 5 10
[1919]	<210> 58
[1920]	<211> 13
[1921]	<212> PRT
[1922]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1923]	<220>
[1924]	<223> 人工序列的描述:合成
[1925]	肽
[1926]	<220>
[1927]	<223> N末端Ac
[1928]	<220>
[1929]	<221> MOD_RES
[1930]	<222> (1) .. (2)
[1931]	<223> Nv1
[1932]	<220>
[1933]	<221> MOD_RES
[1934]	<222> (4) .. (4)
[1935]	<223> (N-Me)Glu
[1936]	<220>
[1937]	<221> MOD_RES
[1938]	<222> (6) .. (6)
[1939]	<223> Tbg
[1940]	<220>
[1941]	<221> MOD_RES
[1942]	<222> (8) .. (8)
[1943]	<223> 7-氮杂色氨酸
[1944]	<220>
[1945]	<221> MOD_RES
[1946]	<222> (12) .. (12)
[1947]	<223> Chg
[1948]	<220>
[1949]	<221> MOD_RES

[1950]	<222>	(13) .. (13)
[1951]	<223>	Nv1
[1952]	<220>	
[1953]	<223>	C末端NH2
[1954]	<400>	58
[1955]		Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[1956]	1	5 10
[1957]	<210>	59
[1958]	<211>	11
[1959]	<212>	PRT
[1960]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1961]	<220>	
[1962]	<223>	人工序列的描述:合成
[1963]		肽
[1964]	<220>	
[1965]	<223>	N末端Ac
[1966]	<220>	
[1967]	<221>	MOD_RES
[1968]	<222>	(4) .. (4)
[1969]	<223>	Tbg
[1970]	<220>	
[1971]	<221>	MOD_RES
[1972]	<222>	(6) .. (6)
[1973]	<223>	(1-Me) Trp
[1974]	<220>	
[1975]	<221>	MOD_RES
[1976]	<222>	(10) .. (10)
[1977]	<223>	Phg
[1978]	<220>	
[1979]	<221>	MOD_RES
[1980]	<222>	(11) .. (11)
[1981]	<223>	Nv1
[1982]	<220>	
[1983]	<223>	C末端NH2
[1984]	<400>	59
[1985]		Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[1986]	1	5 10
[1987]	<210>	60
[1988]	<211>	13

[1989]	<212> PRT
[1990]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1991]	<220>
[1992]	<223> 人工序列的描述:合成
[1993]	肽
[1994]	<220>
[1995]	<223> N末端Ac
[1996]	<220>
[1997]	<221> MOD_RES
[1998]	<222> (1) .. (1)
[1999]	<223> Nv1
[2000]	<220>
[2001]	<221> MOD_RES
[2002]	<222> (6) .. (6)
[2003]	<223> Tbg
[2004]	<220>
[2005]	<221> MOD_RES
[2006]	<222> (8) .. (8)
[2007]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2008]	<220>
[2009]	<221> MOD_RES
[2010]	<222> (12) .. (12)
[2011]	<223> Phg
[2012]	<220>
[2013]	<221> MOD_RES
[2014]	<222> (13) .. (13)
[2015]	<223> Tbg
[2016]	<220>
[2017]	<223> C末端NH2
[2018]	<400> 60
[2019]	Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Cys Pro Gly Gly
[2020]	1 5 10
[2021]	<210> 61
[2022]	<211> 11
[2023]	<212> PRT
[2024]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2025]	<220>
[2026]	<223> 人工序列的描述:合成
[2027]	肽

[2028]	<220>
[2029]	<223> N末端Ac
[2030]	<220>
[2031]	<221> MOD_RES
[2032]	<222> (1) .. (1)
[2033]	<223> Nv1
[2034]	<220>
[2035]	<221> misc_feature
[2036]	<222> (2) .. (10)
[2037]	<223> 残基间的桥接部分
[2038]	<220>
[2039]	<221> MOD_RES
[2040]	<222> (3) .. (3)
[2041]	<223> Phg
[2042]	<220>
[2043]	<221> MOD_RES
[2044]	<222> (5) .. (5)
[2045]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2046]	<220>
[2047]	<221> MOD_RES
[2048]	<222> (8) .. (8)
[2049]	<223> (N-Me) Ser
[2050]	<220>
[2051]	<221> MOD_RES
[2052]	<222> (11) .. (11)
[2053]	<223> Nv1
[2054]	<220>
[2055]	<223> C末端NH2
[2056]	<400> 61
[2057]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[2058]	1 5 10
[2059]	<210> 62
[2060]	<211> 13
[2061]	<212> PRT
[2062]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2063]	<220>
[2064]	<223> 人工序列的描述:合成
[2065]	肽
[2066]	<220>

[2067]	<223> N末端Ac
[2068]	<220>
[2069]	<221> MOD_RES
[2070]	<222> (1) .. (1)
[2071]	<223> Nv1
[2072]	<220>
[2073]	<221> MOD_RES
[2074]	<222> (6) .. (6)
[2075]	<223> Tbg
[2076]	<220>
[2077]	<221> MOD_RES
[2078]	<222> (8) .. (8)
[2079]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2080]	<220>
[2081]	<221> MOD_RES
[2082]	<222> (12) .. (12)
[2083]	<223> Chg
[2084]	<220>
[2085]	<221> MOD_RES
[2086]	<222> (13) .. (13)
[2087]	<223> Nv1
[2088]	<220>
[2089]	<223> C末端NH2
[2090]	<400> 62
[2091]	Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Ala Pro Gly Val
[2092]	1                      5                      10
[2093]	<210> 63
[2094]	<211> 9
[2095]	<212> PRT
[2096]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2097]	<220>
[2098]	<223> 人工序列的描述:合成
[2099]	肽
[2100]	<220>
[2101]	<223> N末端Ac
[2102]	<220>
[2103]	<221> misc_feature
[2104]	<222> (1) .. (9)
[2105]	<223> 残基间的桥接部分

[2106]	<220>
[2107]	<221> MOD_RES
[2108]	<222> (2) .. (2)
[2109]	<223> Phg
[2110]	<220>
[2111]	<221> MOD_RES
[2112]	<222> (4) .. (4)
[2113]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2114]	<220>
[2115]	<221> MOD_RES
[2116]	<222> (7) .. (7)
[2117]	<223> (N-Me) Ser
[2118]	<220>
[2119]	<223> C末端NH2
[2120]	<400> 63
[2121]	Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys
[2122]	1 5
[2123]	<210> 64
[2124]	<211> 13
[2125]	<212> PRT
[2126]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2127]	<220>
[2128]	<223> 人工序列的描述:合成
[2129]	肽
[2130]	<220>
[2131]	<223> N末端Ac
[2132]	<220>
[2133]	<221> MOD_RES
[2134]	<222> (1) .. (1)
[2135]	<223> Nv1
[2136]	<220>
[2137]	<221> MOD_RES
[2138]	<222> (6) .. (6)
[2139]	<223> Tbg
[2140]	<220>
[2141]	<221> MOD_RES
[2142]	<222> (8) .. (8)
[2143]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2144]	<220>

[2145]	<221>	MOD_RES
[2146]	<222>	(12) .. (12)
[2147]	<223>	Chg
[2148]	<220>	
[2149]	<221>	MOD_RES
[2150]	<222>	(13) .. (13)
[2151]	<223>	Nv1
[2152]	<220>	
[2153]	<223>	C末端NH2
[2154]	<400>	64
[2155]		Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Ala Tyr Pro Gly Val
[2156]	1	5 10
[2157]	<210>	65
[2158]	<211>	11
[2159]	<212>	PRT
[2160]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2161]	<220>	
[2162]	<223>	人工序列的描述:合成
[2163]		肽
[2164]	<220>	
[2165]	<223>	N末端Ac
[2166]	<220>	
[2167]	<221>	MOD_RES
[2168]	<222>	(1) .. (1)
[2169]	<223>	Nv1
[2170]	<220>	
[2171]	<221>	misc_feature
[2172]	<222>	(2) .. (10)
[2173]	<223>	残基间的桥接部分
[2174]	<220>	
[2175]	<221>	MOD_RES
[2176]	<222>	(3) .. (3)
[2177]	<223>	Phg
[2178]	<220>	
[2179]	<221>	MOD_RES
[2180]	<222>	(5) .. (5)
[2181]	<223>	7-氮杂色氨酸
[2182]	<220>	
[2183]	<221>	MOD_RES



[2184]	<222>	(8) .. (8)
[2185]	<223>	(N-Me) Ser
[2186]	<220>	
[2187]	<221>	MOD_RES
[2188]	<222>	(10) .. (10)
[2189]	<223>	HomoCys
[2190]	<220>	
[2191]	<221>	MOD_RES
[2192]	<222>	(11) .. (11)
[2193]	<223>	Nv1
[2194]	<220>	
[2195]	<223>	C末端NH2
[2196]	<400>	65
[2197]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val	
[2198]	1	5 10
[2199]	<210>	66
[2200]	<211>	11
[2201]	<212>	PRT
[2202]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2203]	<220>	
[2204]	<223>	人工序列的描述:合成
[2205]	肽	
[2206]	<220>	
[2207]	<223>	N末端Ac
[2208]	<220>	
[2209]	<221>	MOD_RES
[2210]	<222>	(1) .. (1)
[2211]	<223>	Nv1
[2212]	<220>	
[2213]	<221>	misc_feature
[2214]	<222>	(2) .. (10)
[2215]	<223>	残基间的桥接部分
[2216]	<220>	
[2217]	<221>	MOD_RES
[2218]	<222>	(3) .. (3)
[2219]	<223>	Phg
[2220]	<220>	
[2221]	<221>	MOD_RES
[2222]	<222>	(5) .. (5)

[2223]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2224]	<220>
[2225]	<221> MOD_RES
[2226]	<222> (8) .. (8)
[2227]	<223> (N-Me) Ser
[2228]	<220>
[2229]	<221> MOD_RES
[2230]	<222> (10) .. (10)
[2231]	<223> HomoCys
[2232]	<220>
[2233]	<221> MOD_RES
[2234]	<222> (11) .. (11)
[2235]	<223> Nv1
[2236]	<220>
[2237]	<223> C末端NH2
[2238]	<400> 66
[2239]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[2240]	1 5 10
[2241]	<210> 67
[2242]	<211> 11
[2243]	<212> PRT
[2244]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2245]	<220>
[2246]	<223> 人工序列的描述:合成
[2247]	肽
[2248]	<220>
[2249]	<223> N末端Ac
[2250]	<220>
[2251]	<221> MOD_RES
[2252]	<222> (1) .. (1)
[2253]	<223> Nv1
[2254]	<220>
[2255]	<221> MOD_RES
[2256]	<222> (3) .. (3)
[2257]	<223> Phg
[2258]	<220>
[2259]	<221> misc_feature
[2260]	<222> (4) .. (10)
[2261]	<223> 残基间的桥接部分

[2262] <220>  
[2263] <221> MOD\_RES  
[2264] <222> (5) .. (5)  
[2265] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2266] <220>  
[2267] <221> MOD\_RES  
[2268] <222> (8) .. (8)  
[2269] <223> (N-Me) Ser  
[2270] <220>  
[2271] <221> MOD\_RES  
[2272] <222> (11) .. (11)  
[2273] <223> Nv1  
[2274] <220>  
[2275] <223> C末端NH2  
[2276] <400> 67  
[2277] Val Thr Gly Cys Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
[2278] 1 5 10  
[2279] <210> 68  
[2280] <211> 11  
[2281] <212> PRT  
[2282] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2283] <220>  
[2284] <223> 人工序列的描述:合成  
[2285] 肽  
[2286] <220>  
[2287] <223> N末端Ac  
[2288] <220>  
[2289] <221> MOD\_RES  
[2290] <222> (1) .. (1)  
[2291] <223> Nle  
[2292] <220>  
[2293] <221> misc\_feature  
[2294] <222> (2) .. (10)  
[2295] <223> 残基间的桥接部分  
[2296] <220>  
[2297] <221> MOD\_RES  
[2298] <222> (3) .. (3)  
[2299] <223> Phg  
[2300] <220>

[2301]	<221>	MOD_RES
[2302]	<222>	(5) .. (5)
[2303]	<223>	7-氮杂色氨酸
[2304]	<220>	
[2305]	<221>	MOD_RES
[2306]	<222>	(8) .. (8)
[2307]	<223>	(N-Me) Ser
[2308]	<220>	
[2309]	<221>	MOD_RES
[2310]	<222>	(11) .. (11)
[2311]	<223>	Nv1
[2312]	<220>	
[2313]	<223>	C末端NH2
[2314]	<400>	68
[2315]	Leu Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val	
[2316]	1	5 10
[2317]	<210>	69
[2318]	<211>	12
[2319]	<212>	PRT
[2320]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2321]	<220>	
[2322]	<223>	人工序列的描述:合成
[2323]	肽	
[2324]	<220>	
[2325]	<223>	N末端Ac
[2326]	<220>	
[2327]	<221>	MOD_RES
[2328]	<222>	(2) .. (2)
[2329]	<223>	Nv1
[2330]	<220>	
[2331]	<221>	misc_feature
[2332]	<222>	(3) .. (11)
[2333]	<223>	残基间的桥接部分
[2334]	<220>	
[2335]	<221>	MOD_RES
[2336]	<222>	(4) .. (4)
[2337]	<223>	Phg
[2338]	<220>	
[2339]	<221>	MOD_RES

- [2340] <222> (6) .. (6)  
[2341] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2342] <220>  
[2343] <221> MOD\_RES  
[2344] <222> (9) .. (9)  
[2345] <223> (N-Me) Ser  
[2346] <220>  
[2347] <221> MOD\_RES  
[2348] <222> (12) .. (12)  
[2349] <223> Nv1  
[2350] <220>  
[2351] <223> C末端NH2  
[2352] <400> 69  
[2353] Tyr Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
[2354] 1 5 10  
[2355] <210> 70  
[2356] <211> 11  
[2357] <212> PRT  
[2358] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2359] <220>  
[2360] <223> 人工序列的描述:合成  
[2361] 肽  
[2362] <220>  
[2363] <223> N末端Ac  
[2364] <220>  
[2365] <221> MOD\_RES  
[2366] <222> (1) .. (1)  
[2367] <223> Nv1  
[2368] <220>  
[2369] <221> misc\_feature  
[2370] <222> (2) .. (10)  
[2371] <223> 残基间的桥接部分  
[2372] <220>  
[2373] <221> MOD\_RES  
[2374] <222> (3) .. (3)  
[2375] <223> Phg  
[2376] <220>  
[2377] <221> MOD\_RES  
[2378] <222> (5) .. (5)

[2379]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2380]	<220>
[2381]	<221> MOD_RES
[2382]	<222> (7) .. (7)
[2383]	<223> (3-C1-Phe)
[2384]	<220>
[2385]	<221> MOD_RES
[2386]	<222> (8) .. (8)
[2387]	<223> (N-Me) Ser
[2388]	<220>
[2389]	<221> MOD_RES
[2390]	<222> (11) .. (11)
[2391]	<223> Nv1
[2392]	<220>
[2393]	<223> C末端NH2
[2394]	<400> 70
[2395]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val
[2396]	1 5 10
[2397]	<210> 71
[2398]	<211> 13
[2399]	<212> PRT
[2400]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2401]	<220>
[2402]	<223> 人工序列的描述:合成
[2403]	肽
[2404]	<220>
[2405]	<223> N末端Ac
[2406]	<220>
[2407]	<221> MOD_RES
[2408]	<222> (1) .. (1)
[2409]	<223> Nv1
[2410]	<220>
[2411]	<221> misc_feature
[2412]	<222> (2) .. (10)
[2413]	<223> 残基间的桥接部分
[2414]	<220>
[2415]	<221> MOD_RES
[2416]	<222> (6) .. (6)
[2417]	<223> Tbg

[2418] <220>  
[2419] <221> MOD\_RES  
[2420] <222> (8) .. (8)  
[2421] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2422] <220>  
[2423] <221> MOD\_RES  
[2424] <222> (12) .. (12)  
[2425] <223> Phg  
[2426] <220>  
[2427] <221> MOD\_RES  
[2428] <222> (13) .. (13)  
[2429] <223> Nv1  
[2430] <220>  
[2431] <223> C末端NH2  
[2432] <400> 71  
[2433] Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Cys Pro Gly Val  
[2434] 1 5 10  
[2435] <210> 72  
[2436] <211> 9  
[2437] <212> PRT  
[2438] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2439] <220>  
[2440] <223> 人工序列的描述:合成  
[2441] 肽  
[2442] <220>  
[2443] <223> N末端Ac  
[2444] <220>  
[2445] <221> MOD\_RES  
[2446] <222> (2) .. (2)  
[2447] <223> Tbg  
[2448] <220>  
[2449] <221> MOD\_RES  
[2450] <222> (4) .. (4)  
[2451] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2452] <220>  
[2453] <221> MOD\_RES  
[2454] <222> (8) .. (8)  
[2455] <223> Phg  
[2456] <220>

[2457] <221> MOD\_RES  
[2458] <222> (9) .. (9)  
[2459] <223> Nv1  
[2460] <220>  
[2461] <223> C末端NH2  
[2462] <400> 72  
[2463] Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[2464] 1 5  
[2465] <210> 73  
[2466] <211> 8  
[2467] <212> PRT  
[2468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2469] <220>  
[2470] <223> 人工序列的描述:合成  
[2471] 肽  
[2472] <220>  
[2473] <223> N末端Ac  
[2474] <220>  
[2475] <221> MOD\_RES  
[2476] <222> (1) .. (1)  
[2477] <223> Tbg  
[2478] <220>  
[2479] <221> MOD\_RES  
[2480] <222> (3) .. (3)  
[2481] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2482] <220>  
[2483] <221> MOD\_RES  
[2484] <222> (7) .. (7)  
[2485] <223> Phg  
[2486] <220>  
[2487] <221> MOD\_RES  
[2488] <222> (8) .. (8)  
[2489] <223> Nv1  
[2490] <220>  
[2491] <223> C末端NH2  
[2492] <400> 73  
[2493] Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[2494] 1 5  
[2495] <210> 74



[2496]	<211> 11
[2497]	<212> PRT
[2498]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2499]	<220>
[2500]	<223> 人工序列的描述:合成
[2501]	肽
[2502]	<220>
[2503]	<223> N末端Ac
[2504]	<220>
[2505]	<221> MOD_RES
[2506]	<222> (1) .. (1)
[2507]	<223> Nv1
[2508]	<220>
[2509]	<221> misc_feature
[2510]	<222> (2) .. (10)
[2511]	<223> 残基间的桥接部分
[2512]	<220>
[2513]	<221> MOD_RES
[2514]	<222> (5) .. (5)
[2515]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2516]	<220>
[2517]	<221> MOD_RES
[2518]	<222> (8) .. (8)
[2519]	<223> (N-Me) Ser
[2520]	<220>
[2521]	<221> MOD_RES
[2522]	<222> (11) .. (11)
[2523]	<223> Nv1
[2524]	<220>
[2525]	<223> C末端NH2
[2526]	<400> 74
[2527]	Val Cys Ala Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[2528]	1 5 10
[2529]	<210> 75
[2530]	<211> 11
[2531]	<212> PRT
[2532]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2533]	<220>
[2534]	<223> 人工序列的描述:合成

[2535]	肽
[2536]	<220>
[2537]	<223> N末端Ac
[2538]	<220>
[2539]	<221> MOD_RES
[2540]	<222> (1) .. (1)
[2541]	<223> Nv1
[2542]	<220>
[2543]	<221> misc_feature
[2544]	<222> (2) .. (10)
[2545]	<223> 残基间的桥接部分
[2546]	<220>
[2547]	<221> MOD_RES
[2548]	<222> (3) .. (3)
[2549]	<223> Chg
[2550]	<220>
[2551]	<221> MOD_RES
[2552]	<222> (5) .. (5)
[2553]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2554]	<220>
[2555]	<221> MOD_RES
[2556]	<222> (8) .. (8)
[2557]	<223> (N-Me) Ser
[2558]	<220>
[2559]	<221> MOD_RES
[2560]	<222> (11) .. (11)
[2561]	<223> Nv1
[2562]	<220>
[2563]	<223> C末端NH2
[2564]	<400> 75
[2565]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[2566]	1 5 10
[2567]	<210> 76
[2568]	<211> 13
[2569]	<212> PRT
[2570]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2571]	<220>
[2572]	<223> 人工序列的描述:合成
[2573]	肽

[2574]	<220>
[2575]	<223> N末端Ac
[2576]	<220>
[2577]	<221> MOD_RES
[2578]	<222> (1) .. (1)
[2579]	<223> Nv1
[2580]	<220>
[2581]	<221> MOD_RES
[2582]	<222> (6) .. (6)
[2583]	<223> Tbg
[2584]	<220>
[2585]	<221> MOD_RES
[2586]	<222> (12) .. (12)
[2587]	<223> Chg
[2588]	<220>
[2589]	<221> MOD_RES
[2590]	<222> (13) .. (13)
[2591]	<223> Nv1
[2592]	<220>
[2593]	<223> C末端NH2
[2594]	<400> 76
[2595]	Val Ser Tyr Glu Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Pro Gly Val
[2596]	1 5 10
[2597]	<210> 77
[2598]	<211> 13
[2599]	<212> PRT
[2600]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2601]	<220>
[2602]	<223> 人工序列的描述:合成
[2603]	肽
[2604]	<220>
[2605]	<223> N末端Ac
[2606]	<220>
[2607]	<221> MOD_RES
[2608]	<222> (1) .. (2)
[2609]	<223> Nv1
[2610]	<220>
[2611]	<221> MOD_RES
[2612]	<222> (6) .. (6)

[2613]	<223>	Tbg
[2614]	<220>	
[2615]	<221>	MOD_RES
[2616]	<222>	(8) .. (8)
[2617]	<223>	7-氮杂色氨酸
[2618]	<220>	
[2619]	<221>	MOD_RES
[2620]	<222>	(10) .. (10)
[2621]	<223>	(N-Me) Tyr
[2622]	<220>	
[2623]	<221>	MOD_RES
[2624]	<222>	(12) .. (12)
[2625]	<223>	Chg
[2626]	<220>	
[2627]	<221>	MOD_RES
[2628]	<222>	(13) .. (13)
[2629]	<223>	Nv1
[2630]	<220>	
[2631]	<223>	C末端NH2
[2632]	<400>	77
[2633]		Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[2634]	1	5 10
[2635]	<210>	78
[2636]	<211>	13
[2637]	<212>	PRT
[2638]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2639]	<220>	
[2640]	<223>	人工序列的描述:合成
[2641]		肽
[2642]	<220>	
[2643]	<223>	N末端Ac
[2644]	<220>	
[2645]	<221>	MOD_RES
[2646]	<222>	(1) .. (1)
[2647]	<223>	Nv1
[2648]	<220>	
[2649]	<221>	MOD_RES
[2650]	<222>	(3) .. (3)
[2651]	<223>	Phg

[2652]	<220>
[2653]	<221> MOD_RES
[2654]	<222> (5) .. (5)
[2655]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2656]	<220>
[2657]	<221> MOD_RES
[2658]	<222> (8) .. (8)
[2659]	<223> (N-Me) Ser
[2660]	<220>
[2661]	<221> MOD_RES
[2662]	<222> (11) .. (11)
[2663]	<223> Nv1
[2664]	<220>
[2665]	<221> MOD_RES
[2666]	<222> (13) .. (13)
[2667]	<223> Nv1
[2668]	<220>
[2669]	<223> C末端NH2
[2670]	<400> 78
[2671]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val
[2672]	1 5 10
[2673]	<210> 79
[2674]	<211> 9
[2675]	<212> PRT
[2676]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2677]	<220>
[2678]	<223> 人工序列的描述:合成
[2679]	肽
[2680]	<220>
[2681]	<223> N末端Ac
[2682]	<220>
[2683]	<221> misc_feature
[2684]	<222> (1) .. (9)
[2685]	<223> 残基间的桥接部分
[2686]	<220>
[2687]	<221> MOD_RES
[2688]	<222> (2) .. (2)
[2689]	<223> Tbg
[2690]	<220>

[2691] <221> MOD\_RES  
[2692] <222> (4) .. (4)  
[2693] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2694] <220>  
[2695] <221> MOD\_RES  
[2696] <222> (7) .. (7)  
[2697] <223> (N-Me) Ser  
[2698] <220>  
[2699] <223> C末端NH2  
[2700] <400> 79  
[2701] Cys Gly Tyr Trp Glu Tyr Ser His Cys  
[2702] 1 5  
[2703] <210> 80  
[2704] <211> 11  
[2705] <212> PRT  
[2706] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2707] <220>  
[2708] <223> 人工序列的描述:合成  
[2709] 肽  
[2710] <220>  
[2711] <223> N末端Ac  
[2712] <220>  
[2713] <221> MOD\_RES  
[2714] <222> (1) .. (1)  
[2715] <223> Chg  
[2716] <220>  
[2717] <221> misc\_feature  
[2718] <222> (2) .. (10)  
[2719] <223> 残基间的桥接部分  
[2720] <220>  
[2721] <221> MOD\_RES  
[2722] <222> (3) .. (3)  
[2723] <223> Phg  
[2724] <220>  
[2725] <221> MOD\_RES  
[2726] <222> (5) .. (5)  
[2727] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2728] <220>  
[2729] <221> MOD\_RES

[2730] <222> (8) .. (8)  
[2731] <223> (N-Me) Ser  
[2732] <220>  
[2733] <221> MOD\_RES  
[2734] <222> (11) .. (11)  
[2735] <223> Nv1  
[2736] <220>  
[2737] <223> C末端NH2  
[2738] <400> 80  
[2739] Gly Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
[2740] 1 5 10  
[2741] <210> 81  
[2742] <211> 11  
[2743] <212> PRT  
[2744] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2745] <220>  
[2746] <223> 人工序列的描述:合成  
[2747] 肽  
[2748] <220>  
[2749] <223> N末端Ac  
[2750] <220>  
[2751] <221> misc\_feature  
[2752] <222> (2) .. (10)  
[2753] <223> 残基间的桥接部分  
[2754] <220>  
[2755] <221> MOD\_RES  
[2756] <222> (3) .. (3)  
[2757] <223> Phg  
[2758] <220>  
[2759] <221> MOD\_RES  
[2760] <222> (5) .. (5)  
[2761] <223> 7-氮杂色氨酸  
[2762] <220>  
[2763] <221> MOD\_RES  
[2764] <222> (8) .. (8)  
[2765] <223> (N-Me) Ser  
[2766] <220>  
[2767] <221> MOD\_RES  
[2768] <222> (11) .. (11)

[2769]	<223> Nv1
[2770]	<220>
[2771]	<223> C末端NH2
[2772]	<400> 81
[2773]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[2774]	1 5 10
[2775]	<210> 82
[2776]	<211> 11
[2777]	<212> PRT
[2778]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2779]	<220>
[2780]	<223> 人工序列的描述:合成
[2781]	肽
[2782]	<220>
[2783]	<223> N末端Ac
[2784]	<220>
[2785]	<221> MOD_RES
[2786]	<222> (1) .. (1)
[2787]	<223> Nv1
[2788]	<220>
[2789]	<221> misc_feature
[2790]	<222> (2) .. (10)
[2791]	<223> 残基间的桥接部分
[2792]	<220>
[2793]	<221> MOD_RES
[2794]	<222> (3) .. (3)
[2795]	<223> (2-OMe) Phg
[2796]	<220>
[2797]	<221> MOD_RES
[2798]	<222> (5) .. (5)
[2799]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2800]	<220>
[2801]	<221> MOD_RES
[2802]	<222> (8) .. (8)
[2803]	<223> (N-Me) Ser
[2804]	<220>
[2805]	<221> MOD_RES
[2806]	<222> (11) .. (11)
[2807]	<223> Nv1



[2808]	<220>
[2809]	<223> C末端NH2
[2810]	<400> 82
[2811]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[2812]	1 5 10
[2813]	<210> 83
[2814]	<211> 11
[2815]	<212> PRT
[2816]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2817]	<220>
[2818]	<223> 人工序列的描述:合成
[2819]	肽
[2820]	<220>
[2821]	<223> N末端Ac
[2822]	<220>
[2823]	<221> MOD_RES
[2824]	<222> (1) .. (1)
[2825]	<223> Nv1
[2826]	<220>
[2827]	<221> MOD_RES
[2828]	<222> (2) .. (2)
[2829]	<223> HomoCys
[2830]	<220>
[2831]	<221> misc_feature
[2832]	<222> (2) .. (10)
[2833]	<223> 残基间的桥接部分
[2834]	<220>
[2835]	<221> MOD_RES
[2836]	<222> (3) .. (3)
[2837]	<223> Phg
[2838]	<220>
[2839]	<221> MOD_RES
[2840]	<222> (5) .. (5)
[2841]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2842]	<220>
[2843]	<221> MOD_RES
[2844]	<222> (8) .. (8)
[2845]	<223> (N-Me) Ser
[2846]	<220>

[2847]	<221>	MOD_RES
[2848]	<222>	(11) .. (11)
[2849]	<223>	Nv1
[2850]	<220>	
[2851]	<223>	C末端NH2
[2852]	<400>	83
[2853]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[2854]	1	5 10
[2855]	<210>	84
[2856]	<211>	11
[2857]	<212>	PRT
[2858]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2859]	<220>	
[2860]	<223>	人工序列的描述:合成
[2861]		肽
[2862]	<220>	
[2863]	<223>	N末端Ac
[2864]	<220>	
[2865]	<221>	MOD_RES
[2866]	<222>	(1) .. (1)
[2867]	<223>	Nv1
[2868]	<220>	
[2869]	<221>	misc_feature
[2870]	<222>	(2) .. (10)
[2871]	<223>	残基间的桥接部分
[2872]	<220>	
[2873]	<221>	MOD_RES
[2874]	<222>	(3) .. (3)
[2875]	<223>	Phg
[2876]	<220>	
[2877]	<221>	MOD_RES
[2878]	<222>	(5) .. (5)
[2879]	<223>	7-氮杂色氨酸
[2880]	<220>	
[2881]	<221>	MOD_RES
[2882]	<222>	(8) .. (8)
[2883]	<223>	(N-Me) Ser
[2884]	<220>	
[2885]	<221>	MOD_RES

[2886] <222> (9) .. (9)  
[2887] <223> D-Ala  
[2888] <220>  
[2889] <221> MOD\_RES  
[2890] <222> (11) .. (11)  
[2891] <223> Nv1  
[2892] <220>  
[2893] <223> C末端NH2  
[2894] <400> 84  
[2895] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
[2896] 1 5 10  
[2897] <210> 85  
[2898] <211> 11  
[2899] <212> PRT  
[2900] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[2901] <220>  
[2902] <223> 人工序列的描述:合成  
[2903] 肽  
[2904] <220>  
[2905] <223> N末端Ac  
[2906] <220>  
[2907] <221> MOD\_RES  
[2908] <222> (1) .. (1)  
[2909] <223> Nv1  
[2910] <220>  
[2911] <221> misc\_feature  
[2912] <222> (2) .. (10)  
[2913] <223> 残基间的桥接部分  
[2914] <220>  
[2915] <221> MOD\_RES  
[2916] <222> (3) .. (3)  
[2917] <223> Phg  
[2918] <220>  
[2919] <221> MOD\_RES  
[2920] <222> (8) .. (8)  
[2921] <223> (N-Me) Ser  
[2922] <220>  
[2923] <221> MOD\_RES  
[2924] <222> (11) .. (11)

[2925]	<223> Nv1
[2926]	<220>
[2927]	<223> C末端NH2
[2928]	<400> 85
[2929]	Val Cys Gly Thr Ala Glu Tyr Ser His Cys Val
[2930]	1 5 10
[2931]	<210> 86
[2932]	<211> 11
[2933]	<212> PRT
[2934]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2935]	<220>
[2936]	<223> 人工序列的描述:合成
[2937]	肽
[2938]	<220>
[2939]	<223> N末端Ac
[2940]	<220>
[2941]	<221> MOD_RES
[2942]	<222> (1) .. (1)
[2943]	<223> Nv1
[2944]	<220>
[2945]	<221> misc_feature
[2946]	<222> (2) .. (10)
[2947]	<223> 残基间的桥接部分
[2948]	<220>
[2949]	<221> MOD_RES
[2950]	<222> (3) .. (3)
[2951]	<223> Phg
[2952]	<220>
[2953]	<221> MOD_RES
[2954]	<222> (5) .. (5)
[2955]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2956]	<220>
[2957]	<221> MOD_RES
[2958]	<222> (8) .. (8)
[2959]	<223> (N-Me) Ser
[2960]	<220>
[2961]	<221> MOD_RES
[2962]	<222> (11) .. (11)
[2963]	<223> Nv1

[2964]	<220>
[2965]	<223> C末端NH2
[2966]	<400> 86
[2967]	Val Cys Gly Thr Trp Ala Tyr Ser His Cys Val
[2968]	1 5 10
[2969]	<210> 87
[2970]	<211> 11
[2971]	<212> PRT
[2972]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2973]	<220>
[2974]	<223> 人工序列的描述:合成
[2975]	肽
[2976]	<220>
[2977]	<223> N末端Ac
[2978]	<220>
[2979]	<221> MOD_RES
[2980]	<222> (1) .. (1)
[2981]	<223> Nv1
[2982]	<220>
[2983]	<221> misc_feature
[2984]	<222> (2) .. (10)
[2985]	<223> 残基间的桥接部分
[2986]	<220>
[2987]	<221> MOD_RES
[2988]	<222> (3) .. (3)
[2989]	<223> Phg
[2990]	<220>
[2991]	<221> MOD_RES
[2992]	<222> (5) .. (5)
[2993]	<223> 7-氮杂色氨酸
[2994]	<220>
[2995]	<221> MOD_RES
[2996]	<222> (8) .. (8)
[2997]	<223> (N-Me) Ser
[2998]	<220>
[2999]	<221> MOD_RES
[3000]	<222> (11) .. (11)
[3001]	<223> Nv1
[3002]	<220>

[3003]	<223> C末端NH2
[3004]	<400> 87
[3005]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Ala Ser His Cys Val
[3006]	1 5 10
[3007]	<210> 88
[3008]	<211> 11
[3009]	<212> PRT
[3010]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3011]	<220>
[3012]	<223> 人工序列的描述:合成
[3013]	肽
[3014]	<220>
[3015]	<221> misc_feature
[3016]	<222> (2) .. (7)
[3017]	<223> 残基间的桥接部分
[3018]	<220>
[3019]	<223> C末端NH2
[3020]	<400> 88
[3021]	Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp
[3022]	1 5 10
[3023]	<210> 89
[3024]	<211> 10
[3025]	<212> PRT
[3026]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3027]	<220>
[3028]	<223> 人工序列的描述:合成
[3029]	肽
[3030]	<220>
[3031]	<223> N末端Ac
[3032]	<220>
[3033]	<221> MOD_RES
[3034]	<222> (1) .. (1)
[3035]	<223> Nv1
[3036]	<220>
[3037]	<221> misc_feature
[3038]	<222> (2) .. (9)
[3039]	<223> 残基间的桥接部分
[3040]	<220>
[3041]	<221> MOD_RES

[3042]	<222>	(3) .. (3)
[3043]	<223>	Phg
[3044]	<220>	
[3045]	<221>	MOD_RES
[3046]	<222>	(5) .. (5)
[3047]	<223>	7-氮杂色氨酸
[3048]	<220>	
[3049]	<221>	MOD_RES
[3050]	<222>	(8) .. (8)
[3051]	<223>	(N-Me) Ser
[3052]	<220>	
[3053]	<221>	MOD_RES
[3054]	<222>	(10) .. (10)
[3055]	<223>	Nv1
[3056]	<220>	
[3057]	<223>	C末端NH2
[3058]	<400>	89
[3059]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Cys Val
[3060]	1	5 10
[3061]	<210>	90
[3062]	<211>	11
[3063]	<212>	PRT
[3064]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3065]	<220>	
[3066]	<223>	人工序列的描述:合成
[3067]		肽
[3068]	<220>	
[3069]	<223>	N末端庚酰
[3070]	<220>	
[3071]	<221>	MOD_RES
[3072]	<222>	(1) .. (1)
[3073]	<223>	Nv1
[3074]	<220>	
[3075]	<221>	misc_feature
[3076]	<222>	(2) .. (10)
[3077]	<223>	残基间的桥接部分
[3078]	<220>	
[3079]	<221>	MOD_RES
[3080]	<222>	(3) .. (3)

[3081]	<223> Phg
[3082]	<220>
[3083]	<221> MOD_RES
[3084]	<222> (5) .. (5)
[3085]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3086]	<220>
[3087]	<221> MOD_RES
[3088]	<222> (8) .. (8)
[3089]	<223> (N-Me) Ser
[3090]	<220>
[3091]	<221> MOD_RES
[3092]	<222> (11) .. (11)
[3093]	<223> Nv1
[3094]	<220>
[3095]	<223> C末端NH2
[3096]	<400> 90
[3097]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[3098]	1 5 10
[3099]	<210> 91
[3100]	<211> 14
[3101]	<212> PRT
[3102]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3103]	<220>
[3104]	<223> 人工序列的描述:合成
[3105]	肽
[3106]	<220>
[3107]	<223> N末端Ac
[3108]	<220>
[3109]	<221> MOD_RES
[3110]	<222> (1) .. (1)
[3111]	<223> Nv1
[3112]	<220>
[3113]	<221> misc_feature
[3114]	<222> (5) .. (13)
[3115]	<223> 残基间的桥接部分
[3116]	<220>
[3117]	<221> MOD_RES
[3118]	<222> (6) .. (6)
[3119]	<223> Tbg



[3120]	<220>
[3121]	<221> MOD_RES
[3122]	<222> (8) .. (8)
[3123]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3124]	<220>
[3125]	<221> MOD_RES
[3126]	<222> (12) .. (12)
[3127]	<223> Chg
[3128]	<220>
[3129]	<221> MOD_RES
[3130]	<222> (14) .. (14)
[3131]	<223> Nv1
[3132]	<220>
[3133]	<223> C末端NH2
[3134]	<400> 91
[3135]	Val Ser Tyr Glu Cys Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Cys Val
[3136]	1                      5                      10
[3137]	<210> 92
[3138]	<211> 11
[3139]	<212> PRT
[3140]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3141]	<220>
[3142]	<223> 人工序列的描述:合成
[3143]	肽
[3144]	<220>
[3145]	<223> N末端Ac
[3146]	<220>
[3147]	<221> MOD_RES
[3148]	<222> (1) .. (1)
[3149]	<223> Nv1
[3150]	<220>
[3151]	<221> misc_feature
[3152]	<222> (2) .. (10)
[3153]	<223> 残基间的桥接部分
[3154]	<220>
[3155]	<221> MOD_RES
[3156]	<222> (3) .. (3)
[3157]	<223> Phg
[3158]	<220>

[3159]	<221>	MOD_RES
[3160]	<222>	(8) .. (8)
[3161]	<223>	(N-Me) Ser
[3162]	<220>	
[3163]	<221>	MOD_RES
[3164]	<222>	(11) .. (11)
[3165]	<223>	Nv1
[3166]	<220>	
[3167]	<223>	C末端NH2
[3168]	<400>	92
[3169]		Val Cys Gly Thr Phe Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[3170]	1	5 10
[3171]	<210>	93
[3172]	<211>	11
[3173]	<212>	PRT
[3174]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3175]	<220>	
[3176]	<223>	人工序列的描述:合成
[3177]		肽
[3178]	<220>	
[3179]	<223>	N末端Ac
[3180]	<220>	
[3181]	<221>	MOD_RES
[3182]	<222>	(1) .. (1)
[3183]	<223>	Nv1
[3184]	<220>	
[3185]	<221>	misc_feature
[3186]	<222>	(2) .. (10)
[3187]	<223>	残基间的桥接部分
[3188]	<220>	
[3189]	<221>	MOD_RES
[3190]	<222>	(3) .. (3)
[3191]	<223>	Phg
[3192]	<220>	
[3193]	<221>	MOD_RES
[3194]	<222>	(5) .. (5)
[3195]	<223>	7-氮杂色氨酸
[3196]	<220>	
[3197]	<221>	MOD_RES

[3198]	<222>	(7) .. (7)
[3199]	<223>	(Homo)Phe
[3200]	<220>	
[3201]	<221>	MOD_RES
[3202]	<222>	(8) .. (8)
[3203]	<223>	(N-Me)Ser
[3204]	<220>	
[3205]	<221>	MOD_RES
[3206]	<222>	(11) .. (11)
[3207]	<223>	Nv1
[3208]	<220>	
[3209]	<223>	C末端NH2
[3210]	<400>	93
[3211]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Phe Ser Ala Cys Val
[3212]	1	5 10
[3213]	<210>	94
[3214]	<211>	11
[3215]	<212>	PRT
[3216]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3217]	<220>	
[3218]	<223>	人工序列的描述:合成
[3219]		肽
[3220]	<220>	
[3221]	<223>	N末端Ac
[3222]	<220>	
[3223]	<221>	MOD_RES
[3224]	<222>	(1) .. (1)
[3225]	<223>	Nv1
[3226]	<220>	
[3227]	<221>	misc_feature
[3228]	<222>	(2) .. (10)
[3229]	<223>	残基间的桥接部分
[3230]	<220>	
[3231]	<221>	MOD_RES
[3232]	<222>	(3) .. (3)
[3233]	<223>	Phg
[3234]	<220>	
[3235]	<221>	MOD_RES
[3236]	<222>	(4) .. (4)

[3237]	<223> Aib
[3238]	<220>
[3239]	<221> MOD_RES
[3240]	<222> (5) .. (5)
[3241]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3242]	<220>
[3243]	<221> MOD_RES
[3244]	<222> (8) .. (8)
[3245]	<223> (N-Me) Ser
[3246]	<220>
[3247]	<221> MOD_RES
[3248]	<222> (11) .. (11)
[3249]	<223> Nv1
[3250]	<220>
[3251]	<223> C末端NH2
[3252]	<400> 94
[3253]	Val Cys Gly Xaa Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[3254]	1 5 10
[3255]	<210> 95
[3256]	<211> 11
[3257]	<212> PRT
[3258]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3259]	<220>
[3260]	<223> 人工序列的描述:合成
[3261]	肽
[3262]	<220>
[3263]	<223> N末端Ac
[3264]	<220>
[3265]	<221> MOD_RES
[3266]	<222> (1) .. (1)
[3267]	<223> Nv1
[3268]	<220>
[3269]	<221> misc_feature
[3270]	<222> (2) .. (10)
[3271]	<223> 残基间的桥接部分
[3272]	<220>
[3273]	<221> MOD_RES
[3274]	<222> (3) .. (3)
[3275]	<223> Tiq

[3276] <220>  
[3277] <221> MOD\_RES  
[3278] <222> (5) .. (5)  
[3279] <223> 7-氮杂色氨酸  
[3280] <220>  
[3281] <221> MOD\_RES  
[3282] <222> (8) .. (8)  
[3283] <223> (N-Me) Ser  
[3284] <220>  
[3285] <221> MOD\_RES  
[3286] <222> (11) .. (11)  
[3287] <223> Nv1  
[3288] <220>  
[3289] <223> C末端NH2  
[3290] <400> 95  
[3291] Val Cys Xaa Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val  
[3292] 1 5 10  
[3293] <210> 96  
[3294] <211> 11  
[3295] <212> PRT  
[3296] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3297] <220>  
[3298] <223> 人工序列的描述:合成  
[3299] 肽  
[3300] <220>  
[3301] <221> MOD\_RES  
[3302] <222> (1) .. (1)  
[3303] <223> Nv1  
[3304] <220>  
[3305] <221> misc\_feature  
[3306] <222> (2) .. (11)  
[3307] <223> 残基间的桥接部分  
[3308] <220>  
[3309] <221> MOD\_RES  
[3310] <222> (4) .. (4)  
[3311] <223> (N-Me) Ser  
[3312] <220>  
[3313] <221> MOD\_RES  
[3314] <222> (5) .. (5)

- [3315] <223> Phg
- [3316] <220>
- [3317] <221> MOD\_RES
- [3318] <222> (6) .. (6)
- [3319] <223> 4-F- (N-Me) Phe
- [3320] <220>
- [3321] <221> MOD\_RES
- [3322] <222> (7) .. (7)
- [3323] <223> (N-Me) Ser
- [3324] <220>
- [3325] <221> MOD\_RES
- [3326] <222> (9) .. (9)
- [3327] <223> 4-F- (N-Me) Phe
- [3328] <220>
- [3329] <223> C末端NH2
- [3330] <400> 96
- [3331] Val Cys Tyr Ser Gly Phe Ser His Phe Gly Cys
- [3332] 1 5 10
- [3333] <210> 97
- [3334] <211> 11
- [3335] <212> PRT
- [3336] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3337] <220>
- [3338] <223> 人工序列的描述:合成
- [3339] 肽
- [3340] <220>
- [3341] <223> N末端Ac
- [3342] <220>
- [3343] <221> MOD\_RES
- [3344] <222> (1) .. (1)
- [3345] <223> Nv1
- [3346] <220>
- [3347] <221> MOD\_RES
- [3348] <222> (2) .. (2)
- [3349] <223> HomoCys
- [3350] <220>
- [3351] <221> misc\_feature
- [3352] <222> (2) .. (10)
- [3353] <223> 残基间的桥接部分

[3354]	<220>
[3355]	<221> MOD_RES
[3356]	<222> (3) .. (3)
[3357]	<223> Phg
[3358]	<220>
[3359]	<221> MOD_RES
[3360]	<222> (5) .. (5)
[3361]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3362]	<220>
[3363]	<221> MOD_RES
[3364]	<222> (8) .. (8)
[3365]	<223> (N-Me) Ser
[3366]	<220>
[3367]	<221> MOD_RES
[3368]	<222> (10) .. (10)
[3369]	<223> HomoCys
[3370]	<220>
[3371]	<221> MOD_RES
[3372]	<222> (11) .. (11)
[3373]	<223> Nv1
[3374]	<220>
[3375]	<223> C末端NH2
[3376]	<400> 97
[3377]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[3378]	1 5 10
[3379]	<210> 98
[3380]	<211> 11
[3381]	<212> PRT
[3382]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3383]	<220>
[3384]	<223> 人工序列的描述:合成
[3385]	肽
[3386]	<220>
[3387]	<223> N末端Ac
[3388]	<220>
[3389]	<221> MOD_RES
[3390]	<222> (1) .. (1)
[3391]	<223> Nv1
[3392]	<220>

[3393]	<221>	MOD_RES
[3394]	<222>	(2) .. (2)
[3395]	<223>	HomoCys
[3396]	<220>	
[3397]	<221>	misc_feature
[3398]	<222>	(2) .. (10)
[3399]	<223>	残基间的桥接部分
[3400]	<220>	
[3401]	<221>	MOD_RES
[3402]	<222>	(3) .. (3)
[3403]	<223>	Phg
[3404]	<220>	
[3405]	<221>	MOD_RES
[3406]	<222>	(5) .. (5)
[3407]	<223>	7-氮杂色氨酸
[3408]	<220>	
[3409]	<221>	MOD_RES
[3410]	<222>	(8) .. (8)
[3411]	<223>	(N-Me) Ser
[3412]	<220>	
[3413]	<221>	MOD_RES
[3414]	<222>	(10) .. (10)
[3415]	<223>	HomoCys
[3416]	<220>	
[3417]	<221>	MOD_RES
[3418]	<222>	(11) .. (11)
[3419]	<223>	Nv1
[3420]	<220>	
[3421]	<223>	C末端NH2
[3422]	<400>	98
[3423]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val	
[3424]	1	5 10
[3425]	<210>	99
[3426]	<211>	13
[3427]	<212>	PRT
[3428]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3429]	<220>	
[3430]	<223>	人工序列的描述:合成
[3431]	肽	



[3432]	<220>
[3433]	<223> N末端Ac
[3434]	<220>
[3435]	<221> MOD_RES
[3436]	<222> (1) .. (1)
[3437]	<223> Nv1
[3438]	<220>
[3439]	<221> misc_feature
[3440]	<222> (2) .. (10)
[3441]	<223> 残基间的桥接部分
[3442]	<220>
[3443]	<221> MOD_RES
[3444]	<222> (6) .. (6)
[3445]	<223> Tbg
[3446]	<220>
[3447]	<221> MOD_RES
[3448]	<222> (8) .. (8)
[3449]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3450]	<220>
[3451]	<221> MOD_RES
[3452]	<222> (12) .. (12)
[3453]	<223> Phg
[3454]	<220>
[3455]	<221> MOD_RES
[3456]	<222> (13) .. (13)
[3457]	<223> Tbg
[3458]	<220>
[3459]	<223> C末端NH2
[3460]	<400> 99
[3461]	Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Trp Glu Cys Pro Gly Gly
[3462]	1 5 10
[3463]	<210> 100
[3464]	<211> 11
[3465]	<212> PRT
[3466]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3467]	<220>
[3468]	<223> 人工序列的描述:合成
[3469]	肽
[3470]	<220>

[3471]	<223>	N末端Ac
[3472]	<220>	
[3473]	<221>	MOD_RES
[3474]	<222>	(1) .. (1)
[3475]	<223>	Nv1
[3476]	<220>	
[3477]	<221>	misc_feature
[3478]	<222>	(2) .. (10)
[3479]	<223>	残基间的桥接部分
[3480]	<220>	
[3481]	<221>	MOD_RES
[3482]	<222>	(3) .. (3)
[3483]	<223>	Phg
[3484]	<220>	
[3485]	<221>	MOD_RES
[3486]	<222>	(4) .. (4)
[3487]	<223>	D-Ala
[3488]	<220>	
[3489]	<221>	MOD_RES
[3490]	<222>	(5) .. (5)
[3491]	<223>	7-氮杂色氨酸
[3492]	<220>	
[3493]	<221>	MOD_RES
[3494]	<222>	(8) .. (8)
[3495]	<223>	(N-Me)Ser
[3496]	<220>	
[3497]	<221>	MOD_RES
[3498]	<222>	(11) .. (11)
[3499]	<223>	Nv1
[3500]	<220>	
[3501]	<223>	C末端NH2
[3502]	<400>	100
[3503]		Val Cys Gly Ala Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[3504]		1 5 10
[3505]	<210>	101
[3506]	<211>	13
[3507]	<212>	PRT
[3508]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3509]	<220>	

[3510]	<223>	人工序列的描述:合成
[3511]		肽
[3512]	<220>	
[3513]	<223>	N末端Ac
[3514]	<220>	
[3515]	<221>	MOD_RES
[3516]	<222>	(1) .. (1)
[3517]	<223>	Nv1
[3518]	<220>	
[3519]	<221>	misc_feature
[3520]	<222>	(2) .. (10)
[3521]	<223>	残基间的桥接部分
[3522]	<220>	
[3523]	<221>	MOD_RES
[3524]	<222>	(5) .. (5)
[3525]	<223>	(N-Me)Gly
[3526]	<220>	
[3527]	<221>	MOD_RES
[3528]	<222>	(6) .. (6)
[3529]	<223>	Tbg
[3530]	<220>	
[3531]	<221>	MOD_RES
[3532]	<222>	(8) .. (8)
[3533]	<223>	7-氮杂色氨酸
[3534]	<220>	
[3535]	<221>	MOD_RES
[3536]	<222>	(11) .. (11)
[3537]	<223>	Nv1
[3538]	<220>	
[3539]	<221>	MOD_RES
[3540]	<222>	(13) .. (13)
[3541]	<223>	Nv1
[3542]	<220>	
[3543]	<223>	C末端NH2
[3544]	<400>	101
[3545]		Val Cys Tyr Glu Gly Gly Tyr Trp Glu Cys Val Pro Val
[3546]	1	5 10
[3547]	<210>	102
[3548]	<211>	13

[3549] <212> PRT  
[3550] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3551] <220>  
[3552] <223> 人工序列的描述:合成  
[3553] 肽  
[3554] <220>  
[3555] <223> N末端Ac  
[3556] <220>  
[3557] <221> MOD\_RES  
[3558] <222> (1) .. (1)  
[3559] <223> Nv1  
[3560] <220>  
[3561] <221> misc\_feature  
[3562] <222> (2) .. (13)  
[3563] <223> 残基间的桥接部分  
[3564] <220>  
[3565] <221> MOD\_RES  
[3566] <222> (5) .. (5)  
[3567] <223> (N-Me)Gly  
[3568] <220>  
[3569] <221> MOD\_RES  
[3570] <222> (6) .. (6)  
[3571] <223> Tbg  
[3572] <220>  
[3573] <221> MOD\_RES  
[3574] <222> (8) .. (8)  
[3575] <223> 7-氮杂色氨酸  
[3576] <220>  
[3577] <221> MOD\_RES  
[3578] <222> (10) .. (11)  
[3579] <223> Nv1  
[3580] <220>  
[3581] <223> C末端NH2  
[3582] <400> 102  
[3583] Val Cys Tyr Glu Gly Gly Tyr Trp Glu Val Val Pro Cys  
[3584] 1 5 10  
[3585] <210> 103  
[3586] <211> 13  
[3587] <212> PRT

[3588]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3589]	<220>	
[3590]	<223>	人工序列的描述:合成
[3591]		肽
[3592]	<220>	
[3593]	<223>	N末端Ac
[3594]	<220>	
[3595]	<221>	MOD_RES
[3596]	<222>	(1) .. (1)
[3597]	<223>	Nv1
[3598]	<220>	
[3599]	<221>	misc_feature
[3600]	<222>	(2) .. (8)
[3601]	<223>	残基间的桥接部分
[3602]	<220>	
[3603]	<221>	MOD_RES
[3604]	<222>	(6) .. (6)
[3605]	<223>	Tbg
[3606]	<220>	
[3607]	<221>	MOD_RES
[3608]	<222>	(12) .. (12)
[3609]	<223>	Phg
[3610]	<220>	
[3611]	<221>	MOD_RES
[3612]	<222>	(13) .. (13)
[3613]	<223>	Nv1
[3614]	<220>	
[3615]	<223>	C末端NH2
[3616]	<400>	103
[3617]		Val Cys Tyr Glu Asn Gly Tyr Cys Glu Tyr Pro Gly Val
[3618]	1	5 10
[3619]	<210>	104
[3620]	<211>	13
[3621]	<212>	PRT
[3622]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3623]	<220>	
[3624]	<223>	人工序列的描述:合成
[3625]		肽
[3626]	<220>	

- [3627] <223> N末端Ac  
[3628] <220>  
[3629] <221> MOD\_RES  
[3630] <222> (5) .. (5)  
[3631] <223> Phg  
[3632] <220>  
[3633] <221> MOD\_RES  
[3634] <222> (6) .. (6)  
[3635] <223> 7-氮杂色氨酸  
[3636] <220>  
[3637] <221> MOD\_RES  
[3638] <222> (7) .. (7)  
[3639] <223> Tbg  
[3640] <220>  
[3641] <221> MOD\_RES  
[3642] <222> (9) .. (9)  
[3643] <223> Nv1  
[3644] <220>  
[3645] <221> MOD\_RES  
[3646] <222> (12) .. (12)  
[3647] <223> Nv1  
[3648] <220>  
[3649] <223> C末端NH2  
[3650] <400> 104  
[3651] Tyr Pro Tyr Cys Gly Trp Gly Glu Val Asn Tyr Val Glu  
[3652] 1 5 10  
[3653] <210> 105  
[3654] <211> 13  
[3655] <212> PRT  
[3656] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3657] <220>  
[3658] <223> 人工序列的描述:合成  
[3659] 肽  
[3660] <220>  
[3661] <223> N末端Ac  
[3662] <220>  
[3663] <221> MOD\_RES  
[3664] <222> (1) .. (1)  
[3665] <223> Nv1

[3666]	<220>
[3667]	<221> misc_feature
[3668]	<222> (2) .. (10)
[3669]	<223> 残基间的桥接部分
[3670]	<220>
[3671]	<221> MOD_RES
[3672]	<222> (3) .. (3)
[3673]	<223> Phg
[3674]	<220>
[3675]	<221> MOD_RES
[3676]	<222> (5) .. (5)
[3677]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3678]	<220>
[3679]	<221> MOD_RES
[3680]	<222> (8) .. (8)
[3681]	<223> (N-Me) Ser
[3682]	<220>
[3683]	<221> MOD_RES
[3684]	<222> (11) .. (11)
[3685]	<223> Nv1
[3686]	<220>
[3687]	<221> MOD_RES
[3688]	<222> (13) .. (13)
[3689]	<223> Nv1
[3690]	<400> 105
[3691]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val Pro Val
[3692]	1 5 10
[3693]	<210> 106
[3694]	<211> 11
[3695]	<212> PRT
[3696]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3697]	<220>
[3698]	<223> 人工序列的描述:合成
[3699]	肽
[3700]	<220>
[3701]	<223> N末端Ac
[3702]	<220>
[3703]	<221> MOD_RES
[3704]	<222> (1) .. (1)

[3705]	<223> Nv1
[3706]	<220>
[3707]	<221> misc_feature
[3708]	<222> (2) .. (10)
[3709]	<223> 残基间的桥接部分
[3710]	<220>
[3711]	<221> MOD_RES
[3712]	<222> (3) .. (3)
[3713]	<223> Phg
[3714]	<220>
[3715]	<221> MOD_RES
[3716]	<222> (5) .. (5)
[3717]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3718]	<220>
[3719]	<221> MOD_RES
[3720]	<222> (8) .. (8)
[3721]	<223> (N-Me) Ser
[3722]	<220>
[3723]	<221> MOD_RES
[3724]	<222> (11) .. (11)
[3725]	<223> Nv1
[3726]	<220>
[3727]	<223> C末端NH2
[3728]	<400> 106
[3729]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[3730]	1 5 10
[3731]	<210> 107
[3732]	<211> 10
[3733]	<212> PRT
[3734]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3735]	<220>
[3736]	<223> 人工序列的描述:合成
[3737]	肽
[3738]	<220>
[3739]	<221> misc_feature
[3740]	<222> (2) .. (7)
[3741]	<223> 残基间的桥接部分
[3742]	<220>
[3743]	<223> C末端NH2



[3744] <400> 107  
[3745] Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr  
[3746] 1 5 10  
[3747] <210> 108  
[3748] <211> 9  
[3749] <212> PRT  
[3750] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3751] <220>  
[3752] <223> 人工序列的描述:合成  
[3753] 肽  
[3754] <220>  
[3755] <221> misc\_feature  
[3756] <222> (2) .. (7)  
[3757] <223> 残基间的桥接部分  
[3758] <220>  
[3759] <223> C末端NH2  
[3760] <400> 108  
[3761] Met Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val  
[3762] 1 5  
[3763] <210> 109  
[3764] <211> 7  
[3765] <212> PRT  
[3766] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3767] <220>  
[3768] <223> 人工序列的描述:合成  
[3769] 肽  
[3770] <220>  
[3771] <221> misc\_feature  
[3772] <222> (2) .. (7)  
[3773] <223> 残基间的桥接部分  
[3774] <220>  
[3775] <223> C末端NH2  
[3776] <400> 109  
[3777] Met Cys Val Glu Arg Phe Cys  
[3778] 1 5  
[3779] <210> 110  
[3780] <211> 11  
[3781] <212> PRT  
[3782] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3783] <220>  
[3784] <223> 人工序列的描述:合成  
[3785] 肽  
[3786] <220>  
[3787] <221> MOD\_RES  
[3788] <222> (1) .. (1)  
[3789] <223> Nv1  
[3790] <220>  
[3791] <221> misc\_feature  
[3792] <222> (2) .. (11)  
[3793] <223> 残基间的桥接部分  
[3794] <220>  
[3795] <221> MOD\_RES  
[3796] <222> (4) .. (4)  
[3797] <223> (N-Me) Ser  
[3798] <220>  
[3799] <221> MOD\_RES  
[3800] <222> (5) .. (5)  
[3801] <223> Phg  
[3802] <220>  
[3803] <221> MOD\_RES  
[3804] <222> (6) .. (6)  
[3805] <223> 4-F- (N-Me) Phe  
[3806] <220>  
[3807] <221> MOD\_RES  
[3808] <222> (7) .. (7)  
[3809] <223> (N-Me) Ser  
[3810] <220>  
[3811] <221> MOD\_RES  
[3812] <222> (9) .. (9)  
[3813] <223> 4-F- (N-Me) Phe  
[3814] <220>  
[3815] <221> MOD\_RES  
[3816] <222> (10) .. (10)  
[3817] <223> (N-Me) Gly  
[3818] <220>  
[3819] <223> C末端NH2  
[3820] <400> 110  
[3821] Val Cys Tyr Ser Gly Phe Ser His Phe Gly Cys

[3822]	1	5	10
[3823]	<210>	111	
[3824]	<211>	11	
[3825]	<212>	PRT	
[3826]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3827]	<220>		
[3828]	<223>	人工序列的描述:合成	
[3829]	肽		
[3830]	<220>		
[3831]	<221>	MOD_RES	
[3832]	<222>	(1) .. (1)	
[3833]	<223>	Nv1	
[3834]	<220>		
[3835]	<221>	misc_feature	
[3836]	<222>	(2) .. (9)	
[3837]	<223>	残基间的桥接部分	
[3838]	<220>		
[3839]	<221>	MOD_RES	
[3840]	<222>	(4) .. (4)	
[3841]	<223>	Tbg	
[3842]	<220>		
[3843]	<221>	MOD_RES	
[3844]	<222>	(5) .. (5)	
[3845]	<223>	Phg	
[3846]	<220>		
[3847]	<221>	MOD_RES	
[3848]	<222>	(7) .. (7)	
[3849]	<223>	(N-Me) Gly	
[3850]	<220>		
[3851]	<221>	MOD_RES	
[3852]	<222>	(10) .. (10)	
[3853]	<223>	Phg	
[3854]	<220>		
[3855]	<221>	MOD_RES	
[3856]	<222>	(11) .. (11)	
[3857]	<223>	(N-Me) Ala	
[3858]	<220>		
[3859]	<223>	C末端NH2	
[3860]	<400>	111	

[3861] Val Cys Tyr Gly Gly Asn Gly Leu Cys Gly Ala  
[3862] 1 5 10  
[3863] <210> 112  
[3864] <211> 11  
[3865] <212> PRT  
[3866] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3867] <220>  
[3868] <223> 人工序列的描述:合成  
[3869] 肽  
[3870] <220>  
[3871] <221> misc\_feature  
[3872] <222> (1) .. (11)  
[3873] <223> 二环肽  
[3874] <220>  
[3875] <221> MOD\_RES  
[3876] <222> (1) .. (1)  
[3877] <223> Nv1  
[3878] <220>  
[3879] <221> MOD\_RES  
[3880] <222> (5) .. (5)  
[3881] <223> Tbg  
[3882] <220>  
[3883] <221> MOD\_RES  
[3884] <222> (6) .. (6)  
[3885] <223> Phg  
[3886] <220>  
[3887] <221> MOD\_RES  
[3888] <222> (8) .. (8)  
[3889] <223> Tbg  
[3890] <220>  
[3891] <221> MOD\_RES  
[3892] <222> (9) .. (9)  
[3893] <223> (N-Me) Ser  
[3894] <220>  
[3895] <221> MOD\_RES  
[3896] <222> (11) .. (11)  
[3897] <223> Tbg  
[3898] <220>  
[3899] <223> C末端NH2

[3900]	<400> 112
[3901]	Val Cys Cys Asn Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly
[3902]	1 5 10
[3903]	<210> 113
[3904]	<211> 5
[3905]	<212> PRT
[3906]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3907]	<220>
[3908]	<223> 人工序列的描述:合成
[3909]	肽
[3910]	<220>
[3911]	<223> N末端Ac
[3912]	<220>
[3913]	<221> MOD_RES
[3914]	<222> (1) .. (1)
[3915]	<223> Tbg
[3916]	<220>
[3917]	<221> MOD_RES
[3918]	<222> (3) .. (3)
[3919]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3920]	<220>
[3921]	<223> C末端NH2
[3922]	<400> 113
[3923]	Gly Tyr Trp Glu Tyr
[3924]	1 5
[3925]	<210> 114
[3926]	<211> 5
[3927]	<212> PRT
[3928]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3929]	<220>
[3930]	<223> 人工序列的描述:合成
[3931]	肽
[3932]	<220>
[3933]	<223> N末端Ac
[3934]	<220>
[3935]	<221> MOD_RES
[3936]	<222> (2) .. (2)
[3937]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3938]	<220>

- [3939] <223> C末端NH2  
[3940] <400> 114  
[3941] Tyr Trp Glu Tyr Pro  
[3942] 1 5  
[3943] <210> 115  
[3944] <211> 11  
[3945] <212> PRT  
[3946] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[3947] <220>  
[3948] <223> 人工序列的描述:合成  
[3949] 肽  
[3950] <220>  
[3951] <223> N末端Ac  
[3952] <220>  
[3953] <221> MOD\_RES  
[3954] <222> (4) .. (4)  
[3955] <223> Tbg  
[3956] <220>  
[3957] <221> MOD\_RES  
[3958] <222> (6) .. (6)  
[3959] <223> 7-氮杂色氨酸  
[3960] <220>  
[3961] <221> MOD\_RES  
[3962] <222> (7) .. (7)  
[3963] <223> (N-Me)Glu  
[3964] <220>  
[3965] <221> MOD\_RES  
[3966] <222> (10) .. (10)  
[3967] <223> Phg  
[3968] <220>  
[3969] <221> MOD\_RES  
[3970] <222> (11) .. (11)  
[3971] <223> Nv1  
[3972] <220>  
[3973] <223> C末端NH2  
[3974] <400> 115  
[3975] Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[3976] 1 5 10  
[3977] <210> 116

[3978]	<211> 10
[3979]	<212> PRT
[3980]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3981]	<220>
[3982]	<223> 人工序列的描述:合成
[3983]	肽
[3984]	<220>
[3985]	<223> N末端庚酰
[3986]	<220>
[3987]	<221> misc_feature
[3988]	<222> (1) .. (9)
[3989]	<223> 残基间的桥接部分
[3990]	<220>
[3991]	<221> MOD_RES
[3992]	<222> (2) .. (2)
[3993]	<223> Phg
[3994]	<220>
[3995]	<221> MOD_RES
[3996]	<222> (4) .. (4)
[3997]	<223> 7-氮杂色氨酸
[3998]	<220>
[3999]	<221> MOD_RES
[4000]	<222> (7) .. (7)
[4001]	<223> (N-Me) Ser
[4002]	<220>
[4003]	<221> MOD_RES
[4004]	<222> (10) .. (10)
[4005]	<223> Nv1
[4006]	<220>
[4007]	<223> C末端NH2
[4008]	<400> 116
[4009]	Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[4010]	1 5 10
[4011]	<210> 117
[4012]	<211> 11
[4013]	<212> PRT
[4014]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4015]	<220>
[4016]	<223> 人工序列的描述:合成

[4017]	肽
[4018]	<220>
[4019]	<223> N末端Ac
[4020]	<220>
[4021]	<221> MOD_RES
[4022]	<222> (1) .. (1)
[4023]	<223> Nv1
[4024]	<220>
[4025]	<221> misc_feature
[4026]	<222> (2) .. (10)
[4027]	<223> 残基间的桥接部分
[4028]	<220>
[4029]	<221> MOD_RES
[4030]	<222> (3) .. (3)
[4031]	<223> Phg
[4032]	<220>
[4033]	<221> MOD_RES
[4034]	<222> (5) .. (5)
[4035]	<223> 7-氮杂色氨酸
[4036]	<220>
[4037]	<221> MOD_RES
[4038]	<222> (11) .. (11)
[4039]	<223> Nv1
[4040]	<220>
[4041]	<223> C末端NH2
[4042]	<400> 117
[4043]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[4044]	1 5 10
[4045]	<210> 118
[4046]	<211> 11
[4047]	<212> PRT
[4048]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4049]	<220>
[4050]	<223> 人工序列的描述:合成
[4051]	肽
[4052]	<220>
[4053]	<223> N末端Ac
[4054]	<220>
[4055]	<221> MOD_RES



[4056]	<222> (1) .. (1)
[4057]	<223> Nv1
[4058]	<220>
[4059]	<221> misc_feature
[4060]	<222> (2) .. (10)
[4061]	<223> 残基间的桥接部分
[4062]	<220>
[4063]	<221> MOD_RES
[4064]	<222> (3) .. (3)
[4065]	<223> Phg
[4066]	<220>
[4067]	<221> MOD_RES
[4068]	<222> (5) .. (5)
[4069]	<223> (5-F) Trp
[4070]	<220>
[4071]	<221> MOD_RES
[4072]	<222> (8) .. (8)
[4073]	<223> (N-Me) Ser
[4074]	<220>
[4075]	<221> MOD_RES
[4076]	<222> (11) .. (11)
[4077]	<223> Nv1
[4078]	<220>
[4079]	<223> C末端NH2
[4080]	<400> 118
[4081]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[4082]	1 5 10
[4083]	<210> 119
[4084]	<211> 11
[4085]	<212> PRT
[4086]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4087]	<220>
[4088]	<223> 人工序列的描述:合成
[4089]	肽
[4090]	<220>
[4091]	<223> N末端Ac
[4092]	<220>
[4093]	<221> MOD_RES
[4094]	<222> (1) .. (1)

[4095]	<223> Nv1
[4096]	<220>
[4097]	<221> misc_feature
[4098]	<222> (2) .. (10)
[4099]	<223> 残基间的桥接部分
[4100]	<220>
[4101]	<221> MOD_RES
[4102]	<222> (5) .. (5)
[4103]	<223> 7-氮杂色氨酸
[4104]	<220>
[4105]	<221> MOD_RES
[4106]	<222> (8) .. (8)
[4107]	<223> (N-Me) Ser
[4108]	<220>
[4109]	<221> MOD_RES
[4110]	<222> (11) .. (11)
[4111]	<223> Nv1
[4112]	<220>
[4113]	<223> C末端NH2
[4114]	<400> 119
[4115]	Val Cys Phe Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[4116]	1                      5                      10
[4117]	<210> 120
[4118]	<211> 11
[4119]	<212> PRT
[4120]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4121]	<220>
[4122]	<223> 人工序列的描述:合成
[4123]	肽
[4124]	<220>
[4125]	<223> N末端Ac
[4126]	<220>
[4127]	<221> MOD_RES
[4128]	<222> (1) .. (1)
[4129]	<223> Nv1
[4130]	<220>
[4131]	<221> misc_feature
[4132]	<222> (2) .. (10)
[4133]	<223> 残基间的桥接部分

- [4134] <220>  
[4135] <221> MOD\_RES  
[4136] <222> (3) .. (3)  
[4137] <223> D-Chg  
[4138] <220>  
[4139] <221> MOD\_RES  
[4140] <222> (5) .. (5)  
[4141] <223> 7-氮杂色氨酸  
[4142] <220>  
[4143] <221> MOD\_RES  
[4144] <222> (8) .. (8)  
[4145] <223> (N-Me) Ser  
[4146] <220>  
[4147] <221> MOD\_RES  
[4148] <222> (11) .. (11)  
[4149] <223> Nv1  
[4150] <220>  
[4151] <223> C末端NH2  
[4152] <400> 120  
[4153] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
[4154] 1 5 10  
[4155] <210> 121  
[4156] <211> 11  
[4157] <212> PRT  
[4158] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[4159] <220>  
[4160] <223> 人工序列的描述:合成  
[4161] 肽  
[4162] <220>  
[4163] <223> N末端Ac  
[4164] <220>  
[4165] <221> MOD\_RES  
[4166] <222> (4) .. (4)  
[4167] <223> Tbg  
[4168] <220>  
[4169] <221> MOD\_RES  
[4170] <222> (6) .. (6)  
[4171] <223> (5-MeO) Trp  
[4172] <220>

[4173]	<221> MOD_RES
[4174]	<222> (10) .. (10)
[4175]	<223> Phg
[4176]	<220>
[4177]	<221> MOD_RES
[4178]	<222> (11) .. (11)
[4179]	<223> Nv1
[4180]	<220>
[4181]	<223> C末端NH2
[4182]	<400> 121
[4183]	Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[4184]	1 5 10
[4185]	<210> 122
[4186]	<211> 11
[4187]	<212> PRT
[4188]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4189]	<220>
[4190]	<223> 人工序列的描述:合成
[4191]	肽
[4192]	<220>
[4193]	<223> N末端Ac
[4194]	<220>
[4195]	<221> MOD_RES
[4196]	<222> (1) .. (1)
[4197]	<223> Nv1
[4198]	<220>
[4199]	<221> misc_feature
[4200]	<222> (2) .. (10)
[4201]	<223> 残基间的桥接部分
[4202]	<220>
[4203]	<221> MOD_RES
[4204]	<222> (3) .. (3)
[4205]	<223> Phg
[4206]	<220>
[4207]	<221> MOD_RES
[4208]	<222> (5) .. (5)
[4209]	<223> 7-氮杂色氨酸
[4210]	<220>
[4211]	<221> MOD_RES

[4212]	<222>	(8) .. (8)
[4213]	<223>	(N-Me) Ser
[4214]	<220>	
[4215]	<221>	MOD_RES
[4216]	<222>	(11) .. (11)
[4217]	<223>	Nv1
[4218]	<220>	
[4219]	<223>	C末端NH2
[4220]	<400>	122
[4221]		Val Cys Gly Thr Trp Asp Tyr Ser Ala Cys Val
[4222]	1	5 10
[4223]	<210>	123
[4224]	<211>	11
[4225]	<212>	PRT
[4226]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4227]	<220>	
[4228]	<223>	人工序列的描述:合成
[4229]		肽
[4230]	<220>	
[4231]	<223>	N末端Ac
[4232]	<220>	
[4233]	<221>	MOD_RES
[4234]	<222>	(1) .. (1)
[4235]	<223>	Nv1
[4236]	<220>	
[4237]	<221>	misc_feature
[4238]	<222>	(2) .. (10)
[4239]	<223>	残基间的桥接部分
[4240]	<220>	
[4241]	<221>	MOD_RES
[4242]	<222>	(3) .. (3)
[4243]	<223>	Phg
[4244]	<220>	
[4245]	<221>	MOD_RES
[4246]	<222>	(5) .. (5)
[4247]	<223>	7-氮杂色氨酸
[4248]	<220>	
[4249]	<221>	MOD_RES
[4250]	<222>	(8) .. (8)

[4251]	<223> (N-Me) Ser
[4252]	<220>
[4253]	<221> MOD_RES
[4254]	<222> (11) .. (11)
[4255]	<223> Nv1
[4256]	<220>
[4257]	<223> C末端NH2
[4258]	<400> 123
[4259]	Val Cys Gly Thr Trp Gln Tyr Ser Ala Cys Val
[4260]	1 5 10
[4261]	<210> 124
[4262]	<211> 11
[4263]	<212> PRT
[4264]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4265]	<220>
[4266]	<223> 人工序列的描述:合成
[4267]	肽
[4268]	<220>
[4269]	<223> N末端Ac
[4270]	<220>
[4271]	<221> MOD_RES
[4272]	<222> (1) .. (1)
[4273]	<223> Nv1
[4274]	<220>
[4275]	<221> misc_feature
[4276]	<222> (2) .. (10)
[4277]	<223> 残基间的桥接部分
[4278]	<220>
[4279]	<221> MOD_RES
[4280]	<222> (3) .. (3)
[4281]	<223> Phg
[4282]	<220>
[4283]	<221> MOD_RES
[4284]	<222> (5) .. (5)
[4285]	<223> 7-氮杂色氨酸
[4286]	<220>
[4287]	<221> MOD_RES
[4288]	<222> (8) .. (8)
[4289]	<223> (N-Me) Ser

[4290]	<220>
[4291]	<221> MOD_RES
[4292]	<222> (11) .. (11)
[4293]	<223> Nv1
[4294]	<220>
[4295]	<223> C末端NH2
[4296]	<400> 124
[4297]	Val Cys Gly Thr Trp Asn Tyr Ser Ala Cys Val
[4298]	1 5 10
[4299]	<210> 125
[4300]	<211> 12
[4301]	<212> PRT
[4302]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4303]	<220>
[4304]	<223> 人工序列的描述:合成
[4305]	肽
[4306]	<220>
[4307]	<223> N末端Ac
[4308]	<220>
[4309]	<221> MOD_RES
[4310]	<222> (1) .. (1)
[4311]	<223> Nv1
[4312]	<220>
[4313]	<221> misc_feature
[4314]	<222> (2) .. (10)
[4315]	<223> 残基间的桥接部分
[4316]	<220>
[4317]	<221> MOD_RES
[4318]	<222> (3) .. (3)
[4319]	<223> Phg
[4320]	<220>
[4321]	<221> MOD_RES
[4322]	<222> (5) .. (5)
[4323]	<223> 7-氮杂色氨酸
[4324]	<220>
[4325]	<221> MOD_RES
[4326]	<222> (8) .. (8)
[4327]	<223> (N-Me) Ser
[4328]	<220>

[4329]	<221>	MOD_RES
[4330]	<222>	(12) .. (12)
[4331]	<223>	Nv1
[4332]	<220>	
[4333]	<223>	C末端NH2
[4334]	<400>	125
[4335]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Gly Cys Val
[4336]	1	5 10
[4337]	<210>	126
[4338]	<211>	11
[4339]	<212>	PRT
[4340]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4341]	<220>	
[4342]	<223>	人工序列的描述:合成
[4343]		肽
[4344]	<220>	
[4345]	<223>	N末端Ac
[4346]	<220>	
[4347]	<221>	MOD_RES
[4348]	<222>	(1) .. (1)
[4349]	<223>	Nv1
[4350]	<220>	
[4351]	<221>	misc_feature
[4352]	<222>	(2) .. (10)
[4353]	<223>	残基间的桥接部分
[4354]	<220>	
[4355]	<221>	MOD_RES
[4356]	<222>	(3) .. (3)
[4357]	<223>	Phg
[4358]	<220>	
[4359]	<221>	MOD_RES
[4360]	<222>	(5) .. (5)
[4361]	<223>	1-Me-Trp
[4362]	<220>	
[4363]	<221>	MOD_RES
[4364]	<222>	(8) .. (8)
[4365]	<223>	(N-Me) Ser
[4366]	<220>	
[4367]	<221>	MOD_RES



- [4368] <222> (11) .. (11)  
[4369] <223> Nv1  
[4370] <220>  
[4371] <223> C末端NH2  
[4372] <400> 126  
[4373] Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val  
[4374] 1 5 10  
[4375] <210> 127  
[4376] <211> 11  
[4377] <212> PRT  
[4378] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[4379] <220>  
[4380] <223> 人工序列的描述:合成  
[4381] 肽  
[4382] <220>  
[4383] <223> N末端Ac  
[4384] <220>  
[4385] <221> MOD\_RES  
[4386] <222> (4) .. (4)  
[4387] <223> Tbg  
[4388] <220>  
[4389] <221> MOD\_RES  
[4390] <222> (6) .. (6)  
[4391] <223> D-Trp  
[4392] <220>  
[4393] <221> MOD\_RES  
[4394] <222> (10) .. (10)  
[4395] <223> Phg  
[4396] <220>  
[4397] <221> MOD\_RES  
[4398] <222> (11) .. (11)  
[4399] <223> Nv1  
[4400] <220>  
[4401] <223> C末端NH2  
[4402] <400> 127  
[4403] Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[4404] 1 5 10  
[4405] <210> 128  
[4406] <211> 10

- [4407] <212> PRT  
[4408] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[4409] <220>  
[4410] <223> 人工序列的描述:合成  
[4411] 肽  
[4412] <220>  
[4413] <223> N末端Ac  
[4414] <220>  
[4415] <221> MOD\_RES  
[4416] <222> (5) .. (5)  
[4417] <223> D-Trp  
[4418] <220>  
[4419] <221> MOD\_RES  
[4420] <222> (9) .. (9)  
[4421] <223> Phg  
[4422] <220>  
[4423] <221> MOD\_RES  
[4424] <222> (10) .. (10)  
[4425] <223> Nv1  
[4426] <220>  
[4427] <223> C末端NH2  
[4428] <400> 128  
[4429] Tyr Glu Asn Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[4430] 1 5 10  
[4431] <210> 129  
[4432] <211> 11  
[4433] <212> PRT  
[4434] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[4435] <220>  
[4436] <223> 人工序列的描述:合成  
[4437] 肽  
[4438] <220>  
[4439] <223> N末端Ac  
[4440] <220>  
[4441] <221> MOD\_RES  
[4442] <222> (4) .. (4)  
[4443] <223> Tbg  
[4444] <220>  
[4445] <221> MOD\_RES

- [4446] <222> (6) .. (6)
- [4447] <223> 7-氮杂色氨酸
- [4448] <220>
- [4449] <221> MOD\_RES
- [4450] <222> (7) .. (7)
- [4451] <223> D-Glu
- [4452] <220>
- [4453] <221> MOD\_RES
- [4454] <222> (10) .. (10)
- [4455] <223> Phg
- [4456] <220>
- [4457] <221> MOD\_RES
- [4458] <222> (11) .. (11)
- [4459] <223> Nv1
- [4460] <220>
- [4461] <223> C末端NH2
- [4462] <400> 129
- [4463] Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
- [4464] 1 5 10
- [4465] <210> 130
- [4466] <211> 11
- [4467] <212> PRT
- [4468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [4469] <220>
- [4470] <223> 人工序列的描述:合成
- [4471] 肽
- [4472] <220>
- [4473] <223> N末端Ac
- [4474] <220>
- [4475] <221> misc\_feature
- [4476] <222> (1) .. (6)
- [4477] <223> 残基间的桥接部分
- [4478] <220>
- [4479] <223> C末端NH2
- [4480] <400> 130
- [4481] Cys Val Glu Arg Phe Cys Val Tyr Trp Glu Phe
- [4482] 1 5 10
- [4483] <210> 131
- [4484] <211> 9

[4485] <212> PRT  
[4486] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[4487] <220>  
[4488] <223> 人工序列的描述:合成  
[4489] 肽  
[4490] <220>  
[4491] <223> N末端Ac  
[4492] <220>  
[4493] <221> misc\_feature  
[4494] <222> (1) .. (6)  
[4495] <223> 残基间的桥接部分  
[4496] <220>  
[4497] <223> C末端NH2  
[4498] <400> 131  
[4499] Cys Val Glu Arg Phe Cys Trp Glu Phe  
[4500] 1 5  
[4501] <210> 132  
[4502] <211> 13  
[4503] <212> PRT  
[4504] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[4505] <220>  
[4506] <223> 人工序列的描述:合成  
[4507] 肽  
[4508] <220>  
[4509] <223> N末端Ac  
[4510] <220>  
[4511] <221> MOD\_RES  
[4512] <222> (1) .. (1)  
[4513] <223> Nv1  
[4514] <220>  
[4515] <221> MOD\_RES  
[4516] <222> (6) .. (6)  
[4517] <223> Tbg  
[4518] <220>  
[4519] <221> MOD\_RES  
[4520] <222> (12) .. (12)  
[4521] <223> Phg  
[4522] <220>  
[4523] <221> MOD\_RES

[4524]	<222>	(13) .. (13)
[4525]	<223>	Tbg
[4526]	<220>	
[4527]	<223>	C末端NH2
[4528]	<400>	132
[4529]	Val	Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Cys Glu Tyr Pro Gly Gly
[4530]	1	5 10
[4531]	<210>	133
[4532]	<211>	13
[4533]	<212>	PRT
[4534]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4535]	<220>	
[4536]	<223>	人工序列的描述:合成
[4537]	肽	
[4538]	<220>	
[4539]	<223>	N末端Ac
[4540]	<220>	
[4541]	<221>	MOD_RES
[4542]	<222>	(1) .. (1)
[4543]	<223>	Nv1
[4544]	<220>	
[4545]	<221>	misc_feature
[4546]	<222>	(2) .. (8)
[4547]	<223>	残基间的桥接部分
[4548]	<220>	
[4549]	<221>	MOD_RES
[4550]	<222>	(6) .. (6)
[4551]	<223>	Tbg
[4552]	<220>	
[4553]	<221>	MOD_RES
[4554]	<222>	(12) .. (12)
[4555]	<223>	Phg
[4556]	<220>	
[4557]	<221>	MOD_RES
[4558]	<222>	(13) .. (13)
[4559]	<223>	Tbg
[4560]	<220>	
[4561]	<223>	C末端NH2
[4562]	<400>	133

[4563] Val Cys Tyr Asn Asn Gly Glu Cys Glu Tyr Pro Gly Gly  
 [4564] 1 5 10  
 [4565] <210> 134  
 [4566] <211> 13  
 [4567] <212> PRT  
 [4568] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [4569] <220>  
 [4570] <223> 人工序列的描述:合成  
 [4571] 肽  
 [4572] <220>  
 [4573] <223> N末端Ac  
 [4574] <220>  
 [4575] <221> MOD\_RES  
 [4576] <222> (1) .. (2)  
 [4577] <223> Nv1  
 [4578] <220>  
 [4579] <221> MOD\_RES  
 [4580] <222> (6) .. (6)  
 [4581] <223> Tbg  
 [4582] <220>  
 [4583] <221> MOD\_RES  
 [4584] <222> (7) .. (7)  
 [4585] <223> (N-Me) Tyr  
 [4586] <220>  
 [4587] <221> MOD\_RES  
 [4588] <222> (8) .. (8)  
 [4589] <223> 7-氮杂色氨酸  
 [4590] <220>  
 [4591] <221> MOD\_RES  
 [4592] <222> (12) .. (12)  
 [4593] <223> Chg  
 [4594] <220>  
 [4595] <221> MOD\_RES  
 [4596] <222> (13) .. (13)  
 [4597] <223> Nv1  
 [4598] <220>  
 [4599] <223> C末端NH2  
 [4600] <400> 134  
 [4601] Val Val Tyr Glu Asn Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val

[4602]	1	5	10
[4603]	<210>	135	
[4604]	<211>	11	
[4605]	<212>	PRT	
[4606]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4607]	<220>		
[4608]	<223>	人工序列的描述:合成	
[4609]	肽		
[4610]	<220>		
[4611]	<223>	N末端Ac	
[4612]	<220>		
[4613]	<221>	MOD_RES	
[4614]	<222>	(1) .. (1)	
[4615]	<223>	Nv1	
[4616]	<220>		
[4617]	<221>	misc_feature	
[4618]	<222>	(2) .. (10)	
[4619]	<223>	残基间的桥接部分	
[4620]	<220>		
[4621]	<221>	MOD_RES	
[4622]	<222>	(3) .. (3)	
[4623]	<223>	Phg	
[4624]	<220>		
[4625]	<221>	MOD_RES	
[4626]	<222>	(6) .. (6)	
[4627]	<223>	Asp(T)	
[4628]	<220>		
[4629]	<221>	MOD_RES	
[4630]	<222>	(8) .. (8)	
[4631]	<223>	(N-Me) Ser	
[4632]	<220>		
[4633]	<221>	MOD_RES	
[4634]	<222>	(11) .. (11)	
[4635]	<223>	Nv1	
[4636]	<220>		
[4637]	<223>	C末端NH2	
[4638]	<400>	135	
[4639]	Val Cys Gly Thr Trp Xaa Tyr Ser His Cys Val		
[4640]	1	5	10

[4641]	<210>	136
[4642]	<211>	11
[4643]	<212>	PRT
[4644]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4645]	<220>	
[4646]	<223>	人工序列的描述:合成
[4647]		肽
[4648]	<220>	
[4649]	<223>	N末端Ac
[4650]	<220>	
[4651]	<221>	MOD_RES
[4652]	<222>	(1) .. (1)
[4653]	<223>	Nv1
[4654]	<220>	
[4655]	<221>	misc_feature
[4656]	<222>	(2) .. (10)
[4657]	<223>	残基间的桥接部分
[4658]	<220>	
[4659]	<221>	MOD_RES
[4660]	<222>	(3) .. (3)
[4661]	<223>	Phg
[4662]	<220>	
[4663]	<221>	MOD_RES
[4664]	<222>	(5) .. (5)
[4665]	<223>	D-Trp
[4666]	<220>	
[4667]	<221>	MOD_RES
[4668]	<222>	(8) .. (8)
[4669]	<223>	(N-Me) Ser
[4670]	<220>	
[4671]	<221>	MOD_RES
[4672]	<222>	(11) .. (11)
[4673]	<223>	Nv1
[4674]	<220>	
[4675]	<223>	C末端NH2
[4676]	<400>	136
[4677]		Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser His Cys Val
[4678]	1	5 10
[4679]	<210>	137



[4680]	<211> 11
[4681]	<212> PRT
[4682]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4683]	<220>
[4684]	<223> 人工序列的描述:合成
[4685]	肽
[4686]	<220>
[4687]	<223> N末端庚酰
[4688]	<220>
[4689]	<221> MOD_RES
[4690]	<222> (1) .. (1)
[4691]	<223> Nv1
[4692]	<220>
[4693]	<221> misc_feature
[4694]	<222> (2) .. (10)
[4695]	<223> 残基间的桥接部分
[4696]	<220>
[4697]	<221> MOD_RES
[4698]	<222> (3) .. (3)
[4699]	<223> D-Phg
[4700]	<220>
[4701]	<221> MOD_RES
[4702]	<222> (5) .. (5)
[4703]	<223> azaTrp
[4704]	<220>
[4705]	<221> MOD_RES
[4706]	<222> (8) .. (8)
[4707]	<223> (N-Me) Ser
[4708]	<220>
[4709]	<221> MOD_RES
[4710]	<222> (11) .. (11)
[4711]	<223> Nv1
[4712]	<220>
[4713]	<223> C末端NH2
[4714]	<400> 137
[4715]	Val Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[4716]	1 5 10
[4717]	<210> 138
[4718]	<211> 10

[4719]	<212>	PRT
[4720]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4721]	<220>	
[4722]	<223>	人工序列的描述:合成
[4723]		肽
[4724]	<220>	
[4725]	<223>	N末端庚酰
[4726]	<220>	
[4727]	<221>	misc_feature
[4728]	<222>	(1) .. (9)
[4729]	<223>	残基间的桥接部分
[4730]	<220>	
[4731]	<221>	MOD_RES
[4732]	<222>	(2) .. (2)
[4733]	<223>	D-Phg
[4734]	<220>	
[4735]	<221>	MOD_RES
[4736]	<222>	(4) .. (4)
[4737]	<223>	azaTrp
[4738]	<220>	
[4739]	<221>	MOD_RES
[4740]	<222>	(7) .. (7)
[4741]	<223>	(N-Me) Ser
[4742]	<220>	
[4743]	<221>	MOD_RES
[4744]	<222>	(10) .. (10)
[4745]	<223>	Nv1
[4746]	<220>	
[4747]	<223>	C末端NH2
[4748]	<400>	138
[4749]		Cys Gly Thr Trp Glu Tyr Ser Ala Cys Val
[4750]		1 5 10
[4751]	<210>	139
[4752]	<211>	12
[4753]	<212>	PRT
[4754]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4755]	<220>	
[4756]	<223>	人工序列的描述:合成
[4757]		肽

[4758]	<220>
[4759]	<223> N末端Ac
[4760]	<220>
[4761]	<221> misc_feature
[4762]	<222> (1) .. (6)
[4763]	<223> 残基间的桥接部分
[4764]	<220>
[4765]	<221> MOD_RES
[4766]	<222> (8) .. (8)
[4767]	<223> Tbg
[4768]	<220>
[4769]	<223> C末端NH2
[4770]	<400> 139
[4771]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe
[4772]	1 5 10
[4773]	<210> 140
[4774]	<211> 12
[4775]	<212> PRT
[4776]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4777]	<220>
[4778]	<223> 人工序列的描述:合成
[4779]	肽
[4780]	<220>
[4781]	<223> N末端Ac
[4782]	<220>
[4783]	<221> misc_feature
[4784]	<222> (1) .. (6)
[4785]	<223> 残基间的桥接部分
[4786]	<220>
[4787]	<221> MOD_RES
[4788]	<222> (2) .. (2)
[4789]	<223> Tbg
[4790]	<220>
[4791]	<221> MOD_RES
[4792]	<222> (8) .. (8)
[4793]	<223> Tbg
[4794]	<220>
[4795]	<223> C末端NH2
[4796]	<400> 140

[4797]	Cys Gly Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe
[4798]	1 5 10
[4799]	<210> 141
[4800]	<211> 13
[4801]	<212> PRT
[4802]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4803]	<220>
[4804]	<223> 人工序列的描述:合成
[4805]	肽
[4806]	<220>
[4807]	<223> N末端Ac
[4808]	<220>
[4809]	<221> misc_feature
[4810]	<222> (1) .. (6)
[4811]	<223> 残基间的桥接部分
[4812]	<220>
[4813]	<223> C末端NH2
[4814]	<400> 141
[4815]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Tyr Pro
[4816]	1 5 10
[4817]	<210> 142
[4818]	<211> 13
[4819]	<212> PRT
[4820]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4821]	<220>
[4822]	<223> 人工序列的描述:合成
[4823]	肽
[4824]	<220>
[4825]	<223> N末端Ac
[4826]	<220>
[4827]	<221> misc_feature
[4828]	<222> (1) .. (6)
[4829]	<223> 残基间的桥接部分
[4830]	<220>
[4831]	<223> C末端NH2
[4832]	<400> 142
[4833]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe Pro
[4834]	1 5 10
[4835]	<210> 143



226

[4914]	<211>	15
[4915]	<212>	PRT
[4916]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4917]	<220>	
[4918]	<223>	人工序列的描述:合成
[4919]		肽
[4920]	<220>	
[4921]	<223>	N末端Ac
[4922]	<220>	
[4923]	<221>	misc_feature
[4924]	<222>	(1) .. (6)
[4925]	<223>	残基间的桥接部分
[4926]	<220>	
[4927]	<221>	MOD_RES
[4928]	<222>	(8) .. (8)
[4929]	<223>	Tbg
[4930]	<220>	
[4931]	<221>	MOD_RES
[4932]	<222>	(10) .. (10)
[4933]	<223>	azaTrp
[4934]	<220>	
[4935]	<221>	MOD_RES
[4936]	<222>	(14) .. (14)
[4937]	<223>	D-Phg
[4938]	<220>	
[4939]	<221>	MOD_RES
[4940]	<222>	(15) .. (15)
[4941]	<223>	Nv1
[4942]	<220>	
[4943]	<223>	C末端NH2
[4944]	<400>	146
[4945]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[4946]		1                    5                    10                    15
[4947]	<210>	147
[4948]	<211>	12
[4949]	<212>	PRT
[4950]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4951]	<220>	
[4952]	<223>	人工序列的描述:合成

[4953]	肽
[4954]	<220>
[4955]	<223> N末端Ac
[4956]	<220>
[4957]	<221> misc_feature
[4958]	<222> (1) .. (6)
[4959]	<223> 残基间的桥接部分
[4960]	<220>
[4961]	<221> MOD_RES
[4962]	<222> (2) .. (2)
[4963]	<223> Tbg
[4964]	<220>
[4965]	<223> C末端NH2
[4966]	<400> 147
[4967]	Cys Gly Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe
[4968]	1 5 10
[4969]	<210> 148
[4970]	<211> 13
[4971]	<212> PRT
[4972]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4973]	<220>
[4974]	<223> 人工序列的描述:合成
[4975]	肽
[4976]	<220>
[4977]	<223> N末端Ac
[4978]	<220>
[4979]	<221> misc_feature
[4980]	<222> (1) .. (6)
[4981]	<223> 残基间的桥接部分
[4982]	<220>
[4983]	<221> MOD_RES
[4984]	<222> (13) .. (13)
[4985]	<223> 炔丙基-Gly
[4986]	<220>
[4987]	<223> C末端NH2
[4988]	<400> 148
[4989]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Val Tyr Trp Glu Phe Gly
[4990]	1 5 10
[4991]	<210> 149



[4992]	<211>	15
[4993]	<212>	PRT
[4994]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4995]	<220>	
[4996]	<223>	人工序列的描述:合成
[4997]		肽
[4998]	<220>	
[4999]	<223>	N末端Ac
[5000]	<220>	
[5001]	<221>	misc_feature
[5002]	<222>	(1) .. (6)
[5003]	<223>	残基间的桥接部分
[5004]	<220>	
[5005]	<221>	MOD_RES
[5006]	<222>	(8) .. (8)
[5007]	<223>	Tbg
[5008]	<220>	
[5009]	<221>	MOD_RES
[5010]	<222>	(14) .. (14)
[5011]	<223>	Phg
[5012]	<220>	
[5013]	<221>	MOD_RES
[5014]	<222>	(15) .. (15)
[5015]	<223>	Nv1
[5016]	<220>	
[5017]	<223>	C末端NH2
[5018]	<400>	149
[5019]		Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5020]		1                        5                               10                               15
[5021]	<210>	150
[5022]	<211>	15
[5023]	<212>	PRT
[5024]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5025]	<220>	
[5026]	<223>	人工序列的描述:合成
[5027]		肽
[5028]	<220>	
[5029]	<223>	N末端Ac
[5030]	<220>	

[5031]	<221>	misc_feature
[5032]	<222>	(1) .. (6)
[5033]	<223>	残基间的桥接部分
[5034]	<220>	
[5035]	<221>	MOD_RES
[5036]	<222>	(8) .. (8)
[5037]	<223>	Tbg
[5038]	<220>	
[5039]	<221>	MOD_RES
[5040]	<222>	(14) .. (14)
[5041]	<223>	D-Phg
[5042]	<220>	
[5043]	<221>	MOD_RES
[5044]	<222>	(15) .. (15)
[5045]	<223>	Nv1
[5046]	<220>	
[5047]	<223>	C末端NH2
[5048]	<400>	150
[5049]		Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5050]	1	5 10 15
[5051]	<210>	151
[5052]	<211>	15
[5053]	<212>	PRT
[5054]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5055]	<220>	
[5056]	<223>	人工序列的描述:合成
[5057]		肽
[5058]	<220>	
[5059]	<223>	N末端Ac
[5060]	<220>	
[5061]	<221>	misc_feature
[5062]	<222>	(1) .. (6)
[5063]	<223>	残基间的桥接部分
[5064]	<220>	
[5065]	<221>	MOD_RES
[5066]	<222>	(8) .. (8)
[5067]	<223>	Tbg
[5068]	<220>	
[5069]	<221>	MOD_RES

[5070]	<222>	(10) .. (10)
[5071]	<223>	azaTrp
[5072]	<220>	
[5073]	<221>	MOD_RES
[5074]	<222>	(14) .. (14)
[5075]	<223>	Phg
[5076]	<220>	
[5077]	<221>	MOD_RES
[5078]	<222>	(15) .. (15)
[5079]	<223>	Nv1
[5080]	<220>	
[5081]	<223>	C末端NH2
[5082]	<400>	151
[5083]	Cys Val Ala Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val	
[5084]	1	5 10 15
[5085]	<210>	152
[5086]	<211>	15
[5087]	<212>	PRT
[5088]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5089]	<220>	
[5090]	<223>	人工序列的描述:合成
[5091]	肽	
[5092]	<220>	
[5093]	<223>	N末端Ac
[5094]	<220>	
[5095]	<221>	misc_feature
[5096]	<222>	(1) .. (6)
[5097]	<223>	残基间的桥接部分
[5098]	<220>	
[5099]	<221>	MOD_RES
[5100]	<222>	(8) .. (8)
[5101]	<223>	Tbg
[5102]	<220>	
[5103]	<221>	MOD_RES
[5104]	<222>	(10) .. (10)
[5105]	<223>	azaTrp
[5106]	<220>	
[5107]	<221>	MOD_RES
[5108]	<222>	(14) .. (14)

[5109]	<223> D-Phg
[5110]	<220>
[5111]	<221> MOD_RES
[5112]	<222> (15) .. (15)
[5113]	<223> Nv1
[5114]	<220>
[5115]	<223> C末端NH2
[5116]	<400> 152
[5117]	Cys Val Ala Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5118]	1 5 10 15
[5119]	<210> 153
[5120]	<211> 15
[5121]	<212> PRT
[5122]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5123]	<220>
[5124]	<223> 人工序列的描述:合成
[5125]	肽
[5126]	<220>
[5127]	<223> N末端Ac
[5128]	<220>
[5129]	<221> misc_feature
[5130]	<222> (1) .. (6)
[5131]	<223> 残基间的桥接部分
[5132]	<220>
[5133]	<221> MOD_RES
[5134]	<222> (8) .. (8)
[5135]	<223> Tbg
[5136]	<220>
[5137]	<221> MOD_RES
[5138]	<222> (10) .. (10)
[5139]	<223> azaTrp
[5140]	<220>
[5141]	<221> MOD_RES
[5142]	<222> (14) .. (14)
[5143]	<223> Chg
[5144]	<220>
[5145]	<221> MOD_RES
[5146]	<222> (15) .. (15)
[5147]	<223> Nv1

233

[5187]	<210>	155	
[5188]	<211>	15	
[5189]	<212>	PRT	
[5190]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[5191]	<220>		
[5192]	<223>	人工序列的描述:合成	
[5193]		肽	
[5194]	<220>		
[5195]	<223>	N末端Ac	
[5196]	<220>		
[5197]	<221>	misc_feature	
[5198]	<222>	(1) .. (6)	
[5199]	<223>	残基间的桥接部分	
[5200]	<220>		
[5201]	<221>	MOD_RES	
[5202]	<222>	(8) .. (8)	
[5203]	<223>	Tbg	
[5204]	<220>		
[5205]	<221>	MOD_RES	
[5206]	<222>	(10) .. (10)	
[5207]	<223>	azaTrp	
[5208]	<220>		
[5209]	<221>	MOD_RES	
[5210]	<222>	(14) .. (14)	
[5211]	<223>	D-Phg	
[5212]	<220>		
[5213]	<221>	MOD_RES	
[5214]	<222>	(15) .. (15)	
[5215]	<223>	Nv1	
[5216]	<220>		
[5217]	<223>	C末端NH2	
[5218]	<400>	155	
[5219]		Cys Val Glu Ala Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val	
[5220]		1 5 10 15	
[5221]	<210>	156	
[5222]	<211>	15	
[5223]	<212>	PRT	
[5224]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[5225]	<220>		

[5226]	<223> 人工序列的描述:合成
[5227]	肽
[5228]	<220>
[5229]	<223> N末端Ac
[5230]	<220>
[5231]	<221> misc_feature
[5232]	<222> (1) .. (6)
[5233]	<223> 残基间的桥接部分
[5234]	<220>
[5235]	<221> MOD_RES
[5236]	<222> (8) .. (8)
[5237]	<223> Tbg
[5238]	<220>
[5239]	<221> MOD_RES
[5240]	<222> (10) .. (10)
[5241]	<223> azaTrp
[5242]	<220>
[5243]	<221> MOD_RES
[5244]	<222> (14) .. (14)
[5245]	<223> Phg
[5246]	<220>
[5247]	<221> MOD_RES
[5248]	<222> (15) .. (15)
[5249]	<223> Nv1
[5250]	<220>
[5251]	<223> C末端NH2
[5252]	<400> 156
[5253]	Cys Val Glu Arg Ala Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5254]	1 5 10 15
[5255]	<210> 157
[5256]	<211> 15
[5257]	<212> PRT
[5258]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5259]	<220>
[5260]	<223> 人工序列的描述:合成
[5261]	肽
[5262]	<220>
[5263]	<223> N末端Ac
[5264]	<220>

[5265]	<221> misc_feature
[5266]	<222> (1) .. (6)
[5267]	<223> 残基间的桥接部分
[5268]	<220>
[5269]	<221> MOD_RES
[5270]	<222> (8) .. (8)
[5271]	<223> Tbg
[5272]	<220>
[5273]	<221> MOD_RES
[5274]	<222> (10) .. (10)
[5275]	<223> azaTrp
[5276]	<220>
[5277]	<221> MOD_RES
[5278]	<222> (14) .. (14)
[5279]	<223> D-Phg
[5280]	<220>
[5281]	<221> MOD_RES
[5282]	<222> (15) .. (15)
[5283]	<223> Nv1
[5284]	<220>
[5285]	<223> C末端NH2
[5286]	<400> 157
[5287]	Cys Val Glu Arg Ala Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5288]	1                      5                      10                      15
[5289]	<210> 158
[5290]	<211> 15
[5291]	<212> PRT
[5292]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5293]	<220>
[5294]	<223> 人工序列的描述:合成
[5295]	肽
[5296]	<220>
[5297]	<223> N末端Ac
[5298]	<220>
[5299]	<221> misc_feature
[5300]	<222> (1) .. (6)
[5301]	<223> 残基间的桥接部分
[5302]	<220>
[5303]	<221> MOD_RES



[5304]	<222>	(8) .. (8)
[5305]	<223>	Tbg
[5306]	<220>	
[5307]	<221>	MOD_RES
[5308]	<222>	(10) .. (10)
[5309]	<223>	azaTrp
[5310]	<220>	
[5311]	<221>	MOD_RES
[5312]	<222>	(14) .. (14)
[5313]	<223>	Phg
[5314]	<220>	
[5315]	<221>	MOD_RES
[5316]	<222>	(15) .. (15)
[5317]	<223>	Nv1
[5318]	<220>	
[5319]	<223>	C末端NH2
[5320]	<400>	158
[5321]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5322]		1                      5                      10                      15
[5323]	<210>	159
[5324]	<211>	15
[5325]	<212>	PRT
[5326]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5327]	<220>	
[5328]	<223>	人工序列的描述:合成
[5329]		肽
[5330]	<220>	
[5331]	<223>	N末端Ac
[5332]	<220>	
[5333]	<221>	misc_feature
[5334]	<222>	(1) .. (6)
[5335]	<223>	残基间的桥接部分
[5336]	<220>	
[5337]	<221>	MOD_RES
[5338]	<222>	(8) .. (8)
[5339]	<223>	Tbg
[5340]	<220>	
[5341]	<221>	MOD_RES
[5342]	<222>	(10) .. (10)

[5343]	<223>	azaTrp
[5344]	<220>	
[5345]	<221>	MOD_RES
[5346]	<222>	(14) .. (14)
[5347]	<223>	D-Phg
[5348]	<220>	
[5349]	<221>	MOD_RES
[5350]	<222>	(15) .. (15)
[5351]	<223>	Nv1
[5352]	<220>	
[5353]	<223>	C末端NH2
[5354]	<400>	159
[5355]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Ala Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5356]		1 5 10 15
[5357]	<210>	160
[5358]	<211>	15
[5359]	<212>	PRT
[5360]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5361]	<220>	
[5362]	<223>	人工序列的描述:合成
[5363]		肽
[5364]	<220>	
[5365]	<221>	misc_feature
[5366]	<222>	(1) .. (6)
[5367]	<223>	残基间的桥接部分
[5368]	<220>	
[5369]	<221>	MOD_RES
[5370]	<222>	(1) .. (1)
[5371]	<223>	(脱氨基)Cys
[5372]	<220>	
[5373]	<221>	MOD_RES
[5374]	<222>	(8) .. (8)
[5375]	<223>	Tbg
[5376]	<220>	
[5377]	<221>	MOD_RES
[5378]	<222>	(10) .. (10)
[5379]	<223>	azaTrp
[5380]	<220>	
[5381]	<221>	MOD_RES

[5382]	<222>	(14) .. (14)
[5383]	<223>	Phg
[5384]	<220>	
[5385]	<221>	MOD_RES
[5386]	<222>	(15) .. (15)
[5387]	<223>	Nv1
[5388]	<220>	
[5389]	<223>	C末端NH2
[5390]	<400>	160
[5391]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5392]		1                      5                      10                      15
[5393]	<210>	161
[5394]	<211>	15
[5395]	<212>	PRT
[5396]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5397]	<220>	
[5398]	<223>	人工序列的描述:合成
[5399]		肽
[5400]	<220>	
[5401]	<221>	misc_feature
[5402]	<222>	(1) .. (6)
[5403]	<223>	残基间的桥接部分
[5404]	<220>	
[5405]	<221>	MOD_RES
[5406]	<222>	(1) .. (1)
[5407]	<223>	(脱氨基)Cys
[5408]	<220>	
[5409]	<221>	MOD_RES
[5410]	<222>	(8) .. (8)
[5411]	<223>	Tbg
[5412]	<220>	
[5413]	<221>	MOD_RES
[5414]	<222>	(10) .. (10)
[5415]	<223>	azaTrp
[5416]	<220>	
[5417]	<221>	MOD_RES
[5418]	<222>	(14) .. (14)
[5419]	<223>	D-Phg
[5420]	<220>	

240

[5460]	<211>	15
[5461]	<212>	PRT
[5462]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5463]	<220>	
[5464]	<223>	人工序列的描述:合成
[5465]		肽
[5466]	<220>	
[5467]	<223>	N末端Ac
[5468]	<220>	
[5469]	<221>	misc_feature
[5470]	<222>	(1) .. (6)
[5471]	<223>	残基间的桥接部分
[5472]	<220>	
[5473]	<221>	MOD_RES
[5474]	<222>	(8) .. (8)
[5475]	<223>	Tbg
[5476]	<220>	
[5477]	<221>	MOD_RES
[5478]	<222>	(10) .. (10)
[5479]	<223>	azaTrp
[5480]	<220>	
[5481]	<221>	MOD_RES
[5482]	<222>	(14) .. (14)
[5483]	<223>	D-Phg
[5484]	<220>	
[5485]	<223>	C末端NH2
[5486]	<400>	163
[5487]		Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[5488]		1                        5                                10                                    15
[5489]	<210>	164
[5490]	<211>	15
[5491]	<212>	PRT
[5492]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5493]	<220>	
[5494]	<223>	人工序列的描述:合成
[5495]		肽
[5496]	<220>	
[5497]	<223>	N末端Ac
[5498]	<220>	

[5499]	<221>	misc_feature
[5500]	<222>	(1) .. (6)
[5501]	<223>	环
[5502]	<220>	
[5503]	<221>	MOD_RES
[5504]	<222>	(8) .. (8)
[5505]	<223>	Tbg
[5506]	<220>	
[5507]	<221>	MOD_RES
[5508]	<222>	(10) .. (10)
[5509]	<223>	azaTrp
[5510]	<220>	
[5511]	<221>	MOD_RES
[5512]	<222>	(14) .. (14)
[5513]	<223>	Phg
[5514]	<220>	
[5515]	<221>	MOD_RES
[5516]	<222>	(15) .. (15)
[5517]	<223>	Nv1
[5518]	<220>	
[5519]	<223>	C末端NH2
[5520]	<400>	164
[5521]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5522]		1                      5                      10                      15
[5523]	<210>	165
[5524]	<211>	15
[5525]	<212>	PRT
[5526]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5527]	<220>	
[5528]	<223>	人工序列的描述:合成
[5529]		肽
[5530]	<220>	
[5531]	<223>	N末端Ac
[5532]	<220>	
[5533]	<221>	misc_feature
[5534]	<222>	(1) .. (6)
[5535]	<223>	残基间的桥接部分
[5536]	<220>	
[5537]	<221>	MOD RES

[5538]	<222>	(8) .. (8)
[5539]	<223>	Tbg
[5540]	<220>	
[5541]	<221>	MOD_RES
[5542]	<222>	(10) .. (10)
[5543]	<223>	azaTrp
[5544]	<220>	
[5545]	<221>	MOD_RES
[5546]	<222>	(14) .. (14)
[5547]	<223>	Phg
[5548]	<220>	
[5549]	<221>	MOD_RES
[5550]	<222>	(15) .. (15)
[5551]	<223>	Lys-C12
[5552]	<220>	
[5553]	<223>	C末端NH2
[5554]	<400>	165
[5555]	Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys	
[5556]	1	5 10 15
[5557]	<210>	166
[5558]	<211>	15
[5559]	<212>	PRT
[5560]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5561]	<220>	
[5562]	<223>	人工序列的描述:合成
[5563]	肽	
[5564]	<220>	
[5565]	<223>	N末端Ac
[5566]	<220>	
[5567]	<221>	misc_feature
[5568]	<222>	(1) .. (6)
[5569]	<223>	残基间的桥接部分
[5570]	<220>	
[5571]	<221>	MOD_RES
[5572]	<222>	(8) .. (8)
[5573]	<223>	Tbg
[5574]	<220>	
[5575]	<221>	MOD_RES
[5576]	<222>	(10) .. (10)

[5577]	<223>	azaTrp
[5578]	<220>	
[5579]	<221>	MOD_RES
[5580]	<222>	(14) .. (14)
[5581]	<223>	Phg
[5582]	<220>	
[5583]	<221>	MOD_RES
[5584]	<222>	(15) .. (15)
[5585]	<223>	Lys-C10
[5586]	<220>	
[5587]	<223>	C末端NH2
[5588]	<400>	166
[5589]		Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[5590]	1	5 10 15
[5591]	<210>	167
[5592]	<211>	15
[5593]	<212>	PRT
[5594]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5595]	<220>	
[5596]	<223>	人工序列的描述:合成
[5597]		肽
[5598]	<220>	
[5599]	<223>	N末端Ac
[5600]	<220>	
[5601]	<221>	misc_feature
[5602]	<222>	(1) .. (6)
[5603]	<223>	残基间的桥接部分
[5604]	<220>	
[5605]	<221>	MOD_RES
[5606]	<222>	(8) .. (8)
[5607]	<223>	Tbg
[5608]	<220>	
[5609]	<221>	MOD_RES
[5610]	<222>	(10) .. (10)
[5611]	<223>	azaTrp
[5612]	<220>	
[5613]	<221>	MOD_RES
[5614]	<222>	(14) .. (14)
[5615]	<223>	Phg



[5616]	<220>
[5617]	<221> MOD_RES
[5618]	<222> (15) .. (15)
[5619]	<223> Lys-C8
[5620]	<220>
[5621]	<223> C末端NH2
[5622]	<400> 167
[5623]	Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[5624]	1 5 10 15
[5625]	<210> 168
[5626]	<211> 15
[5627]	<212> PRT
[5628]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5629]	<220>
[5630]	<223> 人工序列的描述:合成
[5631]	肽
[5632]	<220>
[5633]	<223> N末端Ac
[5634]	<220>
[5635]	<221> misc_feature
[5636]	<222> (1) .. (6)
[5637]	<223> 残基间的桥接部分
[5638]	<220>
[5639]	<221> MOD_RES
[5640]	<222> (7) .. (7)
[5641]	<223> ( $\alpha$ -甲基) Asp
[5642]	<220>
[5643]	<221> MOD_RES
[5644]	<222> (8) .. (8)
[5645]	<223> Tbg
[5646]	<220>
[5647]	<221> MOD_RES
[5648]	<222> (10) .. (10)
[5649]	<223> azaTrp
[5650]	<220>
[5651]	<221> MOD_RES
[5652]	<222> (14) .. (14)
[5653]	<223> Chg
[5654]	<220>

[5655]	<221>	MOD_RES
[5656]	<222>	(15) .. (15)
[5657]	<223>	Nv1
[5658]	<220>	
[5659]	<223>	C末端NH2
[5660]	<400>	168
[5661]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5662]	1	5 10 15
[5663]	<210>	169
[5664]	<211>	15
[5665]	<212>	PRT
[5666]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5667]	<220>	
[5668]	<223>	人工序列的描述:合成
[5669]		肽
[5670]	<220>	
[5671]	<223>	N末端Ac
[5672]	<220>	
[5673]	<221>	misc_feature
[5674]	<222>	(1) .. (6)
[5675]	<223>	残基间的桥接部分
[5676]	<220>	
[5677]	<221>	MOD_RES
[5678]	<222>	(7) .. (7)
[5679]	<223>	Asp(T)
[5680]	<220>	
[5681]	<221>	MOD_RES
[5682]	<222>	(8) .. (8)
[5683]	<223>	Tbg
[5684]	<220>	
[5685]	<221>	MOD_RES
[5686]	<222>	(10) .. (10)
[5687]	<223>	azaTrp
[5688]	<220>	
[5689]	<221>	MOD_RES
[5690]	<222>	(14) .. (14)
[5691]	<223>	Chg
[5692]	<220>	
[5693]	<221>	MOD_RES

[5694]	<222> (15) .. (15)
[5695]	<223> Nv1
[5696]	<220>
[5697]	<223> C末端NH2
[5698]	<400> 169
[5699]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5700]	1 5 10 15
[5701]	<210> 170
[5702]	<211> 15
[5703]	<212> PRT
[5704]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5705]	<220>
[5706]	<223> 人工序列的描述:合成
[5707]	肽
[5708]	<220>
[5709]	<223> N末端Ac
[5710]	<220>
[5711]	<221> misc_feature
[5712]	<222> (1) .. (6)
[5713]	<223> 环
[5714]	<220>
[5715]	<221> MOD_RES
[5716]	<222> (8) .. (8)
[5717]	<223> Tbg
[5718]	<220>
[5719]	<221> MOD_RES
[5720]	<222> (10) .. (10)
[5721]	<223> azaTrp
[5722]	<220>
[5723]	<221> MOD_RES
[5724]	<222> (14) .. (14)
[5725]	<223> Chg
[5726]	<220>
[5727]	<221> MOD_RES
[5728]	<222> (15) .. (15)
[5729]	<223> Nv1
[5730]	<220>
[5731]	<223> C末端NH2
[5732]	<400> 170

[5733]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5734]	1 5 10 15
[5735]	<210> 171
[5736]	<211> 15
[5737]	<212> PRT
[5738]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5739]	<220>
[5740]	<223> 人工序列的描述:合成
[5741]	肽
[5742]	<220>
[5743]	<223> N末端Ac
[5744]	<220>
[5745]	<221> misc_feature
[5746]	<222> (1) .. (6)
[5747]	<223> 残基间的桥接部分
[5748]	<220>
[5749]	<221> MOD_RES
[5750]	<222> (8) .. (8)
[5751]	<223> Tbg
[5752]	<220>
[5753]	<221> MOD_RES
[5754]	<222> (10) .. (10)
[5755]	<223> azaTrp
[5756]	<220>
[5757]	<221> MOD_RES
[5758]	<222> (14) .. (14)
[5759]	<223> Phg
[5760]	<400> 171
[5761]	Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[5762]	1 5 10 15
[5763]	<210> 172
[5764]	<211> 15
[5765]	<212> PRT
[5766]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5767]	<220>
[5768]	<223> 人工序列的描述:合成
[5769]	肽
[5770]	<220>
[5771]	<223> N末端Ac

[5772]	<220>
[5773]	<221> misc_feature
[5774]	<222> (1) .. (6)
[5775]	<223> 残基间的桥接部分
[5776]	<220>
[5777]	<221> MOD_RES
[5778]	<222> (8) .. (8)
[5779]	<223> Tbg
[5780]	<220>
[5781]	<221> MOD_RES
[5782]	<222> (10) .. (10)
[5783]	<223> azaTrp
[5784]	<220>
[5785]	<221> MOD_RES
[5786]	<222> (14) .. (14)
[5787]	<223> Phg
[5788]	<220>
[5789]	<221> MOD_RES
[5790]	<222> (15) .. (15)
[5791]	<223> Lys-C12
[5792]	<400> 172
[5793]	Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[5794]	1                      5                      10                      15
[5795]	<210> 173
[5796]	<211> 15
[5797]	<212> PRT
[5798]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5799]	<220>
[5800]	<223> 人工序列的描述:合成
[5801]	肽
[5802]	<220>
[5803]	<223> N末端Ac
[5804]	<220>
[5805]	<221> misc_feature
[5806]	<222> (1) .. (6)
[5807]	<223> 残基间的桥接部分
[5808]	<220>
[5809]	<221> MOD_RES
[5810]	<222> (7) .. (7)

[5811]	<223>	(N-Me) Asp
[5812]	<220>	
[5813]	<221>	MOD_RES
[5814]	<222>	(8) .. (8)
[5815]	<223>	Tbg
[5816]	<220>	
[5817]	<221>	MOD_RES
[5818]	<222>	(10) .. (10)
[5819]	<223>	azaTrp
[5820]	<220>	
[5821]	<221>	MOD_RES
[5822]	<222>	(14) .. (14)
[5823]	<223>	Chg
[5824]	<220>	
[5825]	<221>	MOD_RES
[5826]	<222>	(15) .. (15)
[5827]	<223>	Nv1
[5828]	<220>	
[5829]	<223>	C末端NH2
[5830]	<400>	173
[5831]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5832]	1	5 10 15
[5833]	<210>	174
[5834]	<211>	15
[5835]	<212>	PRT
[5836]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5837]	<220>	
[5838]	<223>	人工序列的描述:合成
[5839]		肽
[5840]	<220>	
[5841]	<223>	N末端Ac
[5842]	<220>	
[5843]	<221>	misc_feature
[5844]	<222>	(1) .. (6)
[5845]	<223>	环
[5846]	<220>	
[5847]	<221>	MOD_RES
[5848]	<222>	(8) .. (8)
[5849]	<223>	Tbg

[5850] <220>  
[5851] <221> MOD\_RES  
[5852] <222> (10) .. (10)  
[5853] <223> azaTrp  
[5854] <220>  
[5855] <221> MOD\_RES  
[5856] <222> (14) .. (14)  
[5857] <223> Chg  
[5858] <220>  
[5859] <221> MOD\_RES  
[5860] <222> (15) .. (15)  
[5861] <223> Nv1  
[5862] <400> 174  
[5863] Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val  
[5864] 1 5 10 15  
[5865] <210> 175  
[5866] <211> 15  
[5867] <212> PRT  
[5868] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
[5869] <220>  
[5870] <223> 人工序列的描述:合成  
[5871] 肽  
[5872] <220>  
[5873] <223> N末端Ac  
[5874] <220>  
[5875] <221> misc\_feature  
[5876] <222> (1) .. (6)  
[5877] <223> 环  
[5878] <220>  
[5879] <221> MOD\_RES  
[5880] <222> (7) .. (7)  
[5881] <223> Asp(T)  
[5882] <220>  
[5883] <221> MOD\_RES  
[5884] <222> (8) .. (8)  
[5885] <223> Tbg  
[5886] <220>  
[5887] <221> MOD\_RES  
[5888] <222> (10) .. (10)

[5889]	<223>	azaTrp
[5890]	<220>	
[5891]	<221>	MOD_RES
[5892]	<222>	(14) .. (14)
[5893]	<223>	Chg
[5894]	<220>	
[5895]	<221>	MOD_RES
[5896]	<222>	(15) .. (15)
[5897]	<223>	Nv1
[5898]	<400>	175
[5899]		Lys Val Glu Arg Phe Asp Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5900]		1 5 10 15
[5901]	<210>	176
[5902]	<211>	15
[5903]	<212>	PRT
[5904]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5905]	<220>	
[5906]	<223>	人工序列的描述:合成
[5907]		肽
[5908]	<220>	
[5909]	<223>	N末端Ac
[5910]	<220>	
[5911]	<221>	misc_feature
[5912]	<222>	(1) .. (6)
[5913]	<223>	环
[5914]	<220>	
[5915]	<221>	MOD_RES
[5916]	<222>	(8) .. (8)
[5917]	<223>	Tbg
[5918]	<220>	
[5919]	<221>	MOD_RES
[5920]	<222>	(10) .. (10)
[5921]	<223>	azaTrp
[5922]	<220>	
[5923]	<221>	MOD_RES
[5924]	<222>	(14) .. (14)
[5925]	<223>	Chg
[5926]	<220>	
[5927]	<221>	MOD_RES



- [5928] <222> (15) .. (15)
- [5929] <223> N- $\epsilon$ - (PEG2-  $\gamma$  -谷氨酸-N- $\alpha$ -十八烷二酸) 赖氨酸
- [5930] <400> 176
- [5931] Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
- [5932] 1 5 10 15
- [5933] <210> 177
- [5934] <211> 15
- [5935] <212> PRT
- [5936] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [5937] <220>
- [5938] <223> 人工序列的描述:合成
- [5939] 肽
- [5940] <220>
- [5941] <223> N末端Ac
- [5942] <220>
- [5943] <221> misc\_feature
- [5944] <222> (1) .. (6)
- [5945] <223> 环
- [5946] <220>
- [5947] <221> MOD\_RES
- [5948] <222> (7) .. (7)
- [5949] <223> (N-Me) Asp
- [5950] <220>
- [5951] <221> MOD\_RES
- [5952] <222> (8) .. (8)
- [5953] <223> Tbg
- [5954] <220>
- [5955] <221> MOD\_RES
- [5956] <222> (10) .. (10)
- [5957] <223> azaTrp
- [5958] <220>
- [5959] <221> MOD\_RES
- [5960] <222> (14) .. (14)
- [5961] <223> Chg
- [5962] <220>
- [5963] <221> MOD\_RES
- [5964] <222> (15) .. (15)
- [5965] <223> Nv1
- [5966] <400> 177

[5967]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[5968]	1 5 10 15
[5969]	<210> 178
[5970]	<211> 15
[5971]	<212> PRT
[5972]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5973]	<220>
[5974]	<223> 人工序列的描述:合成
[5975]	肽
[5976]	<220>
[5977]	<223> N末端Ac
[5978]	<220>
[5979]	<221> misc_feature
[5980]	<222> (1) .. (6)
[5981]	<223> 残基间的桥接部分
[5982]	<220>
[5983]	<221> MOD_RES
[5984]	<222> (8) .. (8)
[5985]	<223> Tbg
[5986]	<220>
[5987]	<221> MOD_RES
[5988]	<222> (10) .. (10)
[5989]	<223> azaTrp
[5990]	<220>
[5991]	<221> MOD_RES
[5992]	<222> (14) .. (14)
[5993]	<223> Chg
[5994]	<220>
[5995]	<221> MOD_RES
[5996]	<222> (15) .. (15)
[5997]	<223> Nv1
[5998]	<400> 178
[5999]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Trp Pro Gly Val
[6000]	1 5 10 15
[6001]	<210> 179
[6002]	<211> 15
[6003]	<212> PRT
[6004]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6005]	<220>

[6006]	<223>	人工序列的描述:合成
[6007]		肽
[6008]	<220>	
[6009]	<223>	N末端Ac
[6010]	<220>	
[6011]	<221>	misc_feature
[6012]	<222>	(1) .. (6)
[6013]	<223>	残基间的桥接部分
[6014]	<220>	
[6015]	<221>	MOD_RES
[6016]	<222>	(8) .. (8)
[6017]	<223>	Tbg
[6018]	<220>	
[6019]	<221>	MOD_RES
[6020]	<222>	(10) .. (10)
[6021]	<223>	azaTrp
[6022]	<220>	
[6023]	<221>	MOD_RES
[6024]	<222>	(12) .. (12)
[6025]	<223>	(homo)Phe
[6026]	<220>	
[6027]	<221>	MOD_RES
[6028]	<222>	(14) .. (14)
[6029]	<223>	Chg
[6030]	<220>	
[6031]	<221>	MOD_RES
[6032]	<222>	(15) .. (15)
[6033]	<223>	Nv1
[6034]	<400>	179
[6035]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val
[6036]	1	5 10 15
[6037]	<210>	180
[6038]	<211>	15
[6039]	<212>	PRT
[6040]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6041]	<220>	
[6042]	<223>	人工序列的描述:合成
[6043]		肽
[6044]	<220>	

[6045]	<223> N末端Ac
[6046]	<220>
[6047]	<221> misc_feature
[6048]	<222> (1) .. (6)
[6049]	<223> 残基间的桥接部分
[6050]	<220>
[6051]	<221> MOD_RES
[6052]	<222> (8) .. (8)
[6053]	<223> Tbg
[6054]	<220>
[6055]	<221> MOD_RES
[6056]	<222> (10) .. (10)
[6057]	<223> azaTrp
[6058]	<220>
[6059]	<221> MOD_RES
[6060]	<222> (12) .. (12)
[6061]	<223> (m-C1-homo)Phe
[6062]	<220>
[6063]	<221> MOD_RES
[6064]	<222> (14) .. (14)
[6065]	<223> Chg
[6066]	<220>
[6067]	<221> MOD_RES
[6068]	<222> (15) .. (15)
[6069]	<223> Nv1
[6070]	<400> 180
[6071]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val
[6072]	1                      5                      10                      15
[6073]	<210> 181
[6074]	<211> 15
[6075]	<212> PRT
[6076]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6077]	<220>
[6078]	<223> 人工序列的描述:合成
[6079]	肽
[6080]	<220>
[6081]	<223> N末端Ac
[6082]	<220>
[6083]	<221> misc_feature

[6084]	<222> (1) .. (6)
[6085]	<223> 残基间的桥接部分
[6086]	<220>
[6087]	<221> MOD_RES
[6088]	<222> (8) .. (8)
[6089]	<223> Tbg
[6090]	<220>
[6091]	<221> MOD_RES
[6092]	<222> (10) .. (10)
[6093]	<223> azaTrp
[6094]	<220>
[6095]	<221> MOD_RES
[6096]	<222> (12) .. (12)
[6097]	<223> 2Na1
[6098]	<220>
[6099]	<221> MOD_RES
[6100]	<222> (14) .. (14)
[6101]	<223> Chg
[6102]	<220>
[6103]	<221> MOD_RES
[6104]	<222> (15) .. (15)
[6105]	<223> Nv1
[6106]	<400> 181
[6107]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Ala Pro Gly Val
[6108]	1                      5                      10                      15
[6109]	<210> 182
[6110]	<211> 15
[6111]	<212> PRT
[6112]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6113]	<220>
[6114]	<223> 人工序列的描述:合成
[6115]	肽
[6116]	<220>
[6117]	<223> N末端Ac
[6118]	<220>
[6119]	<221> misc_feature
[6120]	<222> (1) .. (6)
[6121]	<223> 残基间的桥接部分
[6122]	<220>

[6123]	<221>	MOD_RES
[6124]	<222>	(8) .. (8)
[6125]	<223>	Tbg
[6126]	<220>	
[6127]	<221>	MOD_RES
[6128]	<222>	(10) .. (10)
[6129]	<223>	(3-氨基甲基)Phe
[6130]	<220>	
[6131]	<221>	MOD_RES
[6132]	<222>	(14) .. (14)
[6133]	<223>	Chg
[6134]	<220>	
[6135]	<221>	MOD_RES
[6136]	<222>	(15) .. (15)
[6137]	<223>	Nv1
[6138]	<400>	182
[6139]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Phe Glu Tyr Pro Gly Val
[6140]	1	5 10 15
[6141]	<210>	183
[6142]	<211>	15
[6143]	<212>	PRT
[6144]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6145]	<220>	
[6146]	<223>	人工序列的描述:合成
[6147]		肽
[6148]	<220>	
[6149]	<223>	N末端Ac
[6150]	<220>	
[6151]	<221>	misc_feature
[6152]	<222>	(1) .. (6)
[6153]	<223>	残基间的环-三唑基连接
[6154]	<220>	
[6155]	<221>	MOD_RES
[6156]	<222>	(1) .. (1)
[6157]	<223>	(S) -2-氨基-5-叠氮戊酸
[6158]	<220>	
[6159]	<221>	MOD_RES
[6160]	<222>	(6) .. (6)
[6161]	<223>	(S) -2-氨基戊-4-炔酸

[6162]	<220>
[6163]	<221> MOD_RES
[6164]	<222> (8) .. (8)
[6165]	<223> Tbg
[6166]	<220>
[6167]	<221> MOD_RES
[6168]	<222> (10) .. (10)
[6169]	<223> azaTrp
[6170]	<220>
[6171]	<221> MOD_RES
[6172]	<222> (14) .. (14)
[6173]	<223> Chg
[6174]	<220>
[6175]	<221> MOD_RES
[6176]	<222> (15) .. (15)
[6177]	<223> Nv1
[6178]	<400> 183
[6179]	Xaa Val Glu Arg Phe Xaa Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[6180]	1                      5                      10                      15
[6181]	<210> 184
[6182]	<211> 15
[6183]	<212> PRT
[6184]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6185]	<220>
[6186]	<223> 人工序列的描述:合成
[6187]	肽
[6188]	<220>
[6189]	<223> N末端Ac
[6190]	<220>
[6191]	<221> misc_feature
[6192]	<222> (1) .. (6)
[6193]	<223> 环
[6194]	<220>
[6195]	<221> MOD_RES
[6196]	<222> (7) .. (7)
[6197]	<223> (N-Me) Asp
[6198]	<220>
[6199]	<221> MOD_RES
[6200]	<222> (8) .. (8)

[6201]	<223>	Tbg
[6202]	<220>	
[6203]	<221>	MOD_RES
[6204]	<222>	(10) .. (10)
[6205]	<223>	azaTrp
[6206]	<220>	
[6207]	<221>	MOD_RES
[6208]	<222>	(14) .. (14)
[6209]	<223>	Chg
[6210]	<220>	
[6211]	<221>	MOD_RES
[6212]	<222>	(15) .. (15)
[6213]	<223>	Lys-C16
[6214]	<400>	184
[6215]		Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[6216]		1                      5                      10                      15
[6217]	<210>	185
[6218]	<211>	14
[6219]	<212>	PRT
[6220]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6221]	<220>	
[6222]	<223>	人工序列的描述:合成
[6223]		肽
[6224]	<220>	
[6225]	<221>	misc_feature
[6226]	<222>	(1) .. (5)
[6227]	<223>	残基间的环烷硫基连接
[6228]	<220>	
[6229]	<221>	MOD_RES
[6230]	<222>	(7) .. (7)
[6231]	<223>	Tbg
[6232]	<220>	
[6233]	<221>	MOD_RES
[6234]	<222>	(9) .. (9)
[6235]	<223>	azaTrp
[6236]	<220>	
[6237]	<221>	MOD_RES
[6238]	<222>	(13) .. (13)
[6239]	<223>	Chg



[6240]	<220>
[6241]	<221> MOD_RES
[6242]	<222> (14) .. (14)
[6243]	<223> Nv1
[6244]	<400> 185
[6245]	Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
[6246]	1 5 10
[6247]	<210> 186
[6248]	<211> 15
[6249]	<212> PRT
[6250]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6251]	<220>
[6252]	<223> 人工序列的描述:合成
[6253]	肽
[6254]	<220>
[6255]	<223> N末端Ac
[6256]	<220>
[6257]	<221> misc_feature
[6258]	<222> (1) .. (6)
[6259]	<223> 残基间的桥接部分
[6260]	<220>
[6261]	<221> MOD_RES
[6262]	<222> (7) .. (7)
[6263]	<223> Cle
[6264]	<220>
[6265]	<221> MOD_RES
[6266]	<222> (8) .. (8)
[6267]	<223> Tbg
[6268]	<220>
[6269]	<221> MOD_RES
[6270]	<222> (10) .. (10)
[6271]	<223> azaTrp
[6272]	<220>
[6273]	<221> MOD_RES
[6274]	<222> (14) .. (14)
[6275]	<223> Chg
[6276]	<220>
[6277]	<221> MOD_RES
[6278]	<222> (15) .. (15)

[6279]	<223>	Nv1
[6280]	<400>	186
[6281]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Leu Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val	
[6282]	1	5 10 15
[6283]	<210>	187
[6284]	<211>	15
[6285]	<212>	PRT
[6286]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6287]	<220>	
[6288]	<223>	人工序列的描述:合成
[6289]	肽	
[6290]	<220>	
[6291]	<223>	N末端Ac
[6292]	<220>	
[6293]	<221>	misc_feature
[6294]	<222>	(1) .. (6)
[6295]	<223>	残基间的桥接部分
[6296]	<220>	
[6297]	<221>	MOD_RES
[6298]	<222>	(7) .. (7)
[6299]	<223>	Ac-吡喃
[6300]	<220>	
[6301]	<221>	MOD_RES
[6302]	<222>	(8) .. (8)
[6303]	<223>	Tbg
[6304]	<220>	
[6305]	<221>	MOD_RES
[6306]	<222>	(10) .. (10)
[6307]	<223>	azaTrp
[6308]	<220>	
[6309]	<221>	MOD_RES
[6310]	<222>	(14) .. (14)
[6311]	<223>	Chg
[6312]	<220>	
[6313]	<221>	MOD_RES
[6314]	<222>	(15) .. (15)
[6315]	<223>	Nv1
[6316]	<400>	187
[6317]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Xaa Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val	

[6318]	1	5	10	15
[6319]	<210> 188			
[6320]	<211> 15			
[6321]	<212> PRT			
[6322]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[6323]	<220>			
[6324]	<223> 人工序列的描述:合成			
[6325]	肽			
[6326]	<220>			
[6327]	<223> N末端Ac			
[6328]	<220>			
[6329]	<221> misc_feature			
[6330]	<222> (1) .. (6)			
[6331]	<223> 残基间的桥接部分			
[6332]	<220>			
[6333]	<221> MOD_RES			
[6334]	<222> (8) .. (8)			
[6335]	<223> Tbg			
[6336]	<220>			
[6337]	<221> MOD_RES			
[6338]	<222> (10) .. (10)			
[6339]	<223> azaTrp			
[6340]	<220>			
[6341]	<221> MOD_RES			
[6342]	<222> (12) .. (12)			
[6343]	<223> (3-氨基甲基)Phe			
[6344]	<220>			
[6345]	<221> MOD_RES			
[6346]	<222> (14) .. (14)			
[6347]	<223> Chg			
[6348]	<220>			
[6349]	<221> MOD_RES			
[6350]	<222> (15) .. (15)			
[6351]	<223> Nv1			
[6352]	<400> 188			
[6353]	Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Phe Pro Gly Val			
[6354]	1	5	10	15
[6355]	<210> 189			
[6356]	<211> 15			

[6357]	<212>	PRT
[6358]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6359]	<220>	
[6360]	<223>	人工序列的描述:合成
[6361]	肽	
[6362]	<220>	
[6363]	<223>	N末端Ac
[6364]	<220>	
[6365]	<221>	misc_feature
[6366]	<222>	(1) .. (6)
[6367]	<223>	残基间的环烯基连接
[6368]	<220>	
[6369]	<221>	MOD_RES
[6370]	<222>	(1) .. (1)
[6371]	<223>	(S)-2-氨基庚-6-烯酸
[6372]	<220>	
[6373]	<221>	MOD_RES
[6374]	<222>	(6) .. (6)
[6375]	<223>	(S)-2-氨基戊-4-烯酸
[6376]	<220>	
[6377]	<221>	MOD_RES
[6378]	<222>	(8) .. (8)
[6379]	<223>	Tbg
[6380]	<220>	
[6381]	<221>	MOD_RES
[6382]	<222>	(10) .. (10)
[6383]	<223>	azaTrp
[6384]	<220>	
[6385]	<221>	MOD_RES
[6386]	<222>	(14) .. (14)
[6387]	<223>	Chg
[6388]	<220>	
[6389]	<221>	MOD_RES
[6390]	<222>	(15) .. (15)
[6391]	<223>	Nv1
[6392]	<400>	189
[6393]	Xaa Val Glu Arg Phe Xaa Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val	
[6394]	1	5 10 15
[6395]	<210>	190

[6396]	<211>	15	
[6397]	<212>	PRT	
[6398]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[6399]	<220>		
[6400]	<223>	人工序列的描述:合成	
[6401]		肽	
[6402]	<220>		
[6403]	<223>	N末端Ac	
[6404]	<220>		
[6405]	<221>	misc_feature	
[6406]	<222>	(1) .. (6)	
[6407]	<223>	残基间的桥接部分	
[6408]	<220>		
[6409]	<221>	MOD_RES	
[6410]	<222>	(8) .. (8)	
[6411]	<223>	Tbg	
[6412]	<220>		
[6413]	<221>	MOD_RES	
[6414]	<222>	(10) .. (10)	
[6415]	<223>	azaTrp	
[6416]	<220>		
[6417]	<221>	MOD_RES	
[6418]	<222>	(14) .. (14)	
[6419]	<223>	Phg	
[6420]	<220>		
[6421]	<221>	MOD_RES	
[6422]	<222>	(15) .. (15)	
[6423]	<223>	Lys-C16	
[6424]	<400>	190	
[6425]		Cys Ala Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys	
[6426]		1 5 10 15	
[6427]	<210>	191	
[6428]	<211>	15	
[6429]	<212>	PRT	
[6430]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[6431]	<220>		
[6432]	<223>	人工序列的描述:合成	
[6433]		肽	
[6434]	<220>		

266

[6474]	<222> (1) .. (6)
[6475]	<223> 环
[6476]	<220>
[6477]	<221> MOD_RES
[6478]	<222> (7) .. (7)
[6479]	<223> (N-Me) Asp
[6480]	<220>
[6481]	<221> MOD_RES
[6482]	<222> (8) .. (8)
[6483]	<223> Tbg
[6484]	<220>
[6485]	<221> MOD_RES
[6486]	<222> (10) .. (10)
[6487]	<223> azaTrp
[6488]	<220>
[6489]	<221> MOD_RES
[6490]	<222> (14) .. (14)
[6491]	<223> Chg
[6492]	<400> 192
[6493]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[6494]	1                      5                      10                      15
[6495]	<210> 193
[6496]	<211> 15
[6497]	<212> PRT
[6498]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6499]	<220>
[6500]	<223> 人工序列的描述:合成
[6501]	肽
[6502]	<220>
[6503]	<223> N末端Ac
[6504]	<220>
[6505]	<221> misc_feature
[6506]	<222> (1) .. (6)
[6507]	<223> 环
[6508]	<220>
[6509]	<221> MOD_RES
[6510]	<222> (7) .. (7)
[6511]	<223> (N-Me) Asp
[6512]	<220>

[6513]	<221>	MOD_RES
[6514]	<222>	(8) .. (8)
[6515]	<223>	Tbg
[6516]	<220>	
[6517]	<221>	MOD_RES
[6518]	<222>	(10) .. (10)
[6519]	<223>	azaTrp
[6520]	<220>	
[6521]	<221>	MOD_RES
[6522]	<222>	(14) .. (14)
[6523]	<223>	Chg
[6524]	<220>	
[6525]	<223>	C末端NH2
[6526]	<400>	193
[6527]		Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[6528]	1	5 10 15
[6529]	<210>	194
[6530]	<211>	15
[6531]	<212>	PRT
[6532]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6533]	<220>	
[6534]	<223>	人工序列的描述:合成
[6535]		肽
[6536]	<220>	
[6537]	<223>	N末端Ac
[6538]	<220>	
[6539]	<221>	misc_feature
[6540]	<222>	(1) .. (6)
[6541]	<223>	环
[6542]	<220>	
[6543]	<221>	MOD_RES
[6544]	<222>	(7) .. (7)
[6545]	<223>	(N-Me) Asp
[6546]	<220>	
[6547]	<221>	MOD_RES
[6548]	<222>	(8) .. (8)
[6549]	<223>	Tbg
[6550]	<220>	
[6551]	<221>	MOD_RES



- [6552] <222> (10) .. (10)
- [6553] <223> azaTrp
- [6554] <220>
- [6555] <221> MOD\_RES
- [6556] <222> (14) .. (14)
- [6557] <223> Chg
- [6558] <220>
- [6559] <221> MOD\_RES
- [6560] <222> (15) .. (15)
- [6561] <223> N- $\epsilon$ - (PEG24-  $\gamma$  -谷氨酸-N- $\alpha$ -十六烷酰) 赖氨酸
- [6562] <400> 194
- [6563] Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
- [6564] 1 5 10 15
- [6565] <210> 195
- [6566] <211> 15
- [6567] <212> PRT
- [6568] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [6569] <220>
- [6570] <223> 人工序列的描述:合成
- [6571] 肽
- [6572] <220>
- [6573] <223> N末端Ac
- [6574] <220>
- [6575] <221> misc\_feature
- [6576] <222> (1) .. (6)
- [6577] <223> 环
- [6578] <220>
- [6579] <221> MOD\_RES
- [6580] <222> (7) .. (7)
- [6581] <223> (N-Me) Asp
- [6582] <220>
- [6583] <221> MOD\_RES
- [6584] <222> (8) .. (8)
- [6585] <223> Tbg
- [6586] <220>
- [6587] <221> MOD\_RES
- [6588] <222> (10) .. (10)
- [6589] <223> azaTrp
- [6590] <220>

[6591]	<221>	MOD_RES
[6592]	<222>	(14) .. (14)
[6593]	<223>	Chg
[6594]	<220>	
[6595]	<221>	MOD_RES
[6596]	<222>	(15) .. (15)
[6597]	<223>	Lys-C16
[6598]	<220>	
[6599]	<223>	C末端NH2
[6600]	<400>	195
[6601]		Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[6602]	1	5 10 15
[6603]	<210>	196
[6604]	<211>	15
[6605]	<212>	PRT
[6606]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6607]	<220>	
[6608]	<223>	人工序列的描述:合成
[6609]		肽
[6610]	<220>	
[6611]	<223>	N末端Ac
[6612]	<220>	
[6613]	<221>	misc_feature
[6614]	<222>	(1) .. (6)
[6615]	<223>	环
[6616]	<220>	
[6617]	<221>	MOD_RES
[6618]	<222>	(7) .. (7)
[6619]	<223>	(N-Me) Asp
[6620]	<220>	
[6621]	<221>	MOD_RES
[6622]	<222>	(8) .. (8)
[6623]	<223>	Tbg
[6624]	<220>	
[6625]	<221>	MOD_RES
[6626]	<222>	(14) .. (14)
[6627]	<223>	Chg
[6628]	<220>	
[6629]	<221>	MOD_RES

[6630]	<222>	(15) .. (15)
[6631]	<223>	Lys-C16
[6632]	<400>	196
[6633]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys	
[6634]	1	5 10 15
[6635]	<210>	197
[6636]	<211>	15
[6637]	<212>	PRT
[6638]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6639]	<220>	
[6640]	<223>	人工序列的描述:合成
[6641]	肽	
[6642]	<220>	
[6643]	<223>	N末端Ac
[6644]	<220>	
[6645]	<221>	misc_feature
[6646]	<222>	(1) .. (6)
[6647]	<223>	环
[6648]	<220>	
[6649]	<221>	MOD_RES
[6650]	<222>	(7) .. (7)
[6651]	<223>	(N-Me) Asp
[6652]	<220>	
[6653]	<221>	MOD_RES
[6654]	<222>	(8) .. (8)
[6655]	<223>	Tbg
[6656]	<220>	
[6657]	<221>	MOD_RES
[6658]	<222>	(14) .. (14)
[6659]	<223>	Chg
[6660]	<400>	197
[6661]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys	
[6662]	1	5 10 15
[6663]	<210>	198
[6664]	<211>	15
[6665]	<212>	PRT
[6666]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6667]	<220>	
[6668]	<223>	人工序列的描述:合成

[6669]	肽
[6670]	<220>
[6671]	<223> N末端Ac
[6672]	<220>
[6673]	<221> misc_feature
[6674]	<222> (1) .. (6)
[6675]	<223> 环
[6676]	<220>
[6677]	<221> MOD_RES
[6678]	<222> (7) .. (7)
[6679]	<223> (N-Me) Asp
[6680]	<220>
[6681]	<221> MOD_RES
[6682]	<222> (8) .. (8)
[6683]	<223> Tbg
[6684]	<220>
[6685]	<221> MOD_RES
[6686]	<222> (14) .. (14)
[6687]	<223> Chg
[6688]	<220>
[6689]	<221> MOD_RES
[6690]	<222> (15) .. (15)
[6691]	<223> N-ε-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化代环己-1-亚基)-3-甲基丁基-L-赖氨酸
[6692]	<400> 198
[6693]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[6694]	1                      5                      10                      15
[6695]	<210> 199
[6696]	<211> 15
[6697]	<212> PRT
[6698]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6699]	<220>
[6700]	<223> 人工序列的描述:合成
[6701]	肽
[6702]	<220>
[6703]	<221> misc_feature
[6704]	<222> (1) .. (6)
[6705]	<223> 环
[6706]	<220>
[6707]	<221> MOD RES

[6708]	<222>	(1) .. (1)
[6709]	<223>	(脱氨基) Cys
[6710]	<220>	
[6711]	<221>	MOD_RES
[6712]	<222>	(7) .. (7)
[6713]	<223>	(N-Me) Asp
[6714]	<220>	
[6715]	<221>	MOD_RES
[6716]	<222>	(8) .. (8)
[6717]	<223>	Tbg
[6718]	<220>	
[6719]	<221>	MOD_RES
[6720]	<222>	(10) .. (10)
[6721]	<223>	azaTrp
[6722]	<220>	
[6723]	<221>	MOD_RES
[6724]	<222>	(14) .. (14)
[6725]	<223>	Chg
[6726]	<220>	
[6727]	<221>	MOD_RES
[6728]	<222>	(15) .. (15)
[6729]	<223>	Lys-C16
[6730]	<400>	199
[6731]		Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Lys
[6732]	1	5 10 15
[6733]	<210>	200
[6734]	<211>	15
[6735]	<212>	PRT
[6736]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6737]	<220>	
[6738]	<223>	人工序列的描述:合成
[6739]		肽
[6740]	<220>	
[6741]	<221>	misc_feature
[6742]	<222>	(1) .. (6)
[6743]	<223>	环
[6744]	<220>	
[6745]	<221>	MOD_RES
[6746]	<222>	(1) .. (1)

274

[6786]	<222> (1) .. (6)
[6787]	<223> 环
[6788]	<220>
[6789]	<221> MOD_RES
[6790]	<222> (7) .. (7)
[6791]	<223> (N-Me) Asp
[6792]	<220>
[6793]	<221> MOD_RES
[6794]	<222> (8) .. (8)
[6795]	<223> Tbg
[6796]	<220>
[6797]	<221> MOD_RES
[6798]	<222> (10) .. (10)
[6799]	<223> azaTrp
[6800]	<220>
[6801]	<221> MOD_RES
[6802]	<222> (14) .. (14)
[6803]	<223> Aib
[6804]	<220>
[6805]	<221> MOD_RES
[6806]	<222> (15) .. (15)
[6807]	<223> Lys-C16
[6808]	<400> 201
[6809]	Lys Val Glu Arg Phe Asp Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Xaa Lys
[6810]	1 5 10 15
[6811]	<210> 202
[6812]	<211> 19
[6813]	<212> PRT
[6814]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6815]	<220>
[6816]	<223> 人工序列的描述:合成
[6817]	肽
[6818]	<220>
[6819]	<223> N末端Ac
[6820]	<220>
[6821]	<223> C末端NH2
[6822]	<400> 202
[6823]	Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Ile Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
[6824]	1 5 10 15

[6825]	Glu Asp Asp
[6826]	<210> 203
[6827]	<211> 20
[6828]	<212> PRT
[6829]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6830]	<220>
[6831]	<223> 人工序列的描述:合成
[6832]	肽
[6833]	<220>
[6834]	<223> C末端NH2
[6835]	<400> 203
[6836]	Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
[6837]	1 5 10 15
[6838]	Glu Asp Asp Phe
[6839]	20
[6840]	<210> 204
[6841]	<211> 20
[6842]	<212> PRT
[6843]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6844]	<220>
[6845]	<223> 人工序列的描述:合成
[6846]	肽
[6847]	<220>
[6848]	<223> N末端Ac
[6849]	<220>
[6850]	<223> C末端NH2
[6851]	<400> 204
[6852]	Gln Arg Leu Ile Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
[6853]	1 5 10 15
[6854]	Glu Asp Asp Phe
[6855]	20
[6856]	<210> 205
[6857]	<211> 16
[6858]	<212> PRT
[6859]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6860]	<220>
[6861]	<223> 人工序列的描述:合成
[6862]	肽
[6863]	<400> 205



[6864]	Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser
[6865]	1 5 10 15
[6866]	<210> 206
[6867]	<211> 9
[6868]	<212> PRT
[6869]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6870]	<220>
[6871]	<223> 人工序列的描述:合成
[6872]	肽
[6873]	<400> 206
[6874]	Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
[6875]	1 5
[6876]	<210> 207
[6877]	<211> 16
[6878]	<212> PRT
[6879]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6880]	<220>
[6881]	<223> 人工序列的描述:合成
[6882]	肽
[6883]	<400> 207
[6884]	Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
[6885]	1 5 10 15
[6886]	<210> 208
[6887]	<211> 12
[6888]	<212> PRT
[6889]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6890]	<220>
[6891]	<223> 人工序列的描述:合成
[6892]	肽
[6893]	<400> 208
[6894]	Ala Ala Val Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
[6895]	1 5 10
[6896]	<210> 209
[6897]	<211> 5
[6898]	<212> PRT
[6899]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6900]	<220>
[6901]	<223> 人工序列的描述:合成
[6902]	肽

[6903]	<400> 209
[6904]	Val Pro Thr Leu Lys
[6905]	1 5
[6906]	<210> 210
[6907]	<211> 12
[6908]	<212> PRT
[6909]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6910]	<220>
[6911]	<223> 人工序列的描述:合成
[6912]	肽
[6913]	<400> 210
[6914]	Pro Leu Ile Leu Leu Arg Leu Leu Arg Gly Gln Phe
[6915]	1 5 10
[6916]	<210> 211
[6917]	<211> 15
[6918]	<212> PRT
[6919]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6920]	<220>
[6921]	<223> 人工序列的描述:合成
[6922]	肽
[6923]	<220>
[6924]	<223> N末端Ac
[6925]	<220>
[6926]	<221> misc_feature
[6927]	<222> (1) .. (6)
[6928]	<223> 残基间的桥接部分
[6929]	<220>
[6930]	<221> MOD_RES
[6931]	<222> (8) .. (8)
[6932]	<223> Tbg
[6933]	<220>
[6934]	<221> MOD_RES
[6935]	<222> (10) .. (10)
[6936]	<223> azaTrp
[6937]	<220>
[6938]	<221> MOD_RES
[6939]	<222> (14) .. (14)
[6940]	<223> Chg
[6941]	<220>

- [6942] <221> MOD\_RES
- [6943] <222> (15) .. (15)
- [6944] <223> Nv1
- [6945] <400> 211
- [6946] Cys Val Glu Arg Phe Cys Asp Gly Tyr Trp Glu Tyr Pro Gly Val
- [6947] 1 5 10 15
- [6948] <210> 212
- [6949] <211> 20
- [6950] <212> PRT
- [6951] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [6952] <220>
- [6953] <223> 人工序列的描述:合成
- [6954] 肽
- [6955] <220>
- [6956] <223> N末端可以是H、乙酰基、含有线性或分支的饱和或不饱和的1至20个碳原子
- [6957] 烃链的酰基、庚酰基、酰胺、氨基甲酸酯、脲、PEG或羟烷基淀粉
- [6958] <220>
- [6959] <221> MOD\_RES
- [6960] <222> (1) .. (1)
- [6961] <223> Met, Nv1或不存在
- [6962] <220>
- [6963] <221> MOD\_RES
- [6964] <222> (2) .. (2)
- [6965] <223> (S) -2-氨基-5-叠氮戊酸、(S) -2-氨基庚-6-烯酸、4-氨基丁酸、
- [6966] 5-氨基戊酸、5-氨基己酸、鸟氨酸、Lys、高赖氨酸、Glu、Asp、3-硫代丙酸、
- [6967] Cys或不存在
- [6968] <220>
- [6969] <221> MOD\_RES
- [6970] <222> (3) .. (3)
- [6971] <223> Ala, D-Ala, 叔丁基-Gly, Lys, Ser, Cys, Val或不存在
- [6972] <220>
- [6973] <221> MOD\_RES
- [6974] <222> (4) .. (4)
- [6975] <223> Ala, Nv1, Val, Glu或不存在
- [6976] <220>
- [6977] <221> MOD\_RES
- [6978] <222> (5) .. (5)
- [6979] <223> Ala, Cys, Arg, Ser, Glu, Phg, Nv1或不存在

- [6980] <220>  
[6981] <221> MOD\_RES  
[6982] <222> (6) .. (6)  
[6983] <223> Tyr, Arg, Cys, Phe, N-甲基酪氨酸,Ala或不存在  
[6984] <220>  
[6985] <221> MOD\_RES  
[6986] <222> (7) .. (7)  
[6987] <223> Glu, N-甲基谷氨酸, Chg, Lys, Tyr, Pro, N-甲基丝氨酸,叔丁基甘氨酸, Val,  
[6988] 正亮氨酸, Nvl,7-氮杂色氨酸, Asn, Asp, (S)-2-氨基戊-4-炔酸,  
[6989] (S)-2-氨基戊-4-烯酸, Cys, Ala或不存在  
[6990] <220>  
[6991] <221> MOD\_RES  
[6992] <222> (8) .. (8)  
[6993] <223> Asn, N-甲基-Asn, N-甲基-Gly, N-甲基-Ser, homo-Cys, Thr, Tyr, Phg, Tbg,  
[6994]  $\alpha$ -甲基L-Asp, (S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸, N-甲基-Asp, Cle,  
[6995] 4-氨基-四氢-吡喃-4-甲酸, Arg, Glu, Asp, Cys, Ala或不存在  
[6996] <220>  
[6997] <221> MOD\_RES  
[6998] <222> (9) .. (9)  
[6999] <223> Tbg, Phg, D-Phg, Chg, D-Chg, 1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸,  
[7000] Tyr, Tbg, Asn, Cys, N-甲基-4-氟-苯丙氨酸, 2-O-甲基-Phg,  
[7001] Phe, Val, Ala或不存在  
[7002] <220>  
[7003] <221> MOD\_RES  
[7004] <222> (10) .. (10)  
[7005] <223> Tyr, N-甲基酪氨酸, Thr, Glu, Nvl, Lys, Ala, D-Ala, His,  
[7006] Cys, Phg, N-甲基丝氨酸, N-甲基甘氨酸, 氨基异丁酸或Arg  
[7007] <220>  
[7008] <221> MOD\_RES  
[7009] <222> (11) .. (11)  
[7010] <223> 3-氨甲基-L-苯丙氨酸, 7-氮杂色氨酸, N-甲基色氨酸, 1-甲基色氨酸,  
[7011] 5-氟色氨酸, Phe, D-Trp, 5-甲基-O-色氨酸, Ala, His, Leu, Tbg, Cys或Trp  
[7012] <220>  
[7013] <221> MOD\_RES  
[7014] <222> (12) .. (12)  
[7015] <223> Glu, D-Glu, N-甲基谷氨酸, Asn, Asp, Gln, Tbg, Cys, N-甲基-4-氟苯丙氨酸,

- [7016] N-甲基丝氨酸, (S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-yl)丙酸或Ala  
[7017] <220>  
[7018] <221> MOD\_RES  
[7019] <222> (13) .. (13)  
[7020] <223> Trp, homo-Phe, 间-氯 homo-Phe, 2-萘基丙氨酸, 3-氨基-L-Phe, Tyr,  
[7021] N-甲基-Tyr, Cys, Phe, Ala, Glu, Gly, N-甲基-Gly, Phg, 4-氟-Phe,  
[7022] O-甲基-Tyr, Homo-Phe, 3-氯-Phe, Nvl或不存在  
[7023] <220>  
[7024] <221> MOD\_RES  
[7025] <222> (14) .. (14)  
[7026] <223> 炔丙基甘氨酸, Pro, Ala, N-甲基甘氨酸, Ser, N-甲基丝氨酸, N-甲基丙氨酸,  
[7027] Nvl, Cys, Tbg 或不存在  
[7028] <220>  
[7029] <221> MOD\_RES  
[7030] <222> (15) .. (15)  
[7031] <223> 氨基异丁酸, Tbg, Cys, Pro, Asn, 苯基甘氨酸, D-苯基甘氨酸, N-甲基-Phg, Nvl,  
[7032] His, Ala, D-Ala, Chg或不存在  
[7033] <220>  
[7034] <221> MOD\_RES  
[7035] <222> (16) .. (16)  
[7036] <223> 正缬氨酸, Lys, N-ε-辛酸赖氨酸, N-ε-癸酰基赖氨酸, N-ε-月桂基赖氨酸,  
[7037] N-ε-棕榈酰基赖氨酸, Pro, Cys, Tyr, Gly, 炔丙基甘氨酸, homoCys,  
[7038] N-甲基丝氨酸, 叔丁基甘氨酸或不存在  
[7039] <220>  
[7040] <221> MOD\_RES  
[7041] <222> (17) .. (17)  
[7042] <223> Nvl, Cys, Lys, Ala或不存在  
[7043] <220>  
[7044] <221> MOD\_RES  
[7045] <222> (18) .. (18)  
[7046] <223> Pro, Glu, Nvl或不存在  
[7047] <220>  
[7048] <221> MOD\_RES  
[7049] <222> (19) .. (19)  
[7050] <223> Nvl且可不存在

- [7051] <220>
- [7052] <221> MOD\_RES
- [7053] <222> (20) .. (20)
- [7054] <223> N- $\epsilon$ - (PEG2-  $\gamma$  -谷氨酸-N- $\alpha$ -十八烷二酸) 赖氨酸
- [7055] N- $\epsilon$ - (PEG24-  $\gamma$  -谷氨酸-N- $\alpha$ -十六烷酰) 赖氨酸
- [7056] N- $\epsilon$ -1- (4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基) -3-甲基丁基-L-赖氨酸
- [7057] 或不存在
- [7058] <220>
- [7059] <223> C末端可以是NH<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>修饰的
- [7060] <220>
- [7061] <223> 见所提交的关于取代和优选实施方案的详细说明的说明
- [7062] <400> 212
- [7063] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [7064] 1 5 10 15
- [7065] Xaa Xaa Val Lys
- [7066] 20

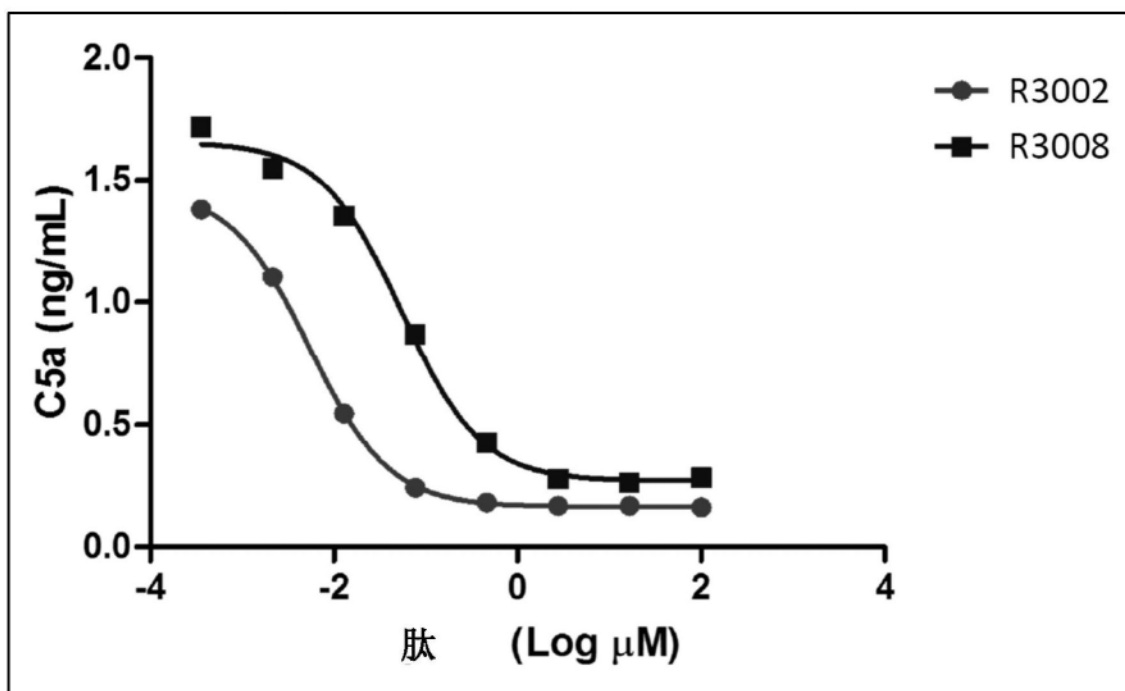


图1

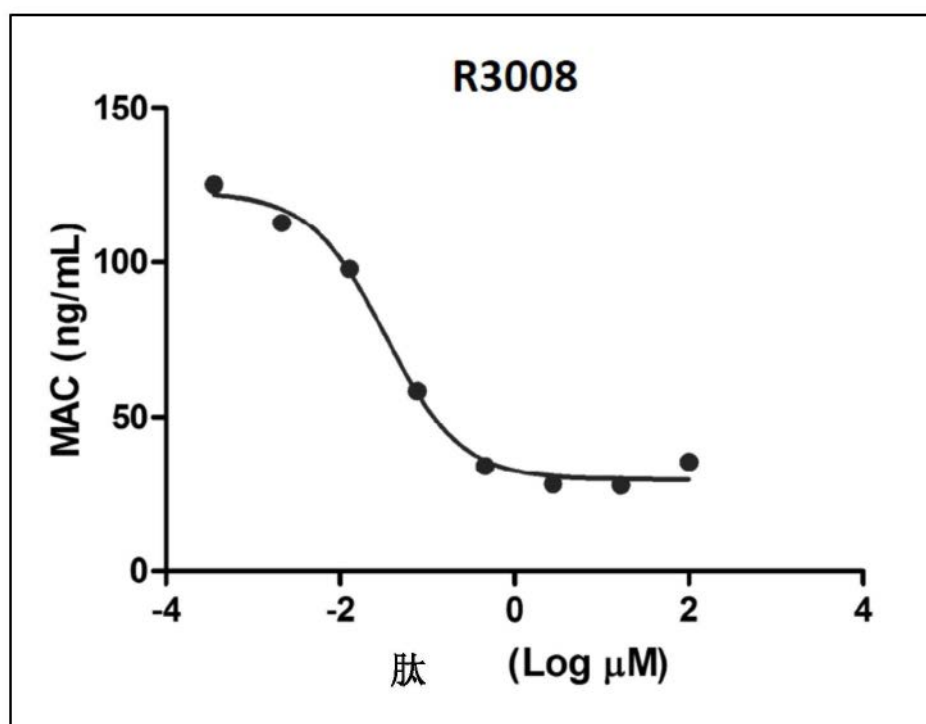


图2

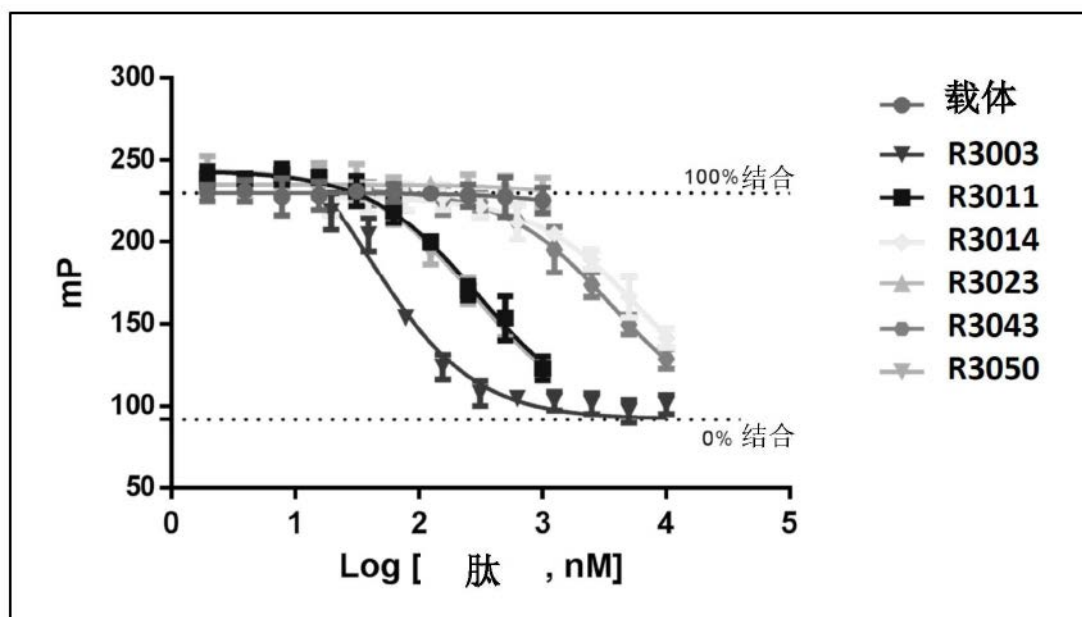


图3



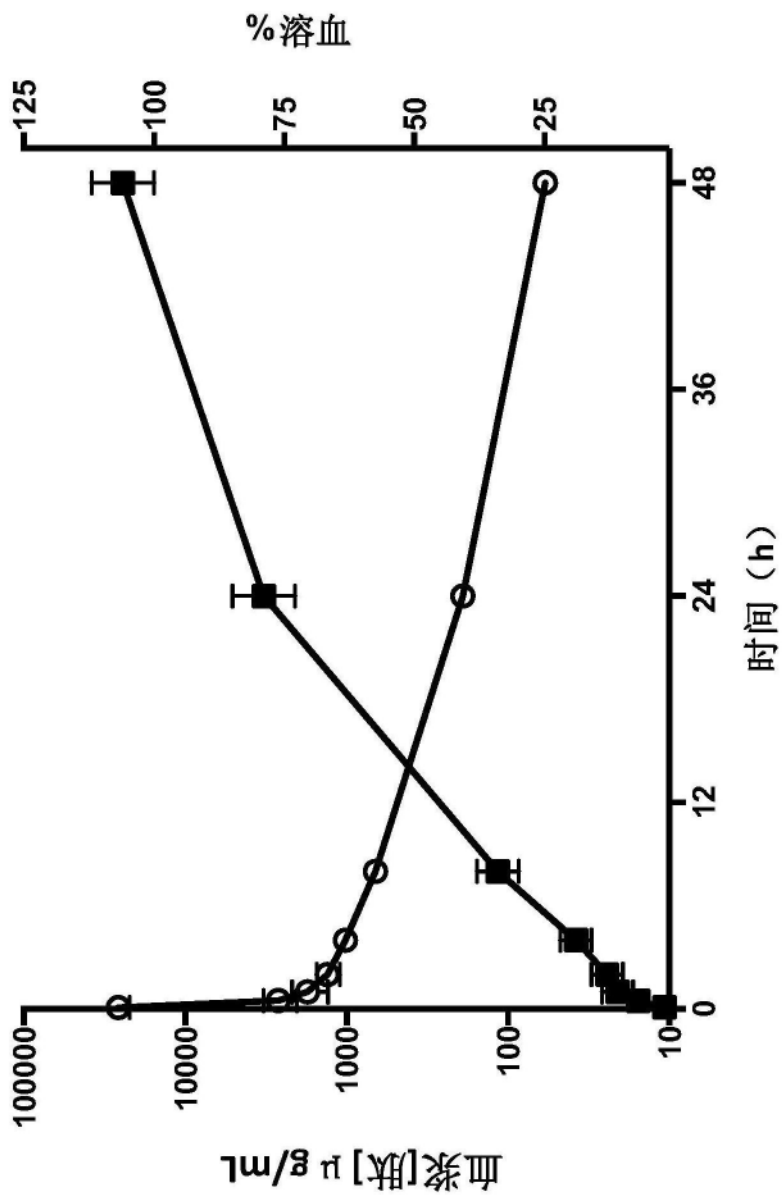


图4

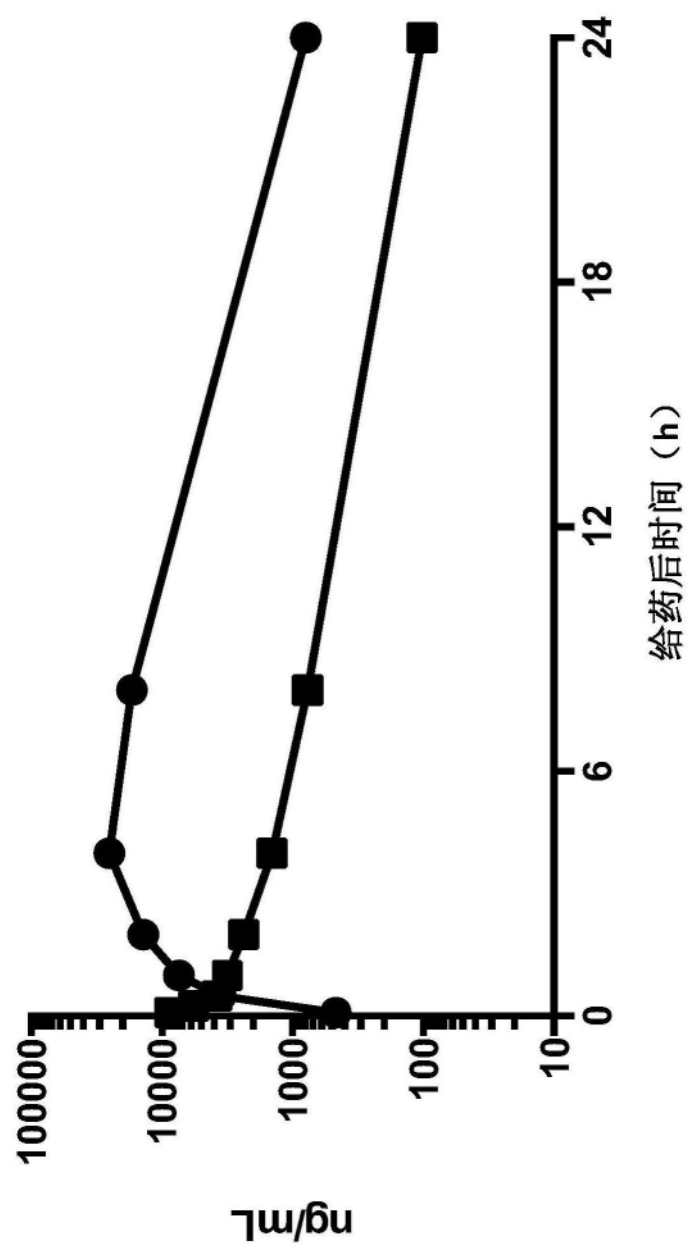


图5

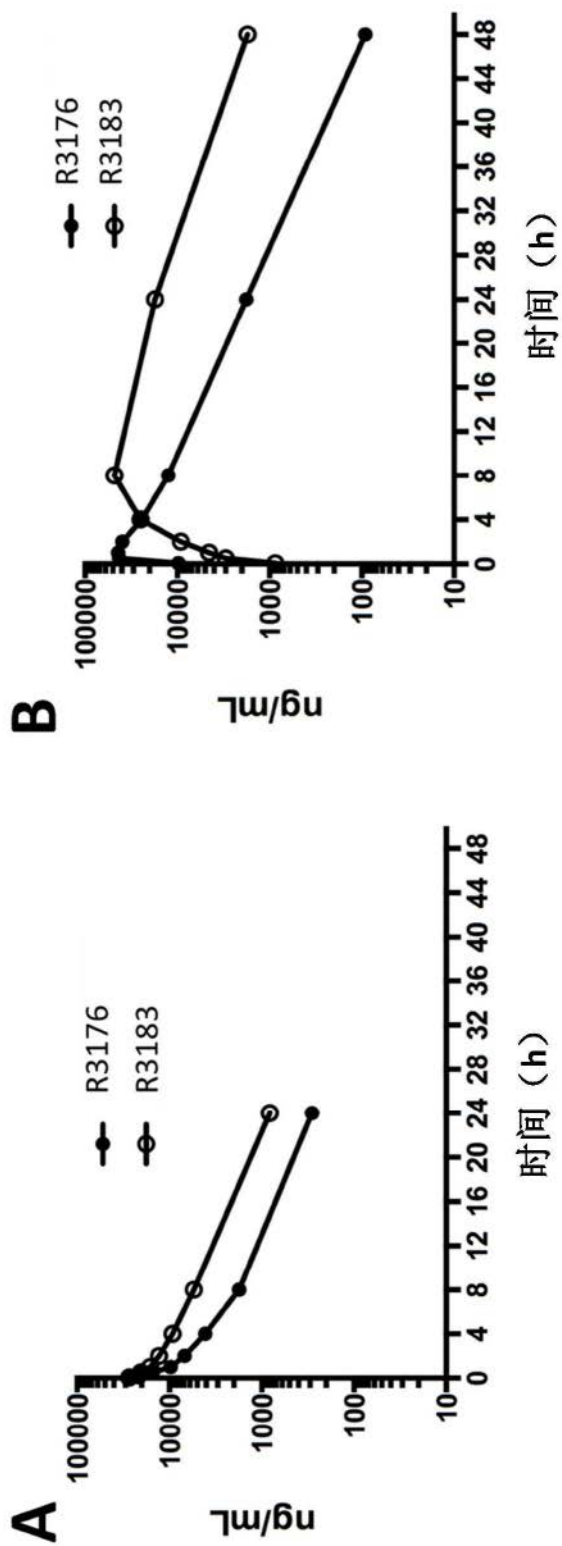


图6

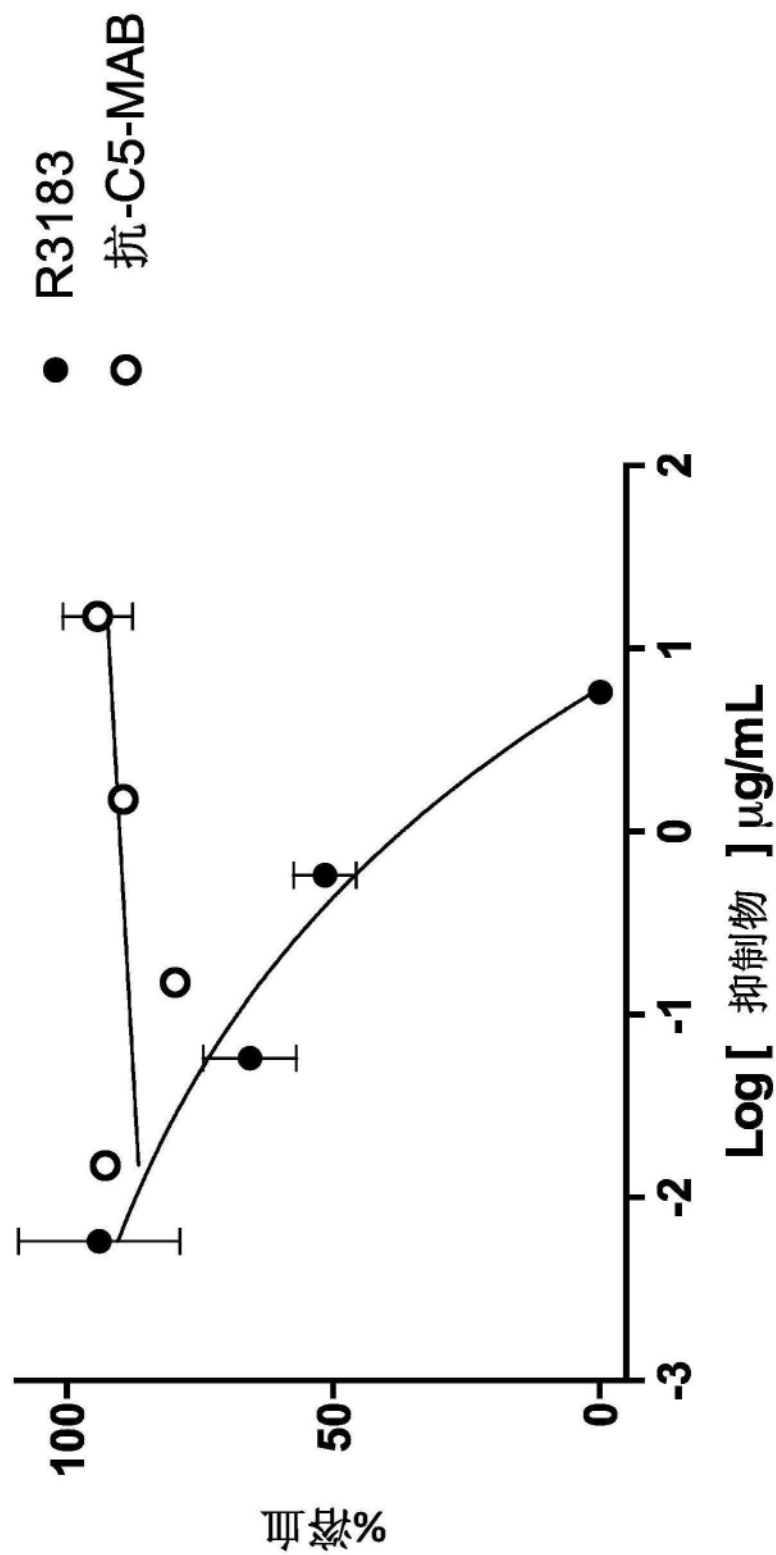


图7