

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041584**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.11.09**

(21) Номер заявки  
**201691749**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.02.27**

(51) Int. Cl. **C07K 14/745** (2006.01)  
**C07K 7/08** (2006.01)  
**A61K 38/00** (2006.01)

---

(54) **ПЕПТИДЫ, ИНГИБИРУЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ БЕЛКА S, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

---

(31) **61/946,103**

(32) **2014.02.28**

(33) **US**

(43) **2016.12.30**

(86) **PCT/US2015/018041**

(87) **WO 2015/131061 2015.09.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЗБ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Доккаль Михель (AT), Полаковски  
Томас, Остеркамп Франк (DE),  
Хартман Рудольф (AT), Пашке  
Маттиас (DE), Хартлиб Беттина,  
Шайфлингер Фридрих (AT)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A2-2011125015**

**S. LINSE: "A Region of Vitamin K-dependent Protein S That Binds to C4b Binding Protein (C4BP) Identified Using Bacteriophage Peptide Display Libraries", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 272, no. 23, 6 June 1997 (1997-06-06), pages 14658-14665, XP055189019, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.272.23.14658, table II, page 14661, column 1, paragraph 1  
WO-A2-2011115712**

---

(57) Изобретение относится к пептидам, в том числе пептидам, которые связывают и, необязательно, ингибируют белок S, а также к их композициям. Пептиды можно использовать, например, для ингибирования активности белка S, усиления образования тромбина у субъекта, увеличения формирования кровяного сгустка у субъекта, лечения нарушения свертывания крови у субъекта, очистки белка S и идентификации связывающего белок S соединения.

**B1**

**041584**

**041584**

**B1**

### Техническая область изобретения

Изобретение в целом относится к пептидам, которые связывают белок S, и их использованию.

### Перекрестная ссылка на связанную заявку

По заявке на данное изобретение испрашивают приоритет предварительной патентной заявки США № 61/946,103, поданной 28 февраля 2014 г., которая в полном объеме включена в настоящий документ посредством ссылки.

### Включение по ссылке

По ссылке в полном объеме включен машиночитаемый список нуклеотидных/аминокислотных последовательностей, поданный параллельно с настоящим документом и идентифицированный следующим образом: текстовый файл ASCII с названием "Списки последовательностей.txt" 1510004 байтов, созданный 27 февраля 2015 г.

### Предпосылки изобретения

Гемостаз основан на сложном коагуляционном каскаде, в котором ряд событий, опосредованных факторами свертывания крови, ведет к превращению протромбина в тромбин. Активация фактора X (FX) является центральным событием как внутреннего, так и внешнего путей коагуляционного каскада. Предполагают, что внешний путь является основным активатором коагуляционного каскада (Mackman et al., *Arterioscler. Thromb. Casc. Biol.*, 27, 1687-1693 (2007)). Циркулирующий тканевой фактор (TF) и активированный фактор VII (FVIIa) взаимодействуют для того, чтобы формировать "внешний комплекс", который опосредует активацию FX. Коагуляционный каскад усиливается внутренним путем, во время которого последовательная активация факторов XII, XI, IX и VIII приводит к формированию "внутреннего" комплекса FIXa-FVIIIa, который также опосредует активацию FX. Активированный FX способствует образованию тромбина, который необходим организму для того, чтобы создавать фибрин и эффективно ограничивать кровотечение. Понижающую регуляцию коагуляции осуществляет опосредованный белком С антикоагулянтный путь. Тромбин в комплексе с тромбомодулином активирует белок С. Активированный белок С с его кофактором, белком S, расщепляет и инактивирует активированные факторы крови V (FVa) и VIII (FVIIIa).

Нарушения с тяжелыми кровотечениями, такие как гемофилия, являются результатом разрушения коагуляционного каскада крови. Заместительная терапия факторами является наиболее распространенным лечением нарушений свертывания крови. Однако факторы свертывания крови типично удаляются из кровотока вскоре после введения. Чтобы это было эффективно, пациент должен получать частые внутривенные инфузии концентратов факторов, полученных из плазмы или рекомбинантным путем, что неудобно, дорого стоит и требует времени. Кроме того, терапевтический эффект заместительной терапии факторами может существенно снижаться при образовании ингибирующих антител. Для пациентов с антителами против факторов существуют небольшие терапевтические возможности.

### Сущность изобретения

Изобретение включает, например, пептид, который содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 50% идентичную аминокислотной последовательности VSAGWYDYNNTDYEE (SEQ ID NO; 2920), и содержит структуру формулы (I)

X1004-X1005-X1006-X1007-X1008-X1009-X1010-X1011-X1012-X1013-

X1014-X1015-X1016-X1017-X1018-X1019,

в которой X1004 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, Tle, V, v, W или Y;

X1005 представляет собой A, C, D, Dap, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, s, T, V, W или Y;

X1006 представляет собой A, a, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, s, T, Tle, V, W или Y;

X1007 представляет собой A, a, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmg, P, p, Q, R, S, s, T, Tle, V, W или Y;

X1008 представляет собой 1Ni, 2Ni, A, Bta, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, w или Y;

X1009 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или w;

X1010 представляет собой A, C, D, d, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, w или Y;

X1011 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или w;

X1012 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, n, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1013 представляет собой A, a, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, t, V, W или Y;

X1014 представляет собой A, C, D, d, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1015 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, t, Tle, V, W или Y;

X1016 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1017 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nle, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или y;

X1018 представляет собой A, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1019 представляет собой A, C, D, E, F, f, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y (SEQ ID NO; 2921).

В различных вариантах осуществления пептид дополнительно содержит одну или несколько N-концевых аминокислот, непосредственно связанных с X1004, где N-концевая аминокислота(ы) содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из X1003, X1002-X1003 и X1001-X1002-X1003. В связи с этим X1003 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, Tle, V, W, Y или y; X1002 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или y и X1001 представляет собой A, Bpa, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y (SEQ ID NO: 2922). Альтернативно или кроме того, пептид может содержать C-концевую аминокислоту, непосредственно связанную с X1019 и выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W и Y (SEQ ID NO: 2923). Например, в различных вариантах осуществления, пептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере приблизительно на 80% идентичную EYYVVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO: 2924).

Изобретение включает пептид, который содержит (или состоит из) аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-2916, 2920 и 2924.

Кроме того, изобретение относится к способам применения пептида(ов) по изобретению. Например, изобретение относится к способу ингибирования активности белка S у субъекта. Также представлен способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или имеющего риск страдать заболеванием. Изобретение также относится к способу усиления образования тромбина, способу увеличения формирования кровяного сгустка у субъекта и способу лечения заболевания или нарушения, такого как нарушение свертывания крови. Способы в полном объеме также называют в настоящем документе, например, как "способ по изобретению". Способы включают введение субъекту пептида, описанного в настоящем документе, в количестве, эффективном для достижения желаемого эффекта, например, в количестве, эффективном для того, чтобы ингибировать активность белка S, усиливать образование тромбина, усиливать формирование кровяного сгустка или лечить нарушение свертывания крови у субъекта. Дополнительные аспекты по изобретению включают использование пептида по изобретению в медицине или для изготовления лекарственного средства.

#### Описание фигур

На фиг. 1A-1C представлена таблица, в которой приведена аффинность связывания (среднее IC<sub>50</sub> [нМ]) различных пептидов, описанных в настоящем документе, которую измеряли с помощью анализа LANCE IC<sub>50</sub>, используя JBS0684 в качестве индикаторного пептида.

На фиг. 2A-2J представлена таблица, в которой приведены аминокислотные последовательности различных пептидов, описанных в настоящем документе.

#### Подробное описание изобретения

Изобретение относится к пептидам, которые связывают белок S и в некоторых случаях блокируют ингибирующую (т.е. антикоагулянтную) активность белка S в коагуляционном каскаде крови. Белок S выполняет функцию кофактора для активированного белка C (APC), чтобы разрушать факторы Va (FVa) и VIIIa (FVIIIa). Ингибирование белка S снижает опосредованное белком C разрушение FVa и FVIIIa, что позволяет факторам крови функционировать в коагуляционном каскаде крови для того, чтобы продуцировать тромбин и, в конечном итоге, фибрин. Белок S представляет собой гликопротеин 70 кДа, зависящий от витамина K, длиной в 635 аминокислот, который содержит домен  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты (домен Gla), модуль, чувствительный к тромбину, домены, подобные эпидермальному фактору роста (домены EGF), и область, обладающую сходством с глобулином, связывающим половой гормон. Белок находят в плазме в свободной форме, а также в форме комплекса с белком, связывающим белок комплемента C4b (C4BP). Свободный белок S сложен в качестве кофактора APC; в форме комплекса он не обладает активностью кофактора. Белок S увеличивает аффинность APC к фосфолипидсодержащим мембранам, усиливает APC-опосредованное расщепление по R306 в FVa и усиливает APC-опосредованную инактивацию FVIIIa. Walker, J. Biol. Chem., 256(21), 11128-11131 (1981); Rosing et al., J. Biol. Chem., 270(46), 27852-27858 (1995). Белок S также препятствует коагуляции, независимой от APC, например, посредством связывания с FXa и FVa. Hackeng, J. Biol. Chem., 269(33), 21051-21058 (1994). Последовательность белка S человека представлена в виде SEQ ID NO: 2917 (последовательность нуклеиновой кислоты представлена в виде SEQ ID NO: 2918). В одном из аспектов изобретение относится к связывающим белок S пептидам, которые необязательно блокируют одну или несколько активностей белка S, тем самым необязательно усиливая образование тромбина. В контексте раскрытия какой-либо пептид, охватываемый формулой I, описанной в настоящем документе, и какой-либо связывающий белок S пептид, описанный в настоящем документе, также обозначают как "пептид по изобретению" и как "пептид, как описано в настоящем документе". Подразумевают, что "пептид" включает традиционные пептиды (т.е. имеющие традиционный пептидный остов), а также пептидомиметики (т.е. полимеры, похожие на белки, имеющие модифицированные остовы и, необязательно, боковые цепи, которые находятся в аминокислотах).

В настоящем документе представлены аминокислотные последовательности нескольких пептидов. Стандартные аминокислоты идентифицируют в соответствии с их стандартными однобуквенными или трехбуквенными кодами. Примеры нестандартных аминокислот и дополнительных строительных блоков пептидов с использованием их, например, трех- или четырехбуквенного/номерного кода (за исключени-

ем Ttds и Dopa, которые представляют собой общие четырехбуквенные сокращения), описаны в табл. 1 и в другом месте в настоящем документе. Химические структуры нестандартных аминокислот и строительных блоков известны в данной области и описаны, например, в публикации патентной заявки США № 2013/0252896, которая в полном объеме включена в настоящий документ посредством ссылки, включая табл. 1-3.

Аминокислотные последовательности пептидов, представленных в настоящем документе, изображены в типичном формате пептидной последовательности. Например, трехбуквенный код или однобуквенный код аминокислоты обозначает присутствие аминокислоты в конкретном положении в пептидной последовательности. Во многих случаях код для каждой нестандартной аминокислоты или строительного блока соединен с кодом для следующей и/или предыдущей аминокислоты или строительного блока в последовательности с помощью дефиса. Смежные аминокислоты соединены химической связью (типично амидной связью). При формировании химической связи происходит удаление гидроксильной группы из 1-карбоксильной группы аминокислоты, когда она расположена слева от смежной аминокислоты (например, Hle-смежная аминокислота), и удаление водорода с аминогруппы аминокислоты, когда она расположена справа от смежной аминокислоты (например, смежная аминокислота-Hle). Понятно, что обе модификации могут быть применимы к одной и той же аминокислоте и к смежным стандартным аминокислотам, присутствующим в аминокислотных последовательностях без явно проиллюстрированных дефисов. Когда аминокислота содержит больше чем одну амино- и/или карбоксильную группу в боковой цепи аминокислоты, 2- или 3-аминогруппу и/или 1-карбоксильную группу в целом используют для формирования пептидных связей. Для некоторых нестандартных аминокислот используют трехбуквенный код, где первая буква обозначает стереохимию C- $\alpha$ -атом. Например, заглавная первая буква указывает на то, что в пептидной последовательности присутствует L-форма аминокислоты, тогда как первая буква в нижнем регистре обозначает, что в пептидной последовательности присутствует D-форма соответствующей аминокислоты. Когда используют однобуквенный код, буква в нижнем регистре представляет D-аминокислоту, тогда как буква в верхнем регистре представляет L-аминокислоту. До тех пор, пока не указано иное, аминокислотные последовательности представлены в настоящем документе в направлении от N- к C-концу.

C-концы некоторых пептидных последовательностей, описанных в настоящем документе, часто явно проиллюстрированы посредством включения OH, NH<sub>2</sub> или сокращения для конкретного конечного амина, связанного с кодом C-концевой аминокислоты через дефис. N-концы некоторых пептидов, описанных в настоящем документе, явно проиллюстрированы посредством включения водорода (для свободного N-конца) или сокращения для конкретной концевой карбоновой кислоты или другой химической группы, связанной с кодом N-концевой аминокислоты через дефис.

Изобретение относится к пептиду, который содержит структуру формулы (I)

X1004-X1005-X1006-X1007-X1008-X1009-

X1010-X1011-X1012-X1013-X1014-X1015-X1016-X1017-X1018-X1019,

в которой X1004 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, Tle, V, v, W или Y;

X1005 представляет собой A, C, D, Dap, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, s, T, V, W или Y;

X1006 представляет собой A, a, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, s, T, Tle, V, W или Y;

X1007 представляет собой A, a, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmg, P, p, Q, R, S, s, T, Tle, V, W или Y;

X1008 представляет собой 1Ni, 2Ni, A, Bta, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, w или Y;

X1009 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или w;

X1010 представляет собой A, C, D, d, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, w или Y;

X1011 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или w;

X1012 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, n, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1013 представляет собой A, a, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, t, V, W или Y;

X1014 представляет собой A, C, D, d, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1015 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, t, Tle, V, W или Y;

X1016 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1017 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nle, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или y;

X1018 представляет собой A, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1019 представляет собой A, C, D, E, F, f, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y (SEQ ID NO: 2921).

В различных вариантах осуществления изобретение относится к пептиду, который содержит (или состоит из) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 50% идентичную (например, по меньшей мере на 55% идентичную, по меньшей мере на 60% идентичную, по меньшей мере на 65% идентичную, по меньшей мере на 70% идентичную, по меньшей мере на 75% идентичную, по меньшей мере на 80% идентичную, по меньшей мере на 85% идентичную или по меньшей мере на 90% идентич-

ную) аминокислотной последовательности VSAGWYDYNTDTYYEF (SEQ ID NO: 2920) и имеющую структуру формулы (I), в которой:

X1004 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, Tle, V, v, W или Y;

X1005 представляет собой A, C, D, Dap, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, s, T, V, W или Y;

X1006 представляет собой A, a, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, s, T, Tle, V, W или Y;

X1007 представляет собой A, a, Aib, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nmg, P, p, Q, R, S, s, T, Tle, V, W или Y;

X1008 представляет собой 1Ni, 2Ni, A, Bta, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, w или Y;

X1009 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или w;

X1010 представляет собой A, C, D, d, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, w или Y;

X1011 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или w;

X1012 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, n, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1013 представляет собой A, a, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, t, V, W или Y;

X1014 представляет собой A, C, D, d, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1015 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, t, Tle, V, W или Y;

X1016 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1017 представляет собой A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Nle, P, p, Q, R, S, T, V, W, Y или y;

X1018 представляет собой A, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1019 представляет собой A, C, D, E, F, f, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y

(SEQ ID NO: 2921).

В различных вариантах осуществления изобретения:

X1004 представляет собой A, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, T, V, W или Y;

X1005 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, R, S, T, V, W или Y;

X1006 представляет собой A, a, F, G, H, I, L, M, P, S, T, V, W или Y;

X1007 представляет собой G или a;

X1008 представляет собой F, H, L, W или Y;

X1009 представляет собой F или Y;

X1010 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1011 представляет собой A, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1012 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, n, P, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1013 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1014 представляет собой A, D, d, E, G, H, N, Q или S;

X1015 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1016 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, L, M, N, S, T, W или Y;

X1017 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1018 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W или Y;

X1019 представляет собой E, F, f, H, I, L, M, V, W или Y.

В одном из аспектов пептид по изобретению содержит структуру формулы (I), в которой:

X1004 представляет собой A, F, H, I, K, L, T, V, W или Y (например, X1004 выбирают из группы, состоящей из A, F, I, L, T, V и W);

X1005 представляет собой A, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W или Y (например, X1005 выбирают из группы, состоящей из A, E, F, G, H, I, K, L, M, R, S, T, V, W и Y);

X1006 представляет собой A, F, G, I, L, M, V, W или Y (например, X1006 выбирают из группы, состоящей из A, F, G, I, L, V, W и Y);

X1007 представляет собой G;

X1008 представляет собой F, L, W или Y (например, F или Y);

X1010 представляет собой A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W или Y (например, X1010 выбирают из группы, состоящей из D, E, F, H, I, K, L, N, Q, V, W и Y);

X1011 представляет собой A, F, G, H, I, K, L, M, N, R, S, T, V, W или Y (например, X1011 выбирают из группы, состоящей из F, G, I, K, L, M, R, T, V, W и Y);

X1012 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, n, P, Q, R, S, T, V, W или Y (например, X1012 выбирают из группы, состоящей из D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V и Y);

X1013 представляет собой D, E, F, G, H, I, K, L, Q, R, S, T, V или W;

X1014 представляет собой D, d, E, G, H или N (например, X1014 выбирают из группы, состоящей из D, E и H);

X1015 представляет собой D, E, H, I, K, M, Q, R, S, T, V или W;

X1016 представляет собой D, E, F, H, S, W или Y (например, X1016 выбирают из группы, состоящей из F, H, W и Y);

X1017 представляет собой D, E, G, H, I, T, W или Y;

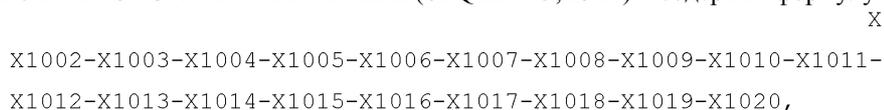
X1018 представляет собой A, D, E, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W;

X1019 представляет собой F, I, M, W или Y (например, X1019 выбирают из группы, состоящей из F, I, M и W).

В одном или нескольких аспектах X1004 представляет собой V, X1005 представляет собой S, X1006 представляет собой A, X1007 представляет собой G, X1008 представляет собой W и X1009 представляет собой Y. Пептид необязательно содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 50% идентичную VSAGWYDYNTDTYYEF (SEQ ID NO: 2920).

В некоторых вариантах осуществления пептид по изобретению содержит один или несколько дополнительных аминокислотных остатков, прикрепленных к N- или C-концу аминокислотной последовательности. Например, пептид, который содержит структуру формулы I, в некоторых вариантах осуществления дополнительно содержит одну или несколько N-концевых аминокислот, непосредственно связанных с X1004, где N-концевая аминокислота(ы) содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из X1003, X1002-X1003 и X1001-X1002-X1003. X1003 и X1002 независимо выбирают из A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, Tle, V, W, Y или y (например, X1003 и X1002 независимо выбирают из A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W, y или Y). Например, в некоторых аспектах X1003 представляет собой A, E, F, G, H, I, K, L, N, P, R, T, V, W, y или Y и X1002 представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, R, T, V, W, y или Y. X1001 представляет собой A, Бра, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y (например, X1001 выбирают из группы, состоящей из A, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W и Y).

В дополнение к структуре сердцевины, изложенной в формуле (I), другие структуры, которые конкретно рассмотрены, представляют собой те, в которых одну или несколько дополнительных аминокислот прикрепляют к C-концу структуры сердцевины, непосредственно связанной с X1019. Например, C-концевое добавление необязательно содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из A, C, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W и Y, такой как группа, состоящая из A, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W и Y. Изобретение дополнительно предусматривает пептид, который содержит по меньшей мере 50% идентичность с аминокислотной последовательностью EYYVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO; 2924) и содержит формулу



где каждое аминокислотное положение определено выше (SEQ ID NO: 2923).

Изобретение включает пептид, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, обладающей по меньшей мере 60% идентичностью, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% идентичностью с:

- (i) аминокислотной последовательностью VSAGWYDYNTDTYYEF (SEQ ID NO: 2920).
- (ii) аминокислотной последовательностью EYYVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO; 2924) или
- (iii) аминокислотной последовательностью из любой одной из SEQ ID №№ 1-2916.

Как используют в настоящем документе, "по меньшей мере 60% идентичность" и схожие термины охватывают любое целое, например, от 60 до 100%, такое как 60, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% и т.п. Также термин "по меньшей мере [процентная доля] идентичность" охватывает любую процентную долю, которая больше чем или равна числу идентичных аминокислот (или строительных блоков пептида), деленному на общее число аминокислот (или строительных блоков) пептида по изобретению ([по меньшей мере процентная доля идентичности] ≥ [число идентичных аминокислот или строительных блоков]/[общее число аминокислот или строительных блоков пептида по изобретению]). Вычисление процента идентичности выровненных аминокислот (или нуклеотидов) двух или более последовательностей хорошо известно в данной области, и его определяют стандартно с использованием известных компьютерных программ. Например, выравнивание двух или более последовательностей для того, чтобы определять процент идентичности последовательностей, необязательно осуществляют с использованием алгоритма, описанного у Altschul et al. (Nucleic Acids Res., 25:3389-402 (1997)), как включено в программы BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), доступные на веб-сайте National Center for Biotechnology Information. Пептид предпочтительно связывает белок S и, необязательно, ингибирует активность белка S.

Изобретение включает пептиды, которые содержат циклическую структуру. В связи с этим изобретение включает пептиды, содержащие циклические структуры внутри пептида (например, одну или несколько петель, сформированных с помощью связи между аминокислотами), пептиды, которые содержат циклическую структуру, сформированную посредством взаимодействия концевой аминокислоты с аминокислотой внутри пептидной последовательности, и пептиды, образующие циклы "голова-хвост". Пептиды по изобретению в некоторых случаях содержат внутримолекулярные дисульфидные связи. В некоторых вариантах осуществления внутримолекулярные дисульфидные связи формируют с помощью остатков цистеина. Пептиды, которые содержат циклические структуры, сформированные с помощью нецистеиновых остатков, или нецистеинового остатка и остатка цистеина, также предусмотрены. Подхо-

дящие нестандартные аминокислоты или химические фрагменты для замыкания кольца включают, но не ограничиваясь этим:

3-[2-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)пропановую кислоту (FA19205),  
3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)пропановую кислоту (FA19204),  
3-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}пропановую кислоту (FA19203),  
[2-(2-аминоэтокси)этокси]уксусную кислоту (FA03202),  
(S)-гомоцистеин (Hcy), D-гомоцистеин (hcy), аминоэтилтиол (Sea) и с.

Пептиды, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления конъюгированы или прикреплены к одному или нескольким фрагментам на N- и/или C-конце или на внутренних остатках пептида. Образцовые фрагменты включают, но не ограничиваясь этим:

карбоксифлуоресцеин-Ttds (FAM-Ttds), метку пролинглутамат ("PE"),  
пальмитоил (Palm), 2-фенилацетил, 3-фенилпропионил,  
2-(нафт-2-ил)ацетил, гексаноил, 2-метилпропионил, 3-метилбутаноил,  
2-нафтилсульфонил, ацетил, аминоксиуксусную кислоту (AOA),  
левулиновую кислоту (Lev), пентиновою кислоту (Pyn),  
1-нафтилсульфонил, C, с, N-этилмалеимидоцистеин (C(NEM)),  
3-[2-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)пропановую кислоту (FA19205),  
3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)пропановую кислоту (FA19204),  
3-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}пропановую кислоту (FA19203),  
[2-(2-аминоэтокси)этокси]уксусную кислоту (FA03202), K (Ttds-малеимид),  
2-амино-6-ε-(2-аминооксиаминооксиацетиламино)гексановую кислоту L-лизин (K(AOA)),  
аминоэтилтиол (Sea), Eag, (S)-гомолизин (Hly), K, (S)-орнитин (Orn),  
(S)-2,4-диаминомасляную кислоту (Dab), (S)-диаминопропановую кислоту (Dap),  
(S)-диаминопропановую кислоту (Hcy), пеницилламин (Pen),  
ε-(миристил)-L-лизин (K(Myg)), ε-(миристил-Ttds)-L-лизин (K(Ttds-Myr)),  
ε-(пальмитил-Ttds)-L-лизин (K(Ttds-Palm)),  
ε-(миристил-γ-глутамил-Ttds)-L-лизин (K(Ttds-γGlu-Myr)),  
ε-(4-(п-йодфенил)бутирил)-L-лизин (K(AlbuTag)),  
ε-(4-(пентил)бензолсульфонамидил)-L-лизин (K(4PBSA)),  
(S)-4-бензоилфенилаланин (Bpa), Bpa-K(Bio)-C,  
C(Atf-Bio), C(Atf-LC-Bio), C(FeBABE), C(MalCy5), C(PEG),  
ε-(ацетил)-L-лизин (K(Ac)),  
K(Ttds), K(Ttds-γGlu), K(Glutar), K(Ttds-Mal),  
T, Ttds или Ttds-K(Bio).

K(Bio) представляет собой ε-(биотинил)-L-лизин.

C(Atf-Bio) представляет собой 2-амино-3-[2-(2-(4-азидо-2,3,5,6-тетрафторбензоиламино)-6-{6-[5-(2-оксогексагидротиено[3,4-d]имидазол-6-ил)пентаноиламино]гексаноиламино}гексаноиламино)этилдисульфанил]пропановую кислоту.

C(Atf-LC-Bio) представляет собой 2-амино-3-[2-(2-[6-(4-азидо-2,3,5,6-тетрафторбензоиламино)-гексаноиламино]-6-{6-[5-(2-оксогексагидротиено[3,4-d]имидазол-6-ил)пентаноиламино]гексаноиламино}гексаноиламино)этилдисульфанил]пропановую кислоту.

C(FeBABE) представляет собой Fe(III)-комплекс 2-амино-3-(4-[2,3-бис-(бис-карбоксиметиламино)пропил]фенилкарбамоил)метилсульфанил)пропановой кислоты. Это представляет собой комплекс этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и Fe(III), связанный с серой боковой цепи цистеина через простую тиоэфирную связь и ароматический спейсер.

C(MalCy5) представляет собой 2-{5-[1-(5-{2-[3-(2-амино-2-карбоксиэтилсульфанил)-2,5-диоксипирролидин-1-ил]этилкарбамоил} пентил)-3,3-диметил-1,3-дигидроиндол-2-илиден]пента-1,3-диенил}-1,3,3-триметил-3H-индолий. Это представляет собой краситель Cy5, конъюгированный с серой цистеина через простую тиоэфирную связь на основе малеимида.

В одном из аспектов аминокислотная последовательность пептида содержит консервативную замену, в которой аминокислотный остаток заменяют на аминокислотный остаток, имеющий схожую боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, обладающих схожими боковыми цепями, определены в данной области и включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин и гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин и цистеин), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин и триптофан), β-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин и изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан и гистидин). Однако, следует принимать во внимание, что практик не ограничен консервативными заменами; предпочтительно получаемый пептид сохраняет способность связывать белок S и, необязательно, осуществляет понижающую регуляцию, в целом или отчасти, активность белка S. Например, на фиг. 1 описаны

пептиды, которые представляют собой мутанты аминокислотной последовательности JBS2512 (SEQ ID NO: 2), содержащие замены, и которые сохраняют характеристики связывания белка S.

В одном из аспектов пептид по изобретению состоит из 60 аминокислот или меньше, 55 аминокислот или меньше, 40 аминокислот или меньше, 35 аминокислот или меньше или 30 аминокислот или меньше. Необязательно, пептид состоит из 25 аминокислот или меньше, 20 аминокислот или меньше, 15 аминокислот или меньше или 10 аминокислот или меньше. В различных вариантах осуществления пептид содержит 15-35 аминокислотных остатков (например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 аминокислотных остатков). В некоторых аспектах аминокислоты удаляют из пептида, описанного в настоящем документе, изнутри аминокислотной последовательности, на N-конце и/или на C-конце. Такие пептидные фрагменты могут содержать 3-14 аминокислотных остатков (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 аминокислотных остатков). Пептид по изобретению в различных вариантах осуществления сливают с или используют для формирования комплекса со вторым пептидным доменом, который, например, связывает другую мишень (такую как другая область белка S или другого белка) или увеличивает время полужизни или стабильность патентоспособного пептида. В таких слитных конструкциях или комплексах размер пептида по изобретению не включает второй пептид или гетерологичный пептидный домен.

В одном из аспектов пептид дополнительно содержит одну или несколько аминокислот, которые облегчают синтез, манипуляции или использование пептида, включая в качестве неограничивающих примеров один или два лизина на N-конце и/или C-конце для увеличения растворимости пептида. Подходящие слитные белки включают, но не ограничиваясь этим, белки, которые содержат пептид по изобретению (например, связывающий белок S пептид), связанный с одним или несколькими полипептидами, полипептидными фрагментами или аминокислотами, которые не являются общепризнанной частью белковой последовательности. В одном из аспектов слитный пептид содержит полные аминокислотные последовательности двух или более пептидов или, альтернативно, содержит части (фрагменты) двух или более пептидов. В некоторых аспектах пептид (например, связывающий белок S пептид) функционально связан, например, с одним или несколькими из следующего: маркерный белок, пептид, который облегчает очистку, пептидная последовательность, которая способствует формированию мультимерных белков, или фрагмент любого из приведенного выше. Подходящие партнеры слияния включают, но не ограничиваясь этим, гистидиновую метку, метку FLAG, метку strep и метку msc.

Необязательно, пептид по изобретению сливают с одним или несколькими объектами, которые увеличивают время полужизни пептида. Время полужизни можно увеличивать, например, посредством увеличения молекулярной массы связывающего белок S пептида для того, чтобы избежать почечного клиренса, и/или встраивания лиганда для опосредованного nFc рецептором пути рециркуляции. В одном из вариантов осуществления пептид по изобретению сливают с или химически конъюгируют с полипептидом альбумина или его фрагментом (например, сывороточный альбумин человека (HSA) или бычий сывороточный альбумин (BSA)). Фрагмент альбумина содержит 10, 25, 50 или 75% полноразмерного белка альбумина. Образцовый конъюгат пептид-альбумин представляет собой JBS3754 (SEQ ID NO: 999), который представляет собой JBS3216 (SEQ ID NO: 462), конъюгированный с альбумином. JBS3761 также является примером слитной конструкции альбумина (SEQ ID NO: 1005). Альтернативно или кроме того, пептид по изобретению сливают с или используют для образования комплекса со связывающим доменом альбумина или жирной кислотой, которая связывает альбумин при введении *in vivo*. Примером связывающего домена альбумина является "метка albu", фрагмент, полученный, начиная с 4-(п-йодфенил)бутановой кислоты (Dumelin et al., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 47:3196-3201 (2008)). Другие подходящие партнеры слияния включают, но не ограничиваясь этим, мультимер пролин-аланин-серин (ПАСилирование) и антители или его фрагмент (например, Fc-часть антитела).

В одном из вариантов осуществления два или более пептида по изобретению сливают вместе, соединяют мультимеризационным доменом или прикрепляют через химическую связь для того, чтобы получать пептидный комплекс. Пептиды мультимера могут представлять собой одно и то же или различающееся. Таким образом, изобретение относится к гомодимеру (т.е. димеру, содержащему два идентичных пептида), гомомультимеру (т.е. комплексу, содержащему три или больше идентичных пептида), гетеродимеру (т.е. димеру, содержащему два различных пептида) и гетеромультимеру (т.е. комплексу, содержащему три или больше пептидов, среди которых по меньшей мере два пептида различаются), содержащему или состоящему из любых из пептидов, описанных в настоящем документе, необязательно скрепленных с помощью одного или нескольких линкеров. Репрезентативным мультимером является JBS3179 (SEQ ID NO: 433), тетрамер мономеров JBS2572 (SEQ ID NO: 62), связанных через фрагмент PEG 40 кДа с четырьмя ответвлениями.

В связи с этим изобретение относится к пептидному комплексу, который содержит первый пептид и второй пептид. Любые из пептидов, описанных в настоящем документе, представляют собой подходящие субъединицы (например, первый пептид или второй пептид) для пептидного комплекса. В некоторых вариантах осуществления пептидный комплекс содержит 25-100 аминокислот, например 30-80 аминокислот, 30-60 аминокислот или 30-50 аминокислот. Уровень ингибирования по меньшей мере одной активности белка S (например, связывания белка S с FVa, связывания фосфолипидов или активность ко-

фактора APC), опосредованного пептидным комплексом, необязательно больше, чем уровень ингибирования, достигаемый первым пептидом или вторым пептидом (отдельно или, необязательно, в комбинации) в различных вариантах осуществления изобретения. Функциональные характеристики и терапевтические и диагностические применения мономерных связывающих белок S пептидов, описанных в настоящем документе, также применимы к пептидным комплексам, описанным в настоящем документе. Аналогичным образом, описания модификаций мономерных связывающих белок S пептидов также относятся к пептидным комплексам.

В различных аспектах раскрытия пептидные субъединицы (например, первый пептид и второй пептид) пептидного комплекса сливаются вместе непосредственно или соединяют линкерным фрагментом. Любой линкерный фрагмент пригоден для использования в контексте пептидного комплекса. Линкерный фрагмент в некоторых аспектах по изобретению перекрывает расстояние приблизительно от 1 до приблизительно 100 ангстремов, например, приблизительно от 5 до приблизительно 80 ангстремов (приблизительно от 5 до приблизительно 50 ангстремов), приблизительно от 10 до приблизительно 70 ангстремов (приблизительно от 10 до приблизительно 60 ангстремов), приблизительно от 10 до приблизительно 50 ангстремов, приблизительно от 10 до приблизительно 40 ангстремов или приблизительно от 10 до приблизительно 30 ангстремов), в одной из его конформаций. Таким образом, линкер необязательно составляет приблизительно от 1 до приблизительно 100 ангстремов в длину, например приблизительно от 5 до приблизительно до 50 ангстремов или приблизительно от 10 до приблизительно 30 ангстремов в длину в одной из его конформаций. Линкеры большей длины (больше чем приблизительно 100 ангстремов) также предусмотрены. Например, биологически совместимые полимеры, необязательно обладающие молекулярной массой приблизительно от 2 до приблизительно 60 кДа, также предусмотрены для использования в пептидном комплексе. Примеры биологически совместимых полимеров включают, но не ограничиваясь этим, PEG, PSA, мультимер пролин-аланин-серин и гидроксипропилкрахмал. Дополнительное описание линкерных фрагментов и реакционноспособных групп приведено в публикации международного патента № WO 2011/14 3209, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В одном из аспектов линкерный фрагмент содержит структуру Z1-20, в которой Z представляет собой олигомерный строительный блок. Примеры олигомерных строительных блоков включают, но не ограничиваясь этим, аминокислоты, оксикислоты, этиленгликоль, пропиленгликоль или комбинацию любых приведенных выше. Например, линкерный фрагмент необязательно представляет собой аминокислоту, дипептид, трипептид или полипептид, который содержит 4-20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой G, s, S, a, A, Val, Gaba, Ahx, Ttds или комбинацию любых приведенных выше (например, пептидный декамер, содержащий A, S или комбинацию A и S). При желании, линкерный фрагмент содержит амин, простой эфир, простой тиоэфир, малеимид, дисульфид, амид, сложный эфир, алкен, циклоалкен, алкин, тризоил, карбамат, карбонат или гидразон.

Термины "первый пептид" и "второй пептид" не подразумевают конкретного физического порядка пептидов, но лишь различают различные субъединицы пептидного комплекса.

Субъединицы пептидного комплекса можно связывать в любом числе конфигураций при условии, что первый пептид и второй пептид взаимодействуют с мишенью (например, белком S). Например, С-конец первого пептида соединяют с N-концом второго пептида, N-конец первого пептида соединяют с С-концом второго пептида, N-или С-конец первого (или второго) пептида соединяют с внутренней точкой прикрепления во втором (или первом) пептиде или первый и второй пептиды соединяют через внутренние точки прикрепления (т.е. точки прикрепления, расположенные внутри аминокислотной последовательности пептида, а не на N- или С-конце). Можно использовать больше чем один линкер, например первый линкерный фрагмент прикрепляют к N-концу первого пептида и С-концу второго пептида, а второй линкерный фрагмент (который может представлять собой фрагмент того же типа или фрагмент другого типа) прикрепляют к С-концу первого пептида и прикрепляют к N-концу второго пептида. Хотя обсуждение возможных конфигураций относится к первому и второму пептидам, следует принимать во внимание, что дополнительные пептиды могут быть связаны с первым и/или вторым пептидами, как описано в настоящем документе.

Производные включены в изобретение и включают пептиды, которые химически модифицированы некоторым образом, отличным от добавления, делеции или замены аминокислот. В связи с этим пептид, предусмотренный в настоящем документе, химически связывают с полимерами, липидами, другими органическими фрагментами и/или неорганическими фрагментами. Примеры модификаций пептидов и белков приведены в Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press, (1996). Пептиды, описанные в настоящем документе, необязательно содержат функциональную группу, которая облегчает конъюгацию с другим фрагментом (например, пептидным фрагментом). Образцовые функциональные группы включают, но не ограничиваясь этим, изотиоцианат, изоцианат, ацилазид, сложный NHS эфир, сульфонилазид, альдегид, эпоксид, оксиран, карбонат, арилирующий агент, имидоэфир, карбодимид, ангидрид, алкилгалогенидные производные (например, галоацетильные производные), малеимид, азиридин, акрилольные производные, арилирующие агенты, реактивы для тиол-дисульфидного обмена (например, пиридилдисульфиды или TNB тиол), диазоалкан, карбоилдимадазол, N,N'-дисулцинилкарбонат,

N-гидроксисукцинимидилхлорформат и производные гидразина.

Малеимид можно использовать, например, для получения связывающего белок S пептида, который связывается с альбумином *in vivo*.

В одном из аспектов изобретение включает пептиды, описанные в настоящем документе, ковалентно модифицированные для того, чтобы содержать один или несколько водорастворимых присоединенных полимеров. Водорастворимый полимер (или другой химический фрагмент) прикрепляют к какому-либо аминокислотному остатку, несмотря на то, что прикрепление к N- или C-концу является предпочтительным в некоторых вариантах осуществления. Применимые полимеры включают, но не ограничиваясь этим, PEG (например, PEG размером приблизительно 40, 30, 20, 10, 5 или 1 кДа), полиоксиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, монометоксиполиэтиленгликоль, декстран, гидроксипропиладен, целлюлозу, поли-(N-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры пропиленгликоля, сополимер полипропиленоксида/этиленоксида, полисиаловую кислоту (PSA), полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин) и поливиниловый спирт, а также смеси любых приведенных выше. В одном из аспектов пептид по изобретению представляет собой пегелированный пептид. Фрагменты PEG доступны в различных формах, например линейных или разветвленных. Образцовые пегелированные пептиды включают JBS3755 (SEQ ID NO: 1000), который содержит аминокислотную последовательность JBS3216 (SEQ ID NO: 462), прикрепленную к 20 кДа линейным фрагментам PEG на N-конце через Ahx (6-аминогексановая кислота) и C-конце через  $\epsilon$ -аминогруппу в Lys, и JBS3757 (SEQ ID NO: 1002), в котором 20 кДа фрагменты PEG являются разветвленными. Дополнительное обсуждение водорастворимых присоединенных полимеров см. в патентах США № 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 и 4179337. Другие фрагменты, которые можно использовать для усовершенствования времени полужизни или стабильности пептида, описаны в настоящем документе и включают, например, альбумин (необязательно модифицированный для того, чтобы сделать возможным конъюгацию с патентоспособным пептидом), цепи жирных кислот (например, C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> жирных кислот, таких как C<sub>14</sub> жирная кислота, или дикарбоновых кислот, таких как октадекановая дикарбоновая кислота (oddc)), антитело или его фрагмент (например, Fc-часть антитела) и мультимеры пролин-аланин-серин.

В другом аспекте производное пептида включает направляющий фрагмент со специфичностью к конкретному типу клеток, ткани и/или органу. Альтернативно, пептид связан с одним или несколькими химическими фрагментами, которые облегчают очистку, обнаружение, мультимеризацию, связывание с партнером взаимодействия и определение характеристик активности пептида. Образцовый химический фрагмент представляет собой биотин. Другие фрагменты, подходящие для конъюгации с пептидом по изобретению, включают, но не ограничиваясь этим, фотосенсибилизатор, краситель, флуоресцентный краситель, радионуклид, комплекс, содержащий радионуклид, фермент, токсин и цитотоксическое средство. Фотосенсибилизаторы включают, например, Photofrin, Visudyne, Levulan, Foscan, Metvix, Hexvix®, Cysview™, Laserphyrin, Antrin, Photochlor, Photosens, Photrex, Lumacan, Cevira, Visonac, BF-200 ALA и Amphiphex. При желании, с пептидом конъюгируют гистидиновую метку, метку FLAG, метку strep или метку мус.

Кроме того, в одном из аспектов пептиды по изобретению ацилируют по N-концевой аминокислоте пептида. В другом аспекте пептиды по изобретению амидируют по C-концевой аминокислоте пептида. В еще одном дополнительном аспекте пептиды по изобретению ацилируют по N-концевой аминокислоте пептида и амидируют по C-концевой аминокислоте пептида.

Производные также включают пептиды, которые содержат модифицированные или непротеиногенные аминокислоты или модифицированную линкерную группу (см., например, Grant, Synthetic Peptides: A User's Guide, Oxford University Press (1992)). Модифицированные аминокислоты включают, например, аминокислоты, в которых амино- и/или карбоксильную группу заменяют на другую группу. Неограничивающие примеры включают модифицированные аминокислоты, содержащие тиоамиды, мочевины, тиомочевину, ацилгидразиды, сложные эфиры, олефины, сульфонамиды, амиды фосфорной кислоты, кетоны, спирты, амиды бороновой кислоты, бензодиазепины и другие ароматические или неароматические гетероциклы (см. Estiarte et al., Burgers Medicinal Chemistry, 6-е изд., том 1, часть 4, John Wiley & Sons, New York (2002)). Непротеиногенные аминокислоты включают, но без ограничения,  $\beta$ -аланин (Bal), норвалин (Nva), норлейцин (Nle), 4-аминомасляную кислоту ( $\gamma$ -Abu), 2-аминоизомасляную кислоту (Aib), 6-аминогексановую кислоту ( $\epsilon$ -Ahx), орнитин (Orn), гидроксипролин (Hyp), таурин, саркозин, цитруллин (Cit), цистеиновую кислоту (Coh), циклогексилаланин (Cha), метионинсульфоксид (Meo), метионинсульфон (Moo), сложный гомосеринметильный эфир (Hsm), пропаргилглицин (Eag), 5-фтортриптофан (5Fw), 6-фтортриптофан (6Fw), 3',4'-диметоксифенилаланин (Ear), 3',4'-дифторфенилаланин (Dff), 4'-фторфенилаланин (Pff), 1-нафтилаланин (1Ni), 2-нафтилаланин (2Ni), 1-метилтриптофан (1Mw), пеницилламин (Pen), гомосерин (Hse), т-бутилглицин, т-бутилаланин, фенилглицин (Phg), бензотиенилаланин (Bta), L-гомоцистеин (Hcy), N-метилфенилаланин (Nmf), 2-тиенилаланин (Thi), 3,3-дифенилаланин (Ebw), 1- $\alpha$ -T-бутилглицин (Tle), Бра, гомофенилаланин (Hfe) и S-бензил-L-цистеин (Ece). Эти и другие непротеиногенные аминокислоты могут существовать в виде D- или L-изомеров. Примеры модифицированных линкеров включают, но не ограничиваясь этим, гибкий линкер 4,7,10-триокса-1,13-

тридекандиамин (Ttds), глицин, 6-аминогексановую кислоту,  $\beta$ -аланин (Val), пентиновую кислоту (Pyn) и комбинации of Ttds, глицина, 6-аминогексановой кислоты и Val.

Гомологи аминокислот, образующих пептиды по изобретению, могут представлять собой то, что изложено в табл. 1. В любом варианте осуществления одну или несколько аминокислот пептида по изобретению заменяют на аминокислоту или строительный блок, приведенный в табл. 1.

Таблица 1

Аминокислота	Образцовые гомологи/замены
A	2-амино-изомасляная кислота (Aib), $\beta$ -аланин (Val), (S)-2-пропаргилглицин (Eag), (S)-N-метилаланин (Nma), 2-аминомасляная кислота (Abu), G, M, (S)-2-аминовалериановая кислота (Nva), (S)-норлейцин (Nle)
C	S, A, (S)-гомоцистеин (Hcy), M, L, I, V, (R)-N-метилцистеин (Nmc), $\beta$ -цистеин
D	E, гомоглутаминовая кислота, $\gamma$ -гидроксиглутаминовая кислота, $\gamma$ -карбоксиглутаминовая кислота, (S)-N-метил-аспарагиновая кислота (Nmd), $\beta$ -аспарагиновая кислота, N, Q, цистеиновая кислота, $\beta$ -гомоаспарагиновая кислота (Bhd)
E	D, Glu, гомоглутаминовая кислота, $\gamma$ -гидроксиглутаминовая кислота, $\gamma$ -карбоксиглутаминовая кислота, $\alpha$ -аминоадипиновая кислота, (S)-N-метилглутаминовая кислота (Nme), $\beta$ -глутаминовая кислота, Q, N, цистеиновая кислота, $\beta$ -гомоглутаминовая кислота (Bhe)
F	L-гомофенилаланин (Hfe), (S)-N-метилфенилаланин (Nmf), $\beta$ -фенилаланин, L-фенилглицин (Phg), $\beta$ -гомофенилаланин (Bhf), тиенилаланин, бензотиенилаланин, бромфенилаланин, йодфенилаланин, хлорфенилаланин, метилфенилаланин, нитрофенилаланин, Y, W, нафтилаланин, 1,2,3,4-L-тетрагидроизохинолинкарбоновая кислота (Tic)
G	A, a, N-метилглицин (Nmg)
H	(S)-N-метилгистидин (Nmh), 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, тиенилаланин

I	L, V, (S)-2-амино-5-метилгексановая кислота (Hle), (S)-2-аминовалериановая кислота (Nva), Nle, $\beta$ -изолейцин, (S)-N-метиллейцин (Nml), M, N-метил-L-изолейцин (Nmi), $\beta$ -гомоизолейцин (Bhi), (S)-циклогексилаланин (Cha), L-циклогексилглицин (Chg)
K	(S)-N-метиллизин (NmK), R, (S)-N-метиларгинин (Nmr), $\beta$ -лизин, (S)-2,4-диаминомасляная кислота (Dab), (S)-диаминопропановая кислота (Dap), $\beta$ -(1-пиперазинил)-аланин, 2,6-диамино-4-гексиновая кислота, $\delta$ -гидроксилизин, (S)-гомоаргинин (Har), $\omega$ -гидроксинораргинин, $\omega$ -аминоаргинин, $\omega$ -метиларгинин, $\beta$ -(2-пиридил)-аланин, $\beta$ -(3-пиридил)-аланин, 3-аминотирозин, 4-аминофенилаланин, (S)-гомоцитруллин (Hci), (S)-цитруллин (Cit), $\beta$ -гомолизин (Bhk)
L	I, V, Hle, Nle, (S)-2-аминовалериановая кислота (Nva), $\beta$ -изолейцин, (S)-N-метиллейцин (Nml), M, $\beta$ -гомовалин (Bhv), $\beta$ -гомолейцин (Bhl), (S)-циклогексилаланин (Cha)
M	I, V, Hle, Nva, R, (S)-гомоаргинин (Har), (S)-N-метилметионин (Nmm), метионинсульфон, метионинсульфоксид (Met(O)), Nle
N	(S)-N-метиласпарагин (Nmn), $\beta$ -аспарагин, Q, (S)-N-метилглутамин (Nmq), $\beta$ -глутамин, Cys(3-пропановой кислоты амид)-OH, Cys(O2-3-пропановой кислоты амид)-OH, $\beta$ -гомоаспарагин (Bhn), $\beta$ -гомोगлутамин (Bhq)
P	Азетидин-2-карбоновая кислота, 4-гидрокси-L-пролин (Hup), $\alpha$ -метилметионин, 4-гидроксипиперидин-2-карбоновая кислота, D-пипеколиновая кислота (Pip), $\alpha$ -метил-Pro, 3-амино-Pro, 4-амино-Pro

Q	N, Nmn, (S)-N-метилглутамин (Nmq), $\beta$ -глутамин, Cys (3-пропановой кислоты амид)-OH, Cys (O2-3-пропановой кислоты амид)-OH, Bhn, Bhq
R	(S)-N-метиллизин (Nmk), K, (S)-N-метиларгинин (Nmr), $\beta$ -лизин, Dab, Dap, (S)-орнитин (Orn), $\beta$ -(1-пиперазинил)-аланин, 2,6-диамино-4-гексиновая кислота, $\delta$ -гидроксилизин, Har, $\omega$ -гидроксиноаргинин, $\omega$ -аминоаргинин, $\omega$ -метиларгинин, $\beta$ -(2-пиридил)-аланин, $\beta$ -(3-пиридил)-аланин, 3-аминотирозин, 4-аминофенилаланин, (S)-гомоцитруллин (Hci), (S)-цитруллин (Cit), Hle, L, (S)-норлейцин (Nle), M, Bhk, (S)-N-метиллизин (Nmk)
S	T, гомосерин (Hse), $\beta$ -серин, C, $\beta$ -цианоаланин, аллотреонин, $\beta$ -гомосерин (Bhs)
T	S, гомотреонин, $\beta$ -треонин, аллотреонин
V	L, I, Hle, (S)-2-аминовалериановая кислота (Nva), Nle, $\beta$ -валин, (S)-N-метилвалин (NmV), M, Nmi, (S)-N-метиллейцин (Nml), (S)-циклогексилаланин (Cha), L-циклогексилглицин (Chg)
W	(S)-N-метилтриптофан (NmW), $\beta$ -триптофан, F, L-гомофенилаланин (Hfe), (S)-N-метилфенилаланин (NmF), $\beta$ -фенилаланин, L-фенилглицин (Phg), $\beta$ -гомофенилаланин (Bhf), тиенилаланин, бензотиенилаланин, бромфенилаланин, йодфенилаланин, хлорфенилаланин, метилфенилаланин, нитрофенилаланин, Y, нафтилаланин, 1,2,3,4-L-тетрагидроизохинолинкарбоновая кислота (Tic), $\beta$ -гомотирозин (Bhy)
Y	(S)-N-метилтирозин (NmY), $\beta$ -тирозин, F, Hfe, NmF, $\beta$ -фенилаланин, Phg, Bhf, тиенилаланин, бензотиенилаланин, бромфенилаланин, йодфенилаланин, хлорфенилаланин, метилфенилаланин, нитрофенилаланин, W, нафтилаланин, Tic, Bhy

В некоторых вариантах осуществления пептидные связи (CO-NH), соединяющие аминокислоты внутри пептида по изобретению, переворачивают для того, чтобы создавать "ретромодифицированный" пептид, т.е. пептид, который содержит аминокислотные остатки, собранные в обратном направлении (связи NH-CO) по сравнению с эталонным пептидом. ретромодифицированный пептид содержит аминокислоты с той же хиральностью, что и эталонный пептид. "Инверсно модифицированный" пептид представляет собой пептид по изобретению, который содержит аминокислотные остатки, собранные в том же направлении, что и эталонный пептид, но хиральность аминокислот инвертирована. Таким образом, когда эталонный пептид содержит L-аминокислоты, "инверсно модифицированный" пептид содержит D-аминокислоты, и наоборот. Инверсно модифицированные пептиды содержат пептидные связи CO-NH. "Ретроинверсно модифицированный" пептид относится к пептиду, который содержит аминокислотные остатки, собранные в обратном направлении и обладающие инвертированной хиральностью. Ретроин-

версный аналог имеет перевернутые концы и перевернутое направление пептидных связей (т.е. NH-CO), при этом приблизительно сохраняя топологию боковых цепей, обнаруживаемую в эталонном пептиде.

Ретроинверсные пептидомиметики получают с использованием стандартных способов, включая способы, описанные в Meziere et al., *J. Immunol.*, 159, 3230-3237 (1997), которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Частичные ретроинверсные пептиды представляют собой пептиды, в которых только часть аминокислотной последовательности перевернута и заменена на энантиомерные аминокислотные остатки.

Пептиды по изобретению получают различными способами. В одном из аспектов пептиды синтезируют с помощью способов твердофазного синтеза, включая те, что описаны у Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2149 (1963); Davis et al., *Biochem. Intl.*, 10, 394-414 (1985); Larsen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 6247 (1993); Smith et al., *J. Peptide Protein Res.*, 44, 183 (1994); O'Donnell et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 6070 (1996); Stewart and Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, Freeman (1969); Finn et al., *The Proteins*, 3-е изд., том 2, с. 105-253 (1976); и Erickson et al., *The Proteins*, 3-е изд., том 2, с. 257-527 (1976). Изобретение относится к синтетическим пептидам. Альтернативно, пептид экспрессируют рекомбинантным путем посредством введения нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид по изобретению, в клетки-хозяева, которые культивируют для того, чтобы экспрессировать пептид. Такие пептиды очищают от среды для культивирования или клеточных осадков.

Изобретение также относится к нуклеиновой кислоте, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептид по изобретению. Способы получения молекул ДНК и/или РНК хорошо известны в данной области. При желании, кодирующую пептид последовательность встраивают в экспрессирующий вектор. Специалист в данной области примет во внимание, что в контексте изобретения подходит любое число экспрессирующих векторов, известных в данной области, таких как, но не ограничиваясь этим, плазмиды, комплексы плаزمиды-липосома и вирусные векторы. Любые из этих экспрессирующих векторов получают с использованием стандартных способов рекомбинантной ДНК, описанных, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, 2-е изд., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) и Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994). Необязательно, нуклеиновая кислота функционально связана с одной или несколькими регуляторными последовательностями, такими как промотор, активатор, энхансер, сигнал сар, сигнал полиаденилирования или другой сигнал, участвующий в управлении транскрипцией или трансляцией.

Любые пептиды (или пептидные комплексы) по изобретению или нуклеиновые кислоты, кодирующие пептиды, также предусмотрены в композиции (например, фармацевтической композиции). В связи с этим пептид (или пептидный комплекс) формулируют с физиологически приемлемым (т.е. фармакологически приемлемым) носителем, буфером, эксципиентом или разбавителем, как описано дополнительно в настоящем документе. Необязательно, пептид представлен в форме физиологически приемлемой соли, которую охватывает изобретение. "Физиологически приемлемые соли" обозначают любые соли, которые являются фармацевтически приемлемыми. Некоторые примеры подходящих солей включают ацетат, гидроксид, гидробромид, сульфат, цитрат, тартрат, гликолят и оксалат. При желании, композиция содержит одно или несколько дополнительных фармацевтически эффективных средств.

Пептид, предусмотренный в настоящем документе, предпочтительно связывает белок S и необязательно ингибирует по меньшей мере одну активность белка S, такую как, но не ограничиваясь этим, активность, которая обеспечивает понижающую регуляцию коагуляционного каскада крови. Не ограничиваясь каким-либо конкретным механизмом действия, пептид может ингибировать связывание (конкурентно или аллостерически) белка S с активированным белком C (APC), фактором V или липидными поверхностями, тем самым ограничивая встречающееся в природе ингибирование коагуляции белком S. При сниженной активности белка S, FVa и FVIII не подвергаются быстрому разрушению и меньше ингибируют FXa, что ведет к увеличенному превращению протромбина в тромбин.

В одном из аспектов пептид по изобретению проявляет антагонистическую к белку S активность в модели и/или плазматических системах. В образцовом анализе на основе плазмы исследуют образование тромбина, зависящее от белка S/APC, которое инициируют через внешний путь коагуляции (Nicolaes, *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 8:28 (1997)). Белок S усиливает антикоагуляционный эффект APC в плазме. В плазме образование тромбина запускает по существу недостающая активность FVIII или FIX (например, остаточная активность факторов свертывания ниже 1%) в присутствии кандидатного пептида. Образование тромбина обнаруживают с использованием, например, флуорогенного или хромогенного субстрата. Система для измерения активности тромбина предоставляет Thrombinoscope BV (Maastricht, The Netherlands). Превращение протромбина измеряют с использованием, например, Thrombograph™ (Thermo Scientific, Waltham, MA) и получаемые данные компилируют в Calibrated Automated Thrombogram (CAT), генерируемую программным обеспечением Thrombinoscope™, которое доступно в Thrombinoscope BV. В различных вариантах осуществления пептид демонстрирует EC<sub>50</sub> приблизительно от 20 нМ до приблизительно 100 мкМ (например, приблизительно от 40 нМ до приблизительно 50 мкМ) в анализе образования тромбина, зависящего от белка S/APC.

В определенных вариантах осуществления ингибирующий белок S пептид увеличивает количество пикового тромбина, образуемого во время анализа, и/или снижает время, необходимое для достижения пикового образования тромбина. Например, пептид усовершенствует образование тромбина, регулируемое белком S, в отсутствие FVIII (например, в FVIII-обедненной плазме) по меньшей мере до 1% от уровня образования тромбина, зависящего от белка S, в нормальной плазме. В целом, нормальная (неизменная) плазма содержит приблизительно от 0,5 до приблизительно 2 ед./мл фактора VIII. Соответственно, в некоторых случаях связывающий белок S пептид (например, ингибирующий белок S пептид) усиливает образование тромбина в отсутствие FVIII по меньшей мере приблизительно до 1% от такового, наблюдаемого в присутствии от 0,5 до 2 ед./мл FVIII.

В различных аспектах пептид вводят в животную модель недостаточности тромбина или гемофилии для того, чтобы определять характеристики ингибирующей белок S активности *in vivo*. Такие модели *in vivo* известны в данной области и включают, например, мышей, которым вводят антитела против FVIII, чтобы индуцировать гемофилию A (Tranhholm et al., Blood, 102, 3615-3620 (2003)); модели с нокаутом фактора свертывания, такие как, но не ограничиваясь этим, мыши с нокаутом FVIII (Bi et al., Nat. Genet., 10(1), 119-121 (1995)) и мыши с нокаутом FIX (Wang et al., PNAS, 94(21), 11563-66 (1997)); кролики с индуцированной гемофилией A (Shen et al., Blood, 42(4), 509-521 (1973)) и собаки Chapel Hill с HA (Lozier et al., PNAS, 99, 12991-12996 (2002)).

Различные пептиды связывают белок S из любого источника, включая в качестве неограничивающих примеров мышь, крысу, кролика, собаку, кошку, корову, лошадь, свинью, морскую свинку и примата. В одном из вариантов осуществления пептид связывает белок S человека. Необязательно, пептид по изобретению связывает белок S от больше чем одного вида (т.е. пептид обладает перекрестной реактивностью среди нескольких видов). В определенных аспектах пептид связывает белок S с константой диссоциации ( $K_D$ ) меньше чем или равной  $1 \times 10^{-4}$  М, меньше чем или равной  $1 \times 10^{-5}$  М, меньше чем или равной  $1 \times 10^{-6}$  М, или меньше чем или равной  $1 \times 10^{-7}$  М, или меньше чем или равной  $1 \times 10^{-8}$  М, или меньше чем или равной  $1 \times 10^{-9}$  М, или меньше чем или равной  $1 \times 10^{-10}$  М.

Аффинность можно определять, например, с использованием, и без ограничения, какого-либо одного, двух или больше различных способов, таких как ELISA анализ аффинности ( $EC_{50}$ ), конкурентный анализ ELISA ( $IC_{50}$ ), конкурентный анализ LANCE  $IC_{50}$  (например, гомогенный анализ TR-FRET на основе европия, описанный в настоящем документе) и/или анализ поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore™). Необязательно, при использовании анализа аффинности на основе ELISA ( $EC_{50}$ ) (например, анализа, описанного в примере 1), пептид демонстрирует  $EC_{50}$   $1 \times 10^{-4}$  М, меньше чем или равную  $1 \times 10^{-5}$  М, меньше чем или равную  $1 \times 10^{-6}$  М, меньше чем или равную  $1 \times 10^{-7}$  М, меньше чем или равную  $1 \times 10^{-8}$  М или меньше чем или равную  $1 \times 10^{-9}$  М. Когда характеристики определяют с использованием конкурентного анализа ELISA ( $IC_{50}$ ) или анализа LANCE  $IC_{50}$ , пептид по изобретению необязательно демонстрирует  $IC_{50}$  меньше чем или равную приблизительно до 10000 нМ. Например, пептид демонстрирует  $IC_{50}$  меньше чем или равную приблизительно 5000 нМ, меньше чем или равную приблизительно 1000 нМ или меньше чем или равную приблизительно 500 нМ. В одном из аспектов пептид демонстрирует  $IC_{50}$  меньше чем или равную приблизительно 250 нМ, меньше чем или равную приблизительно 100 нМ, меньше чем или равную приблизительно 50 нМ или меньше чем или равную приблизительно 10 нМ (например, меньше чем или равную приблизительно 9 нМ, меньше чем или равную приблизительно 8 нМ, меньше чем или равную приблизительно 7 нМ, меньше чем или равную приблизительно 6 нМ, меньше чем или равную приблизительно 5 нМ, меньше чем или равную приблизительно 4 нМ, меньше чем или равную приблизительно 3 нМ или меньше чем или равную приблизительно 1 нМ). Необязательно в конкурентном анализе используют JBS0684 (SEQ ID NO: 1) в качестве "индикатора" (т.е. конкурирующего пептида). Таким образом, в различных вариантах осуществления пептид связывает белок S человека с  $IC_{50}$  меньше чем 25 нМ, меньше чем 10 нМ, меньше чем 5 нМ, меньше чем 3 нМ или меньше чем 1 нМ в конкурентном анализе LANCE с использованием пептида, который содержит (или состоит из) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 (JBS0684), в качестве индикатора. Образцовые пептиды и их значения  $IC_{50}$  представлены на фиг. 1.

Другой подходящей анализ для определения характеристик патентоспособных пептидов представляет собой анализ  $k_{off}$ , в котором исследуют высвобождение пептида белком S. Результатом анализа  $k_{off}$  является не константа скорости диссоциации, а процентная доля пептида-конкурента, для которой блокировали связывание с белком S с помощью тестового пептида после периода инкубации с белком S. Образцовый анализ  $k_{off}$  включает следующие стадии:

- 1) инкубация покрытого белком S микротитровального планшета с определенным количеством тестового пептида, которая ведет к тому, что занято приблизительно 90% белка S;
- 2) удаление несвязанного тестового пептида;
- 3) добавление биотинилированного индикаторного (т.е. конкурентного) пептида (например, JBS0684), который конкурирует с тестовым пептидом за связывание с белком S;
- 4) инкубация в течение периода времени, в течение которого сайты связывания, освобождаемые тестовым пептидом, занимает индикатор;

5) удаление несвязанного индикатора и тестового пептида;

6) обнаружение связанного индикатора посредством хромогенной реакции с использованием конъюгата стрептавидин-пероксидаза хрена.

Получаемый сигнал отражает сайты связывания, освобожденные тестовым пептидом. Тестовый пептид, который не диссоциирует от белка S в течение периода инкубации, дает более слабый сигнал по сравнению с анализируемым веществом, которое диссоциирует полностью. Необязательно, пептид демонстрирует  $k_{off}$  меньше чем или равную  $1 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ , меньше чем или равную  $1 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ , меньше чем или равную  $1 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ , меньше чем или равную  $1 \times 10^{-6} \text{ c}^{-1}$  или меньше чем или равную  $1 \times 10^{-7} \text{ c}^{-1}$ .

В случае всех связывающих средств и анализов связывания специалист в данной области признает, что будет изнурительно и непрактично перечислять различные фрагменты, с которыми связывающее средство не должно обнаруживаемо связываться для того, чтобы быть биологически (например, терапевтически) эффективным. Следовательно, термин "специфично связывает" относится к способности пептида связывать белок S с более высокой аффинностью, чем он связывается с неродственным контрольным белком, который не является белком S. Например, пептид может связываться с белком S с аффинностью, которая по меньшей мере в 5, 10, 15, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 или 10000 больше, чем аффинность к контрольному белку. В некоторых вариантах осуществления пептид связывает белок S с более высокой аффинностью, чем он связывается с "антимисенью", белком или другим веществом, встречающимся в природе у человека, с которым связывание пептида может привести к нежелательным эффектам. Поскольку ингибирующие белок S пептиды проявляют свою активность в кровотоке и/или на эндотелии, белки плазмы представляют потенциальные антимисени. Белок S также представляет собой мультидоменный белок, который содержит домены с высокой гомологией с другими белками среди белков системы свертывания, содержащими Gla-домены (например, GAS6, фактор VII, фактор IX, фактор X, белок C, белок Z и протромбин), EGF-подобные домены (например, GAS6, фактор VII, фактор IX, фактор X, белок C, белок Z и тромбомодулин) и G-подобные домены ламинина (например, GAS6). Белки, содержащие эти домены, также являются потенциальными антимисенями. В различных вариантах осуществления GAS6 человека представляет собой антимисень из-за его гомологии с белком S (идентичность 42%, консенсусная последовательность 57%). Таким образом, в одном из аспектов пептид по изобретению связывается с белком S с аффинностью, которая по меньшей мере в 5, 10, 15, 25, 50 или 100 раз больше, чем аффинность к антимисени, такой как GAS6 человека (тестируют с использованием любого подходящего способа, такого как поверхностный плазмонный резонанс анализ (например, BIAcore)).

Необязательно, пептид по изобретению демонстрирует одну или несколько желаемых характеристик, описанных в настоящем документе, и, при желании, можно модифицировать аминокислотную последовательность пептида для того, чтобы оптимизировать связывание, стабильность и/или активность. Образцовый пептид связывает белок S с  $K_D$  меньше чем или равной 10 мкМ и/или проявляет аффинность связывания с белком S, которая по меньшей мере в 10 раз больше, чем аффинность связывания с антимисенью. Альтернативно или кроме того, пептид усиливает образование тромбина в плазме с недостаточностью белка S, в которую добавляли белок S и APC, или плазме с ингибированным/недостаточным FVIII с  $EC_{50}$  (как измеряют с использованием любого подходящего анализа, такого как анализы, описанные здесь) меньше чем или равной 10 мкМ и/или улучшает образование тромбина, зависящее от белка S, в отсутствие активности фактора VIII, по меньшей мере приблизительно до 20% (например, 40%) от уровня образования тромбина в плазме, содержащей нормальную активность фактора VIII. Альтернативно или кроме того, пептид достигает желаемого уровня стабильности в плазме (например, 50% или больше дозы остается в плазме человека после 6 или 12 ч или 50% или больше дозы остается в плазме мыши после 4 или 8 ч) и/или демонстрирует желаемое время полужизни *in vivo* (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 ч) и/или демонстрирует желаемый уровень растворимости. Альтернативно или кроме того, пептид по изобретению проявляет желаемый уровень биодоступности, такой как желаемый уровень биодоступности после внутривенного или подкожного введения (например, больше чем или равный 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 50%) и/или демонстрирует желаемый уровень ингибирующей белок S активности при данной дозе *in vivo*.

Изобретение дополнительно включает способ ингибирования белка S. Способ включает приведение белка S в контакт с пептидом, описанным в настоящем документе. Необязательно, способ включает ингибирование белка S у субъекта и способ включает введение субъекту пептида в количестве, эффективном для того, чтобы ингибировать активность белка S. Предусмотрена любая степень ингибирования активности белка S. Например, пептид по изобретению снижает ингибирование белком S коагуляционного каскада по меньшей мере приблизительно на 5% (например, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 25% или по меньшей мере приблизительно на 30%). В некоторых вариантах осуществления пептид снижает активность белка S по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 75% или по меньшей мере приблизительно на 90% по сравнению с активностью белка S в отсутствие пептида.

В одном аспектов изобретения пептиды по изобретению используют для того, чтобы обнаруживать и/или количественно определять белок S *in vivo* или *in vitro*. Образцовый способ обнаружения и/или ко-

личественного определения белка S в образце включает:

- (a) приведение образца в контакт с пептидом по изобретению и
- (b) обнаружение связывания пептида с белком S.

Способ можно использовать для терапии и диагностики заболевания, в котором белок S является подходящим диагностическим маркером. Комплексы пептид-белок S обнаруживают непосредственно или опосредованно. Обнаруживаемые фрагменты широко используют в данной области для того, чтобы идентифицировать биологические вещества, и они включают, например, краситель (например, флуоресцентный краситель), радионуклиды и радионуклид-содержащие комплексы, а также ферменты. Фрагменты, делающие возможным обнаружение, необязательно прикрепляют к пептиду или конъюгируют с ним. В некоторых аспектах связывание пептида с белком S обнаруживают опосредованно. В связи с этим пептид, необязательно, приводят в контакт с партнером взаимодействия, который связывает пептид по изобретению, не создавая значительного препятствия связыванию пептида с белком S, и обнаруживают партнер взаимодействия. Образцовые партнеры взаимодействия включают, но не ограничиваясь этим, антитела, антигенсвязывающие фрагменты антител, антикарины и миметики антител, аптамеры, стрептавидин, авидин, нейтравидин и шпигельмеры. Необязательно, партнер взаимодействия содержит обнаруживаемый фрагмент для того, чтобы содействовать обнаружению комплекса партнер взаимодействия-пептид. В некоторых вариантах осуществления пептид модифицируют для того, чтобы содействовать связыванию партнера взаимодействия. Например, в одном из аспектов пептид по изобретению конъюгируют с биотином, который связывают с помощью партнера взаимодействия, содержащего стрептавидин. Образцовый партнер взаимодействия содержит стрептавидин, слитый с пероксидазой хрена, которую обнаруживают, например, в анализе, похожем на ELISA. Альтернативно, пептид по изобретению модифицируют так, чтобы он содержал эпитоп антитела, и обнаруживают связывание соответствующего антитела с комплексом пептид-белок S.

Комплексы пептид-белок S и комплексы партнер взаимодействия-пептид идентифицируют с использованием любого из множества способов, таких как, но не ограничиваясь этим, биохимические анализы (например, ферментативный анализ), спектроскопия (например, обнаружение на основании оптической плотности, флуоресценции, FRET, BRET, TR-FRET, поляризации флуоресценции, электрохемолуминесценции или ЯМР), позитронно-эмиссионная томография (PET) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT). Поддающиеся обнаружению фрагменты, которые облегчают флуоресцентное обнаружение комплексов пептид-белок S или комплексов партнер взаимодействия-пептид включают, но не ограничиваясь этим, флуоресцеин, Alexa Fluor® 350, Marina Blue™, Cascade Yellow™, Alexa Fluor® 405, Pacific Blue™, Pacific orange™, Alexa Fluor® 430, Alexa Fluor® 488, Oregon Green® 488, Alexa Fluor® 500, Oregon Green® 514, Alexa Fluor® 514, Alexa Fluor® 532, Alexa Fluor® 555, тетраметилпродамин, Alexa Fluor® 546, родамин B, родамин Red™-X, Alexa Fluor® 568, Alexa Fluor® 594, Texas Red®, Texas Red®-X, Alexa Fluor® 610, Alexa Fluor® 633, Alexa Fluor® 635, Alexa Fluor® 647, Alexa Fluor® 660, Alexa Fluor® 680, Alexa Fluor® 700, Alexa Fluor® 750, В-фикоэритрин, R-фикоэритрин, аллофикоцианин, BODIPY®, Cy3, Cy5, TAMRA и флуоресцентные белки (GFP и его производные).

Изобретение также относится к способу диагностирования субъекта, страдающего заболеванием или нарушением или имеющего риск страдать заболеванием или нарушением, где заболевание или нарушение связано с aberrантной активностью белка S или обусловлено ею. Способ включает введение субъекту пептида по изобретению и обнаружение комплекса белок S-пептид. Обнаружение комплексов описано выше. Присутствие комплекса указывает на присутствие белка S, тем самым позволяя диагностировать заболевание или нарушение, связанное с белком S (например, заболевание или нарушение, (i) которое можно лечить посредством ингибирования белка S или (ii) которое имеет симптомы, которые можно улучшать или предотвращать посредством ингибирования белка S).

Если введение пептида субъекту не желательно, у субъекта получают биологический образец, приводят его в контакт с пептидом, как описано в настоящем документе, и обнаруживают комплексы белок S-пептид. Следует принимать во внимание, что способы использования пептидов, описанных в настоящем документе, также включают использование любых пептидных комплексов, описанных в настоящем документе.

Некоторые заболевания и нарушения, такие как тромбофилия, тромбоз вен и легочная эмболия, связаны со сниженными уровнями белка S. Дефицит белка S может быть наследственным или являться результатом, например, недостаточности витамина K, лечения варфарином, беременности, инфекции и заболевания печени. Для того чтобы обнаруживать недостаточность, способ необязательно включает количественное определение белка S. Если белок S в биологическом образце ниже желаемого порога, начинают лечение заболевания или нарушения. В некоторых случаях лечение включает антикоагуляционную терапию (такую как терапия гепарином или варфарином).

Пептиды, описанные в настоящем документе, предпочтительно связывают белок S, и, следовательно, их можно использовать для очистки белка S (например, рекомбинантного белка S) от биологического образца (например, биологической жидкости, такой как сыворотка), ферментационного экстракта, пре-

паратов тканей, среды для культивирования и т.п. Пептиды также можно использовать для очистки белков, которые взаимодействуют с белком S, таких как, но не ограничиваясь этим, С4ВР. Изобретение включает способы использования пептида по изобретению при коммерческом получении белка S или в способе определения характеристик белка S. Например, изобретение включает способ очистки белка S. Способ включает приведение образца, содержащего белок S, в контакт с пептидом, как определено в настоящем документе, в условиях, подходящих для того, чтобы формировать комплекс между белком S и пептидом; удаление комплекса из образца и, необязательно, диссоциирование комплекса для высвобождения белка S. Образцовые условия, подходящие для формирования комплекса между белком S и пептидом, раскрыты в примерах. В некоторых вариантах осуществления пептид иммобилизуют на носителе, например твердом носителе, чтобы содействовать извлечению белка S. Например, в одном из вариантов осуществления пептид иммобилизуют на стационарной фазе хроматографии (например, диоксиде кремния, гранулах для аффинной хроматографии или хроматографических смолах), образец, содержащий белок S, наносят на стационарную фазу так, что формируют комплексы белок S-пептид, оставшуюся часть образца удаляют из стационарной фазы и белок S элюируют из стационарной фазы. В связи с этим, пептиды по изобретению в одном из аспектов пригодны для использования в способах аффинной хроматографии.

Также представлен способ усиления образования тромбина у субъекта. Способ включает введение субъекту пептида, предусмотренного в настоящем документе, в условиях, эффективных для ингибирования белка S. В связи с этим пептид вводят в количестве и в условиях, эффективных для усиления образования тромбина у субъекта. В различных аспектах по изобретению, субъект имеет "дефицит факторов свертывания", это обозначает, что субъект страдает от недостаточности одного или нескольких факторов крови, необходимых для образования тромбина, таких как FVIII, FIX или FXI. В действительности, в одном из вариантов осуществления субъект имеет дефицит FVIII. Дефициты факторов свертывания идентифицируют посредством проверки количества фактора в клиническом образце. Практикующие врачи классифицируют гемофилию в соответствии с величиной дефицита фактора свертывания. Субъекты, страдающие от легкой гемофилии, имеют приблизительно от 5 до 30% от нормального количества (1 ед./мл) фактора VIII или фактора IX. Умеренная гемофилия отличается приблизительно 1-5% от нормальных уровней фактора VIII, фактора IX или фактора XI, тогда как субъекты, страдающие тяжелой гемофилией, имеют меньше чем 1% от нормального количества фактора VIII, фактора IX или фактора XI. Дефицит можно идентифицировать опосредованно через тест на время частичной тромбопластиновой активации (АРТТ). Изобретение дополнительно включает увеличение образования тромбина у субъекта, который не страдает от дефицита фактора свертывания. Способ включает введение субъекту (например, субъекту, имеющему нормальные физиологические уровни фактора свертывания) пептида, предусмотренного в настоящем документе, в условиях, эффективных для увеличения образования тромбина.

В одном из аспектов пептид используют для увеличения формирования кровяного сгустка у субъекта. Способ увеличения формирования кровяного сгустка включает введение субъекту пептида, описанного в настоящем документе, в количестве и в условиях, эффективных для увеличения формирования кровяного сгустка. Следует принимать во внимание, что способ не должен полностью восстанавливать коагуляционный каскад, чтобы достигать полезного (например, терапевтического) эффекта. Предусмотрено любое повышение или увеличение формирования тромбина или кровяного сгустка, которое уменьшает начало или тяжесть симптомов, связанных с недостаточностью факторов свертывания. Способы определения эффекта способа, оказываемого на содействие образованию тромбина и кровяного сгустка, известны в данной области и описаны в настоящем документе.

Изобретение, кроме того, включает способ лечения нарушения свертывания крови у субъекта, способ включает введение субъекту одного или нескольких пептидов (или пептидного комплекса(комплексов)) по изобретению (т.е. любого одного или нескольких пептидов, описанных в настоящем документе) в количестве и в условиях, эффективных для лечения нарушения свертывания крови у субъекта. "Нарушения коагуляции" включают нарушения кровотока (например, гипокоагуляцию), обусловленные недостаточностью активности фактора свертывания крови и недостаточностью активности тромбоцитов. Факторы свертывания крови включают, но не ограничиваясь этим, фактор V (FV), FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXIII, FII (отвечающий за гипопротромбинемия) и фактор фон Виллебранда. Недостаточность факторов обусловлена, например, укороченным временем полужизни фактора *in vivo*, измененными свойствами связывания фактора, генетическими дефектами фактора и сниженной концентрацией фактора в плазме. Нарушения коагуляции могут быть врожденными или приобретенными. Нарушения коагуляции также возникают из-за выработки ингибиторов или аутоиммунной реакции (например, антител) против факторов свертывания. В одном из примеров нарушением коагуляции является гемофилия А. Альтернативно, нарушением коагуляции является гемофилия В или гемофилия С.

Тромбоцитарные нарушения обусловлены недостаточной функцией тромбоцитов или аномально низким числом тромбоцитов в кровообращении. Низкое число тромбоцитов может быть обусловлено, например, недостаточным образованием, секвестрацией тромбоцитов или неконтролируемым открытым разрушением. Тромбоцитопения (недостаточность тромбоцитов) может присутствовать по различным

причинам, в том числе химиотерапия и терапия другими лекарственными средствами, лучевая терапия, хирургическое вмешательство, случайная потеря крови и другие болезненные состояния. Образцовые болезненные состояния, которые включают тромбоцитопению, представляют собой апластическую анемию; идиопатическую или иммунную тромбоцитопению (ИТР), в том числе идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, связанную со злокачественной опухолью молочной железы; ВИЧ-ассоциированную ИТР и ВИЧ-ассоциированную тромбоцитопеническую пурпуру; метастатические опухоли, которые ведут к тромбоцитопении; системную красную волчанку, в том числе синдром спленомегалии при неонатальной волчанке; синдром Фанкони; недостаточность витамина В12; недостаточность фолиевой кислоты; аномалию Мей-Хегглина; синдром Вискотта-Олдрича; хронические заболевания печени; миелодиспластический синдром, связанный с тромбоцитопенией; пароксизмальную ночную гемоглобинурию; острую глубокую тромбоцитопению после терапии С7Е3 Fab (Абциксимаб); аллоиммунную тромбоцитопению, в том числе материнскую аллоиммунную тромбоцитопению; тромбоцитопению, связанную с антифосфолипидными антителами и тромбозом; аутоиммунную тромбоцитопению; иммунную тромбоцитопению, индуцированную лекарственным средством, в том числе тромбоцитопению, индуцированную карбоплатином, и тромбоцитопению, индуцированную гепарином; фетальную тромбоцитопению; тромбоцитопению беременных; синдром Хьюза; волчаночную тромбоцитопению; случайную и/или массивную потерю крови; миелопролиферативные нарушения; тромбоцитопению у пациентов со злокачественными новообразованиями; тромбоцитопеническую пурпуру, в том числе тромбоцитопеническую микроангиопатию, манифестирующую в виде тромбоцитопенической пурпуры/гемолитического уремического синдрома у пациентов со злокачественными опухолями; посттрансфузионную пурпуру (РТР); аутоиммунную гемолитическую анемию; скрытую перфорацию дивертикула тощей кишки; истинную эритроцитарную аплазию; аутоиммунную тромбоцитопению; эпидемическую нефропатию; острую почечную недостаточность, ассоциированную с рифампицином; тромбоцитопению Пари-Труссо; неонатальную аллоиммунную тромбоцитопению; пароксизмальную ночную гемоглобинурию; гематологические изменения при злокачественной опухоли желудка; гемолитические уремические синдромы (например, уремические состояния в детстве) и гематологические манифестации, связанные с вирусной инфекцией, в том числе вирусом гепатита А, и CMV-ассоциированную тромбоцитопению.

Тромбоцитарные нарушения также включают, но не ограничиваясь этим, болезнь фон Виллебранда, паранеопластическое нарушение функции тромбоцитов, тромбастию Гланцманна и болезнь Бернара-Сулье. Дополнительные нарушения кровотечения включают, но не ограничиваясь этим, геморрагические состояния, вызванные травмой; недостаточность одного или нескольких контактных факторов, таких как FXI, FXII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген (HMWK); недостаточность витамина К; нарушение фибриногена, включая афибриногемию, гипофибриногемию и дисфибриногемию; и недостаточность  $\alpha_2$ -антиплазмина. В одном из вариантов осуществления пептид по изобретению используют для лечения чрезмерного кровотечения, такого как чрезмерное кровотечение, обусловленное хирургическим вмешательством, травмой, интрацеребральной геморрагией, заболеванием печени, заболеванием почек, тромбоцитопенией, нарушением функции тромбоцитов, гематомами, внутренней геморрагией, гемартрозами, гипотермией, менSTRUацией, беременностью и геморрагической лихорадкой денге. В контексте раскрытия все приведенное выше считают "нарушениями свертывания крови".

В одном из аспектов пептид по изобретению используют для того, чтобы обращать эффекты (в целом или отчасти) одного или нескольких антикоагулянтов у субъекта. В данной области известно множество антикоагулянтов, которые включают, например, гепарин; производные кумарина, такие как варфарин или дикумарол; TFPI; AT III; волчаночный антикоагулянт; антикоагулянтный пептид нематод (NAPc2); ингибиторы FVIIa; FVIIa с заблокированным активным центром (FVIIai); FIXa с заблокированным активным сайтом (FIXai); ингибиторы FIXa; ингибиторы FXa, в том числе фондапаринукс, идрапаринукс, DX-9065a и разаксабан (DPC906); FXa с заблокированным активным сайтом (FXai); ингибиторы FVa или FVIIIa, в том числе активированный протеин С (APC) и растворимый тромбомодулин; ингибиторы тромбина, в том числе гирудин, бивалирудин, аргатробан и ксимелагатран; и антитела или фрагменты антител, которые связывают фактор свертывания (например, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, FII, FXI, FXII, фактор фон Виллебранда, прекалликреин или высокомолекулярный кининоген (HMWK)).

Как используют в настоящем документе, "лечение" и "лечить" относится к какому-либо снижению тяжести и/или начала симптомов, связанных с заболеванием или нарушением (например, нарушением свертывания крови). Специалист в данной области примет во внимание, что любая степень защиты от или уменьшения интенсивности нарушения или симптома, ассоциированного с ним, является полезной для субъекта, такого как пациент-человек. Качество жизни пациента улучшают посредством снижения тяжести симптомов до любой степени у субъекта и/или замедления появления симптомов. Соответственно, способ в одном из аспектов осуществляют как можно быстрее после того, как определено, что субъект имеет риск развития нарушения свертывания крови (например, обнаруживают недостаточность фактора свертывания (например, FVIII, FIX или FXI) или обнаруживают ингибирующие антитела) или как можно быстрее после того, как обнаруживают нарушение свертывания крови (например, гемофилию А, гемофилию В или гемофилию С). В дополнительном аспекте пептид вводят для того, чтобы защищать, в

целом или отчасти, от чрезмерной потери крови во время повреждения или хирургического вмешательства.

Ввиду приведенного выше изобретение относится к пептиду (или пептидному комплексу) для применения в медицине, т.е. для применения в способе лечения субъекта, таком как способ лечения заболевания, где ингибирование белка S является полезным. В одном из аспектов заболевание или нарушение представляет собой нарушение свертывания крови. Субъект страдает от заболевания или нарушения или имеет риск страдать заболеванием или нарушением (или от нежелательного биологического события, такими как чрезмерная потеря крови). Способ включает введение субъекту пептида (или пептидного комплекса) в количестве и в условиях, эффективных для того, чтобы лечить или предотвращать, в целом или отчасти, заболевание или нарушение. Изобретение дополнительно предусматривает пептид (или пептидный комплекс) для применения для получения лекарственного средства. Например, пептид (или пептидный комплекс) можно использовать при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения свертывания крови, как подробно описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления благоприятно вводить субъекту нуклеиновую кислоту, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидный комплекс или пептид по изобретению. Такую нуклеиновую кислоту в одном из аспектов предоставляют взамен пептидного комплекса или пептида или в дополнение к нему. Экспрессирующие векторы, регуляторные последовательности нуклеиновой кислоты, способы введения и т.п. дополнительно описаны в настоящем документе и в публикации патента США № 20030045498.

Количество пептида, вводимого субъекту (например, млекопитающему, такому как человек), и условия введения (например, время введения, путь введения, схему дозирования) являются достаточными для того, чтобы влиять на желаемую биологическую реакцию в течение оправданного временного интервала. Только в качестве иллюстрации в одном из аспектов способ включает введение, например, приблизительно от 0,1 мкг/кг приблизительно до 100 мг/кг или больше. Принимая во внимание хроническую природу многих нарушений свертывания крови, предполагают, что субъект получает пептид по изобретению в течение курса лечения, длящегося недели, месяцы или годы, и ему может потребоваться одна или несколько доз ежедневно или еженедельно. В других вариантах осуществления пептид по изобретению вводят для того, чтобы лечить острое состояние (например, кровотечение, обусловленное хирургическим вмешательством или травмой или эпизодами ингибирования факторов/аутоиммунных реакций у субъектов, получающих коагуляционную заместительную терапию) в течение относительно короткого периода лечения, например от 1 до 14 суток.

Подходящие способы введения физиологически приемлемой композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая пептид, описанный в настоящем документе, хорошо известны в данной области. В зависимости от обстоятельств, фармацевтическую композицию вносят или вводят по каплям в полости организма, абсорбируют через кожу или слизистые оболочки, принимают внутрь, вдыхают и/или вводят в кровообращение. В одном из аспектов композицию, содержащую пептид по изобретению, вводят внутривенно, внутриартериально или интраперитонеально, чтобы вводить пептид по изобретению в кровообращение. Не внутривенное введение также подходит, в частности, в отношении низкомолекулярных терапевтических средств. В определенных обстоятельствах желательно доставлять фармацевтическую композицию, которая содержит пептид по изобретению, перорально, топически, сублингвально, вагинально, ректально, в легкие; через инъекцию с помощью интрацеребральных (интрапаренхимальных), интрацеребровентрикулярных, внутримышечных, интраокулярных, интрапортальных, интратравматических, интрамедуллярных, интратекальных, внутрижелудочковых, трансдермальных, подкожных, интраназальных, уретральных или энтеральных средств; с помощью систем с замедленным высвобождением или с помощью имплантационных устройств. При желании, пептид вводят регионарно через внутриартериальное или внутривенное введение, снабжающее область, представляющую интерес, например через бедренную артерию для доставки в ногу. В одном из вариантов осуществления пептид встраивают в микрочастицы, как описано, например, в патентах США № 5439686 и 5498421, а также публикациях патентов США 2003/0059474, 2003/0064033, 2004/0043077, 2005/0048127, 2005/0170005, 2005/0142205, 2005/142201, 2005/0233945, 2005/0147689, 2005/0142206, 2006/0024379, 2006/0260777, 2007/0207210, 2007/0092452, 2007/0281031 и 2008/0026068.

Альтернативно, композицию вводят через имплантацию мембраны, губки или другого подходящего материала, на котором абсорбировали или инкапсулировали желаемую молекулу. Когда используют имплантационное устройство, устройство в одном из аспектов имплантируют в любую подходящую ткань, и доставка желаемой молекулы в различных аспектах происходит через диффузию, болус с запланированным временем высвобождения или непрерывное введение. В других аспектах пептид вводят непосредственно в обнаженную ткань во время хирургических процедур или лечения повреждения или вводят через процедуры трансфузии крови. Специалистам в данной области хорошо известны подходы к доставке терапевтических средств, некоторые из которых дополнительно описаны, например, в патенте США № 5399363.

Для того чтобы содействовать введению, пептид или пептидный комплекс в одном из вариантов осуществления формулируют в физиологически приемлемой композиции, содержащей носитель (т.е.

наполнитель, адъювант, буфер или разбавитель). Стерильные физиологически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Иллюстративные фармацевтические формы, подходящие для инъекционного использования, включают, без ограничения, стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекируемых растворов или дисперсий (например, см. патент США № 5466468). Фармацевтическую композицию, которая содержит пептид, предусмотренный в настоящем документе, необязательно помещают внутрь контейнеров, наряду с упаковочным материалом, который предусматривает инструкции, касающиеся использования таких фармацевтических композиций. В целом, такие инструкции включают материальное выражение, которое описывает концентрацию реактива, а также в определенных вариантах осуществления относительные количества ингредиентов эксципиентов или разбавителей, которые необходимы для того, чтобы восстанавливать фармацевтическую композицию.

Когда подходит, пептид или пептидный комплекс по изобретению вводят в комбинации с другими веществами и/или другими терапевтическими молекулами для того, чтобы достигать дополнительно или увеличенного биологического эффекта. Совместное лечение включает, но не ограничиваясь этим, полученные из плазмы или рекомбинантные факторы свертывания, профилактическое лечение гемофилии, иммуносупрессанты, антагонисты антител, ингибирующие факторы плазмы (т.е. антиингибиторы), антифибринолитики, антибиотики, гормональную терапию, противовоспалительные средства (например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) или стероидные противовоспалительные средства), прокоагулянты и обезболивающие средства. В одном из аспектов способ представляет собой вспомогательную терапию для традиционных заместительных схем лечения факторами, включая введение, например, FXIII, FXII, FXI (например, HEMOLEVEN® (Laboratoire francais du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, France) и концентрата FXI (BioProducts Laboratory, Elstree, Hertfordshire, UK)), FX, FIX (например, BENEFIX® Coagulation Factor IX (Wyeth, Madison, NJ); ALPHANINE® SD (Grifols, Los Angeles, CA); MONONINE® (CSL Behring, King of Prussia, PA); BEBULIN-VH™ (Baxter, Deerfield, IL); PROFILNINE® SD (Grifols, Los Angeles, CA); или PROPLEX T™ (Baxter, Deerfield, IL)), FVIII (например, ADVATE™ (Baxter, Deerfield, IL); HELIXATE® FS (CSL Behring, King of Prussia, PA); REFACTO® (Wyeth, Madison, NJ), XYNTHA™ (Wyeth, Madison, NJ), KOGENATE® и KOGENATE® FS (Bayer, Pittsburgh, PA); ALPHANATE® (Grifols, Los Angeles, CA); HEMOPHIL M™ (Baxter, Deerfield, IL); KOATE®-DVI (Talecris Biotherapeutics-USA, Research Triangle Park, NC); или MONARC-M™ (Baxter, Deerfield, IL)), FVIIa (например, NOVOSEVEN® FVIIa (Novo Nordisk, Princeton, NJ) и концентрата FVII (Baxter Bioscience, Vienna, Austria, или BioProducts Laboratory, Elstree, Hertfordshire, UK)), FV, FVa, FII и/или FIII, субъекту. В некоторых случаях, субъект также получает FEIBA VH Immuno™ (Baxter BioScience, Vienna, Austria), который представляет собой лиофилизированную стерильную фракцию плазмы человека с активностью, обходящей ингибитор фактора VIII. FEIBA VH Immuno™ содержит приблизительно равные единицы активности, обходящей ингибитор фактора VIII, и факторы протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX и X и белок C). Другое образцовое совместное лечение включает, но не ограничиваясь этим, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген (HMWK), фактор фон Виллебранда, тканевой фактор и тромбин. Альтернативно или кроме того, пептид совместно формулируют с одним или несколькими различными связывающими белок S пептидами, такими как один или несколько различных пептидов по изобретению. В одном из аспектов введение пептида делает возможным снижение дозы совместного терапевтического средства, которая необходима для достижения желаемой биологической реакции. Также необязательно пептид (или пептидный комплекс) представляет собой часть терапевтической схемы, которая включает введение пептида, связывающего ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), такого как TFPI-связывающие пептиды, описанные в публикации международного патента № WO 2013/141965.

Изобретение, таким образом, включает введение субъекту пептида по изобретению (или множества пептидов или пептидного комплекса) в комбинации с одним или несколькими дополнительными подходящими веществами, каждое вводят в соответствии со схемой, подходящей для этого лекарственного средства. Стратегии введения включают конкурентное введение (т.е. по существу одновременное введение) и неконкурентное введение (т.е. введение в различные моменты времени, в любом порядке, с перекрытием или нет) пептида (или пептидного комплекса) и одного или нескольких дополнительных подходящих средств. Следует принимать во внимание, что различные компоненты необязательно вводят в той же или отдельных композициях и посредством того же или других путей введения.

Изобретение дополнительно предусматривает способ идентификации связывающего белок S соединения, такого как связывающий белок S пептид. В одном из аспектов способ включает (a) приведение белка S в контакт с пептидом, описанным в настоящем документе, и тестируемым соединением (которое может представлять собой второй пептид) в условиях, которые делают возможным формирование комплексов белок S-пептид. Способ дополнительно включает (b) измерение комплексов белок S-пептид, образованных на стадии (a), и (c) сравнение числа комплексов белок S-пептид, образованных в присутствии тестируемого соединения, с числом комплексов белок S-пептид, образованных в отсутствие тестируемого соединения. Снижение числа комплексов белок S-пептид, образованных в присутствии тести-

руемого соединения, по сравнению с числом комплексов белок S-пептид, образованных в отсутствие тестируемого соединения, указывает на то, что тестируемое соединение представляет собой связывающее белок S соединение. В одном из аспектов способ дополнительно включает формирование комплексов белок S-пептид в отсутствие тестируемого соединения для сравнения на стадии (с), несмотря на то, что это не необходимо ввиду того, что информацию можно получать отдельно (например, из предварительно полученных эталонных стандартов).

Белок S, пептид и тестируемое соединение объединяют одновременно или последовательно, необязательно со стадиями промывания до и/или после добавления пептида и/или тестируемого соединения. В одном из вариантов осуществления белок S приводят в контакт с пептидом, описанным в настоящем документе, в условиях, которые делают возможным формирование комплексов белок S-пептид, удаляют несвязанный пептид и остающиеся комплексы белок S-пептид приводят в контакт с тестируемым соединением. Обнаруживают смещение пептида из комплексов белок S-пептид, которое указывает на то, что тестируемое соединение представляет собой связывающее белок S соединение. Смещение обнаруживают, например, посредством измерения числа комплексов белок S-пептид до и после воздействия тестируемого соединения.

Связывающие белок S пептидные комплексы обнаруживают и/или измеряют (определяют количественно) с использованием любых подходящих средств обнаружения, включая средства обнаружения, известные в данной области, для обнаружения пептидов в образце. Например, в одном из вариантов осуществления изобретения пептид по изобретению содержит метку, которая генерирует сигнал. Образцовые метки описаны в настоящем документе и включают, например, радионуклиды, флуоресцентные красители, изотопы, субстраты ферментов и ферменты. Способ включает измерение сигнала, генерируемого комплексами белок S-пептид, и сравнение сигнала, генерируемого комплексами белок S-пептид, образованными в присутствии тестируемого соединения, с сигналом, генерируемым комплексами белок S-пептид, образованными в отсутствие тестируемого соединения. Снижение сигнала от образца, содержащего комплексы белок S-пептид, на которые воздействовало тестируемое соединение (по сравнению с сигналом, генерируемым схожим образцом комплексов белок S-пептид, на которые не воздействовало тестируемое соединение), указывает на то, что образование комплексов ингибировано или наружно и что тестируемое соединение представляет собой связывающее белок S соединение.

Способы по изобретению для идентификации связывающих белок S соединений, в частности, применимы к различным высокопропускным способам скрининга, известным в данной области. Какое-либо "тестируемое соединение" (например, низкомолекулярное соединение, пептид, белок (такой как антитело или его фрагмент), пептидомиметик или полинуклеотид (ДНК или РНК)) подходит для скрининга с использованием способов, описанных в настоящем документе. При желании, осуществляют скрининг совокупности, популяции или библиотеки тестируемых соединений на связывание белка S (и, необязательно, активность против белка S) с использованием способов, описанных в настоящем документе. Высокопропускные способы скрининга, охватываемые изобретением, включают автоматизированные процедуры, делающие возможным скрининг от десятков до сотен тысяч тестируемых соединений.

Весь этот документ предназначен в качестве связанного единого раскрытия, и следует понимать, что предусмотрены все комбинации признаков, описанных в настоящем документе, даже если комбинацию признаков не находят вместе в одном и том же предложении, или параграфе, или разделе этого документа. Например, где описана белковая терапия, в частности, предусмотрены варианты осуществления, в которых используют полинуклеотидную терапию (с использованием полинуклеотидов/векторов, которые кодируют белок), и обратное также является истиной. Пока явно не указано иное, описание, приведенное в настоящем документе в отношении одного пептида по изобретению или способа по изобретению, применимо к каждому и всякому пептиду по изобретению и способу по изобретению соответственно. Также, пока явно не указано иное, описание, приведенное в настоящем документе в отношении пептида по изобретению или его использования, применимо к пептидным комплексам по изобретению.

Изобретение также включает, например, все варианты осуществления изобретения, меньшие по объему каким-либо образом, чем вариации, конкретно указанные выше. В отношении аспектов по изобретению, описанных в виде класса, всех индивидуальных представителей считают отдельными аспектами по изобретению. В отношении аспектов по изобретению, описанных или заявленных с использованием форм единственного числа, следует понимать, что эти термины обозначают "один или несколько" до тех пор, пока контекст однозначно не потребует более ограниченного значения. Если аспекты по изобретению описаны как "содержащие" признак, также предусмотрены варианты осуществления, "состоящие из" или "состоящие по существу из" признака.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитированные в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждую отдельную публикацию или патентную заявку конкретно и индивидуально указали как включенную по ссылке.

### Примеры

Изобретение легче понять посредством отсылки к следующим примерам, которые предоставлены в качестве иллюстрации и не предназначены для того, чтобы ограничивать изобретение.

#### Пример 1.

Следующий пример описывает получение и отбор пептидов, описанных в настоящем документе, а также определение характеристик связывания белка S.

Пептиды синтезировали посредством Fmoc твердофазного синтеза, главным образом с использованием ацетилированного N-конца и амидированного C-конца. Неочищенные продукты очищали до >90% посредством ВЭЖХ и лиофилизировали в виде солей TFA. Лиофилизированные пептиды хранили при <-15°C. Последовательности связывающих белок S пептидов идентифицировали с использованием библиотеки мРНК дисплея и панели анализов отбора. Способ мРНК дисплея описан, например, в публикации международного патента № WO 2005/051985 и Liu et al., *Methods in Enzymology*, 318, 268-293 (2000). Вкратце, мРНК непосредственно связывают с кодируемым ею пептидом через молекулу пурамицина. На комплексы пептид-мРНК воздействуют полноразмерным белком S в ряде раундов отбора, в течение которых выделяют и обогащают и комплексы кандидатных пептидов, связанных с белком S, и РНК. Чтобы получать кодирующую ДНК, проводят обратную транскрипцию РНК, кодирующих пептиды с желаемыми свойствами.

Раунды отбора включали стадии отбора умеренной и высокой строгости, а также конкурентные условия на основании ингибирующих антител против белка S. Процесс отбора начинали с пяти раундов отбора прогрессирующей строгости. Библиотеку, состоящую из ~10<sup>13</sup> случайных комплексов 20-членный пептид-мРНК, инкубировали в течение 1 ч с 100 нМ биотинилированного белка S человека, иммобилизованного на парамагнитных стрептавидиновых бусах. Осуществляли мониторинг связывания слитных конструкций пептид/мРНК с бусами с белком S и непокрытыми стрептавидиновыми контрольными бусами посредством измерения сцинтилляции радиоактивно меченых комплексов пептид-мРНК. Несвязанные комплексы пептид-мРНК удаляли посредством четырех стадий промывания. Впоследствии слитные конструкции пептид/мРНК, связанные с бусами, покрытыми белком S, амплифицировали и подвергали следующему раунду отбора. Прогрессивное обогащение связывающих белок S комплексов пептид-мРНК наблюдали в течение пяти раундов отбора. Например, отбор пептидов с высокой строгостью, идентифицированный в раунде 2, устранял ~99% популяции, оставляя субпопуляцию высокоаффинных связывающих средств.

Уникальные пептидные последовательности, идентифицированные с помощью мРНК дисплея (296 пептидов), синтезировали в виде вариантов, биотинилированных по N-концу, чтобы облегчать тестирование аффинности. Дополнительно, характеристики пептидов с поддающейся обнаружению аффинностью к белку S в различных скрининговых анализах, описанных выше, определяли в анализе связывания EC<sub>50</sub> на основе ELISA. В кратком изложении, лунки Nunc Polysorb MTP покрывали с использованием 50 мкл белка S (3 мкг/мл) и блокировали 2% дрожжевым экстрактом и 0,1% Tween80. Биотинилированные пептиды инкубировали в покрытых белком S лунках и блокированных контрольных лунках (без белка S). После нескольких стадий промывания связанный пептид обнаруживали с помощью стрептавидина-HRP, используя TMB в качестве хромогенного субстрата. Значения EC<sub>50</sub> получали по кривым титрования пептидов с помощью нелинейной регрессии сигналов связывания с корректировкой по фону и нормализацией. Аффинности пептидов находились в диапазоне от двузначных микромолярных до субнаномолярных (EC<sub>50</sub>). Образцовые пептиды, идентифицированные с помощью мРНК дисплея и скрининговых анализов, включают JBS0684 (SEQ ID NO: 1) и JBS2512 (SEQ ID NO: 2).

#### Пример 2.

В этом примере описано создание дополнительных связывающих белок S пептидов и определение характеристик связывания белка S. В этом примере, кроме того, описана модель гемофилии на основе плазмы и продемонстрирована ингибирующая белок S активность у пептидов, описанных в настоящем документе.

Пептиды, идентифицированные в примере 1, подвергали анализу замен, чтобы дополнительно исследовать связывание белка S и идентифицировать пептиды с улучшенной активностью. Например, каждое аминокислотное положение родительского пептида JBS2512 отдельно заменяли на набор из восьми репрезентативных аминокислот (Ala, Asp, Phe, Gly, Leu, Lys, Ser, Pro). Таким образом, из одного родительского пептида создавали приблизительно 160 новых кандидатных пептидов. Каждый из этих новых кандидатных пептидов нес одну аминокислотную замену по сравнению с родительским пептидом.

Синтезировали новые кандидатные пептиды (чистота >60%) и осуществляли их скрининг на аффинность в анализе конкурентного связывания (ELISA IC<sub>50</sub>) и активность в анализе образования тромбина (CAT). Конкурентный (IC<sub>50</sub>) ELISA осуществляли с использованием биотинилированного индикаторного пептида JBS0684 для конкуренции за связывание белка S с кандидатными пептидами. Пептиды, которые конкурировали с индикатором, связывают ту же область белка S, что и индикатор (и каждый из них). 96-луночные планшеты Polysorb (Nunc) покрывали с использованием 3 мкг/мл белка S в покрывающем буфере (15 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 35 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 9,6) в течение ночи. Планшеты промывали три раза буфером для промывания (HNaT: 175 mM NaCl, 25 mM HEPES, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% Tween 80, pH 7,35) и

блокировали с использованием 100 мкл 2% дрожжевого экстракта в HNaT в течение по меньшей мере 1 ч. Затем планшеты промывали три раза в HNaT. JBS0684 вносили в концентрации, соответствующей значению  $EC_{90}$ , которое определяли в связывающем ELISA. Конкурентный стоковый раствор пептида (10 мМ) разводили 1/33,3 в HNaT без HSA и получали серийное разведение 1/3 с использованием HNaT с 3% DMSO. Разведение дополнительно разводили биотинилированным индикаторным пептидом в соотношении 1:6 (20 мкл конкурентного разведения и 100 мкл индикаторного пептида). Смесь конкурента и индикаторного пептида наносили на покрытый белком S микротитровальный планшет и инкубировали в течение 1,5 ч. Планшеты промывали три раза в HNaT. Связывание пептида и белка S обнаруживали посредством внесения HRP-конъюгированного стрептавидина в микротитровальный планшет, инкубирования смеси в течение 1 ч, промывания планшета три раза в HNaT, внесения ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидина) и обнаружения последующего хромогенного превращения ТМВ под действием HRP. Измерения  $IC_{50}$  для пептидов приведены в настоящем документе (см., например, табл. 3).

Пептиды также тестировали для улучшения образования тромбина, зависящего от белка S/APC, в гемофилической плазме с использованием CAT анализа. Белок S увеличивает антикоагуляцию APC в плазме. В CAT анализе количественно определяют эффект белка S, оказываемый на APC-опосредованное образование тромбина, инициируемое через внешний путь коагуляции (Nicolaes, Blood Coagul. Fibrinolysis, 8:28 (1997)). В обедненную белком S плазму добавляли APC (35 нМ) и белок S (25 нМ) и образцы плазмы инкубировали с высоким титром термически инактивированной плазмы против FVIII человека, индуцированной у козы (4490 БЕ/мл; Baxter BioScience, Vienna, Austria; конечная концентрация в плазме 50 БЕ/мл). После образования тромбина в плазме следовала калиброванная автоматизированная тромбография (CAT) на считывателе Fluoroskan Ascent® (Thermo LabSystems, Helsinki, Finland) и количественное определение через высоту пика тромбина. Образование тромбина определяли при высокой концентрации тканевого фактора (TF) в отсутствие и в присутствии APC в концентрации, которая снижает высоту пика до ~20%. Ингибирующий эффект пептидов, описанных в настоящем документе, оказываемый на активность кофактора APC белка S (PS) в плазме, измеряли в объединенной нормальной плазме с ингибированным FVIII и с добавлением APC. Полное (100%) ингибирование белка S/APC представляет собой высоту пика тромбина без добавления APC. Отсутствие (0%) ингибирования PS/APC коррелирует со значением высоты пика тромбина с определенным количеством APC. Пептиды ранжировали по их нормализованным значениям в сравнении со средним значением контролей дикого типа, включая SD при двух определенных концентрациях пептида ( $EC_{50}$  и  $EC_{90}$ ).

Образцовые условия для CAT анализа представляют собой следующее. В обедненную белком S плазму добавляли 35 нМ APC и 35 нМ белка S. Стоковый APC разводили в 10 пМ TF и 15 мкМ PL. Лиофилизированные пептиды растворяли в 100% DMSO до стоковой концентрации 5 мМ и дополнительно разводили в буфере HNABSA5 + 0,1% Tween80. Конечные концентрации пептидов в плазме составляли 140 нМ ( $EC_{90}$ , дикий тип) и 90 нМ ( $EC_{50}$ , дикий тип). В 96-луночном планшете с U-образным дном Immulon 2NB (прозрачном) (ThermoElectron) смешивали 80 мкл плазмы (+СТП +Z994-5), 10 мкл разведения пептида и 10 мкл APC-TF-PL-MIX или Calibrator. Образование тромбина инициировали посредством внесения 20 мкл реактива FluCa, содержащего флуорогенный субстрат, и HEPES-забуференного  $CaCl_2$  (100 мМ) в каждую лунку. Интенсивность флуоресценции регистрировали при 37°C с использованием считывателя Fluoroskan Ascent® (фильтры 390 нм возбуждение и 460 нм испускание). Параметры получаемых кривых образования тромбина вычисляли с использованием программного обеспечения Thrombinoscope™ (Thrombinoscope) и Thrombin Calibrator для того, чтобы корректировать внутренние эффекты фильтров и потребления субстрата (Hemker, Pathophysiol Haemost Thromb, 33:415 (2003)).

Как для анализа конкурентного связывания, так и CAT анализа кандидатные пептиды охарактеризованы как имеющие более высокую, схожую или меньшую активность, чем родитель. Анализ выявлял усиливающие замены в шести различных положениях, расположенных в трех положениях на N-конце и положениях 13, 15 и 17. Толерантные замены (замены, которые не оказывали отрицательного влияния на активность) идентифицировали в нескольких положениях, включая положения 1-3, 11, 13, 15, 17, 18 и 20. Повторно синтезировали отобранные пептиды с усиливающими заменами (чистота >90%) и проводили  $IC_{50}$  анализ ELISA, результаты которого приведены в табл. 2.

Таблица 2

Пептид	Последовательность	SEQ ID	IC50	CAT EC50
		№	[нМ]	[нМ]
JBS2512	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	2	3,9	24
JBS2516	Ac-TAHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	6	3,3	21
JBS2526	Ac-TGHVSAGWYDYNADHYREFT-NH2	16	3,6	19
JBS2528	Ac-TGHVSAGWYDYNFDAYREFT-NH2	18	5,2	23
JBS2546	Ac-TGHVSAGWYDYNFDYREFT-NH2	36	6,8	30
JBS2552	Ac-GGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	42	5,5	24
JBS2572	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	62	2,5	14
JBS2582	Ac-TGHVSAGWYDYNLDHYREFT-NH2	72	2,3	15
JBS2584	Ac-TGHVSAGWYDYNFDLYREFT-NH2	74	2,7	9
JBS2586	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYLEFT-NH2	76	2,6	19
JBS2591	Ac-TKHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	81	4,2	Нет данных
JBS2592	Ac-TGKVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	82	5,6	68
JBS2602	Ac-TGHVSAGWYDYNKDHYREFT-NH2	92	3,4	30
JBS2604	Ac-TGHVSAGWYDYNFDKYREFT-NH2	94	4,1	19
JBS2625	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYFEFT-NH2	115	1,6	29
JBS2629	Ac-TPHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	119	3,1	25
JBS2661	Ac-TGHVSAGWYDYNFDSYREFT-NH2	151	2,8	16

Многие пептиды, отобранные в мРНК дисплее, у которых анализировали замены, демонстрировали очень хорошее ингибирование белка S/активности кофактора APC в плазматической системе при низкой концентрации пептида. JBS2512, например, демонстрировал очень хорошую аффинность связывания с белком S и низкое значение EC<sub>50</sub> в CAT анализе. JBS2572 имеет негомологичную замену His к Leu в положении 3, которое увеличивает аффинность и активность в CAT-анализе в 1,6 раз по сравнению с JBS2512. В конкурентном анализе связывания (ELISA IC<sub>50</sub>) JBS2572 демонстрировал IC<sub>50</sub> 2,5±0,3 нМ. JBS2572 улучшал PS/APC-зависимое образование тромбина в гемофилической плазме.

Пептиды также охарактеризованы в конкурентном гомогенном анализе TR-FRET на основе европия (анализ LANCE IC<sub>50</sub>) с использованием JBS0684 в качестве индикатора (т.е. конкурент за связывание белка S). Следующие реактивы смешивали вместе в лунке Perkin-Elmer ProxiPlate MTP (указанная концентрация является конечной концентрацией): Eu-меченый белок S (10 нМ), ULight™-меченый стрептавидин (100 нМ), индикатор (JBS0684 (300 нМ)) и пептид (титрованный на стадиях трехкратного разведения). Конечный объем составлял 50 мкл/лунка. Реакционную смесь инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем регистрировали испускание флуоресценции на 665 нм на многорежимном считывателе (SpectraMax® M5, Molecular Devices) с использованием следующих настроек прибора: Ex 340 нм, Em 665 нм, задержка 50 мкс, интегрирование 100 мкс, считывание 100. Связывание индикаторных пептидов с растворимым Eu-меченым белком S обнаруживали с помощью стрептавида, меченного акцепторным флуорофором (ULight™). Ингибирование связывания индикатора с белком S с помощью небиотинилированного пептида ведет к снижению TR-FRET между Eu-меченым белком S и ULight™-меченым стрептавидином. Значения IC<sub>50</sub> получали по кривым титрования пептидов при постоянной концентрации индикатора, используя нелинейную регрессию сигналов испускания флуоресценции при 665 нм. JBS2572 демонстрировал IC<sub>50</sub> 49±6 нМ при использовании считывателя Molecular Devices M5. Дополнительные измерения проводили с использованием считывателя Tecan F500, который допускает использование более низких концентраций белка S (2 нМ) и индикатора (60 нМ); значения LANCE IC<sub>50</sub> для JBS2572 находились в диапазоне 10 нМ.

Аффинность белка S также определяли через Biacore (Biacore 3000 или Biacore T200) с использованием полноразмерного белка S человека и GAS6 человека. В кратком изложении, 1000 RU белка S или GAS6 иммобилизовали на чипе CM5. Для того чтобы исследовать кинетику связывающих белок S пептидов к белку S, пептиды впрыскивали в различных концентрациях в HBS-буфер, содержащий 3 мМ CaCl<sub>2</sub> и 1% DMSO, в проточную кювету и оставляли взаимодействовать с иммобилизованными белками на сенсорном чипе. Чип можно регенерировать с использованием 4 М MgCl<sub>2</sub> в HBS-буфере. Сенсограммы аппроксимировали к модели связывания Ленгмюра для определения k<sub>on</sub> и k<sub>off</sub> и вычисления K<sub>D</sub>. Пептиды тестировали на их специфичность к белку S с использованием исследования связывания пептидов на антимишени GAS6. JBS2572 демонстрировал K<sub>D</sub> для связывания с белком S, равную 6 нМ (k<sub>on</sub>=2,48×10<sup>5</sup> 1/мс, k<sub>off</sub>=1,48×10<sup>-3</sup> 1/с) при 25°C. При 37°C K<sub>D</sub> составляла 3,8×10<sup>-9</sup> (4 нМ) (k<sub>on</sub>=1,14×10<sup>6</sup> 1/мс, k<sub>off</sub>=4,31×10<sup>-3</sup> 1/с).

Примеры 1 и 2 предоставляют образцовые способы создания и определения характеристик, связывающих белок S пептидов (например, ингибирующих белок S пептидов).

Идентифицировали сотни пептидов, которые связываются с белком S человека. Анализ замен в образцовом пептиде создавал дополнительные связывающие белок S пептиды и демонстрировал, что замены в связывающем белок S пептиде были толерантными (т.е. сохраняли аффинность к белку S) и в некоторых случаях повышали аффинность. Многие пептиды связывали белок S человека с константой диссоциации или  $IC_{50} < 10$  мкМ. Примеры дополнительно демонстрируют, что пептиды по изобретению ингибируют активность кофактора белка S в плазматической системе анализа с  $EC_{50} < 10$  мкМ. Активность *in vitro* демонстрировали в присутствии физиологических концентраций белка S.

#### Пример 3.

Этот пример демонстрирует, что пептиды по изобретению демонстрируют сниженную аффинность к белкам, не являющимся белком S ("антимитозам").

Белок S содержит домены, высокоомологичные областям других белков системы свертывания, содержащим Gla-домены (такие как, например, GAS6 (белок, кодируемый геном блокировки роста 6), фактор VII, фактор IX, фактор X, белок C, белок Z и протромбин), EGF-подобные домены (например, такие как GAS6, фактор VII, фактор IX, фактор X, белок C, белок Z и тромбомодулин) и ламинин G-подобные домены (такие как GAS6). Следовательно, эти другие белки системы свертывания представляют собой потенциальные антимитозы. GAS6 человека использовали для того, чтобы определять связывание антимитозы, поскольку он наиболее схож с белком S (идентичность 42%, консенсусная последовательность 57%).

Взаимодействия с антимитозом GAS6 измеряли через Biacore (поверхностный плазмонный резонанс) (см. пример 2). Максимальный сигнал от взаимодействия пептидов с GAS6 человека был значительно ниже, чем сигналы, получаемые с использованием белка S в качестве партнера взаимодействия. Кинетический анализ слабых сигналов связывания GAS6 допускал ошибки, и сенсограммы просматривали визуально для того, чтобы оценивать связывание антимитозы. JBS2572 не демонстрировал специфического связывания с GAS6 в концентрации 1 мкМ. Аффинность JBS2572 для антимитозы была по меньшей мере в 10 раз меньше (в действительности, по меньшей мере в 150 раз меньше), чем аффинность пептидов к белку S человека. Данные, предоставленные в этом примере, подтверждают, что пептиды, описанные в настоящем документе, специфично связывают белок S.

#### Пример 4.

Пептиды с повышенной аффинностью к белку S человека получали из частично рандомизированной библиотеки на основании последовательности JBS2572 (SEQ ID NO: 62). Отбор высокоаффинных связывающих средств осуществляли с помощью мРНК дисплея и скринингового анализа, используя способы, схожие с теми, что описаны в примерах 1 и 2. Условия отбора, которые применяли к пулу пептидов, приводили к повышенным сигналам связывания с белком S. Из трех раундов отбора секвенировали обогащенные пулы пептидов, что давало аминокислотные последовательности, например, JBS3216-3223 (SEQ ID NO: 462-469) и JBS3231-3314 (SEQ ID NO: 477-560). Некоторые пептиды из пула созревания аффинности химически модифицировали. JBS3319 конъюгировали с PEG фрагментом 40 кДа, чтобы получать JBS3318 (SEQ ID NO: 564). Тетрамер из мономеров JBS3319 вместе с четырьмя ответвлениями PEG фрагмента 10 кДа давали JBS3321 (SEQ ID NO: 567). JBS3179 (SEQ ID NO: 433) представляет собой тетрамер JBS3206, который содержит PEG фрагмент 40 кДа. JBS3322 (SEQ ID NO: 568) представляет собой мономер JBS3206, который содержит PEG фрагмент 40 кДа.

Аффинность связывания белка S оценивали для 18 репрезентативных пептидов (JBS3216, JBS3218, JBS3221, JBS3223, JBS3232, JBS3235, JBS3236, JBS3258, JBS3260, JBS3263, JBS3274, JBS3281, JBS3283, JBS3284, JBS3296, JBS3297, JBS3306 и JBS3314) через анализы Biacore и LANCE  $IC_{50}$ . Способность пептидов ингибировать активность белка S определяли через CAT анализ, а также исследовали стабильность в плазме.

Аффинность и активность всех 18 пептидов была улучшенной по сравнению с родительским JBS2572. Результаты демонстрируют множество замен в аминокислотной последовательности пептидов, описанных в настоящем документе, являются толерантными (т.е. не уничтожают способность пептида связывать белок S). Например, JBS3216, который содержит замены в семи аминокислотных положениях в последовательности JBS2572 (положения 1-3, 13, 15, 17 и 20) и JBS2512, демонстрировал более высокую аффинность к белку S ( $K_D = 0,2$  нМ), чем родительский пептид JBS2572 ( $K_D = 4$  нМ). В действительности, оптимизированные пептиды демонстрировали аффинности порядка пМ (20-кратное улучшение) с  $K_{off}$  в диапазоне от  $1 \times 10^{-4}$  до  $6 \times 10^{-4}$  с<sup>-1</sup>. Активность и стабильность были улучшены вплоть до 1,5-кратного. Образцовые результаты Biacore с использованием способов, схожих с теми, что описаны выше, приведены в табл. 4. Стабильность в плазме определяли в объединенной нормальной плазме человека и плазме мыши при 37°C; образцовые результаты также приведены в табл. 3. Анализ стабильности также выявлял, что после 24 ч инкубации в плазме человека сохранялось больше 80% связывающей активности у JBS3318, JBS3179 и JBS3322 и ~50% связывающей активности у JBS3216. Также определяли, что JBS3179, JBS3318 и JBS3322 не взаимодействуют с антимитозом GAS6 (1 мкМ).

Таблица 3

Пептид	$k_{on}$ (1/мс)	$k_{off}$ (1/с)	$K_D$ (нМ)	Стабильность в плазме мышь; 4 часа [%]	Стабильность в плазме человека; 6 часов [%]
JBS3179	4,10E+05	1,79E-04	0,4	89±13	105±7
JBS3318	1,52E+05	2,13E-04	1,4	102±20	114±8
JBS3322	7,80E+04	2,78E-04	3,6	91±26	131±14
JBS3216	1,14E+06	2,33E-04	0,2	66±23	80±2
JBS3263	6,29E+05	2,64E-04	0,4	56±6	74±12
JBS3283	7,35E+05	3,22E-04	0,4	94±6	90±9
JBS3306	1,00E+06	4,02E-04	0,4	80±14	84±12
JBS3321	1,58E+06	3,88E-05	0,02	94±12	99±6

Ингибирующую активность пептидов анализировали в САТ анализе (т.е. тест на сопротивление APC на основе тромбина) в плазме от трех индивидуумов с тяжелой гемофилией А. JBS3179, JBS3318 и JBS3322, например, улучшали образование тромбина, зависящее от белка S/APC, в плазме с  $EC_{50}$  ниже чем 100 нМ. JBS3179 демонстрировал  $EC_{50}$  6 нМ в САТ анализе и JBS3216 также эффективно улучшал коагуляцию в САТ анализе в плазме пациента-человека с гемофилией А ( $EC_{50}$ =85 нМ). JBS3216 также улучшал образование тромбина у нескольких не относящихся к человеку млекопитающих: яванский макак, игрунка, свинья, овца, собака, кролик, крыса и мышь.

JBS3179 также демонстрировал полезную активность *in vivo*. Пептид в зависимости от дозы снижал кровотечение в модели гемофилии с порезом хвоста мыши при введении 25 ед./кг ADVATE, значительно снижал кровотечение в суставах в модели гемартроза на мышцах с гемофилией А при совместном введении с субэффективными дозами FVII и улучшал образование тромбина *ex vivo* в модели индуцированной гемофилии на кроликах.

Пример 5.

В этом примере описаны дополнительные пептиды, которые связывают белок S, и показано, что вариабельность в аминокислотных последовательностях пептидов, описанных в настоящем документе, является толерантной в отношении связывания и ингибирования белка S.

Несколько пептидов, имеющих множественные замены в аминокислотной последовательности JBS2572, синтезировали и оценивали с использованием анализов LANCE  $IC_{50}$  и САТ, которые описаны выше. Для анализов в объединенную нормальную плазму добавляли 3 нМ APC и запускали ее с использованием 6 пМ TF и 15 мкМ фосфолипидов (DOPC/POPS 80/20). Стоковый APC разводили в TF-PL-MIX до 24 нМ (концентрация в плазме: 3 нМ). Образцовые результаты приведены в табл. 4. Анализ сосредотачивали на положениях 1, 4, 5, 13, 15 и 17 и показали, что множество замен в родительской последовательности являются толерантными и во многих случаях увеличивали аффинность связывания и ингибирующую активность по сравнению с пептидами, имеющими единичные замены в родительской последовательности JBS2572.

Таблица 4

Пептид	Последовательность	SEQ ID №	Замены в JBS2572	LANCE $IC_{50}$ [нМ]	САТ $EC_{50}$ [нМ]
JBS2572	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	62	Родительская	9,7	151
JBS3186	Ac-TGLVSAGWYDYNFDTYMEFT-NH <sub>2</sub>	438	H15T, R17M	2,6	176
JBS3188	Ac-TGLVSAGWYDYNFDTYTEFT-NH <sub>2</sub>	440	H15T, R17T	2,9	155
JBS3189	Ac-TGLVSAGWYDYNFDVYTEFT-NH <sub>2</sub>	441	H15V, R17T	5,0	281
JBS3190	Ac-YGLVSAGWYDYNFDTYREFT-NH <sub>2</sub>	442	H15T, T01Y	1,6	130

JBS3191	Ac-YGLVSAGWYDYNFDVYREFT-NH2	443	H15V, T01Y	1,6	147
JBS3192	Ac-TGLVEAGWYDYNFDTYREFT-NH2	444	H15T, S05E	2,8	117
JBS3193	Ac-TGLVEAGWYDYNFDVYREFT-NH2	445	H15V, S05E	2,5	116
JBS3194	Ac-TGLVSAGWYDYNNDTYREFT-NH2	446	H15T, F13N	1,8	122
JBS3195	Ac-TGLVSAGWYDYNNDVYREFT-NH2	447	H15V, F13N	2,0	139
JBS3196	Ac-YGLVSAGWYDYNFDHYMEFT-NH2	448	R17M, T01Y	2,2	155
JBS3197	Ac-TGLVEAGWYDYNFDHYMEFT-NH2	449	R17M, S05E	6,1	146
JBS3198	Ac-TGLVSAGWYDYNNDHYMEFT-NH2	450	R17M, F13N	2,5	149
JBS3201	Ac-YGLVEAGWYDYNNDTYMEFT-NH2	453	T01Y, S05E, F13N, 15T, R17M	1,9	127
JBS3202	Ac-TGL-T1e-SAGWYDYNFDTYREFT-NH2	454	V4T1e, H15T	1,6	129
JBS3203	Ac-TGL-T1e-SAGWYDYNFDHYMEFT-NH2	455	V4T1e, R17M	1,8	127

#### Пример 6.

Этот пример демонстрирует способность пептидов, описанных в настоящем документе, нарушать связывание белка S (PS) с C4BP. C4BP представляет собой подобную осьминогу молекулу, которая содержит семь идентичных  $\alpha$ -цепей (MW 70 кДа) и меньшую  $\beta$ -цепь (45 кДа). Белок S связывается с  $\beta$ -цепью, а формирование комплекса белка S с C4BP устраняет активность кофактора APC у белка S. Константа диссоциации белка S и C4BP в присутствии ионов составляет  $\sim 0,5$  нМ. Из-за этой высокой аффинности уровень свободного PS соответствует его молярному избытку относительно C4BP, содержащего  $\beta$ -цепь.

Чтобы исследовать эффект пептидов, описанных в настоящем документе, оказываемый на комплексы PS/C4BP, анализ LANCE IC<sub>50</sub> проводили с использованием способов, схожих с теми, что описаны выше. JBS2572 или JBS3216 добавляли в предварительно сформированный комплекс C4BP/PS. После изменения концентрации комплексов следовала регистрация TR-FRET сигнала. Для обоих пептидов наблюдали диссоциацию комплекса C4BP/PS, зависящую от времени и концентрации. IC<sub>50</sub> у JBS3216 составляла 0,3 нМ и IC<sub>50</sub> у JBS2572 составляла 2 нМ. Временная зависимость снижения комплексов была схожа для обоих пептидов. После 2 ч инкубации в присутствии 100 нМ JBS2572 или JBS3216 комплекс C4BP/PS снижался до 60 и 50% соответственно. Кроме того, в анализе LANCE IC<sub>50</sub> связывание биотинилированного JBS2572 с белком S ингибировали с помощью C4BP. Эксперименты по снижению, где JBS2697 был связан со стрептавидин-сефарозой и его инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре с (а) белком S (1,6 пмоль), (b) C4BP (8,5 пмоль) и (c) белком S (1,6 пмоль) + C4BP (8,5 пмоль), подтверждали результаты модифицированного анализа LANCE IC<sub>50</sub>. JBS2697 взаимодействовал только со свободным белком S из эксперимента (а) только с белком S и из эксперимента (c) со смесью C4BP-белок S.

Эти находки демонстрируют, что пептиды, описанные в настоящем документе, могут уменьшать фракцию предварительного комплекса C4BP/PS в нМ концентрации зависящим от времени образом. Разрушение взаимодействия C4BP/PS пептидами (и наоборот) может происходить из-за конкурентного или аллостерического ингибирования комплекса C4BP/PS. Сайт связывания C4BP на белке S картировали в доменах ламинина G в белке S с K<sub>D</sub> 0,1-0,6 нМ. Таким образом, домены ламинина G выглядят вовлеченными во взаимодействие между пептидами и белком S. Эксперименты по картированию сайтов связывания с использованием ограниченного протеолиза подтверждают наблюдение. Определение N-концевой последовательности протеолитических фрагментов идентифицировало защищенную пептидом область внутри домена LG1 белка S, что явно указывает на LG1 домен в качестве целевой области связывания пептидов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, который связывает и ингибирует активность белка S, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 60% идентичную аминокислотной последовательности EYYVVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO: 2924).

2. Пептид по п.1, где аминокислотный остаток в положении 4 аминокислотной последовательности представляет собой V, аминокислотный остаток в положении 5 аминокислотной последовательности представляет собой S, аминокислотный остаток в положении 6 аминокислотной последовательности представляет собой A, аминокислотный остаток в положении 7 аминокислотной последовательности представляет собой G, аминокислотный остаток в положении 8 аминокислотной последовательности представляет собой W и аминокислотный остаток в положении 9 аминокислотной последовательности представляет собой Y.

3. Пептид по п.1 или 2, где аминокислотная последовательность включает по меньшей мере приблизительно 70% идентичность, по меньшей мере приблизительно 75% идентичность, по меньшей мере приблизительно 80% идентичность, по меньшей мере приблизительно 90% идентичность, по меньшей мере приблизительно 95% идентичность аминокислотной последовательности EYYVVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO: 2924).

4. Пептид по п.3, где аминокислотная последовательность включает аминокислотную последовательность EYYVVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO: 2924).

5. Пептид по п.1, где аминокислотный остаток в положении 3 аминокислотной последовательности представляет собой A, E, F, G, H, I, K, L, N, P, R, T, V, W, у или Y; аминокислотный остаток в положении 2 аминокислотной последовательности представляет собой A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, R, T, V, W, у или Y; аминокислотный остаток в положении 1 аминокислотной последовательности представляет собой A, D, E, e, F, G, H, I, K, L, M, N, P, p, Q, R, S, T, V, W или Y.

6. Пептид по любому одному из пп.1-5, где пептид связывает белок S человека с IC<sub>50</sub> меньше чем 25 нМ, меньше чем 10 нМ, меньше чем 5 нМ, меньше чем 3 нМ или меньше чем 1 нМ в конкурентном LANCE анализе с использованием пептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 в качестве индикатора.

7. Пептид по любому из пп.1-6, где пептид состоит из аминокислотной последовательности, по меньшей мере приблизительно на 60% идентичной EYYVVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO: 2924).

8. Пептид по п.7, где аминокислотная последовательность состоит по меньшей мере приблизительно из 70% идентичности, по меньшей мере приблизительно 75% идентичности, по меньшей мере приблизительно 80% идентичности, по меньшей мере приблизительно 90% идентичности или по меньшей мере приблизительно 95% идентичности аминокислотной последовательности EYYVVSAGWYDYNTDTYYEFE (SEQ ID NO: 2924).

9. Пептид по любому из пп.1-8, где пептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-2916, 2920 и 2924.

10. Пептид по любому из пп.1-9 для лечения нарушения свертывания крови.

11. Конъюгат, содержащий пептид по любому одному из пп.1-10, где пептид конъюгирован (а) с фрагментом полиэтиленгликоля (PEG), сывороточным альбумином человека (HSA), антителом или его фрагментом, гидроксипроцеллюлозой, мультимером пролин-аланин-серин (ПАСилирование), C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> жирной кислотой или полисиаловой кислотой или (б) с фрагментом, выбранным из группы, состоящей из Бра, Бра-К(Bio)-C, C(Atf-Bio), C(Atf-LC-Bio), C(FeBABE), C(MalCy5), C(NEM), C(PEG), K, K(Ac), K(Ttds), K(Ttds-γGlu), K(Glutar), K(Ttds-Mal), T, Ttds или Ttds-K(Bio).

12. Конъюгат по п.11 для лечения нарушения свертывания крови.

13. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения свертывания крови и/или ингибирования активности белка S, где фармацевтическая композиция содержит пептид по любому одному из пп.1-10 или конъюгат по п.11 или 12 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Применение пептида по любому одному из пп.1-10 или конъюгата по п.11 или 12 при изготовлении лекарственного средства, в котором лекарственное средство предназначено для лечения нарушения свертывания крови.

15. Применение пептида по любому из пп.1-10 или конъюгата по п.11 или 12 при изготовлении лекарственного средства для ингибирования активности белка S.

16. Способ ингибирования активности белка S у субъекта, способ включает введение субъекту каждого из пептида по любому одному из пп.1-10 или конъюгата по п.11 или 12 в количестве, эффективном для того, чтобы ингибировать активность белка S.

17. Способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или имеющего риск страдать заболеванием, способ включает введение субъекту пептида по любому одному из пп.1-10 или конъюгата по п.11 или 12, в котором заболевание представляет собой нарушение свертывания крови.

SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)	SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)	SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)
2	JBS2512	21.5	149	JBS2659	16.4	195	JBS2731	4337.0
6	JBS2516	9.9	151	JBS2661	7.8	196	JBS2732	10265.9
18	JBS2528	18.8	153	JBS2663	28.4	197	JBS2733	110.9
36	JBS2546	31.0	165	JBS2676	11.6	198	JBS2734	792.0
42	JBS2552	16.6	167	JBS2678	1811.3	204	JBS2740	16.4
60	JBS2570	18.8	168	JBS2679	30.0	214	JBS2750	3.6
62	JBS2572	10.0	169	JBS2680	6.0	216	JBS2752	6.8
72	JBS2582	7.4	170	JBS2681	18.7	234	JBS2770	5.2
76	JBS2586	11.0	171	JBS2682	7.5	252	JBS2788	2.2
80	JBS2590	11.4	172	JBS2683	5.6	254	JBS2790	3.4
82	JBS2592	20.0	173	JBS2684	12.5	258	JBS2794	5.6
92	JBS2602	10.9	183	JBS2713	20.1	258	JBS2794	4.0
100	JBS2610	15.5	185	JBS2721	3.6	270	JBS2806	5.7
101	JBS2611	12.5	186	JBS2722	24.4	274	JBS2810	4.4
102	JBS2612	17.0	187	JBS2723	1493.3	274	JBS2810	5.5
113	JBS2623	15.1	188	JBS2724	13.9	287	JBS2823	13.5
115	JBS2625	6.6	189	JBS2725	5897.9	289	JBS2825	4.4
118	JBS2628	27.0	190	JBS2726	15691.4	288	JBS2845	8.4
135	JBS2645	9.4	191	JBS2727	7.6	311	JBS2847	5.4
138	JBS2648	18.6	192	JBS2728	8.4	349	JBS2885	4.4
139	JBS2649	31.8	193	JBS2729	6.2	351	JBS2887	4.0
140	JBS2650	25.1	194	JBS2730	13751.7	367	JBS2903	3.1
369	JBS2905	5.9	442	JBS3190	1.6	467	JBS3221	0.6
388	JBS2924	3.6	443	JBS3191	1.6	468	JBS3222	1.5

Фиг. 1А

SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)	SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)	SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)
392	JBS2928	3.7	444	JBS3192	2.8	469	JBS3223	0.7
405	JBS2941	1.4	445	JBS3193	2.7	470	JBS3224	1.3
409	JBS3152	5.1	446	JBS3194	2.0	477	JBS3231	1.5
409	JBS3152	4.4	447	JBS3195	2.1	478	JBS3232	0.9
412	JBS3157	812.0	448	JBS3196	2.5	479	JBS3233	0.9
415	JBS3160	981.4	449	JBS3197	6.1	480	JBS3234	2.7
417	JBS3162	1508.3	450	JBS3198	2.5	481	JBS3235	1.4
423	JBS3168	604.4	451	JBS3199	2.4	482	JBS3236	2.6
424	JBS3169	543.9	452	JBS3200	4.8	483	JBS3237	1.5
425	JBS3170	205.7	453	JBS3201	1.8	484	JBS3238	1.3
426	JBS3171	335.6	454	JBS3202	1.6	485	JBS3239	2.0
427	JBS3172	55.2	455	JBS3203	1.8	486	JBS3240	2.0
428	JBS3173	207.5	457	JBS3205	4.3	487	JBS3241	1.2
433	JBS3179	8.0	458	JBS3206	0.8	488	JBS3242	67.8
434	JBS3180	9.0	460	JBS3208	11.1	489	JBS3243	1.3
435	JBS3181	9.5	461	JBS3215	0.8	490	JBS3244	4.7
436	JBS3182	20.9	462	JBS3216	0.7	491	JBS3245	2.0
437	JBS3185	7.2	463	JBS3217	1.3	492	JBS3246	2.2
438	JBS3186	2.6	464	JBS3218	0.9	493	JBS3247	1.9
440	JBS3188	2.9	465	JBS3219	1.1	494	JBS3248	3.7
441	JBS3189	5.0	466	JBS3220	3.5	496	JBS3250	22.7
497	JBS3251	0.6	519	JBS3273	2.3	541	JBS3295	14.6
498	JBS3252	12.8	520	JBS3274	1.0	542	JBS3296	2.2

Фиг. 1В

SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)	SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)	SEQ ID	Пептид	Средняя IC50 (нМ)
499	JBS3253	2.8	521	JBS3275	1.2	543	JBS3297	1.0
500	JBS3254	1.6	522	JBS3276	3.0	544	JBS3298	1.0
501	JBS3255	9.5	523	JBS3277	3.4	545	JBS3299	2.0
502	JBS3256	1.7	524	JBS3278	1.1	546	JBS3300	3.2
503	JBS3257	14.8	525	JBS3279	1.5	547	JBS3301	1.3
504	JBS3258	0.9	526	JBS3280	5.3	548	JBS3302	3.5
504	JBS3258	0.8	527	JBS3281	2.3	549	JBS3303	1.7
505	JBS3259	3.7	527	JBS3281	1.7	550	JBS3304	1.5
506	JBS3260	1.6	528	JBS3282	4.1	551	JBS3305	3.7
507	JBS3261	2.0	529	JBS3283	0.9	552	JBS3306	0.8
508	JBS3262	1.0	530	JBS3284	1.3	553	JBS3307	1.4
509	JBS3263	1.2	531	JBS3285	1.2	554	JBS3308	1.4
510	JBS3264	2.0	532	JBS3286	1.3	555	JBS3309	1.1
511	JBS3265	1.4	533	JBS3287	1.2	560	JBS3314	0.8
512	JBS3266	1.6	534	JBS3288	3.1	563	JBS3317	0.6
513	JBS3267	1.7	535	JBS3289	2.5	564	JBS3318	2.8
514	JBS3268	1.5	536	JBS3290	3.4	566	JBS3320	0.5
515	JBS3269	56.9	537	JBS3291	8.0	567	JBS3321	0.7
516	JBS3270	1.2	538	JBS3292	2.7	568	JBS3322	4.5
517	JBS3271	1.9	539	JBS3293	2.1	571	JBS3325	0.7
518	JBS3272	1.4	540	JBS3294	6.3	572	JBS3326	1.0
999	JBS3754	3.2	1000	JBS3755	7.6	1001	JBS3756	10.1
1002	JBS3757	26.5	1003	JBS3758	0.9	1005	JBS3761	2.8

Фиг. 1С

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1	JBS-0684	Bio-Ttds-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	42	JBS-2552	Ac-GGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
2	JBS-2512	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	43	JBS-2553	Ac-TGGVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
3	JBS-2513	Ac-ATFYGTNIHFVERDNHSDYYG-NH <sub>2</sub>	44	JBS-2554	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
4	JBS-2514	Ac-WYFYTGDEHSEFWVGYARDT-NH <sub>2</sub>	45	JBS-2555	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
5	JBS-2515	Ac-AGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	46	JBS-2556	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
6	JBS-2516	Ac-TAHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	47	JBS-2557	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
7	JBS-2517	Ac-TGAVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	48	JBS-2558	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
8	JBS-2518	Ac-TGHASAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	49	JBS-2559	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
9	JBS-2519	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	50	JBS-2560	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
10	JBS-2520	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	51	JBS-2561	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
11	JBS-2521	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	52	JBS-2562	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
12	JBS-2522	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	53	JBS-2563	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
13	JBS-2523	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	54	JBS-2564	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
14	JBS-2524	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	55	JBS-2565	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
15	JBS-2525	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	56	JBS-2566	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
16	JBS-2526	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	57	JBS-2567	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
17	JBS-2527	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	58	JBS-2568	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
18	JBS-2528	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	59	JBS-2569	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
19	JBS-2529	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	60	JBS-2570	Ac-LGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
20	JBS-2530	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	61	JBS-2571	Ac-TLHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
21	JBS-2531	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	62	JBS-2572	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
22	JBS-2532	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	63	JBS-2573	Ac-TGHLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
23	JBS-2533	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	64	JBS-2574	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
24	JBS-2534	Ac-DGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	65	JBS-2575	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
25	JBS-2535	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	66	JBS-2576	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
26	JBS-2536	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	67	JBS-2577	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
27	JBS-2537	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	68	JBS-2578	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
28	JBS-2538	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	69	JBS-2579	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
29	JBS-2539	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	70	JBS-2580	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
30	JBS-2540	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	71	JBS-2581	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
31	JBS-2541	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	72	JBS-2582	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
32	JBS-2542	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	73	JBS-2583	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
33	JBS-2543	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	74	JBS-2584	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
34	JBS-2544	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>	75	JBS-2585	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>
35	JBS-2545	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			
36	JBS-2546	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			
37	JBS-2547	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			
38	JBS-2548	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			
39	JBS-2549	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			
40	JBS-2550	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			
41	JBS-2551	Ac-TGHVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH <sub>2</sub>			

Фиг. 2А

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
76	JBS-2586	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYLEFT-NH2	117	JBS-2627	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
77	JBS-2587	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYLEFT-NH2	118	JBS-2628	Ac-PGHVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
78	JBS-2588	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYRELT-NH2	119	JBS-2629	Ac-TPHVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
79	JBS-2589	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFL-NH2	120	JBS-2630	Ac-TGPVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
80	JBS-2590	Ac-KGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	121	JBS-2631	Ac-TGHPVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
81	JBS-2591	Ac-TKHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	122	JBS-2632	Ac-TGHVPAGWYDYNFDHYREFF-NH2
82	JBS-2592	Ac-TGVVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	123	JBS-2633	Ac-TGHVSFGWYDYNFDHYREFF-NH2
83	JBS-2593	Ac-TGHKSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	124	JBS-2634	Ac-TGHVSPAGWYDYNFDHYREFF-NH2
84	JBS-2594	Ac-TGHVKAGWYDYNFDHYREFT-NH2	125	JBS-2635	Ac-TGHVSAGPYDYNFDHYREFF-NH2
85	JBS-2595	Ac-TGHVSKGWYDYNFDHYREFT-NH2	126	JBS-2636	Ac-TGHVSAGWPDYNFDHYREFF-NH2
86	JBS-2596	Ac-TGHVSAKWYDYNFDHYREFT-NH2	127	JBS-2637	Ac-TGHVSAGWYPYNFDHYREFF-NH2
87	JBS-2597	Ac-TGHVSAGKYDYNFDHYREFT-NH2	128	JBS-2638	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
88	JBS-2598	Ac-TGHVSAGWKDYNFDHYREFT-NH2	129	JBS-2639	Ac-TGHVSAGWYDYPFDHYREFF-NH2
89	JBS-2599	Ac-TGHVSAGWYKYNFDHYREFT-NH2	130	JBS-2640	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
90	JBS-2600	Ac-TGHVSAGWYDKNFDHYREFT-NH2	131	JBS-2641	Ac-TGHVSAGWYDYNFPHYREFF-NH2
91	JBS-2601	Ac-TGHVSAGWYDKFDHYREFT-NH2	132	JBS-2642	Ac-TGHVSAGWYDYNFDPYREFF-NH2
92	JBS-2602	Ac-TGHVSAGWYDYNKDHYREFT-NH2	133	JBS-2643	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHPREFF-NH2
93	JBS-2603	Ac-TGHVSAGWYDYNFKHYREFT-NH2	134	JBS-2644	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYPEFT-NH2
94	JBS-2604	Ac-TGHVSAGWYDYNFDKYREFT-NH2	135	JBS-2645	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYRPF-NH2
95	JBS-2605	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHKREFT-NH2	136	JBS-2646	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
96	JBS-2606	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYKFT-NH2	137	JBS-2647	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFF-NH2
97	JBS-2607	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYRKFT-NH2	138	JBS-2648	Ac-SGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
98	JBS-2608	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREKT-NH2	139	JBS-2649	Ac-TSHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
99	JBS-2609	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFK-NH2	140	JBS-2650	Ac-TGVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
100	JBS-2610	Ac-FGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	141	JBS-2651	Ac-TGHSSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
101	JBS-2611	Ac-TPHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	142	JBS-2652	Ac-TGHVSSGWYDYNFDHYREFT-NH2
102	JBS-2612	Ac-TGFSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	143	JBS-2653	Ac-TGHVSASWYDYNFDHYREFT-NH2
103	JBS-2613	Ac-TGHFSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	144	JBS-2654	Ac-TGHVSAGSYDYNFDHYREFT-NH2
104	JBS-2614	Ac-TGHVFSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	145	JBS-2655	Ac-TGHVSAGWSDYNFDHYREFT-NH2
105	JBS-2615	Ac-TGHVSPGWYDYNFDHYREFT-NH2	146	JBS-2656	Ac-TGHVSAGWYSYNFDHYREFT-NH2
106	JBS-2616	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	147	JBS-2657	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
107	JBS-2617	Ac-TGHVSAGFYDYNFDHYREFT-NH2	148	JBS-2658	Ac-TGHVSAGWYDYSFDHYREFT-NH2
108	JBS-2618	Ac-TGHVSAGWFYDYNFDHYREFT-NH2	149	JBS-2659	Ac-TGHVSAGWYDYNFSDHYREFT-NH2
109	JBS-2619	Ac-TGHVSAGWYFYNFDHYREFT-NH2	150	JBS-2660	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
110	JBS-2620	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	151	JBS-2661	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
111	JBS-2621	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	152	JBS-2662	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
112	JBS-2622	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	153	JBS-2663	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
113	JBS-2623	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	154	JBS-2664	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
114	JBS-2624	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	155	JBS-2665	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
115	JBS-2625	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	156	JBS-2666	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
116	JBS-2626	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	157	JBS-2667	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2

Фиг. 2B

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
158	JBS-2668	Ac-TGHVSAGWYDYNFD-NH2	199	JBS-2735	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-Ttds-K(Bio)-NH2
159	JBS-2669	Ac-TGHVSAGWYDYN-NH2	200	JBS-2736	Ac-EGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
160	JBS-2670	Ac-VSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	201	JBS-2737	Ac-TELVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
161	JBS-2671	Ac-GWYDYNFDHYREFT-NH2	202	JBS-2738	Ac-TGEVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
162	JBS-2672	Ac-DYNFDHYREFT-NH2	203	JBS-2739	Ac-TGLESAGWYDYNFDHYREFT-NH2
163	JBS-2673	Ac-VSAGWYDYNFDHYR-NH2	204	JBS-2740	Ac-TGLVEAGWYDYNFDHYREFT-NH2
164	JBS-2674	Ac-GWYDYNFD-NH2	205	JBS-2741	Ac-TGLVSEGWYDYNFDHYREFT-NH2
165	JBS-2676	Ac-GGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	206	JBS-2742	Ac-TGLVSAEWYDYNFDHYREFT-NH2
166	JBS-2677	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREF-NH2	207	JBS-2743	Ac-TGLVSAGEYDYNFDHYREFT-NH2
167	JBS-2678	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYRE-NH2	208	JBS-2744	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
168	JBS-2679	Ac-TAHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	209	JBS-2745	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
169	JBS-2680	Ac-TAHVSAGWYDYNFDLYREFT-NH2	210	JBS-2746	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
170	JBS-2681	Ac-GAHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	211	JBS-2747	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
171	JBS-2682	Ac-GGHVSAGWYDYNFDLYREFT-NH2	212	JBS-2748	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
172	JBS-2683	Ac-GAHVSAGWYDYNFDLYREFT-NH2	213	JBS-2749	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
173	JBS-2684	Ac-GGHVSAGWYDYNADHYREFT-NH2	214	JBS-2750	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
174	JBS-2685	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	215	JBS-2751	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
175	JBS-2686	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	216	JBS-2752	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
176	JBS-2687	Ac-TGHVSAWYDYNFDHYREFT-NH2	217	JBS-2753	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
177	JBS-2688	Ac-TGHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	218	JBS-2754	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
178	JBS-2689	Ac-TGHVSEVWYDYNFDHYREFT-NH2	219	JBS-2755	Ac-HGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
179	JBS-2696	Bio-Ttds-TGHVSAGWYDYNADHYREFT-NH2	220	JBS-2756	Ac-THLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
180	JBS-2697	Bio-Ttds-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	221	JBS-2757	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
181	JBS-2698	Bio-Ttds-TPHVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	222	JBS-2758	Ac-TGLVHAGWYDYNFDHYREFT-NH2
182	JBS-2699	Bio-Ttds-TGHVSAGWYDYNFDHYREF-NH2	223	JBS-2759	Ac-TGLVSHGWYDYNFDHYREFT-NH2
183	JBS-2713	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFTC(ME-400MA)-NH2	224	JBS-2760	Ac-TGLVSAHWYDYNFDHYREFT-NH2
184	JBS-2714	Ac-C(ME-400MA)-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	225	JBS-2761	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
185	JBS-2721	Ac-TGL-TLe-SAGWYDYNFDHYREFT-NH2	226	JBS-2762	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
186	JBS-2722	Ac-TGLV-Dap-AGWYDYNFDHYREFT-NH2	227	JBS-2763	Ac-TGLVSAGWYHYNFDHYREFT-NH2
187	JBS-2723	Ac-TGLVS-Aib-GWYDYNFDHYREFT-NH2	228	JBS-2764	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
188	JBS-2724	Ac-TGLVS-TLe-GWYDYNFDHYREFT-NH2	229	JBS-2765	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
189	JBS-2725	Ac-TGLVSA-Aib-WYDYNFDHYREFT-NH2	230	JBS-2766	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
190	JBS-2726	Ac-TGLVSA-lmg-WYDYNFDHYREFT-NH2	231	JBS-2767	Ac-TGLVSAGWYDYNFHHYREFT-NH2
191	JBS-2727	Ac-TGLVSAG-Bta-YDYNFDHYREFT-NH2	232	JBS-2768	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
192	JBS-2728	Ac-TGLVSAG-lNi-YDYNFDHYREFT-NH2	233	JBS-2769	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHREFT-NH2
193	JBS-2729	Ac-TGLVSAG-2Ni-YDYNFDHYREFT-NH2	234	JBS-2770	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
194	JBS-2730	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	235	JBS-2771	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
195	JBS-2731	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	236	JBS-2772	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
196	JBS-2732	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	237	JBS-2773	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
197	JBS-2733	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2	238	JBS-2774	Ac-TGLVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2
198	JBS-2734	Ac-TGLVSAGWYDYNADHYREFT-NH2	239	JBS-2775	Ac-TILVSAGWYDYNFDHYREFT-NH2

Фиг. 2C



SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
404	JBS-2940	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDYREFT-NH2	445	JBS-3193	Ac-TGLVEAGWYDYNFDYREFT-NH2
405	JBS-2941	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2	446	JBS-3194	Ac-TGLVSAAGWYDYNNDTYREFT-NH2
406	JBS-2942	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYRYFT-NH2	447	JBS-3195	Ac-TGLVSAAGWYDYNNDVYREFT-NH2
407	JBS-2943	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2	448	JBS-3196	Ac-YGLVSAAGWYDYNFDHYMEFT-NH2
408	JBS-2944	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFY-NH2	449	JBS-3197	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYMEFT-NH2
409	JBS-3152	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT(NEM)-NH2	450	JBS-3198	Ac-TGLVSAAGWYDYNNDHYMEFT-NH2
410	JBS-3153	Ac-C(NEM)-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2	451	JBS-3199	Ac-TGLVSAAGWYDYNFD-Tle-YREFT-NH2
411	JBS-3156	Ac-[CGLVSAAGWYC]DYNFDHYREFT-NH2	452	JBS-3200	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHY-Nle-EFT-NH2
412	JBS-3157	Ac-[CGLVSAAGWYDC]YNFHDHYREFT-NH2	453	JBS-3201	Ac-YGLVSAAGWYDYNNDTYMEFT-NH2
413	JBS-3158	Ac-[CGLVSAAGWYDNC]YNFHDHYREFT-NH2	454	JBS-3202	Ac-TGL-Tle-SAGWYDYNFDTYREFT-NH2
414	JBS-3159	Ac-[CGLVSAAGWYDNC]FDHYREFT-NH2	455	JBS-3203	Ac-TGL-Tle-SAGWYDYNFDHYMEFT-NH2
415	JBS-3160	Ac-[CGLVSAAGWYDNC]DHYREFT-NH2	456	JBS-3204	Ac-TGL-Tle-SAGWYDYNFDTYMEFT-NH2
416	JBS-3161	Ac-T[CGLVSAAGWYC]DYNFDHYREFT-NH2	457	JBS-3205	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-Bpa-NH2
417	JBS-3162	Ac-T[CGLVSAAGWYDC]YNFHDHYREFT-NH2	458	JBS-3206	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
418	JBS-3163	Ac-T[CGLVSAAGWYDNC]YNFHDHYREFT-NH2	459	JBS-3207	Ac-CTGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
419	JBS-3164	Ac-T[CGLVSAAGWYDNC]FDHYREFT-NH2	460	JBS-3208	Ac-Bpa-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
420	JBS-3165	Ac-T[CGLVSAAGWYDNC]DHYREFT-NH2	461	JBS-3215	Ac-MEYVSAAGWYDYNNDTYEYFE-NH2
421	JBS-3166	Ac-TGLV[CAGWYDNC]DHYREFT-NH2	462	JBS-3216	Ac-EYVSAAGWYDYNNDTYEYFE-NH2
422	JBS-3167	Ac-TGLV[CSAGWYDNC]DHYREFT-NH2	463	JBS-3217	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
423	JBS-3168	Ac-TGL[CVSAGWYDNC]DHYREFT-NH2	464	JBS-3218	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
424	JBS-3169	Ac-TG[CLVSAAGWYDNC]DHYREFT-NH2	465	JBS-3219	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
425	JBS-3170	Ac-[CGLVSAAGWYDNC]DHYREFT-NH2	466	JBS-3220	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
426	JBS-3171	Ac-T[CGLVSAAGWYDNC]DHYREFT-NH2	467	JBS-3221	Ac-YGVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
427	JBS-3172	Ac-[CGLVSAAGWYDNC]YREFT-NH2	468	JBS-3222	Ac-EGVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
428	JBS-3173	Ac-T[CGLVSAAGWYDNC]YREFT-NH2	469	JBS-3223	Ac-ESVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
429	JBS-3175	Ac-CGLVSAAGWYDYNFDYREFT-NH2	470	JBS-3224	H-MEYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
430	JBS-3176	Ac-CGLVSAAGWYDYNCDHYREFT-NH2	471	JBS-3225	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT(Atf-Bio)-NH2
431	JBS-3177	Ac-TGLVSAAGWYDYNCDHYREFT-NH2	472	JBS-3226	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT(Atf-LC-Bio)-NH2
432	JBS-3178	Ac-CGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2	473	JBS-3227	Ac-C(Atf-Bio)-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
433	JBS-3179	(Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2) 4-MPEG4	474	JBS-3228	Ac-C(Atf-LC-Bio)-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
434	JBS-3180	Ac-GLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2	475	JBS-3229	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-Bpa-K(Bio)-NH2
435	JBS-3181	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREF-NH2	476	JBS-3230	H-Bpa-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
436	JBS-3182	Ac-GLVSAAGWYDYNFDHYREF-NH2	477	JBS-3231	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
437	JBS-3185	Ac-SGLVSAAGWYDYNFDYREFT-NH2	478	JBS-3232	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
438	JBS-3186	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDTYMEFT-NH2	479	JBS-3233	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
439	JBS-3187	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDVYMEFT-NH2	480	JBS-3234	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
440	JBS-3188	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDTYEFT-NH2	471	JBS-3225	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT(Atf-Bio)-NH2
441	JBS-3189	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDVYTEFT-NH2	472	JBS-3226	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT(Atf-LC-Bio)-NH2
442	JBS-3190	Ac-YGLVSAAGWYDYNFDTYREFT-NH2	473	JBS-3227	Ac-C(Atf-Bio)-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
443	JBS-3191	Ac-YGLVSAAGWYDYNFDVYREFT-NH2	474	JBS-3228	Ac-C(Atf-LC-Bio)-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2
444	JBS-3192	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDTYREFT-NH2	475	JBS-3229	Ac-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-Bpa-K(Bio)-NH2

Фиг. 2F

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
476	JBS-3230	H-Bpa-TGLVSAAGWYDYNFDHYREFT-NH2	517	JBS-3271	Ac-FEYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
477	JBS-3231	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	518	JBS-3272	Ac-FEYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
478	JBS-3232	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	519	JBS-3273	Ac-SATVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
479	JBS-3233	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	520	JBS-3274	Ac-EVIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
480	JBS-3234	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	521	JBS-3275	Ac-EVHVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
481	JBS-3235	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	522	JBS-3276	Ac-EVEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
482	JBS-3236	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	523	JBS-3277	Ac-EYEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
483	JBS-3237	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	524	JBS-3278	Ac-EYFVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
484	JBS-3238	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	525	JBS-3279	Ac-YNVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
485	JBS-3239	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	526	JBS-3280	Ac-YNEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
486	JBS-3240	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	527	JBS-3281	Ac-YVEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
487	JBS-3241	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	528	JBS-3282	Ac-EVEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
488	JBS-3242	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	529	JBS-3283	Ac-AIYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
489	JBS-3243	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	530	JBS-3284	Ac-HIYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
490	JBS-3244	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	531	JBS-3285	Ac-RYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
491	JBS-3245	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	532	JBS-3286	Ac-HYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
492	JBS-3246	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	533	JBS-3287	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
493	JBS-3247	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	534	JBS-3288	Ac-DVYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
494	JBS-3248	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	535	JBS-3289	Ac-IMVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
495	JBS-3249	Ac-EQVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	536	JBS-3290	Ac-NMEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
496	JBS-3250	Ac-TYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	537	JBS-3291	Ac-EATVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
497	JBS-3251	Ac-QYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	538	JBS-3292	Ac-EFTVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
498	JBS-3252	Ac-EEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	539	JBS-3293	Ac-EAMVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
499	JBS-3253	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	540	JBS-3294	Ac-EHIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
500	JBS-3254	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	541	JBS-3295	Ac-DDEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
501	JBS-3255	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	542	JBS-3296	Ac-DVHVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
502	JBS-3256	Ac-YGIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	543	JBS-3297	Ac-DNVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
503	JBS-3257	Ac-YGIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	544	JBS-3298	Ac-KMVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
504	JBS-3258	Ac-YGIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	545	JBS-3299	Ac-KVEVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
505	JBS-3259	Ac-EGVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	546	JBS-3300	Ac-KKVSAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
506	JBS-3260	Ac-EGVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	547	JBS-3301	Ac-IMVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
507	JBS-3261	Ac-ESVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	548	JBS-3302	Ac-ITHVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
508	JBS-3262	Ac-ESVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	549	JBS-3303	Ac-IVVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
509	JBS-3263	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	550	JBS-3304	Ac-VYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
510	JBS-3264	Ac-EYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	551	JBS-3305	Ac-AYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
511	JBS-3265	Ac-EYSVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	552	JBS-3306	Ac-HWVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
512	JBS-3266	Ac-EYSVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	553	JBS-3307	Ac-HYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
513	JBS-3267	Ac-ESIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	554	JBS-3308	Ac-WYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
514	JBS-3268	Ac-ESIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	555	JBS-3309	Ac-YTVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
515	JBS-3269	Ac-FGIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	556	JBS-3310	Ac-IFVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2
516	JBS-3270	Ac-FGIVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2	557	JBS-3311	Ac-SYVSAAGWYDYNDDTYEYFE-NH2

Фиг. 2G

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
558	JBS-3312	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	599	JBS-3353	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
559	JBS-3313	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFN-NH2	600	JBS-3354	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
560	JBS-3314	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFT-NH2	601	JBS-3355	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
561	JBS-3315	Ac-TGLVVSAGWYDNTDHYREFT-C(MaCy5)-NH2	602	JBS-3356	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
562	JBS-3316	BiO-Ttds-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	603	JBS-3357	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
563	JBS-3317	Ac-EYV-Tle-SAGWYDNTDTYYEFE-NH2	604	JBS-3358	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
564	JBS-3318	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFEC(ME-400MA)-NH2	605	JBS-3359	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
565	JBS-3319	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFEC-NH2	606	JBS-3360	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
566	JBS-3320	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-C(NEM)--NH2	607	JBS-3361	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
567	JBS-3321	(Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2)4-M4PEG1	608	JBS-3362	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
568	JBS-3322	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFKC(ME-400MA)-NH2	609	JBS-3363	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
569	JBS-3323	Ac-YAEYGSVWDEEYNYTTFD-NH2	610	JBS-3364	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
570	JBS-3324	Ac-YNYTDEDVYEFSYNYATYEG-NH2	611	JBS-3365	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
571	JBS-3325	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-K(Ac)--NH2	612	JBS-3366	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
572	JBS-3326	Ac-Ahk-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-K(Ac)--NH2	613	JBS-3367	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFC-NH2
573	JBS-3327	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-C(FeBABE)--NH2	614	JBS-3368	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
574	JBS-3328	Ac-YAEYGSVWDEEYNYTTFD-C(FeBABE)--NH2	615	JBS-3369	Ac-EDVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
575	JBS-3329	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-K(TtdsMal)--NH2	616	JBS-3370	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
576	JBS-3330	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	617	JBS-3371	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
577	JBS-3331	Ac-EAYVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	618	JBS-3372	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
578	JBS-3332	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	619	JBS-3373	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
579	JBS-3333	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	620	JBS-3374	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
580	JBS-3334	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	621	JBS-3375	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
581	JBS-3335	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	622	JBS-3376	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
582	JBS-3336	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	623	JBS-3377	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
583	JBS-3337	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	624	JBS-3378	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
584	JBS-3338	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	625	JBS-3379	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
585	JBS-3339	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	626	JBS-3380	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
586	JBS-3340	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	627	JBS-3381	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
587	JBS-3341	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	628	JBS-3382	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
588	JBS-3342	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	629	JBS-3383	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
589	JBS-3343	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	630	JBS-3384	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
590	JBS-3344	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	631	JBS-3385	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
591	JBS-3345	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	632	JBS-3386	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
592	JBS-3346	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEAE-NH2	633	JBS-3387	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
593	JBS-3347	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFA-NH2	634	JBS-3388	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
594	JBS-3348	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	635	JBS-3389	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
595	JBS-3349	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	636	JBS-3390	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
596	JBS-3350	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	637	JBS-3391	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
597	JBS-3351	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	638	JBS-3392	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
598	JBS-3352	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	639	JBS-3393	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2

Фиг. 2H

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
640	JBS-3394	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	681	JBS-3435	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
641	JBS-3395	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	682	JBS-3436	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
642	JBS-3396	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	683	JBS-3437	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
643	JBS-3397	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	684	JBS-3438	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFG-NH2
644	JBS-3398	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	685	JBS-3439	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
645	JBS-3399	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	686	JBS-3440	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
646	JBS-3400	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	687	JBS-3441	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
647	JBS-3401	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	688	JBS-3442	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
648	JBS-3402	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	689	JBS-3443	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
649	JBS-3403	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	690	JBS-3444	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
650	JBS-3404	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	691	JBS-3445	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
651	JBS-3405	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	692	JBS-3446	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
652	JBS-3406	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	693	JBS-3447	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
653	JBS-3407	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	694	JBS-3448	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
654	JBS-3408	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	695	JBS-3449	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
655	JBS-3409	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	696	JBS-3450	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
656	JBS-3410	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	697	JBS-3451	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
657	JBS-3411	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	698	JBS-3452	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
658	JBS-3412	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	699	JBS-3453	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
659	JBS-3413	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	700	JBS-3454	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
660	JBS-3414	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	701	JBS03455	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
661	JBS-3415	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	702	JBS-3456	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
662	JBS-3416	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	703	JBS-3457	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
663	JBS-3417	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	704	JBS-3458	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
664	JBS-3418	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	705	JBS-3459	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
665	JBS-3419	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	706	JBS-3460	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
666	JBS-3420	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	707	JBS-3461	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
667	JBS-3421	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	708	JBS-3462	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
668	JBS-3422	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	709	JBS-3463	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
669	JBS-3423	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	710	JBS-3464	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
670	JBS-3424	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	711	JBS-3465	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
671	JBS-3425	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	712	JBS-3466	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
672	JBS-3426	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	713	JBS-3467	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
673	JBS-3427	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	714	JBS-3468	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
674	JBS-3428	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	715	JBS-3469	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
675	JBS-3429	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	716	JBS-3470	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
676	JBS-3430	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	717	JBS-3471	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
677	JBS-3431	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	718	JBS-3472	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
678	JBS-3432	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	719	JBS-3473	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
679	JBS-3433	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	720	JBS-3474	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
680	JBS-3434	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	721	JBS-3475	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2

Фиг. 2I



SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
886	JBS-3640	Ac-EYVVSATWYDNTDTYYEFE-NH2	927	JBS-3681	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
887	JBS-3641	Ac-EYVVSAGTYDNTDTYYEFE-NH2	928	JBS-3682	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
888	JBS-3642	Ac-EYVVSAGWTDYDNTDTYYEFE-NH2	929	JBS-3683	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
889	JBS-3643	Ac-EYVVSAGWYTYDNTDTYYEFE-NH2	930	JBS-3684	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
890	JBS-3644	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	931	JBS-3685	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
891	JBS-3645	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	932	JBS-3686	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
892	JBS-3646	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	933	JBS-3687	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
893	JBS-3647	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	934	JBS-3688	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
894	JBS-3648	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	935	JBS-3689	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
895	JBS-3649	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	936	JBS-3690	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
896	JBS-3650	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	937	JBS-3691	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
897	JBS-3651	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	938	JBS-3692	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
898	JBS-3652	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	939	JBS-3693	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
899	JBS-3653	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	940	JBS-3694	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
900	JBS-3654	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	941	JBS-3695	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
901	JBS-3655	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	942	JBS-3696	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
902	JBS-3656	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	943	JBS-3697	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
903	JBS-3657	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	944	JBS-3698	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
904	JBS-3658	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	945	JBS-3699	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
905	JBS-3659	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	946	JBS-3700	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
906	JBS-3660	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	947	JBS-3701	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
907	JBS-3661	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	948	JBS-3702	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
908	JBS-3662	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	949	JBS-3703	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
909	JBS-3663	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	950	JBS-3704	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
910	JBS-3664	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	951	JBS-3705	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
911	JBS-3665	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	952	JBS-3706	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
912	JBS-3666	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	953	JBS-3707	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
913	JBS-3667	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	954	JBS-3708	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
914	JBS-3668	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	955	JBS-3709	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
915	JBS-3669	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	956	JBS-3710	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
916	JBS-3670	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	957	JBS-3711	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
917	JBS-3671	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	958	JBS-3712	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
918	JBS-3672	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	959	JBS-3713	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
919	JBS-3673	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	960	JBS-3714	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
920	JBS-3674	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	961	JBS-3715	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
921	JBS-3675	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	962	JBS-3716	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
922	JBS-3676	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	963	JBS-3717	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
923	JBS-3677	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	964	JBS-3718	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
924	JBS-3678	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	965	JBS-3719	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
925	JBS-3679	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	966	JBS-3720	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2
926	JBS-3680	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	967	JBS-3721	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2

Фиг. 2L

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
968	JBS-3722	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1007	JBS-0448	Bio-Ttds-RGLEEQET [CVRVSSRVEIC] W-NH2
969	JBS-3723	Ac-pYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1008	JBS-0449	Bio-Ttds-NW [CIAISPTMDC] LYLKRN-NH2
970	JBS-3724	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1009	JBS-0450	Bio-Ttds-LDDM [CVLTHEVVIC] YGAAS-NH2
971	JBS-3725	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1010	JBS-0451	Bio-Ttds-REM [CHALGMVTV] VGMWF-NH2
972	JBS-3726	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1011	JBS-0452	Bio-Ttds-VFQKEE [CVLATESVWVC] WGN-NH2
973	JBS-3727	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1012	JBS-0453	Bio-Ttds-WEV [CVPLSAGGMC] VGRTR-NH2
974	JBS-3728	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1013	JBS-0454	Bio-Ttds-VWL [CLEETGLC] VQVLAARF-NH2
975	JBS-3729	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1014	JBS-0455	Bio-Ttds-ANKMLGSSGPWYVLEWGS-NH2
976	JBS-3730	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1015	JBS-0456	Bio-Ttds-GGSLIHDWGWAPSSRWTH-NH2
977	JBS-3731	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1016	JBS-0457	Bio-Ttds-WRHGA [GWSSESSRYRHS]L-NH2
978	JBS-3732	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1017	JBS-0458	Bio-Ttds-WFGW [GLTRSSSEYQHS]GNK-NH2
979	JBS-3733	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1018	JBS-0459	Bio-Ttds-GRNVKRSYVWVDRGWESS-NH2
980	JBS-3734	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1019	JBS-0460	Bio-Ttds-GLGWEV [GWHVLES]SHDLTH-NH2
981	JBS-3735	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1020	JBS-0461	Bio-Ttds-YVAVGWYRIT [TGESMMVM]V-NH2
982	JBS-3736	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1021	JBS-0462	Bio-Ttds-YSVQV [GWMYDASHY]QHMRH-NH2
983	JBS-3737	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1022	JBS-0463	Bio-Ttds-VIRV [GWNVRS]GQIMVGLI-NH2
984	JBS-3738	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1023	JBS-0464	Bio-Ttds-WVLGWY [DKALETEY]DYMGG-NH2
985	JBS-3739	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1024	JBS-0465	Bio-Ttds-VEV [GWNVDR]VWMLNSDHE-NH2
986	JBS-3740	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1025	JBS-0466	Bio-Ttds-GNF [EAVTVL]GVEVGVV-NH2
987	JBS-3741	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1026	JBS-0467	Bio-Ttds-MW [GWHV]SESDHWFVAVT-NH2
988	JBS-3742	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1027	JBS-0468	Bio-Ttds-WEN [ETLLR]PLSGAMVWVGT-NH2
989	JBS-3743	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1028	JBS-0469	Bio-Ttds-R [LGI]Q [LW]GAT [L]Q [E]L [V]W [E]L-NH2
990	JBS-3744	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1029	JBS-0470	Bio-Ttds-NY [V]R [E]V [L]W [E]N [V]V [G]V [L]E [W]-NH2
991	JBS-3745	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1030	JBS-0471	Bio-Ttds-GL [S]W [H]Y [L]G [G]G [T]I [G]Y [E]-NH2
992	JBS-3746	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1031	JBS-0472	Bio-Ttds-S [L]G [H]V [M]G [R]R [Y]V [E]L [R]W [E]R [A]-NH2
993	JBS-3747	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1032	JBS-0473	Bio-Ttds-E [L]P [A]L [O]G [M]E [S]H [V]S [W]G [W]A-NH2
994	JBS-3748	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1033	JBS-0474	Bio-Ttds-F [G]S [E]Q [I]W [I]L [L]D [S]G [D]E [Y]M [L]G-NH2
995	JBS-3750	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1034	JBS-0475	Bio-Ttds-I [F]G [I]E [T]F [A]G [I]V [S]F [G]W [E]Y [D]-NH2
996	JBS-3751	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1035	JBS-0476	Bio-Ttds-K [D]N [E]L [V]M [R]G [R]L [E]I [W]L [G]M [E]-NH2
997	JBS-3752	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1036	JBS-0477	Bio-Ttds-R [E]P [T]L [I]R [L]G [A]N [S]W [I]E [I]G [W]E [I]-NH2
998	JBS-3753	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1037	JBS-0478	Bio-Ttds-Y [L]W [S]V [Y]G [P]G [I]E [V]G [W]T [E]S [A]-NH2
999	JBS-3754	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-NH2	1038	JBS-0479	Bio-Ttds-W [K]V [R]L [G]G [V]L [W]Y [K]E [F]G [S]E [R]-NH2
1000	JBS-3755	Me-200HS-Ahx-EYVVSAGWYDNTDTYYEFEK (Me-200HS)-NH2	1039	JBS-0480	Bio-Ttds-R [E]R [E]F [R]I [N]F [Y]V [S]W [G]W [E]P [S]G [I]-NH2
1001	JBS-3756	Me-200GS-Ahx-EYVVSAGWYDNTDTYYEFEK (Me-200GS)-NH2	1040	JBS-0481	Bio-Ttds-L [R]K [R]L [T]H [L]D [S]I [F]V [V]E [L]W [W]E [Y]-NH2
1002	JBS-3757	GL2-200GS2-Ahx-EYVVSAGWYDNTDTYYEFEK (GL2-200GS2)-NH2	1041	JBS-0482	Bio-Ttds-M [W]V [T]N [N]V [M]V [G]W [E]V [Q]P [G]E [P]T-NH2
1003	JBS-3758	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-K (Odds-gLys-Ttds)-NH2	1042	JBS-0483	Bio-Ttds-H [E]Q [T]V [L]W [Y]H [H]R [E]T [G]V [D]Y [R]S-NH2
1004	JBS-3760	Glutar-Ahx-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-K (Glutar)-NH2	1043	JBS-0484	Bio-Ttds-G [R]W [K]S [G]E [S]T [W]V [E]L [F]W [Y]N [G]-NH2
1005	JBS-3761	Ac-EYVVSAGWYDNTDTYYEFE-K (Tds-Mal-HSA)-NH2	1044	JBS-0485	Bio-Ttds-V [E]W [E]L [M]V [E]V [S]W [G]E [V]R [K]L-NH2
1006	JBS-0447	Bio-Ttds-V [L]S [V]S [C]Y [L]Q [Q]E [A]Y [R]S [T]T [I]C-NH2	1045	JBS-0486	Bio-Ttds-M [W]K [F]S [V]R [G]I [E]V [G]V [E]L [D]-NH2

Фиг. 2M

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1046	JBS-0487	Bio-Ttds-GFAIWGLIKHGHSYEWELR-NH2	1087	JBS-0547	Bio-Ttds-FATLHEWRSRGFMRRHRLRAS-NH2
1047	JBS-0488	Bio-Ttds-ESTIEFWIEGKLVPEFIFTY-NH2	1088	JBS-0548	Bio-Ttds-HGDSMMKWTVMRAPATGRGM-NH2
1048	JBS-0489	Bio-Ttds-HLYLWQRWSPWVEVGFV-NH2	1089	JBS-0549	Bio-Ttds-GHGMNRHRRLEAIMDKRL-NH2
1049	JBS-0507	Bio-Ttds-GSTVQV[CWYWEVEVETC]V3-NH2	1090	JBS-0550	Bio-Ttds-RRYERATASRRRESQVSDSI-NH2
1050	JBS-0508	Bio-Ttds-GNAKVL[CVEDEKMTVC]TLI-NH2	1091	JBS-0551	Bio-Ttds-GGCHTHTPTVYGLAVVSR-NH2
1051	JBS-0510	Bio-Ttds-DLDRIVLVNGEIEIGWSI-NH2	1092	JBS-0552	Bio-Ttds-FWSWYQSLDGEWTLSEWARI-NH2
1052	JBS-0511	Bio-Ttds-DQVWVWGFKARMLIEYWE-NH2	1093	JBS-0553	Bio-Ttds-TRSGERKRKLVSSYWLHSW-NH2
1053	JBS-0512	Bio-Ttds-NOGYTHNTKLFYVELGWEH-NH2	1094	JBS-0554	Bio-Ttds-WHWMWGTQSSPFWSTETEMW-NH2
1054	JBS-0513	Bio-Ttds-NIEVWGFENTGRHRTWIV-NH2	1095	JBS-0555	Bio-Ttds-SSGHPVRVSKYSWGLPLRR-NH2
1055	JBS-0515	Bio-Ttds-IWGVWEDVRRGRILEETWK-NH2	1096	JBS-0556	Bio-Ttds-TGIYANGWEIRSEWQNDSWF-NH2
1056	JBS-0516	Bio-Ttds-KYLLDFTFWLTKEVGVW-NH2	1097	JBS-0557	Bio-Ttds-GWVYVIFRVFEGKPKAWM-NH2
1057	JBS-0517	Bio-Ttds-VWVGWTERRSKQVLFWEV-NH2	1098	JBS-0558	Bio-Ttds-GGLWQFHEGHEYLIMLGE-NH2
1058	JBS-0518	Bio-Ttds-EVRYRFEGIPFFHVFGEW-NH2	1099	JBS-0559	Bio-Ttds-LEGNHWRDRYHHSVKASVPM-NH2
1059	JBS-0519	Bio-Ttds-YSVLVNRAGGGQVELWMSRV-NH2	1100	JBS-0560	Bio-Ttds-INGAQRWRDHRKGLVMSMS-NH2
1060	JBS-0520	Bio-Ttds-FIWERDSVPRMWSYIELYWE-NH2	1101	JBS-0561	Bio-Ttds-RGVRRMPKSPYRQHTAIRVL-NH2
1061	JBS-0521	Bio-Ttds-WRSIVVGVQKGDHDLWA-NH2	1102	JBS-0562	Bio-Ttds-LMAVHPSTNKTWVDLCK-NH2
1062	JBS-0522	Bio-Ttds-VYEVGMDHGHVYIIRYPS-NH2	1103	JBS-0563	Bio-Ttds-GIWIGQSKYIWRKSGEQTI-NH2
1063	JBS-0523	Bio-Ttds-WFQREYIKKQIWLVRVW-NH2	1104	JBS-0564	Bio-Ttds-YEGIKPWTGSRVMMMLDMLT-NH2
1064	JBS-0524	Bio-Ttds-QVWVGYNTIEDTELVWMTV-NH2	1105	JBS-0565	Bio-Ttds-KES[CFWVSKWVAVC]GHY-NH2
1065	JBS-0525	Bio-Ttds-RIWIGMYLGGTLWEVEIP-NH2	1106	JBS-0566	Bio-Ttds-VISQGH[CWVHNEKTAVC]WL-NH2
1066	JBS-0526	Bio-Ttds-YSEITIGVWYEQSYDFYFN-NH2	1107	JBS-0567	Bio-Ttds-EREDTTY[CVVVASGVLC]WQ-NH2
1067	JBS-0527	Bio-Ttds-VVRHWYVGMFEGFEKRVRE-NH2	1108	JBS-0568	Bio-Ttds-EH[CRQIAPDVVMLC]WEWRAKS-NH2
1068	JBS-0528	Bio-Ttds-GES[CVRINHVKVVC]WDMGE-NH2	1109	JBS-0569	Bio-Ttds-SAGSVS[CFWVSSQSVVC]WQL-NH2
1069	JBS-0529	Bio-Ttds-YERGFTH[CSRYDERIDVC]N-NH2	1110	JBS-0570	Bio-Ttds-QLLEGF-NH2
1070	JBS-0530	Bio-Ttds-GVIV[CYTHTSSWGHNDWC]Y-NH2	1111	JBS-0571	Bio-Ttds-RGWTRYIVVGVWHIDEELT-NH2
1071	JBS-0531	Bio-Ttds-SHRKQLHQYRSR[CEHC]SN-NH2	1112	JBS-0572	Bio-Ttds-FVHWGVVYGVWLRSDYRHS-NH2
1072	JBS-0532	Bio-Ttds-LVRVRLTQFAQYRRSGVAF-NH2	1113	JBS-0573	Bio-Ttds-HGEVSWLRNDYIEFGWEN-NH2
1073	JBS-0533	Bio-Ttds-SWVQRAWLWGMGRVAVN-NH2	1114	JBS-0574	Bio-Ttds-RDIDLWTLRYTEFGWESDD-NH2
1074	JBS-0534	Bio-Ttds-GVPLKRSRYSEGLSLDTSWL-NH2	1115	JBS-0575	Bio-Ttds-YQHGEDGWYIEFGWVFDL-NH2
1075	JBS-0535	Bio-Ttds-SVEASDLNFYVMSAWSKI-NH2	1116	JBS-0576	Bio-Ttds-AEKVDKESHVGYTVLWWEY-NH2
1076	JBS-0536	Bio-Ttds-TLEGRVILVVMWRWYTHV-NH2	1117	JBS-0577	Bio-Ttds-RNQLKGTGTWFWAYIPVW-NH2
1077	JBS-0537	Bio-Ttds-KWFTITREFTLHTSYIFIQH-NH2	1118	JBS-0578	Bio-Ttds-WTIGLWHEHEEVMVQVQ-NH2
1078	JBS-0538	Bio-Ttds-NRIHLSWGTNRQGFTKLRI-NH2	1119	JBS-0579	Bio-Ttds-WIKIGWHRDHEWDEDIGFM-NH2
1079	JBS-0539	Bio-Ttds-QAIKGRIGHDIESDRYSVYY-NH2	1120	JBS-0580	Bio-Ttds-WELWMSLDNTHLGLGKW-NH2
1080	JBS-0540	Bio-Ttds-AGIQLVLEWYHRVIVQLG-NH2	1121	JBS-0581	Bio-Ttds-FRIELWYREGKSGNERLWVS-NH2
1081	JBS-0541	Bio-Ttds-VYADINMLASITWFARPMY-NH2	1122	JBS-0582	Bio-Ttds-SLGHVHMGRRTVVELRWERA-NH2
1082	JBS-0542	Bio-Ttds-FIIVLWFRRTPKREWAYY-NH2	1123	JBS-0583	Bio-Ttds-SVEFGYVDHNSMDWTVGVW-NH2
1083	JBS-0543	Bio-Ttds-WSRLLARVWVKSQGTIEVGA-NH2	1124	JBS-0584	Bio-Ttds-DK[CMQASQVWVVC]VQEWDP-NH2
1084	JBS-0544	Bio-Ttds-GYTVVFWVQMSGDDVLIR-NH2	1125	JBS-0590	Bio-Ttds-DLDPRIVLVNGEIEIWSI-NH2
1085	JBS-0545	Bio-Ttds-EDVGKFKWYIEVWQIMDEA-NH2	1126	JBS-0591	Bio-Ttds-EAMN[CTVSKNISVC]WSKY-NH2
1086	JBS-0546	Bio-Ttds-EDWGRGWRYLRWEAVLW-NH2	1127	JBS-0592	Bio-Ttds-EGEQ[CVVLRSGSVVC]VGFER-NH2

Фиг. 2N

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1128	JBS-0593	Bio-Ttds-ELPLALQMGESHGIVSWGVA-NH2	1169	JBS-0634	Bio-Ttds-GKYLDDFTFWLTKEVGVW-NH2
1129	JBS-0594	Bio-Ttds-EY[CITWLDSDTAVC]WEESGN-NH2	1170	JBS-0635	Bio-Ttds-GLGEVWGWVHLESDHDLTIH-NH2
1130	JBS-0595	Bio-Ttds-GY[CWEVNEVHVVC]YHVPDS-NH2	1171	JBS-0636	Bio-Ttds-GLIENWYGRQEDQHWLW-NH2
1131	JBS-0596	Bio-Ttds-IWM[CWEDLKGSYC]WEFVRQG-NH2	1172	JBS-0637	Bio-Ttds-GRWLIGLAPQAEVWFLWQFM-NH2
1132	JBS-0597	Bio-Ttds-LDGGHW[CWEISDSVMLC]VAV-NH2	1173	JBS-0638	Bio-Ttds-GTEIGWLDLTDHVIWVSI-NH2
1133	JBS-0598	Bio-Ttds-LSIWL[CWEGEDHTFTVC]RVL-NH2	1174	JBS-0639	Bio-Ttds-GTOERGSRRMFTVVELWWE-NH2
1134	JBS-0599	Bio-Ttds-PGVEL[CWEANGWTC]ISWVY-NH2	1175	JBS-0640	Bio-Ttds-GWFMVATVGVIEVGVV-NH2
1135	JBS-0600	Bio-Ttds-RDEWQITV[CWLGSIYEAC]WD-NH2	1176	JBS-0641	Bio-Ttds-GWIFIGLHSHYHMESEWEP-NH2
1136	JBS-0601	Bio-Ttds-RGQQGDH[CTVITSFVTL]KE-NH2	1177	JBS-0642	Bio-Ttds-HLYNGGTIYWGSEPPNASW-NH2
1137	JBS-0602	Bio-Ttds-RS[CIRINERLELC]WEKTDLE-NH2	1178	JBS-0643	Bio-Ttds-HMRGTATSIIRGGWIEVWFD-NH2
1138	JBS-0603	Bio-Ttds-SGLYQ[CWGDRIIMLC]WAYD-NH2	1179	JBS-0644	Bio-Ttds-HMTVFGYVWEMDTHVIV-NH2
1139	JBS-0604	Bio-Ttds-SVGIWL[CWMDSRGVC]HQLK-NH2	1180	JBS-0645	Bio-Ttds-IEVWYVVTQKHSKGLMLI-NH2
1140	JBS-0605	Bio-Ttds-TRAMGAI[CHRITHEVSV]YM-NH2	1181	JBS-0646	Bio-Ttds-ISVWYFWATDNHKEFGNTL-NH2
1141	JBS-0606	Bio-Ttds-TRMGAI[CHRITHEVSV]YM-NH2	1182	JBS-0647	Bio-Ttds-KFKRWEIGFMLESSEYVLA-NH2
1142	JBS-0607	Bio-Ttds-VDM[CTPLSRERAQVWVC]WEV-NH2	1183	JBS-0648	Bio-Ttds-KVWSRVQIIRGGWIEVGYEF-NH2
1143	JBS-0608	Bio-Ttds-VRNTVWV[CWYERSSTREW]H-NH2	1184	JBS-0649	Bio-Ttds-LGVEMGYHYVTGQEDYIVLT-NH2
1144	JBS-0609	Bio-Ttds-VSVVI[CWTELEGVPLEC]KLW-NH2	1185	JBS-0650	Bio-Ttds-LGVEMGYHYVTGQEDYIVLT-NH2
1145	JBS-0610	Bio-Ttds-VVI[CAVAARGPDC]YVLVA-NH2	1186	JBS-0651	Bio-Ttds-LIEAGYHDSQSQRILVRY-NH2
1146	JBS-0611	Bio-Ttds-WQWEVLW[CNDHNTVC]VGLIQ-NH2	1187	JBS-0652	Bio-Ttds-LIVFGYSYIETEEFFIISLH-NH2
1147	JBS-0612	Bio-Ttds-WYGHY[CFKFSREIWC]QMD-NH2	1188	JBS-0653	Bio-Ttds-LLWHTGDHVSLEFVLDYP-NH2
1148	JBS-0613	Bio-Ttds-AEIEWGWYSDAEFFIVLGH-NH2	1189	JBS-0654	Bio-Ttds-LWVRIILRTDGAEEVVGWEL-NH2
1149	JBS-0614	Bio-Ttds-AFWEAGWYDSVGNWVVFV-NH2	1190	JBS-0655	Bio-Ttds-MGLVWGVWVYVGLGGHEIEI-NH2
1150	JBS-0615	Bio-Ttds-AGVAVSEVTVGWYVMDVDDH-NH2	1191	JBS-0656	Bio-Ttds-NHVWVQDKQSVWVWVWID-NH2
1151	JBS-0616	Bio-Ttds-AIELGYYSQSDSIIILWQE-NH2	1192	JBS-0657	Bio-Ttds-NSNSNSGQKFRYIEVWYH-NH2
1152	JBS-0617	Bio-Ttds-AIEVWYVLESTREHVFTHA-NH2	1193	JBS-0658	Bio-Ttds-NTTGRIELNQLPDRDLW-NH2
1153	JBS-0618	Bio-Ttds-AWTFEGTYNFMDSYTLQW-NH2	1194	JBS-0659	Bio-Ttds-PYFVWVYEGYVGYKIELL-NH2
1154	JBS-0619	Bio-Ttds-DSTIYVWYSDHYDIWGY-NH2	1195	JBS-0660	Bio-Ttds-PYVWYSDNTHLQISHTV-NH2
1155	JBS-0620	Bio-Ttds-EHRHTRSKDPYVVELMWEF-NH2	1196	JBS-0661	Bio-Ttds-QFGLISGDGRQLIWIWY-NH2
1156	JBS-0621	Bio-Ttds-EIEVGYETFESEAVWVAF-NH2	1197	JBS-0662	Bio-Ttds-QGKYIVAVGWVPSGGHRYQ-NH2
1157	JBS-0622	Bio-Ttds-ELVWVWSTDGRVQLWAQWD-NH2	1198	JBS-0663	Bio-Ttds-QIOWGYEYASQWQWVWRSN-NH2
1158	JBS-0623	Bio-Ttds-EVRWELGIESRFSGWVVLG-NH2	1199	JBS-0664	Bio-Ttds-QVELWFEDRSTGQOYRLATI-NH2
1159	JBS-0624	Bio-Ttds-EWQVSTVWVWVWVWVWVW-NH2	1200	JBS-0665	Bio-Ttds-QVSSIELWAEYGVDPVRLW-NH2
1160	JBS-0625	Bio-Ttds-EYAVWELGYYSMEDHDVII-NH2	1133	JBS-0598	Bio-Ttds-LSIWL[CWEGEDHTFTVC]RVL-NH2
1161	JBS-0626	Bio-Ttds-EVPLVWMSGEMYTEGLH-NH2	1134	JBS-0599	Bio-Ttds-PGVEL[CWEANGWTC]ISWVY-NH2
1162	JBS-0627	Bio-Ttds-FGVAVGYDREYDKWTLIA-NH2	1135	JBS-0600	Bio-Ttds-RDEWQITV[CWLGSIYEAC]WD-NH2
1163	JBS-0628	Bio-Ttds-FIVVGAYSRLTGLHIQWGY-NH2	1136	JBS-0601	Bio-Ttds-RGQQGDH[CTVITSFVTL]KE-NH2
1164	JBS-0629	Bio-Ttds-FSGSPVFWVYVIGGSIEMGY-NH2	1137	JBS-0602	Bio-Ttds-RS[CIRINERLELC]WEKTDLE-NH2
1165	JBS-0630	Bio-Ttds-FVSLWVWTSNIGRGEIARWI-NH2	1138	JBS-0603	Bio-Ttds-SGLYQ[CWGDRIIMLC]WAYD-NH2
1166	JBS-0631	Bio-Ttds-GAAWITLDDGTVIEGWQI-NH2	1139	JBS-0604	Bio-Ttds-SVGIWL[CWMDSRGVC]HQLK-NH2
1167	JBS-0632	Bio-Ttds-GFYWVGFYDYDGSINVA-NH2	1140	JBS-0605	Bio-Ttds-TRAMGAI[CHRITHEVSV]YM-NH2
1168	JBS-0633	Bio-Ttds-GHSVEIGWYVAKDQPMY-NH2	1141	JBS-0606	Bio-Ttds-TRMGAI[CHRITHEVSV]YM-NH2

Фиг. 2O

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1142	JBS-0607	Bio-Ttds-VDR [CTPLSRERAQVWVC] NEV-NH2	1183	JBS-0648	Bio-Ttds-KVWSRVQIRGGWIEVGYEF-NH2
1143	JBS-0608	Bio-Ttds-VRNTVMV [CNYERSSTREWC] H-NH2	1184	JBS-0649	Bio-Ttds-LGVEMGHVYVQTGGEDYIVLT-NH2
1144	JBS-0609	Bio-Ttds-VSWVI [CWETLEGVPLEC] KLV-NH2	1185	JBS-0650	Bio-Ttds-LGVEMGHVYVQTGGDYIVLT-NH2
1145	JBS-0610	Bio-Ttds-VWI [CAVAARGPDIC] YYLVNA-NH2	1186	JBS-0651	Bio-Ttds-LIEAGYHDIASQSDRILVRY-NH2
1146	JBS-0611	Bio-Ttds-WQEVLV [CIDHNTVC] VGLIQ-NH2	1187	JBS-0652	Bio-Ttds-LIVFGYSYIETEEEFIISLH-NH2
1147	JBS-0612	Bio-Ttds-WYGHDY [CFKFSREIWC] QMD-NH2	1188	JBS-0653	Bio-Ttds-LLWHTGDHVSGLFYEVLDYP-NH2
1148	JBS-0613	Bio-Ttds-AEIEWGWYVSDAEFFIVLGH-NH2	1189	JBS-0654	Bio-Ttds-LWMVRLRTDGAEEVVGWEL-NH2
1149	JBS-0614	Bio-Ttds-AFWEAGWYDVGNSWNVFFK-NH2	1190	JBS-0655	Bio-Ttds-MGLYWGWEVYVNLGGHEIEI-NH2
1150	JBS-0615	Bio-Ttds-AGVAVSEVTNGYVNMDDTH-NH2	1185	JBS-0650	Bio-Ttds-LGVEMGHVYVQTGGDYIVLT-NH2
1151	JBS-0616	Bio-Ttds-AIELGYYSQSTDSIILWQE-NH2	1186	JBS-0651	Bio-Ttds-LIEAGYHDIASQSDRILVRY-NH2
1152	JBS-0617	Bio-Ttds-AIEVGVYLESTRHEVFTNA-NH2	1187	JBS-0652	Bio-Ttds-LIVFGYSYIETEEEFIISLH-NH2
1153	JBS-0618	Bio-Ttds-AWTWFGTYNFMTDSYTLQW-NH2	1188	JBS-0653	Bio-Ttds-LLWHTGDHVSGLFYEVLDYP-NH2
1154	JBS-0619	Bio-Ttds-DSTIYVGVSYDHDYDIWGY-NH2	1189	JBS-0654	Bio-Ttds-LWMVRLRTDGAEEVVGWEL-NH2
1155	JBS-0620	Bio-Ttds-EHRHTRSKDPYYSVELMWEF-NH2	1190	JBS-0655	Bio-Ttds-MGLYWGWEVYVNLGGHEIEI-NH2
1156	JBS-0621	Bio-Ttds-EIEVGYETFESEGAVWVAF-NH2	1191	JBS-0656	Bio-Ttds-NHVVEVQLDKSVWIGWEID-NH2
1157	JBS-0622	Bio-Ttds-ELVLVNESTDGRVQLWQND-NH2	1192	JBS-0657	Bio-Ttds-NGSNNGKQRFYFIEVGYNH-NH2
1158	JBS-0623	Bio-Ttds-EVRWELGIESRFSGWYVVLG-NH2	1193	JBS-0658	Bio-Ttds-NTGRIELWIQLPDRDWWLW-NH2
1159	JBS-0624	Bio-Ttds-EWQVTSVWIGWELQMDLAT-NH2	1194	JBS-0659	Bio-Ttds-PYFVGLYEGVGYFYKIELL-NH2
1160	JBS-0625	Bio-Ttds-EYAVWELGYYSMWEHDHVI-NH2	1195	JBS-0660	Bio-Ttds-PYGVWYSWNTSMLQSTHVN-NH2
1161	JBS-0626	Bio-Ttds-FDVLPLWANSSEMYIEIQLH-NH2	1196	JBS-0661	Bio-Ttds-OFGLISGDLRQIWIWGYE-NH2
1162	JBS-0627	Bio-Ttds-FGVAVGYDREYDKWTLIA-NH2	1197	JBS-0662	Bio-Ttds-QGKYIVAVGWVPSGGHRYQ-NH2
1163	JBS-0628	Bio-Ttds-FIVVGAYSKLTLGHIQWGYE-NH2	1198	JBS-0663	Bio-Ttds-QIWWGYEYASGQWIMWRSN-NH2
1164	JBS-0629	Bio-Ttds-FVSGPWFVVLIGGSIRMGY-NH2	1199	JBS-0664	Bio-Ttds-QVELWFEEDRSTQOQRLATI-NH2
1165	JBS-0630	Bio-Ttds-FVSLWNETSNGREIARWII-NH2	1200	JBS-0665	Bio-Ttds-QVSSIELWAEYGDVPRLIWS-NH2
1166	JBS-0631	Bio-Ttds-GAAWFITLDGGTVEIGWEQI-NH2	1201	JBS-0666	Bio-Ttds-QWDWVEYEWGNTGLVWGWE-NH2
1167	JBS-0632	Bio-Ttds-GFYWEVGFYDYGSDSIHVHA-NH2	1202	JBS-0667	Bio-Ttds-QWRILIGLHEMGTGYDLVW-NH2
1168	JBS-0633	Bio-Ttds-GHSVEIGWYIVAKDQDPMYI-NH2	1203	JBS-0668	Bio-Ttds-QWVSVGYDFEQDVVWVKNT-NH2
1169	JBS-0634	Bio-Ttds-GKYLLEDFTFWLTKVGVGW-NH2	1204	JBS-0669	Bio-Ttds-RLIELGFWYEAEEHVWVS-NH2
1170	JBS-0635	Bio-Ttds-GLGWEVGMHVESHDLTIH-NH2	1205	JBS-0670	Bio-Ttds-RRITLWYVYVGNITMYIWT-NH2
1171	JBS-0636	Bio-Ttds-GLIEWGWYSROEDQHWLMT-NH2	1206	JBS-0671	Bio-Ttds-RNIVSHEVYSKGVWLGYE-NH2
1172	JBS-0637	Bio-Ttds-GRWLIGLAPQAEVFWLQPM-NH2	1207	JBS-0672	Bio-Ttds-RYGVIVVGVNIDKLYTRF-NH2
1173	JBS-0638	Bio-Ttds-GTEIGWLDLTDHVIWVITI-NH2	1208	JBS-0673	Bio-Ttds-SGIILGWYSVYRNEWFEWGT-NH2
1174	JBS-0639	Bio-Ttds-GTQERGRKRMFTVELWWEF-NH2	1209	JBS-0674	Bio-Ttds-SGRGTAPAGDHYSIEAFYIT-NH2
1175	JBS-0640	Bio-Ttds-GWFMEVATVILGVIWGVV-NH2	1210	JBS-0675	Bio-Ttds-SIRORDQYIIELYWVWVDS-NH2
1176	JBS-0641	Bio-Ttds-GWIFIGLHSHYTGMESEWPG-NH2	1211	JBS-0676	Bio-Ttds-SLIWSSNTGGYRVVWLAER-NH2
1177	JBS-0642	Bio-Ttds-HLHYNGGTIYWGSEFFHAGW-NH2	1212	JBS-0677	Bio-Ttds-SLSRSDAEAKLWRLEFGWEY-NH2
1178	JBS-0643	Bio-Ttds-HMRGTATSERRYIEVGFWD-NH2	1213	JBS-0678	Bio-Ttds-SIKYRLVSDLYQYTFEFGWE-NH2
1179	JBS-0644	Bio-Ttds-HMTEVFGYVWEMDNTVIV-NH2	1214	JBS-0679	Bio-Ttds-SQKPEDTRMSYRQIEFWEL-NH2
1180	JBS-0645	Bio-Ttds-IEVGYVIVVTKHSGKLGMLI-NH2	1215	JBS-0680	Bio-Ttds-STIWLNTGIVGWEWFEETDY-NH2
1181	JBS-0646	Bio-Ttds-ISVGVYFATDNYKEFGNTL-NH2	1216	JBS-0681	Bio-Ttds-SVSVGWYVTEERHYMLWLGNH2
1182	JBS-0647	Bio-Ttds-KFRKREWIGFMLESSEYVLA-NH2	1217	JBS-0682	Bio-Ttds-SVTYGVWYSIEDMEWVYSQ-NH2

Фиг. 2P

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1218	JBS-0683	Bio-Ttds-SWRVEIGWHLISGIDEPTI-NH2	1259	JBS-1069	Ac-HLALWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1219	JBS-0685	Bio-Ttds-TIVIGHLDREVSGVETDFYSV-NH2	1260	JBS-1070	Ac-HLYAWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1220	JBS-0686	Bio-Ttds-TRRTGFSVQFGEVVSQYTH-NH2	1261	JBS-1071	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1221	JBS-0687	Bio-Ttds-TVELWIMNFTDHSMIASI-NH2	1262	JBS-1072	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1222	JBS-0688	Bio-Ttds-TYYVEVGLSEANGAKIWIQ-NH2	1263	JBS-1073	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1223	JBS-0689	Bio-Ttds-VEFGWYRRESDTWHSWGVN-NH2	1264	JBS-1074	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1224	JBS-0690	Bio-Ttds-VEIGWHLKYEKELVWYMHQ-NH2	1265	JBS-1075	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1225	JBS-0691	Bio-Ttds-VEIGWHLKYEKELVWYMHQ-NH2	1266	JBS-1076	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1226	JBS-0692	Bio-Ttds-VEVGEQDQVTVVTVYHT-NH2	1267	JBS-1077	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1227	JBS-0693	Bio-Ttds-VEVGVYSLFKDLTVKKEWIP-NH2	1268	JBS-1078	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1228	JBS-0694	Bio-Ttds-VFEVGVVTSVGRVLRWTRIRN-NH2	1269	JBS-1079	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1229	JBS-0695	Bio-Ttds-VIWRDGRSLERWSEFGWEA-NH2	1270	JBS-1080	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1230	JBS-0696	Bio-Ttds-VRPKEIRKRPLFYVLEWFEH-NH2	1271	JBS-1081	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1231	JBS-0697	Bio-Ttds-VVEIGWLVSSLGNEKVVLV-NH2	1272	JBS-1082	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1232	JBS-0698	Bio-Ttds-VYSVSESGWYSFNDEWMSFY-NH2	1273	JBS-1083	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1233	JBS-0699	Bio-Ttds-WEIEGLVVMHQEYIMVITLY-NH2	1274	JBS-1084	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1234	JBS-0700	Bio-Ttds-WEYWEVYITGPVTVGWELIA-NH2	1275	JBS-1085	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1235	JBS-0701	Bio-Ttds-WGIMELGMNYEDGRHKAIW-NH2	1276	JBS-1086	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1236	JBS-0702	Bio-Ttds-WGITLGEDGHGNEHDEYVL-NH2	1277	JBS-1087	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1237	JBS-0703	Bio-Ttds-WGVVEVGYHFVATGSNEALW-NH2	1278	JBS-1088	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1238	JBS-0704	Bio-Ttds-WGIVSAGWHYSAMAEDHPW-NH2	1279	JBS-1089	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1239	JBS-0705	Bio-Ttds-WIFTWSSGDHIGVIEMGYES-NH2	1280	JBS-1090	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1240	JBS-0706	Bio-Ttds-WIVIGWEDAYGRSIVWYKVG-NH2	1281	JBS-1091	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1241	JBS-0707	Bio-Ttds-WIKIIVGWELFDGTETWVKV-NH2	1282	JBS-1092	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1242	JBS-0708	Bio-Ttds-WKWRFDGSIIEGFVAVQNS-NH2	1283	JBS-1093	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1243	JBS-0709	Bio-Ttds-WLIEFGYMWNGENRDLAVWE-NH2	1284	JBS-1094	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1244	JBS-0710	Bio-Ttds-WRETIIFYVDQISVILEKVN-NH2	1285	JBS-1095	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1245	JBS-0711	Bio-Ttds-WSPGKKEIELGSTGIYWGWS-NH2	1286	JBS-1096	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1246	JBS-0712	Bio-Ttds-WVEFGYDPEDESTILTEW-NH2	1287	JBS-1097	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1247	JBS-0713	Bio-Ttds-YSIYVGHYQKQNTWTELTV-NH2	1288	JBS-1098	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1248	JBS-0714	Bio-Ttds-YTVEVGHVHTVTRDNYMNM-NH2	1289	JBS-1099	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1249	JBS-0715	Bio-Ttds-YVEVGYFHTDNEVVIYAN-NH2	1290	JBS-1100	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1250	JBS-0716	Bio-Ttds-YVEVGYFYTTDNEVVIYAN-NH2	1291	JBS-1101	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1251	JBS-1027	Ac-AFWEAGWYDVGNSWNVFFK-NH2	1292	JBS-1102	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1252	JBS-1028	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2	1293	JBS-1103	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1253	JBS-1047	Ac-RPTLIRLGANSWIEIGWEI-NH2	1294	JBS-1104	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1254	JBS-1048	Ac-YLWVYVGVGPIEVGWTESA-NH2	1295	JBS-1105	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1255	JBS-1049	Ac-DLDRIVLVGNGEIEIGWSI-NH2	1296	JBS-1106	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1256	JBS-1050	Ac-WKIVGWELFDGTETWVKV-NH2	1297	JBS-1107	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1257	JBS-1067	Ac-ALYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2	1298	JBS-1108	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2
1258	JBS-1068	Ac-HAYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2	1299	JBS-1109	Ac-HLYLWQRWPSPWVEVGFV-NH2

Фиг. 2Q





SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1628	JBS-1441	Ac-WKIIVGFELFDTGETTWWKV-NH2	1669	JBS-1482	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1629	JBS-1442	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1670	JBS-1483	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1630	JBS-1443	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1671	JBS-1484	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1631	JBS-1444	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1672	JBS-1485	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1632	JBS-1445	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1673	JBS-1486	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1633	JBS-1446	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1674	JBS-1487	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1634	JBS-1447	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1675	JBS-1488	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1635	JBS-1448	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1676	JBS-1489	Ac-WKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1636	JBS-1449	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1677	JBS-1490	Ac-LKIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1637	JBS-1450	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1678	JBS-1491	Ac-WLIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1638	JBS-1451	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1679	JBS-1492	Ac-WKLIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1639	JBS-1452	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1680	JBS-1493	Ac-WKLIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1640	JBS-1453	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1681	JBS-1494	Ac-WKLIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1641	JBS-1454	Ac-GKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1682	JBS-1495	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1642	JBS-1455	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1683	JBS-1496	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1643	JBS-1456	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1684	JBS-1497	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1644	JBS-1457	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1685	JBS-1498	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1645	JBS-1458	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1686	JBS-1499	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1646	JBS-1459	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1687	JBS-1500	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1647	JBS-1460	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1688	JBS-1501	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1648	JBS-1461	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1689	JBS-1502	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1649	JBS-1462	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1690	JBS-1503	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1650	JBS-1463	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1691	JBS-1504	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1651	JBS-1464	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1692	JBS-1505	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1652	JBS-1465	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1693	JBS-1506	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1653	JBS-1466	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1694	JBS-1507	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1654	JBS-1467	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1695	JBS-1508	Ac-WKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1655	JBS-1468	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1696	JBS-1509	Ac-SKIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1656	JBS-1469	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1697	JBS-1510	Ac-WSIIIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1657	JBS-1470	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1698	JBS-1511	Ac-WKISIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1658	JBS-1471	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1699	JBS-1512	Ac-WKISIVGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1659	JBS-1472	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1700	JBS-1513	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1660	JBS-1473	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1701	JBS-1514	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1661	JBS-1474	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1702	JBS-1515	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1662	JBS-1475	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1703	JBS-1516	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1663	JBS-1476	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1704	JBS-1517	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1664	JBS-1477	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1705	JBS-1518	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1665	JBS-1478	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1706	JBS-1519	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1666	JBS-1479	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1707	JBS-1520	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1667	JBS-1480	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1708	JBS-1521	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2
1668	JBS-1481	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1709	JBS-1522	Ac-WKIIISGVWELFDKGETTWWKV-NH2

Фиг. 2V

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
1710	JBS-1523	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1751	JBS-1565	Ac-PATGLIINSETRGIRLIWNE-NH2
1711	JBS-1524	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1752	JBS-1567	Ac-TSGSANGWELPVPVVEYGVYL-NH2
1712	JBS-1525	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1753	JBS-1568	Ac-VAYVWTLVJGISESPGIGW-NH2
1713	JBS-1526	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1754	JBS-1569	Ac-TGIVLWGWTDIKTEFEVWVK-NH2
1714	JBS-1527	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1755	JBS-1570	Ac-KWLWTKGWVDTVEIITGWE-NH2
1715	JBS-1528	Ac-WKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1756	JBS-1572	Ac-LDGIISLGGPVIWVNIJEDIER-NH2
1716	JBS-1529	Ac-PKIIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1757	JBS-1573	Ac-GLVIEPDLIVDSGGWENRI-NH2
1717	JBS-1530	Ac-WPIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1758	JBS-1578	Bio-Ttds-GQIEWGFYDHTTQYWSMDV-NH2
1718	JBS-1531	Ac-WKPIVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1759	JBS-1588	Bio-Ttds-LHELGRITQEQYSIEIYVH-NH2
1719	JBS-1532	Ac-WKIPVGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1760	JBS-1589	Bio-Ttds-HRIEINWYINSGTINKHGLVHT-NH2
1720	JBS-1533	Ac-WKIIIPGVWELFDTGETTWWKV-NH2	1761	JBS-1590	Bio-Ttds-GRHTNDINKMRRVAQALFEN-NH2
1721	JBS-1534	Ac-WKIIIPVWELFDTGETTWWKV-NH2	1762	JBS-1591	Bio-Ttds-WGLGFYDVNTHRHTPIAFKT-NH2
1722	JBS-1535	Ac-WKIIIPVPELFDKGETTWWKV-NH2	1763	JBS-1592	Bio-Ttds-VWISLWYDMVNDRHSSLIM-NH2
1723	JBS-1536	Ac-WKIIIPVWELFDTGETTWWKV-NH2	1764	JBS-1593	Bio-Ttds-RKEYEWAEREGWKTLSMPL-NH2
1724	JBS-1537	Ac-WKIIIPVWELFDTGETTWWKV-NH2	1765	JBS-1594	Bio-Ttds-AYMMIMGYTTELDTRKVA-NH2
1725	JBS-1538	Ac-WKIIIPVWELPDTGETTWWKV-NH2	1766	JBS-1595	Bio-Ttds-TVNSVDWGYEMASQWRHN-NH2
1726	JBS-1539	Ac-WKIIIPVWELFPTGETTWWKV-NH2	1767	JBS-1596	Bio-Ttds-HVHLTYQIEVGVWYVKEIYK-NH2
1727	JBS-1540	Ac-WKIIIPVWELFDFGETTWWKV-NH2	1768	JBS-1597	Bio-Ttds-RLRIELGVIVDQVLIWKVL-NH2
1728	JBS-1541	Ac-WKIIIPVWELFDTPETTWWKV-NH2	1769	JBS-1598	Bio-Ttds-HGVVGFWDVMDKVIYVHM-NH2
1729	JBS-1542	Ac-WKIIIPVWELFDTPPTTWWKV-NH2	1770	JBS-1599	Bio-Ttds-IWVGFYNEEDNYWSQIGSMT-NH2
1730	JBS-1543	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1771	JBS-1600	Bio-Ttds-SHRWRLRELKWIYVFGWEV-NH2
1731	JBS-1544	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1772	JBS-1601	Bio-Ttds-YEWVDRAGEMALFLRDFYA-NH2
1732	JBS-1545	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1773	JBS-1602	Bio-Ttds-IFTVELWDSQTQEGMIWSI-NH2
1733	JBS-1546	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1774	JBS-1603	Bio-Ttds-WVSLGWYDSRSVNEQWYSVW-NH2
1734	JBS-1547	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1775	JBS-1604	Bio-Ttds-LWVFRHSDKINGIYEVGFES-NH2
1735	JBS-1548	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1776	JBS-1605	Bio-Ttds-GVTAGHYIDINTYKPFESG-NH2
1736	JBS-1549	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1777	JBS-1606	Bio-Ttds-WLVVVRNNOISVWVDVGF TT-NH2
1737	JBS-1550	Ac-WKIIIPVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1778	JBS-1607	Bio-Ttds-EDPWEQWISVINGTEIRLH-NH2
1738	JBS-1551	Ac-WKIIIPVWELFD-NH2	1779	JBS-1608	Bio-Ttds-WRFWAHENSGLVEIGYER-NH2
1739	JBS-1552	Ac-WKIIIPVWELFD-NH2	1780	JBS-1609	Bio-Ttds-EKTEVGLYFKKEDVYKPMG-NH2
1740	JBS-1553	Ac-IVGVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1781	JBS-1610	Bio-Ttds-KLIRVGFYLNINHTYWED-NH2
1741	JBS-1554	Ac-WELFDTEPTTWWKV-NH2	1782	JBS-1611	Bio-Ttds-SIVMFGYINYSIDTYKLSM-NH2
1742	JBS-1555	Ac-FDTGETTWWKV-NH2	1864	JBS-1693	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1743	JBS-1556	Ac-GETTWWKV-NH2	1865	JBS-1694	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1744	JBS-1557	Ac-IVGVWELFDTEPTTWWKV-NH2	1866	JBS-1695	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1745	JBS-1558	Ac-WELFDTEPTTWWKV-NH2	1867	JBS-1696	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1746	JBS-1560	Ac-DFGNENKWSVWAVSFAFYV-NH2	1868	JBS-1697	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1747	JBS-1561	Ac-VFANGKSGWVYFENDVAS-NH2	1869	JBS-1698	Ac-DYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1748	JBS-1562	Ac-WLELYSVVFRPPEQGHVWV-NH2	1870	JBS-1699	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1749	JBS-1563	Ac-WHQSEYFVVGWVREWMLV-NH2	1871	JBS-1700	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2
1750	JBS-1564	Ac-GGLITWNIWELRRIIAPS-NH2	1872	JBS-1701	Ac-VYEVGWDHGNWYIEIARYPS-NH2

Фиг. 2W









SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
2529	JBS-2358	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLDMLI-NH2	2570	JBS-2399	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2530	JBS-2359	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLDGLDI-NH2	2571	JBS-2400	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2531	JBS-2360	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMDI-NH2	2572	JBS-2401	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2532	JBS-2361	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLD-NH2	2573	JBS-2402	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2533	JBS-2362	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2574	JBS-2403	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2534	JBS-2363	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2575	JBS-2404	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2535	JBS-2364	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2576	JBS-2405	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2536	JBS-2365	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2577	JBS-2406	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2537	JBS-2366	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2578	JBS-2407	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2538	JBS-2367	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2579	JBS-2408	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2539	JBS-2368	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2580	JBS-2409	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2540	JBS-2369	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2581	JBS-2410	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2541	JBS-2370	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2582	JBS-2411	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2542	JBS-2371	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2583	JBS-2412	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2543	JBS-2372	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2584	JBS-2413	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2544	JBS-2373	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2585	JBS-2414	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2545	JBS-2374	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2586	JBS-2415	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2546	JBS-2375	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2587	JBS-2416	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2547	JBS-2376	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2588	JBS-2417	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2548	JBS-2377	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2589	JBS-2418	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2549	JBS-2378	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2590	JBS-2419	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2550	JBS-2379	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2591	JBS-2420	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2551	JBS-2380	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2592	JBS-2421	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2552	JBS-2381	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2593	JBS-2422	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2553	JBS-2382	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2594	JBS-2423	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2554	JBS-2383	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2595	JBS-2424	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2555	JBS-2384	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2596	JBS-2425	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2556	JBS-2385	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2597	JBS-2426	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2557	JBS-2386	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2598	JBS-2427	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2558	JBS-2387	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2599	JBS-2428	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2559	JBS-2388	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2600	JBS-2429	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2560	JBS-2389	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2601	JBS-2430	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2561	JBS-2390	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2602	JBS-2431	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2562	JBS-2391	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2603	JBS-2432	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2563	JBS-2392	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2604	JBS-2433	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2564	JBS-2393	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2605	JBS-2434	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2565	JBS-2394	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2606	JBS-2435	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2566	JBS-2395	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2607	JBS-2436	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2567	JBS-2396	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2608	JBS-2437	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2568	JBS-2397	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2609	JBS-2438	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2569	JBS-2398	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2610	JBS-2439	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2

Фиг. 2FF

SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
2611	JBS-2440	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2652	JBS-2481	Ac-GWYNVVTKHNSKLGMLI-NH2
2612	JBS-2441	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2653	JBS-2483	Bio-Ttds-KYLLWQRWSPWVEVGEFV-NH2
2613	JBS-2442	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2654	JBS-2485	Bio-Ttds-HYLLWQRWSPWVEVGEFV-NH2
2614	JBS-2443	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2655	JBS-2487	Bio-Ttds-HAYLLWQRWSPWVEVGEFV-NH2
2615	JBS-2444	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2656	JBS-2489	Bio-Ttds-HLYLWQAWSPWVEVGEFV-NH2
2616	JBS-2445	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2657	JBS-2491	Bio-Ttds-HLYLWQSWSPWVEVGEFV-NH2
2617	JBS-2446	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2658	JBS-2493	Bio-Ttds-HLYLWQAPSPWVEVGEFV-NH2
2618	JBS-2447	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2659	JBS-2495	Bio-Ttds-HLYLWQRFSPWVEVGEFV-NH2
2619	JBS-2448	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2660	JBS-2497	Bio-Ttds-HLYLWQRWSPWVEVGEFV-NH2
2620	JBS-2449	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2661	JBS-2499	Bio-Ttds-HLYLWQRWSPWVEVGEFV-NH2
2621	JBS-2450	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2662	JBS-2500	Ac-KKYLWQAPSPWVEVGEFV-NH2
2622	JBS-2451	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2663	JBS-2501	Bio-Ttds-KKYLWQAPSPWVEVGEFV-NH2
2623	JBS-2452	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2664	JBS-2502	Ac-IPDQCSPLPCNEDGYSCKDKRASFTCT-NH2
2624	JBS-2453	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2665	JBS-2503	Ac-VYEVGDHGNWDEI IWR-NH2
2625	JBS-2454	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2666	JBS-2504	Ac-VYEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2626	JBS-2455	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2667	JBS-2505	Ac-VYEVGDHGNWDEI IWR-NH2
2627	JBS-2456	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2668	JBS-2506	Ac-VGWDHGNWDEI IWR-NH2
2628	JBS-2457	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2669	JBS-2507	Ac-VGWDHGNWSEI IWR-NH2
2629	JBS-2458	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2670	JBS-2508	Ac-VGWDHGNWDEI IWR-NH2
2630	JBS-2459	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2671	JBS-2509	Ac-WWVGPKAPMGLIEYGE-NH2
2631	JBS-2460	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2672	JBS-2510	Ac-WWVGPKARMGLIEYGE-NH2
2632	JBS-2461	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2673	JBS-2511	Ac-WWVGPKARMGLISYGE-NH2
2633	JBS-2462	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2674	JBS-2675	Ac-GFVWEDLWGTVEI IWR-NH2
2634	JBS-2463	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2675	JBS-2690	Bio-Ttds-WKIIWVGFPLDGETLWVKV-NH2
2635	JBS-2464	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2676	JBS-2691	Bio-Ttds-VYEVGDHGNWDEI IWR-NH2
2636	JBS-2465	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2677	JBS-2692	Bio-Ttds-VYEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2637	JBS-2466	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2678	JBS-2693	Bio-Ttds-YVEVGHVHTGRDNYFWM-NH2
2638	JBS-2467	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2679	JBS-2694	Bio-Ttds-YVEVGHVHTGRDNYFWM-NH2
2639	JBS-2468	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2680	JBS-2695	Bio-Ttds-VYEVGDHGNWDEI IWR-NH2
2640	JBS-2469	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2681	JBS-2700	Bio-Ttds-HKYLWQRWSPWVEVGEFV-NH2
2641	JBS-2470	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2682	JBS-2701	Ac-HKYLWQRWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2642	JBS-2471	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2683	JBS-2702	Bio-Ttds-HKYLWQRWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2643	JBS-2472	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2684	JBS-2703	Ac-HKYLWQRWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2644	JBS-2473	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2685	JBS-2704	Bio-Ttds-HKYLWQRWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2645	JBS-2474	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2686	JBS-2705	Ac-HKYLWQRWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2646	JBS-2475	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2687	JBS-2706	Bio-Ttds-HKYLWQRWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2647	JBS-2476	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2688	JBS-2707	Ac-HLYLWQAWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2648	JBS-2477	Ac-IEVGYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2689	JBS-2708	Bio-Ttds-HLYLWQAWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2649	JBS-2478	Ac-GWYNVVTKHNSKLGMLI-NH2	2690	JBS-2709	Ac-HLYLWQAWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2650	JBS-2479	Ac-NVVTKHNSKLGMLI-NH2	2691	JBS-2710	Bio-Ttds-HLYLWQAWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2
2651	JBS-2480	Ac-TQKHSKLGMLI-NH2	2692	JBS-2711	Ac-HLYLWQAWSPWVEVGDHGNWSEI IWR-NH2

Фиг. 2GG



SEQ ID	Соединение	Последовательность	SEQ ID	Соединение	Последовательность
2857	JBS-3102	Ac-HLVLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2898	JBS-3143	Ac-HLYLWQAWPSPYVEVGWGFV-NH2
2858	JBS-3103	Ac-HLYVMQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2899	JBS-3144	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2859	JBS-3104	Ac-HLYLVQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2900	JBS-3145	Ac-HLYLWQAWPSPWVYVGWGFV-NH2
2860	JBS-3105	Ac-HLYLWVWAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2901	JBS-3146	Ac-HLYLWQAWPSPWVEYGWGFV-NH2
2861	JBS-3106	Ac-HLYLWQVWAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2902	JBS-3147	Ac-HLYLWQAWPSPWVEYVWGFV-NH2
2862	JBS-3107	Ac-HLYLWQAVPSPWVEVGWGFV-NH2	2903	JBS-3148	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2863	JBS-3108	Ac-HLYLWQAWVSPWVEVGWGFV-NH2	2904	JBS-3149	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2864	JBS-3109	Ac-HLYLWQAWPVPWVEVGWGFV-NH2	2905	JBS-3150	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2865	JBS-3110	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2906	JBS-3151	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2866	JBS-3111	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2907	JBS-3154	Ac-VYEVGWDHGHWYEIWRDPS(NEM)-NH2
2867	JBS-3112	Ac-HLYLWQAWPSPWVVGWGFV-NH2	2908	JBS-3155	Ac-C(NEM)-VYEVGWDHGHWYEIWRDPS-NH2
2868	JBS-3113	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2909	JBS-3183	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2869	JBS-3114	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2910	JBS-3184	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2870	JBS-3115	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2911	JBS-3209	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2871	JBS-3116	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2912	JBS-3210	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2872	JBS-3117	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2913	JBS-3211	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2873	JBS-3118	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2914	JBS-3212	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2874	JBS-3119	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2915	JBS-3213	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2875	JBS-3120	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2	2916	JBS-3214	Ac-QTYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2
2876	JBS-3121	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2877	JBS-3122	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2878	JBS-3123	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2879	JBS-3124	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2880	JBS-3125	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2881	JBS-3126	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2882	JBS-3127	Ac-HLYLWQAWPSPWVVGWGFV-NH2			
2883	JBS-3128	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2884	JBS-3129	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2885	JBS-3130	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2886	JBS-3131	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2887	JBS-3132	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2888	JBS-3133	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2889	JBS-3134	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2890	JBS-3135	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2891	JBS-3136	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2892	JBS-3137	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2893	JBS-3138	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2894	JBS-3139	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2895	JBS-3140	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2896	JBS-3141	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			
2897	JBS-3142	Ac-HLYLWQAWPSPWVEVGWGFV-NH2			

Фиг. 2JJ



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2