



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I731015 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：105144154

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/56 (2017.01)**A61K38/26 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/31 南韓

10-2015-0191082

2016/12/02 南韓

10-2016-0163737

(71)申請人：南韓商韓美藥品股份有限公司 (南韓) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)
南韓

(72)發明人：吳宜林 OH, EUH LIM (KR)；李鍾錫 LEE, JONG SUK (KR)；朴永振 PARK, YOUNG JIN (KR)；林昌基 LIM, CHANG KI (KR)；鄭聖燁 JUNG, SUNG YOUB (KR)；權世昌 KWON, SE CHANG (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 2013/0116173A1

US 2014/0011738A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：2 共 147 頁

(54)名稱

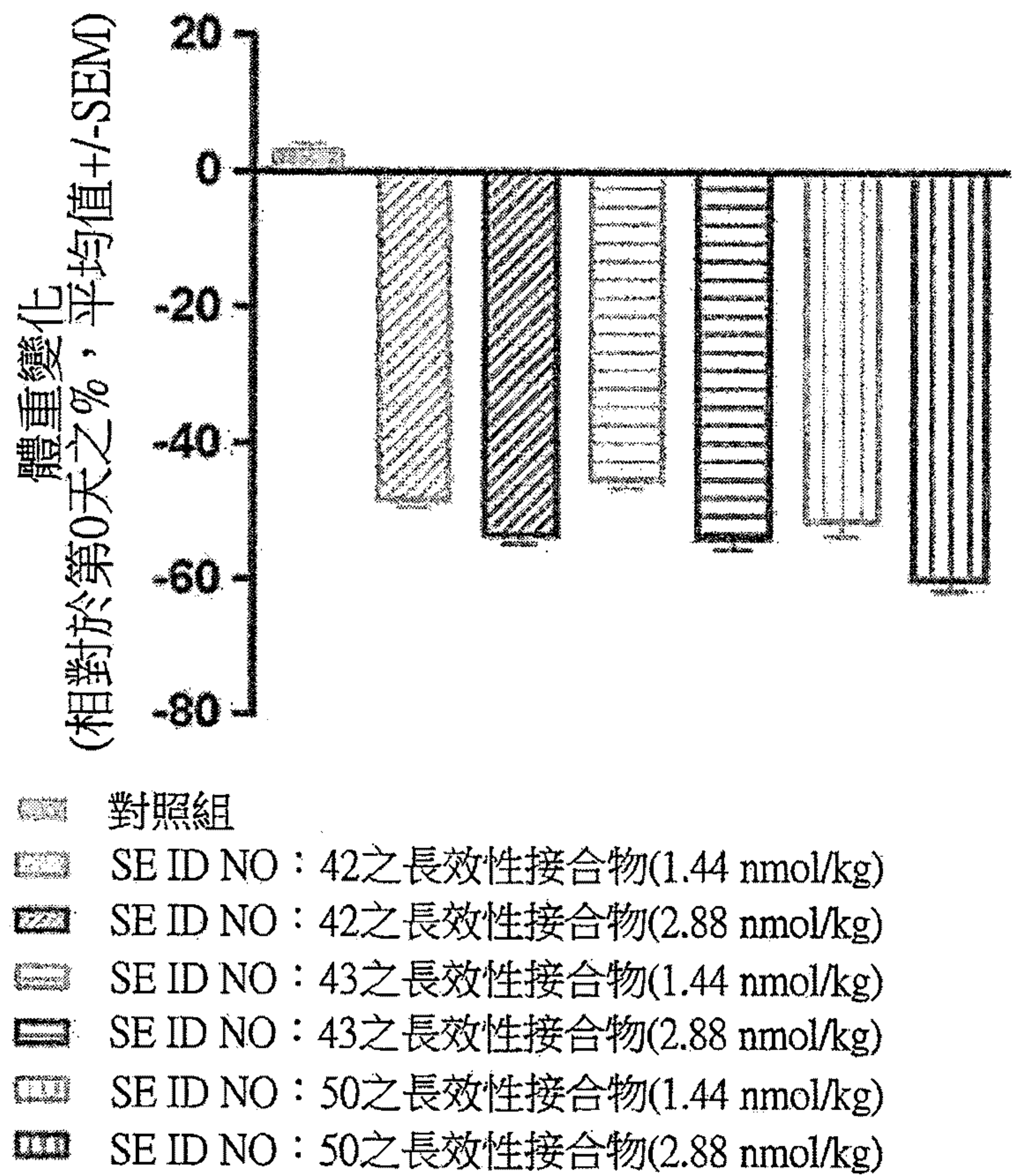
三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑之長效接合物

(57)摘要

本發明係有關一種對升糖素、GLP-1、與 GIP 受體均具有活性之三重促效劑之長效接合物，及其用途。

The present invention relates to a long-acting conjugate of a triple agonist having activities to all of glucagon, GLP-1, and GIP receptors and uses thereof.

指定代表圖：



第1圖

I731015

發明摘要

※ 申請案號：105144154

※ 申請日：105年12月30日

※IPC 分類：*A61K 47/56* (2017.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑之長效接合物

LONG-ACTING CONJUGATE OF TRIPLE
GLUCAGON/GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST

【中文】

本發明係有關一種對升糖素、GLP-1、與 GIP 受體均具有活性之三重促效劑之長效接合物，及其用途。

【英文】

The present invention relates to a long-acting conjugate of a triple agonist having activities to all of glucagon, GLP-1, and GIP receptors and uses thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無元件符號。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無代表化學式。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑之長效接合物

LONG-ACTING CONJUGATE OF TRIPLE
GLUCAGON/GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST

【技術領域】

本發明係有關一種對升糖素、GLP-1、與 GIP 受體均具有活性之三重促效劑之長效接合物，及其用途。

【先前技術】

肥胖症與糖尿病(包括 2 型糖尿病)為發生在現代社會之代表性代謝疾病。此等疾病已在世界上被視為威脅健康之因素，且由於目前此等疾病之發生，因此伴隨經濟成本快速增加。

類升糖素肽-1 (GLP-1)與葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)為代表性胃腸激素與神經元激素，且為涉及依據攝食量控制血糖量之物質。升糖素為一種由胰臟分泌之肽激素，其涉及與上述兩種物質共同控制血糖量。

GLP-1 為一種由小腸受到攝食刺激時所分泌之激素。GLP-1 會依隨血糖變化之方式，促進胰臟分泌胰島素，並抑制升糖素分泌，因此有助於降低血糖量之作用。此外，GLP-1 藉由作為飽足因子之作用，而具有減慢胃腸道消化作用之角色，藉由延緩胃腸道排空消化食物的時間來減少食物攝取量。此外，有報告指出，對大鼠投與 GLP-1，具

有抑制食物攝取及減輕體重之效應，此等效果已證實同樣會發生在正常及肥胖狀態下，因此表示 GLP-1 具有作為治療肥胖症製劑之潛力。

GIP 如同 GLP-1，為一種在受到食物攝取刺激時，由腸 K-細胞分泌之胃腸激素，係一種由 42 個胺基酸組成之激素。報告指出，GIP 係以隨血糖變化之方式，執行促進胰臟分泌胰島素之功能，有助於降低血糖量，藉以具有提高 GLP-1 活化作用、消炎，等等之效用。

當血糖量因如：用藥、疾病、缺少激素或酵素，等等理由而下降時，胰臟即會產生升糖素。升糖素傳送訊號讓肝中肝糖分解，來誘發釋放葡萄糖，並升高血糖量至正常程度。除了升高血糖量之效應外，升糖素會在動物與人類中壓制食慾，活化脂肪細胞中之激素敏感性脂酶，以促進脂肪分解及能量消耗，藉以展現抗肥胖效應。

因此依據 GLP-1 控制血糖量及降低體重之效應，積極進行試驗來發展 GLP-1 作為治療糖尿病與肥胖症之醫療劑。目前，由蜥蜴毒液製備且與 GLP-1 具有約 50% 胺基酸同源性之促胰島素分泌素 (Exendin-4) 已在發展中，作為治療相同疾病之醫療劑。然而，有報告指出，包含 GLP-1 與促胰島素分泌素之醫療劑出現副作用，如：嘔吐與噁心 (Syed YY., *Drugs*, 2015 Jul; 75 (10): 1141-52)。

此外，為了達到降低體重之最大效應及用於替代上述基於 GLP-1 之醫療劑，已將試驗重點放在對 GLP-1 受體及升糖素受體二者均具有活性之雙重促效劑上，且其等已顯

示，由於可活化升糖素受體，而可以比單獨使用目前之 GLP-1 治療時，更有效降低體重(Jonathan W *et al.*, *Nat Chem Bio.*, 2009 Oct (5); 749-757)。

此外，在與三重促效劑(其同時對 GLP-1、GIP、及升糖素受體均具有活性)相關之試驗中，近來已努力延長三重促效劑之半衰期，其作法為改用可提高針對二肽基肽酶-IV(DPP-IV)(其會分解胃腸激素而免除其活性)之抗性之胺基酸序列，隨後在其特定區域上增加一個醯基(Finan B *et al.*, *Nat Med.*, 2015 Jan; 21 (1): 27-36)。然而，其等活化三種不同受體之效應仍然不顯著，而且沒有三重促效劑對其顯示不同活性比例。

因此，仍然需要發展一種可以高度活化 GLP-1、GIP、及升糖素受體且具有控制血糖量及降低體重之效應，不會引起諸如：嘔吐與噁心等副作用之新穎物質。

此外，亦需要發展一種對 GLP-1、GIP、及升糖素受體具有多種活性比例之新穎物質。例如：仍然需要發展一種基於高度 GLP-1 與 GIP 活性，但相當低之升糖素活性，而具有降低體重效應，但對控制血糖量具有顯著更高效應之物質；或對所有 GLP-1、GIP、及升糖素均具有高度活性之物質，因此具有降低體重之顯著高效應。

此外，GLP-1、GIP、及升糖素具有低的活體內安定性，因此其等應用在人類醫療用途上時，會出現必需每天或兩天投藥一次的缺點。

【發明內容】

[技術問題]

本發明目的之一係提供一種對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有活性之肽之接合物。

本發明另一項目的係提供一種編碼該接合物之聚核苷酸、包括該聚核苷酸之載體、及包括該聚核苷酸或載體之轉化體。

本發明再另一項目的為提供一種包含該接合物之組成物。

本發明再另一項目的為提供一種治療目標疾病之方法，其包括對有此需要之個體投與該接合物或包含該接合物之組成物。

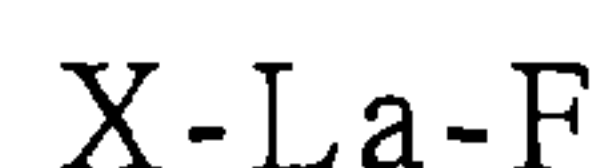
本發明再另一項目的為提供一種以該接合物或其組成物於製備醫藥上之用途。

[解決技術]

為了達成上述目的，本發明一項態樣係提供一種對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有活性之肽之接合物。

一項明確具體實施例中，該接合物係由如下通式 1 代表

[化學式 1]



其中，

X 為對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡

葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有活性之肽；

L 為連接基；

a 為 0 或正整數，但其限制條件為當 a 為 2 或更大時，各 L 彼此分別獨立；及

F 為可以延長 X 之半衰期之材料。

另一項明確具體實施例中，X 為原始升糖素之類似物，其在原始升糖素序列之至少一個胺基酸上具有選自由取代、加成、刪除、修飾、及其組合所組成群組中之變化。

再另一項明確具體實施例中，胺基酸序列之加成係衍生自原始 GLP-1 胺基酸序列、原始 GIP 胺基酸序列、或原始促胰島素分泌素(exendin-4)胺基酸序列。

再另一項明確具體實施例中，X 為包括如下通式 1 所代表胺基酸序列之肽：

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (通式 1，SEQ ID NO: 103)

其中，通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸(His, H)、4-咪唑乙醯基(CA)、或酪胺酸(Tyr, Y)；

Xaa2 為甘胺酸(Gly, G)、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib (胺基異丁酸)；

Xaa3 為麩胺酸 (Glu, E)或麩醯胺(Gln, Q)；

Xaa7 為蘇胺酸(Thr, T)或異白胺酸(Ile, I)；

Xaa10 為白胺酸 (Leu, L)、酪胺酸 (Tyr, Y)、離胺酸 (Lys, K)、半胱胺酸 (Cys, C)、或纈胺酸 (Val, V)；

Xaa12 為離胺酸 (Lys, K)、絲胺酸 (Ser, S)、或異白胺酸 (Ile, I)；

Xaa13 為麩醯胺 (Gln, Q)、酪胺酸 (Tyr, Y)、丙胺酸 (Ala, A)、或半胱胺酸 (Cys, C)；

Xaa14 為白胺酸 (Leu, L)、甲硫胺酸 (Met, M)、或酪胺酸 (Tyr, Y)；

Xaa15 為半胱胺酸 (Cys, C)、天冬胺酸 (Asp, D)、麩胺酸 (Glu, E)、或白胺酸 (Leu, L)；

Xaa16 為甘胺酸 (Gly, G)、麩胺酸 (Glu, E)、或絲胺酸 (Ser, S)；

Xaa17 為麩醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R)、異白胺酸 (Ile, I)、麩胺酸 (Glu, E)、半胱胺酸 (Cys, C)、或離胺酸 (Lys, K)；

Xaa18 為丙胺酸 (Ala, A)、麩醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R)、或組胺酸 (His, H)；

Xaa19 為丙胺酸 (Ala, A)、麩醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C)、或纈胺酸 (Val, V)；

Xaa20 為離胺酸 (Lys, K)、麩醯胺 (Gln, Q)、或精胺酸 (Arg, R)；

Xaa21 為麩胺酸 (Glu, E)、麩醯胺 (Gln, Q)、白胺酸 (Leu, L)、半胱胺酸 (Cys, C)、或天冬胺酸 (Asp, D)；

Xaa23 為異白胺酸 (Ile, I)或纈胺酸 (Val, V)；

Xaa24 為丙胺酸 (Ala, A)、麩醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸

(Cys, C)、天冬醯胺(Asn, N)、天冬胺酸(Asp, D)、或麩胺酸(Glu, E)；

Xaa27 為纈胺酸(Val, V)、白胺酸(Leu, L)、離胺酸(Lys, K)、或甲硫胺酸(Met, M)；

Xaa28 為半胱胺酸(Cys, C)、離胺酸(Lys, K)、丙胺酸(Ala, A)、天冬醯胺(Asn, N)、或天冬胺酸(Asp, D)；

Xaa29 為半胱胺酸(Cys, C)、甘胺酸(Gly, G)、麩醯胺(Gln, Q)、蘇胺酸(Thr, T)、麩胺酸(Glu, E)、或組胺酸(His, H)；

Xaa30 為半胱胺酸(Cys, C)、甘胺酸(Gly, G)、離胺酸(Lys, K)、或組胺酸(His, H)、或不存在；及

R1 為半胱胺酸(Cys, C)、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107)、或 m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108)、或不存在；

其中，

m 為 -Cys-、-Pro-、或 -Gly-Pro-，

n 為 -Cys-、-Gly-、-Ser-、或 -His-Gly-、或不存在。

再另一項明確具體實施例中，

通式 1 中，

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；及

Xaa15 為半胱胺酸、天冬胺酸、或白胺酸。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、半胱胺酸、或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸、白胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、纈胺酸、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸、精胺酸、或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、麩胺酸、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為麩醯胺、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa27 為白胺酸；及

Xaa28 為半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸或 4-咪唑乙醯基；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸；

Xaa12 為異白胺酸；

Xaa13 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa14 為甲硫胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為異白胺酸或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或組胺酸；

Xaa19 為麩醯胺或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸；

Xaa21 為天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為天冬醯胺；

Xaa27 為白胺酸；

Xaa28 為丙胺酸或天冬醯胺；

Xaa29 為麩醯胺或蘇胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、或離胺酸、或不存在。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸；

Xaa13 為酪胺酸；

Xaa14 為白胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或麩醯胺；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa27 為白胺酸或離胺酸；及

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、蘇胺酸、或組胺酸。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，X 為包括如下通式 2 代表之胺基酸序列之肽：

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys

-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式 2, SEQ ID NO: 104)

通式 2 中，

Xaa1 為 4-咪唑乙醯基、組胺酸、或酪胺酸；

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa13 為丙胺酸、麩醯胺、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、甲硫胺酸、或酪胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸、麩胺酸、或白胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa20 為離胺酸、麩醯胺、或精胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、或麩胺酸；

Xaa28 為離胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；

Xaa30 為半胱胺酸、甘胺酸、離胺酸、或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在。

再另一項明確具體實施例中，通式 2 中，

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸或麩胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、麩醯胺、或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、離胺酸、或組胺酸。

再另一項明確具體實施例中，X 為包括如下通式 3 代表之胺基酸序列之肽：

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式 3，SEQ ID NO: 105)。

通式 3 中，

Xaa1 為組胺酸或酪胺酸；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa17 為精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或精胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa24 為麩醯胺或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa29 為半胱胺酸、組胺酸、或麩醯胺；

Xaa30 為半胱胺酸或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在。

再另一項明確具體實施例中，R1 為半胱胺酸、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109)、GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110)、GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111)、PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112)、PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113)、PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114)、PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115)、PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116)、或 PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117)、或不存在。

再另一項明確具體實施例中，通式 1 至 3 中，從 N-末端起第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸共同形成一個環。

再另一項明確具體實施例中，X 為包括選自由 SEQ ID NO: 1 至 102 所組成群組中之胺基酸序列之肽。

再另一項明確具體實施例中，F 為選自由下列各者所組成群組：聚合物、脂肪酸、膽固醇、白蛋白與其片段、白蛋白-結合性材料、特定胺基酸序列之重覆單位之聚合物、

抗體、抗體片段、FcRn-結合性材料、活體內結遞組織、核苷酸、纖維結合蛋白、轉鐵蛋白、醣類、肝素、與彈性蛋白。

再另一項明確具體實施例中，F 為選自由下列各者所組成群組之聚合物：聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣、葡聚醣、聚乙烯基乙基醚、生物降解性聚合物、脂質聚合物、幾丁質、玻尿酸、寡核苷酸、及其組合。

再另一項明確具體實施例中，F 為免疫球蛋白 Fc 區。

再另一項明確具體實施例中，F 為 IgG Fc 區。

再另一項明確具體實施例中，L 為選自由下列各者所組成群組：肽、脂肪酸、醣類、聚合物、低分子量化合物、核苷酸、及其組合。

再另一項明確具體實施例中，L 為選自由下列各者所組成群組之聚合物：聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣類、葡聚糖、聚乙烯基乙基醚、生物可降解性聚合物、脂質聚合物、幾丁質、玻尿酸、寡核苷酸、及其組合。

再另一項明確具體實施例中，L 為聚乙二醇。

本發明再另一態樣提供一種編碼該接合物之聚核苷酸、包括該聚核苷酸之載體、及包括該聚核苷酸或載體之轉化體。

本發明再另一態樣提供一種包含該接合物之組成物。

一項明確具體實施例中，該組成物為醫藥組成物。

另一項明確具體實施例中，該組成物為用於預防或治療代謝症候群。

再另一項明確具體實施例中，該代謝症候群可包括葡萄糖耐性不良、高膽固醇血症、異常血脂症、肥胖症、糖尿病、高血壓、因異常血脂症引起之動脈硬化症、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、或冠心病。

本發明再另一態樣提供一種治療目標疾病之方法，其包括對有需要之個體投與該接合物或包含該接合物之組成物。

一項明確具體實施例中，該疾病為代謝症候群。

本發明再另一態樣提供一種以該接合物或包含該接合物之組成物於製備醫藥上之用途。

一項明確具體實施例中，該醫藥係用於預防或治療代謝症候群。

[本發明之有利效應]

根據本發明三重促效劑之接合物具有針對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體之活性，因此可用於治療代謝症候群。

【圖式簡單說明】

第 1 圖出示之直方圖說明肥胖動物模式(小鼠)中，利用高脂肪飼料，每兩天一次對小鼠投與三重促效劑之長效接合物期間，每間隔兩天測量體重變化之結果，歷時 28 天($p<0.05$ ， $**p<0.01$ ， $***p<0.001$ ，相對於媒劑組，採用單

方 ANOVA)。

第 2 圖出示直方圖說明肥胖動物模式(小鼠)中，利用高脂肪飼料，每兩天一次對小鼠投與三重促效劑之長效接合物期間，每間隔兩天測量腸繫膜脂肪量變化之結果，歷時 28 天($p<0.05$ ， $**p<0.01$ ， $***p<0.001$ ，相對於媒劑組，採用單方 ANOVA)。

【實施方式】

下文將更詳細說明本發明。

同時，本文所揭示各說明與例舉之具體實施例適用於其他說明與例舉之具體實施例。亦即本文所揭示各種不同因子之所有組合均屬於本發明範圍。此外，本發明範圍不應受限於下文所提供明確揭示內容。

本發明說明書全文中，不僅採用常見之單字母及三字母代碼來代表天然胺基酸，通常亦可採用彼等三字母代碼代表其他胺基酸，如： α -胺基異丁酸(Aib)、Sar(N-甲基甘胺酸)、及 α -甲基-麩胺酸。

此外，本文述及之胺基酸係依據 IUPAC-IUB 命名原則縮寫如下：

丙胺酸 (Ala, A)	精胺酸(Arg, R)
天冬醯胺(Asn, N)	天冬胺酸(Asp, D)
半胱胺酸(Cys, C)	麩胺酸 (Glu, E)
麩醯胺(Gln, Q)	甘胺酸(Gly, G)
組胺酸(His, H)	異白胺酸(Ile, I)
白胺酸(Leu, L)	離胺酸(Lys, K)

甲硫胺酸 (Met, M)

苯基丙胺酸 (Phe, F)

脯胺酸 (Pro, P)

絲胺酸 (Ser, S)

蘇胺酸 (Thr, T)

色胺酸 (Trp, W)

酪胺酸 (Tyr, Y)

纈胺酸 (Val, V)

本發明一項態樣提供一種具有針對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽 (GIP)受體之活性之肽之接合物。

本發明中，對升糖素受體、GLP-1 受體、及 GIP 受體均具有活性之肽之接合物可呈由生物相容性材料與肽接合之型式，以延長該肽之活體內半衰期。本發明中，該生物相容性材料可與載劑交換使用。

本發明中，該肽之接合物之效力持續期比沒有接合載劑之肽延長，該接合物本文中稱為「長效接合物」。

同時，此等接合物可為非天然發生。

本發明之明確具體實施例中，接合物為如下化學式 1 代表之接合物：

[化學式 1]

X-La-F

其中，

X 為對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、與葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有活性之肽；

L 為連接基；

a 為 0 或正整數，但其限制條件為當 a 為 2 或更大時，各 L 彼此分別獨立；及

F 為可以延長 X 之半衰期之材料。

本發明中，「對升糖素受體、(GLP-1)受體、與 GIP 受體具有活性之肽」可相當於構成上述接合物之一個部份基團之組成份。明確言之，該肽相當於上述化學式 1 中之 X。

本發明中，對升糖素受體、GLP-1 受體、及 GIP 受體具有活性之肽可與三重促效劑交換使用。

該肽可包括對升糖素、GLP-1、及 GIP 受體具有顯著活性程度之各種不同材料(例如：各種不同肽)。

該對升糖素、GLP-1、及 GIP 受體具有顯著活性程度之三重促效劑可能對升糖素、GLP-1、及 GIP 受體中一或多種受體，明確言之對其中兩種或更多種受體，及更明確言之對所有三種受體具有之活體外活性比對應受體之原始配體(原始升糖素、原始 GLP-1、及原始 GIP)之活性高 0.1% 或更高、1%或更高、2%或更高、3%或更高、4%或更高、5%或更高、6%或更高、7%或更高、8%或更高、9%或更高、10%或更高、20%或更高、30%或更高、40%或更高、50%或更高、60%或更高、70%或更高、80%或更高、90%或更高、及 100%或更高，但不受其等特別限制。

測定三重促效劑之活體外活性之方法可參照本發明實驗例 1，但不受其等特別限制。

同時，三重促效劑之特徵在於具有下列 i)至 iii)中一種或多種、兩種或更多種，明確言之所有活性，明確言之其顯著活性為

i) 活化 GLP-1 受體；ii)活化升糖素受體；及 iii)活化

GIP 受體。

特定言之，受體之活化作用可包括例如：肽之活體外活性比對應受體之原始配體高 0.1%或更高、1%或更高、2%或更高、3%或更高、4%或更高、5%或更高、6%或更高、7%或更高、8%或更高、9%或更高、10%或更高、20%或更高、30%或更高、40%或更高、50%或更高、60%或更高、70%或更高、80%或更高、90%或更高、及 100%或更高之彼等例子，但該活化作用不受其等限制。

此外，該三重促效劑可為比原始 GLP-1、原始升糖素、及原始 GIP 中任一者具有延長之活體內半衰期者，但不受其等特別限制。

上述升糖素類似物可能為非天然發生者，但不受其等特別限制。

明確言之，單離肽可為原始升糖素之類似物，但不受其等特別限制。

根據本發明之原始升糖素類似物可包括與原始升糖素之胺基酸序列具有至少一個差異之肽；原始升糖素序列經過修飾之肽；及原始升糖素之擬似物。

同時，原始升糖素可能具有下列胺基酸序列，但不受其等特別限制：

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO: 118)。

明確言之，單離肽可為原始升糖素之類似物，其在原

始升糖素序列之至少一個胺基酸上具有選自由取代、加成、刪除、修飾、及其組合所組成群組中之變化，但不受其等特別限制。

此外，胺基酸之取代可包括胺基酸之取代與非原始化合物之取代。

此外，該加成可在肽之 N-末端與/或 C-末端上進行。同時，胺基酸之加成長度沒有特別限制，但可添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、及 11 個或更多個胺基酸，更廣義言之，該加成可包括添加多肽，但不受其等特別限制。

更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由原始升糖素之胺基酸序列位置 1、2、3、7、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、與 29 之胺基酸所組成群組中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、17 個或更多個、18 個或更多個、19 個或更多個、或 20 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多

個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸，但不受其等特別限制。

甚至更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由原始升糖素之胺基酸序列中位置 1、2、3、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、與 29 之胺基酸所組成群組中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、17 個或更多個、18 個或更多個、或 19 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

甚至更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由原始升糖素之胺基酸序列中位置 1、2、3、10、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、28、與 29 之胺基酸所組成群組中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、或 17 個胺

基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

甚至更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由原始升糖素之胺基酸序列中位置 1、2、13、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、與 29 之胺基酸所組成群組中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、或 14 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

計畫引進上述原始升糖素之胺基酸可選自由酪胺酸、 α -甲基-麩胺酸、Aib、甲硫胺酸、麩胺酸、組胺酸、離胺酸、白胺酸、異白胺酸、麩醯胺、纈胺酸、甘胺酸、丙胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、及精胺酸所組成之群中，但不受其等特別限制。

例如：計畫添加之胺基酸序列(群)可為衍生自原始 GLP-1、原始 GIP、或原始促胰島素分泌素(exendin-4)胺基

酸序列中之至少一種胺基酸序列。

該升糖素類似物或三重促效劑可包括分子內橋鏈(例如：共價交鏈或非共價交鏈)，且明確言之，呈包括一個環之形式，例如：呈其中在升糖素類似物或三重促效劑之第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸之間形成一個環之形式，但不受其特別限制。

該環之無限制實例可包括內醯胺橋鏈(或內醯胺環)。

此外，升糖素類似物或三重促效劑包括所有彼等其中經修飾而包括一個環者，或包括可在目標位置形成一個環之胺基酸。

例如：該升糖素類似物或三重促效劑可為其中第 16 個與第 20 個胺基酸之一對胺基酸被麩胺酸或離胺酸取代，其可分別形成一個環，但升糖素類似物或三重促效劑不受其等限制。

該環可在升糖素類似物或三重促效劑內之胺基酸側鏈之間形成；例如：其等可在離胺酸側鏈與麩胺酸側鏈之間形成內醯胺環，但該環不受其等特別限制。

採用此等方法之組合製備之升糖素類似物實例可包括其胺基酸序列在至少一個胺基酸上不同於原始升糖素，且其中其 N-末端上已移除 α -碳，同時仍對升糖素受體、GLP-1 受體、及 GIP 受體，等等具有活性之肽，但不受其等限制，且適用於本發明之原始升糖素可組合各種不同類似物製法來製備。

此外，本發明之三重促效劑中，一部份胺基酸可被其

他胺基酸或非天然化合物取代，以避免被肽酶辨識，以便延長三重促效劑之活體內半衰期，但該三重促效劑不受其等特別限制。

明確言之，該肽可為其中該三重促效劑之胺基酸序列中第 2 個胺基酸序列被取代以避免被肽酶辨識而延長活體內半衰期之肽，但亦包括為了避免被活體內肽酶辨識之任何胺基酸取代或修飾，沒有限制。

此外，製備原始升糖素類似物之此等修飾可包括所有使用 *L*-型或 *D*-型胺基酸及/非天然胺基酸之修飾；及/或原始序列之修飾，例如：側鏈官能基、分子內共價鍵(例如：在側鏈之間形成環)、甲基化、醯化、泛素化、磷酸化、胺基己烷化、生物素基化，等等之修飾。

此外，該修飾亦可包括所有彼等其中添加一個或多個胺基酸至原始升糖素之胺基與/或羧基末端者。

在胺基酸之取代或加成期間，不僅可使用常出現在人類蛋白質中之 20 種胺基酸，亦可使用非典型或非天然胺基酸。非典型胺基酸之商品來源可包括 Sigma-Aldrich、ChemPep Inc.、及 Genzyme Pharmaceuticals。包括此等胺基酸與典型肽序列之肽可為合成者及購自供應商者，例如：American Peptide Company、Bachem (USA)、或 Anygen (Korea)。

可依相同方式得到胺基酸衍生物，且可使用例如：4-咪唑基乙酸。

此外，根據本發明肽可呈變體型式，其中肽之胺基與

/或羧基末端，等等經過有機基團化學修飾或保護，或可在肽末端添加胺基酸，用於保護避免活體內蛋白酶，同時提高其安定性。

特定言之，以化學合成肽為例，其 N-與 C-末端帶電價，因此該肽之 N-與 C-末端可經過乙醯化與/或醯胺化，但該肽不受其等特別限制。

此外，根據本發明肽可包括所有彼等呈肽本身、其鹽(例如：其醫藥上可接受之鹽)、或其溶劑合物等型式。此外，該肽可呈任何醫藥上可接受之型式。

鹽之種類沒有特別限制。然而，該鹽較佳為對個體(例如：哺乳動物)安全且有效，但不受其等特別限制。

術語「醫藥上可接受」係指該物質在醫藥學範圍之判斷下，可有效用於計畫用途，不會誘發過度毒性、刺激性、過敏反應，等等。

本文所採用術語「醫藥上可接受之鹽」係指由醫藥上可接受無機酸、有機酸、或鹼類衍生之鹽。合適鹽類實例可包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、對甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸，等等。由合適鹼類衍生之鹽類實例可包括鹼金屬，如：鈉、鉀，等等；鹼土金屬，如：鎂；鋁；等等之鹽類。

本文所採用術語「溶劑合物」係指根據本發明肽或其鹽與溶劑分子之間形成之複合物。

一項明確具體實施例中，X 可為包括如下通式 1 代表之胺基酸序列之肽。

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (通式 1，SEQ ID NO: 103)

上述通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸(His, H)、4-咪唑乙醯基(CA)、或酪胺酸(Tyr, Y)；

Xaa2 為甘胺酸(Gly, G)、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa3 為麩胺酸(Glu, E)或麩醯胺(Gln, Q)；

Xaa7 為蘇胺酸(Thr, T)或異白胺酸(Ile, I)；

Xaa10 為白胺酸(Leu, L)、酪胺酸(Tyr, Y)、離胺酸(Lys, K)、半胱胺酸(Cys, C)、或纈胺酸(Val, V)；

Xaa12 為離胺酸(Lys, K)、絲胺酸(Ser, S)、或異白胺酸(Ile, I)；

Xaa13 為麩醯胺(Gln, Q)、酪胺酸(Tyr, Y)、丙胺酸(Ala, A)、或半胱胺酸(Cys, C)；

Xaa14 為白胺酸(Leu, L)、甲硫胺酸(Met, M)、或酪胺酸(Tyr, Y)；

Xaa15 為半胱胺酸(Cys, C)、天冬胺酸(Asp, D)、麩胺酸(Glu, E)、或白胺酸(Leu, L)；

Xaa16 為甘胺酸(Gly, G)、麩胺酸(Glu, E)、或絲胺酸(Ser, S)；

Xaa17 為麩醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R)、異白胺酸 (Ile, I)、麩胺酸 (Glu, E)、半胱胺酸 (Cys, C)、或離胺酸 (Lys, K) ;

Xaa18 為丙胺酸 (Ala, A)、麩醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R)、或組胺酸 (His, H) ;

Xaa19 為丙胺酸 (Ala, A)、麩醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C)、或纈胺酸 (Val, V) ;

Xaa20 為離胺酸 (Lys, K)、麩醯胺 (Gln, Q)、或精胺酸 (Arg, R) ;

Xaa21 為麩胺酸 (Glu, E)、麩醯胺 (Gln, Q)、白胺酸 (Leu, L)、半胱胺酸 (Cys, C)、或天冬胺酸 (Asp, D) ;

Xaa23 為異白胺酸 (Ile, I)或纈胺酸 (Val, V) ;

Xaa24 為丙胺酸 (Ala, A)、麩醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C)、天冬醯胺 (Asn, N)、天冬胺酸 (Asp, D)、或麩胺酸 (Glu, E) ;

Xaa27 為纈胺酸 (Val, V)、白胺酸 (Leu, L)、離胺酸 (Lys, K)、或甲硫胺酸 (Met, M) ;

Xaa28 為半胱胺酸 (Cys, C)、離胺酸 (Lys, K)、丙胺酸 (Ala, A)、天冬醯胺 (Asn, N)、或天冬胺酸 (Asp, D) ;

Xaa29 為半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、麩醯胺 (Gln, Q)、蘇胺酸 (Thr, T)、麩胺酸 (Glu, E)、或組胺酸 (His, H) ;

Xaa30 為半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、離胺酸 (Lys, K)、或組胺酸 (His, H)、或不存在 ;

R1 為半胱胺酸 (Cys, C)、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO:

106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107)、或 m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108)、或不存在；

其中，

m 為 -Cys-、-Pro-、或 -Gly-Pro-；

n 為 -Cys-、-Gly-、-Ser-、或 -His-Gly-、或不存在。

例如：該三重促效劑可為其中一種包括選自由 SEQ ID NO: 1 至 102 所組成群組中之胺基酸序列者；及其中一種(基本上)由選自由 SEQ ID NO: 1 至 102 所組成群組中之胺基酸序列所組成者，但不受其限制。

此外，儘管稱為「由特定 SEQ ID NO 組成之肽」，本發明中並不排除可能因在對應 SEQ ID NO 之胺基酸序列之上游或下游添加無意義序列所產生之突變、或可能天然發生之突變、或其靜默突變，只要該肽具有與由對應 SEQ ID NO 之胺基酸序列組成之肽之相同或對應活性即可，即使當出現添加序列或突變，其顯然均屬於本發明範圍。

上述適用於本發明其他明確具體實施例或態樣，但不受其限制。

明確言之，上述通式 1 中，Xaa14 可為白胺酸或甲硫胺酸，及 Xaa15 可為半胱胺酸、天冬胺酸、或白胺酸。

肽實例可包括其中包括選自由 SEQ ID NO: 1 至 12、14 至 17、及 21 至 102 所組成群組中之胺基酸序列之肽或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

該肽可顯著活化至少一種升糖素受體、GLP-1 受體、及 GIP 受體，但不受其等特別限制。明確言之，該肽可顯

著活化 GLP-1 受體，或額外活化升糖素受體與/或 GIP 受體，
但不受其等特別限制。

甚至更明確言之，該肽可為：

上述通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、半胱胺酸、或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸、白胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、麩
胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、纈胺酸、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸、精胺酸、或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、半胱胺酸、或天
冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、麩
胺酸、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸、但不受其等特別限制。

甚至更明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸、但不受其等特別限制。

甚至更明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為麩醯胺、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa27 為白胺酸；及

Xaa28 為半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸。

明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸或 4-咪唑乙醯基；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸；

Xaa12 為異白胺酸；

Xaa13 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa14 為甲硫胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為異白胺酸或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或組胺酸；

Xaa19 為麩醯胺或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸；

Xaa21 為天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為天冬醯胺；

Xaa27 為白胺酸；

Xaa28 為丙胺酸或天冬醯胺；

Xaa29 為麩醯胺或蘇胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸或離胺酸、或不存在。

更明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸；

Xaa13 為酪胺酸；

Xaa14 為白胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或麩醯胺；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa27 為白胺酸或離胺酸；及

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、蘇胺酸、或組胺酸；

但不受其等特別限制。

此等肽可能對應於一種情況，其中對 GLP-1 受體與升糖素受體二者具有顯著活化程度之肽、或比其對 GIP 受體具有更高活化程度之肽；一種情況，其中對所有 GLP-1 受體、升糖素受體、及 GIP 受體均具有顯著活化程度之肽；或一種情況，其中對 GLP-1 受體及 GIP 受體二者具有顯著活化程度，並比對升糖素受體具有更高活化程度之肽，但不受其等特別限制。

當該肽對 GLP-1 受體及 GIP 受體二者具有顯著活化程度，並比對升糖素受體具有更高活化程度時，其可能提供一種具有改良控制血糖量並具有降低體重效應能力之肽，而當該肽對所有 GLP-1 受體、升糖素受體、及 GIP 受體均具有顯著活化程度時，即可提供最大之降低體重效應，但該等效應不受其等特別限制。

肽實例可包括其中包括選自由 SEQ ID NO：8、9、21 至 37、39、42、43、49 至 61、64 至 83、85、86、88、89、91 至 93、及 95 至 102 所組成群組中之胺基酸序列之肽；

或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

一項明確具體實施例中，該肽可包括如下通式 2 代表之胺基酸序列。

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40(通式 2, SEQ ID NO: 104)

上述通式 2 中，

Xaa1 為 4-咪唑乙醯基、組胺酸、或酪胺酸；

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa13 為丙胺酸、麩醯胺、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、甲硫胺酸、或酪胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸、麩胺酸、或白胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa20 為離胺酸、麩醯胺、或精胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、或

麩胺酸；

Xaa28 為離胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；

Xaa30 為半胱胺酸、甘胺酸、離胺酸、或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸，或不存在。

更明確言之，上述通式 2 中，

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸或麩胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、麩醯胺、或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、離胺酸、或組胺酸。

肽實例可包括包含選自由：SEQ ID NO：21、22、42、43、50、64 至 77、及 95 至 102 所組成群組中之胺基酸序列之肽；更明確言之，包含選自由：SEQ ID NO：21、22、42、43、50、64 至 77、及 96 至 102 所組成群組中之胺基酸序列之肽；或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

一項明確具體實施例中，該肽可包括如下通式 3 代表

之胺基酸序列。

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式 3, SEQ ID NO: 105)

上述通式 3 中，

Xaa1 為組胺酸或酪胺酸；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa17 為精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或精胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa24 為麩醯胺或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa29 為半胱胺酸、組胺酸、或麩醯胺；

Xaa30 為半胱胺酸或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸，或不存在。

肽實例可包括包含選自由：SEQ ID NO：21、22、42、43、50、64 至 71、75 至 77、及 96 至 102 所組成群組中之胺基酸序列之肽；或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

此外，上述通式 1 中，R1 可為半胱胺酸、

GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109)、GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110)、GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111)、PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112)、PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113)、PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114)、PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115)、PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116)、或 PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117)、或不存在，但不受其等特別限制。

此外，本發明肽可採用相關技藝習知之方法，依據其長度合成，例如：可採用自動肽合成儀，及遺傳工程技術合成。

明確言之，本發明肽可採用標準合成法、重組表現系統、或相關技藝上已知任何其他方法製備。因此，本發明肽可採用許多種方法合成，包括例如下文說明之方法：

(a) 採用固相或液相法逐步或分段組合來合成肽，然後單離及純化最終肽產物之方法；或

(b) 在宿主細胞中表現編碼該肽之核酸構築體，並從宿主細胞培養物中回收表現產物之方法；或

(c) 由編碼肽之核酸構築體進行活體外無細胞表現，並回收表現產物之方法；或

採用(a)、(b)、及(c)任何方法之組合，得到肽片段，連接該等肽片段，得到肽，然後回收該肽之方法。

上述接合物中，F 為可以延長 X(亦即對升糖素受體、GLP-1 受體、與 GIP 受體具有活性之肽)之半衰期之材料，且其相當於構成本發明接合物之部份基團之組成份。

F 與 X 可以利用共價化學鍵或非共價化學鍵彼此結合；或 F 與 X 可以透過 L，利用共價化學鍵、非共價化學鍵、或其組合彼此結合。

該可以延長 X 之半衰期之材料可為生物相容性材料，例如：為選自由下列各者所組成群組之一：聚合物、脂肪酸、膽固醇、白蛋白與其片段、白蛋白-結合性材料、特定胺基酸序列之重覆單位之聚合物、抗體、抗體片段、FcRn-結合性材料、活體內結遞組織、核苷酸、纖維結合蛋白、轉鐵蛋白、醣類、肝素、與彈性蛋白，但不受其等特別限制。

彈性蛋白可為人類原彈性蛋白(tropoelastin)，其為一種水溶性前體，且可為原彈性蛋白之某些序列或其某些重覆單位之聚合物，例如：包括所有類似彈性蛋白之多肽，但不受其等特別限制。

聚合物實例可為選自下列各者所組成群組之一：聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣類、葡聚糖、聚乙烯基乙基醚、生物可降解性聚合物、脂質聚合物、幾丁質、玻尿酸、寡核苷酸、及其組合，但不受其等特別限制。

該聚乙二醇包括乙二醇之所有均聚物型式、PEG 共聚物、及經單甲基取代之 PEG 聚合物(mPEG)，但不受其等特別限制。

此外，生物相容性材料可包括聚胺基酸，如：聚-離胺酸、聚-天冬胺酸、與聚-麩胺酸，但不受其等限制。

此外，脂肪酸可為於活體內對白蛋白具體結合親和力者。

更明確具體實施例中，該 FcRn-結合性材料可為免疫球蛋白 Fc 區，更明確言之，IgG Fc 區，但不受其等特別限制。

本發明肽內至少一個胺基酸側鏈可能附接生物相容性材料，以提高其溶解性及/或延長其活體內半衰期，及/或提高其生體可用率。此等修飾法可以降低醫療性蛋白質與肽之清除率。

該生物相容性聚合物可為水溶性(兩親性或親水性)及/或無毒性及/或醫藥上可接受者。

F 可以直接連接 X (亦即化學式 1 中之 a 為 0)或可透過連接基(L)連接。

明確言之，L 可為肽連接基或非肽連接基，但不受其等限制。

當 L 為肽連接基時，其可包括一個或多個胺基酸，例如：1 至 1000 個胺基酸，但不受其等特別限制。本發明中，可使用各種不同之已知肽連接基來連接 F 與 X(例如：包括 [GS]_x 連接基、[GGGS]_x 連接基、與 [GGGGGS]_x 連接基，等等，其中 x 為至少 1 之自然數)，但肽連接基不受其等特別限制。

本發明中，「非肽連接基」包括連接至少兩個重覆單位之生物相容性聚合物。該等重覆單位係利用任何共價鍵而非肽鍵彼此連接。非肽連接基可為一種建立本發明接合物

之部份基團之組成份，且相當於上述化學式 1 中之 L。

化學式 1 之 La 中，a 可為 1 或更大，及當 a 為 2 或更大時，各 L 可分別獨立。

本文所採用術語「非肽連接基」可與「非肽聚合物」交換使用。

此外，一項明確具體實施例中，該接合物可為一種其中 F 與 X 利用非肽連接基彼此共價連接者，該連接基具有兩個反應性終端基團，分別連接 X(明確言之肽藥物)與 F(明確言之免疫球蛋白 Fc 區)。

明確言之，該非肽連接基可為選自下列各者所組成群組之一者：脂肪酸、醣類、聚合物、低分子量化合物、核苷酸、及其組合。

雖然沒有特別限制，該非肽連接基可為選自由下列各者所組成群組之一：聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣類、葡聚糖、聚乙烯基乙基醚、生物可降解性聚合物(如：聚乳酸(PLA)與聚乳酸-乙醇酸(PLGA)、脂質聚合物、幾丁質、玻尿酸、寡核苷酸、及其組合。一項更明確具體實施例中，該非肽聚合物可為聚乙二醇，但不受其等限制。此外，上述相關技藝已知材料之衍生物及在技術層面上容易製造之衍生物均屬於本發明之範圍。

本發明所使用之非肽連接基可為可對抗活體內蛋白酶之任何聚合物，沒有限制。該非肽聚合物之分子量可在 1 kDa 至 100 kDa 之範圍內，明確言之，1 kDa 至 20 kDa，但

不受其等限制。此外，與相當於 F 之多肽連接之本發明非肽連接基可能不僅包括一種聚合物，亦可能包括不同種類聚合物之組合。

一項明確具體實施例中，非肽連接基之兩端可分別連接 F(例如：免疫球蛋白 Fc 區)之胺基或硫醇基或 X 之胺基或硫醇基。

明確言之，非肽聚合物可包括可在兩端分別連接 F(例如：免疫球蛋白 Fc 區)與 X 之反應性基團，且明確言之，可連接位於 X 之 N-末端或離胺酸之胺基、或半胱胺酸之硫醇基、或位於 F(例如：免疫球蛋白 Fc 區)之 N-末端或離胺酸之胺基、或半胱胺酸之硫醇基之反應性基團，但反應性基團不受此等限制。

此外，可連接免疫球蛋白 Fc 區與 X 之非肽聚合物之反應性基團可選自由下列各者所組成群組：醛基、馬來醯亞胺基、與琥珀醯亞胺衍生物，但不受其等限制。

上文中，該醛基實例可包括丙醛基或丁醛基，但不受其等之限制。

上文中，可使用戊酸琥珀醯亞胺基酯、甲基丁酸琥珀醯亞胺基酯、甲基丙酸琥珀醯亞胺基酯、丁酸琥珀醯亞胺基酯、丙酸琥珀醯亞胺基酯、N-羥基琥珀醯亞胺、羥基琥珀醯亞胺基、羧甲基琥珀醯亞胺基、或碳酸琥珀醯亞胺基酯作為琥珀醯亞胺衍生物，但琥珀醯亞胺衍生物不受此等限制。

非肽連接基可透過此等反應性基團連接 X 與 F，但反

應性基團不受此等特別限制。

此外，由醛鍵經過還原性烷化反應得到之終產物比利用醯胺鍵連接者更安定。該醛反應性基團在低 pH 條件下選擇性與 N-末端反應，而在高 pH(例如：pH 9.0)下則與離胺酸殘基形成共價鍵。

該非肽連接基兩端之反應性基團可以彼此相同或相異，例如：可在一端具有馬來醯亞胺反應性基團，並在另一端具有醛基、丙醛基、或丁醛基。然而，只要 F(明確言之，免疫球蛋白 Fc 區)可以連接 X，則反應性基團沒有特別限制。

例如：非肽連接基可在一端具有馬來醯亞胺基作為反應性基團，並在另一端具有醛基、丙醛基、或丁醛基，等等。

當使用其兩端均具有反應性羥基之聚乙二醇作為非肽聚合物時，可採用已知化學反應活化羥基，形成各種不同反應性基團，或可採用具有可自商品取得之經修飾反應性基團之聚乙二醇來製備本發明長效性蛋白質接合物。

一項明確具體實施例中，該非肽聚合物可為一種可連接 X 之半胱胺酸殘基者，更明確言之，連接半胱胺酸之-SH 基，但不受其等限制。

當採用馬來醯亞胺-PEG-醛時，該馬來醯亞胺基可利用硫醚鍵連接 X 之-SH 基團，且該醛基可透過還原性烷化法連接 F(明確言之，免疫球蛋白 Fc 之-NH₂基團)，但不受此限制，且上述僅係一項具體實施例。

此外，上述接合物中，非肽聚合物之反應性基團可連接為位於免疫球蛋白 Fc 之 N-末端之 $-NH_2$ ，但此僅係一項具體實施例。

本發明中，「免疫球蛋白 Fc 區」意指免疫球蛋白中包括重鏈恆定區 2 (CH2) 與/或重鏈恆定區 3 (CH3)，但不包括重鏈與輕鏈可變區之區域。免疫球蛋白 Fc 區可為構成本發明蛋白質接合物之部份基團之一種組成份。

免疫球蛋白 Fc 區可在重鏈恆定區包括一鉸鍊區，但不受其等限制。此外，本發明免疫球蛋白 Fc 區可為包括一部份或全部重鏈恆定區 1 (CH1) 與/或輕鏈恆定區 1 (CL1) 之延長 Fc 區，其中不包括免疫球蛋白重鏈與輕鏈之可變區，只要免疫球蛋白 Fc 區具有實質上相同或優於彼等原始型之效應。此外，本發明免疫球蛋白 Fc 區可能為其中已移除相當於 CH2 與/或 CH3 之相當長胺基酸序列部份之區域。

例如：本發明免疫球蛋白 Fc 區可為 1) CH1 功能域、CH2 功能域、CH3 功能域、與 CH4 功能域；2) CH1 功能域與 CH2 功能域；3) CH1 功能域與 CH3 功能域；4) CH2 功能域與 CH3 功能域；5) CH1 功能域、CH2 功能域、CH3 功能域、與 CH4 功能域與免疫球蛋白鉸鍊區(或一部份鉸鍊區)中的一個或兩過或更多個功能域之組合，及(6)重鏈恆定區與輕鏈恆定區之各功能域之二聚體，但不受其等限制。

此外，一項明確具體實施例中，免疫球蛋白 Fc 區可呈二聚體型式，二聚體型式中，一個 X 分子可以共價連接一

個 Fc 區，其中免疫球蛋白 Fc 與 X 可以利用非肽聚合物彼此連接。同時，二聚體型式中，亦可能由兩個 X 分子對稱連接一個 Fc 區。然而，該連接沒有限制。

此外，本發明免疫球蛋白 Fc 區之範圍不僅包括原始胺基酸序列，而且包括其序列衍生物。胺基酸序列衍生物係指其胺基酸序列已經過刪除、嵌插、保留性或非保留性取代、或其組合，以致出現至少一個胺基酸殘基差異之胺基酸序列。

例如：已知用於接合免疫球蛋白 Fc 之位置 214 至 238、297 至 299、318 至 322、或 327 至 331 之胺基酸殘基即可用為適於修飾之位點。

此外，其他各種衍生物亦可能，包括：具有已刪除會形成二硫鍵之區域、刪除原始 Fc 中 N-末端之有些胺基酸殘基、或在原始 Fc 之 N-末端增加甲硫胺酸殘基者。此外，可刪除補體結合位點，例如：C1q 結合位點與抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)位點，以移除效應子功能。製備此等免疫球蛋白 Fc 區之序列衍生物之技術已揭示於國際專利公告案案號 WO 97/34631、WO 96/32478，等等。

蛋白質與肽中，不會完全改變蛋白質或肽活性之胺基酸交換法係相關技藝上已知者(H. Neurath, R. L. Hill, *The Proteins*, Academic Press, New York, 1979)。最常見之交換法為 Ala/Ser、Val/Ile、Asp/Glu、Thr/Ser、Ala/Gly、Ala/Thr、Ser/Asn、Ala/Val、Ser/Gly、Thy/Phe、Ala/Pro、Lys/Arg、Asp/Asn、Leu/Ile、Leu/Val、Ala/Glu、與 Asp/Gly，包括兩

種交換方向。適情況而定，Fc 區可經過磷酸化、硫酸化、丙烯酸化、糖基化、甲基化、法呢基化、乙醯基化、醯胺化，等等修飾。

上述 Fc 衍生物可顯示與本發明 Fc 區相同之生物活性，且對熱、pH，等等可能具有改良之結構安定性。

此外，免疫球蛋白 Fc 區可得自從人類或動物(如：牛、山羊、豬、小鼠、兔、倉鼠、大鼠、天竺鼠，等等)中單離之原始型，或可為得自轉化動物細胞或微生物之重組體免疫球蛋白 Fc 區或其衍生物。本文中，可自活的人類或動物生物體中單離完整免疫球蛋白，利用蛋白酶處理該單離之免疫球蛋白後，即可從原始免疫球蛋白得到 Fc 區。使用木瓜酵素使用完整免疫球蛋白時，可裂解成 Fab 與 Fc 區，而當使用胃蛋白酶處理完整免疫球蛋白時，則裂解成 pF' c 與 F(ab)₂ 片段。Fc 或 pF' c 可經過分子大小篩選層析法，等等單離。在更明確具體實施例中，免疫球蛋白 Fc 區為得自可表現人類所衍生 Fc 區之微生物之重組體免疫球蛋白 Fc 區。

此外，免疫球蛋白 Fc 區可能呈天然聚糖型式、高於或低於原始型之聚糖、或呈脫糖基化型式。可採用傳統方法提高、降低、或移除免疫球蛋白 Fc 聚糖，如：採用化學方法、酵素方法及利用微生物之遺傳工程法。從 Fc 區移除聚糖時所得之免疫球蛋白 Fc 區對 C1q 之結合親和力顯著下降，即降低或失去抗體依賴性細胞毒性或補體依賴性細胞毒性，因此不會誘發活體內不必要之免疫反應。此時，

脫糖基化或無糖基化免疫球蛋白 Fc 區可為更符合本發明作為藥物載劑之初始目的之型式。

本文所採用術語「脫糖基化」意指經由酵素移除 Fc 區之糖部份基團，及術語「無糖基化」意指在原核生物體中(更明確言之大腸桿菌(*E. coli*))中產生之非糖基化 Fc 區。

同時，免疫球蛋白 Fc 區可源於人類或其他動物，如：牛、山羊、豬、小鼠、兔、倉鼠、大鼠、天竺鼠。在更明確具體實施例中，係衍生自人類。

此外，免疫球蛋白(Ig)Fc 區可衍生自：IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、或其組合或雜化體。更明確具體實施例中，其衍生自 IgG 或 IgM，其等為人類血液中含量最高者，及在甚至更明確具體實施例中，其衍生自 IgG，已知其可延長配體結合性蛋白質之半衰期。在又甚至更明確具體實施例中，該免疫球蛋白 Fc 區為 IgG4 Fc 區，及在最明確具體實施例中，該 IgG4 Fc 區為衍生自人類 IgG4 之無糖基化 Fc 區，但不受其等限制。

特定言之，本文所採用術語「組合」意指來自相同來源之編碼單鏈免疫球蛋白 Fc 區之多肽與來自不同來源之單鏈多肽連接形成二聚體或多聚體。亦即該二聚體或多聚體可由選自：IgG Fc、IgA Fc、IgM Fc、IgD Fc、與 IgE Fc 片段所組成群組中之兩個或更多個片段形成。

此外，上述接合物可能具有比原始 GLP-1、GIP、或升糖素或比其中 F 未經修飾之 X 改良之長效效應性質，且除了彼等上述者外，此等接合物還包括彼等囊封在生物可降

解性奈米粒子中者。

本發明另一態樣提供一種編碼該接合物之聚核苷酸、包括該聚核苷酸之載體、及包括該聚核苷酸或包括該聚核苷酸之載體之轉化體。

該接合物係與上述說明者相同。

該聚核苷酸可為編碼呈融合蛋白質之接合物者。

此外，在本發明範圍內，編碼該接合物之單離聚核苷酸包括具有與對應序列達 75%或更高，明確言之 85%或更高，更明確言之 90%或更高、及甚至更明確言之 95%或更高之序列同一性之聚核苷酸序列。

本文所採用術語「同源性」係指該序列與野生型胺基酸序列或野生型核酸序列之相似性，可採用裸視或利用市售比對程式來比對同源性。利用市售電腦程式時，在兩種或更多種序列之間之同源性可採用百分比(%)表示，並可計算相鄰序列之間之同源性(%)。

本文所採用術語「重組載體」係指 DNA 構築體，其中編碼該標靶蛋白質(例如：接合物)之聚核苷酸係以操縱方式連接適當之調節序列，以便於宿主細胞中表現該標靶蛋白質(接合物)。

該調節序列包括可以啟動轉錄之發動子、任何用於調節轉錄之操縱子序列、編碼適當 mRNA 核糖體-結合功能域之序列、及用於調節轉錄與轉譯終止之序列。該重組載體在轉化進入合適宿主細胞中後，即不受宿主基因組之影響來進行獨立複製或功能運作、或可整合進入宿主基因組本身。

本發明所採用之重組載體沒有特別限制，只要該載體可於宿主細胞中複製，並可採用相關技藝上已知之載體構築即可。常用之載體實例可包括天然或重組質體、黏接質體、病毒、及噬菌體。本發明使用之載體沒有特別限制，但相關技藝上已知之任何表現載體均可使用。

採用該重組載體來轉化宿主細胞，以產生本發明接合物。此外，此等經轉化細胞(成為本發明之一部份)可用於擴大核酸片段與載體，或其等可為用於重組產生本發明接合物之培養細胞或細胞株。

本文所採用術語「轉化」意指將編碼目標蛋白質之含聚核苷酸之重組載體引進宿主細胞之過程，藉以在宿主細胞中表現該聚核苷酸所編碼之蛋白質。已轉化之聚核苷酸不論是否嵌入宿主細胞之染色體中及位於染色體上或染色體外，只要其可在宿主細胞中表現即可，這兩種例子均包括在內。

此外，該聚核苷酸包括編碼目標蛋白質之 DNA 與 RNA。該聚核苷酸可呈任何型式引進，只要其可引進宿主細胞中並在其中表現即可。例如：該聚核苷酸可呈表現匣之型式引進宿主細胞中，其為包括自行表現所需所有基本元素之基因構築體。該表現匣通常包括以操縱方式連接聚核苷酸之發動子、轉錄終止訊號、核糖體結合功能域、及轉譯終止訊號。該表現匣可呈可以自行複製之表現載體型式。此外，該聚核苷酸可引進宿主細胞中，並以操縱方式連接其在宿主細胞中表現時所需之序列，但不受其限制。

此外，本文所採用術語「以操縱方式連接」係指在發動子序列(其啟動並介導該編碼目標蛋白質(亦即本發明接合物)之聚核苷酸之轉錄)與上述基因序列之間之功能性連接。

可用於本發明之適當宿主沒有特別限制，只要其可表現本發明聚核苷酸即可。適當宿主實例可包括屬於：大腸桿菌屬(*Escherichia*)之細菌，如：大腸桿菌(*E. coli*)；屬於桿菌屬(*Bacillus*)之細菌，如：枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)；屬於假單胞菌(*Pseudomonas*)之細菌，如：戀臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)；酵母，如：畢赤酵母(*Pichia pastoris*)、釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、及粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；昆蟲細胞，如：草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)(Sf9)、及動物細胞，如：CHO、COS、及 BSC。

本發明又另一態樣提供一種包含該接合物之組成物。

該接合物係與上述說明相同。

明確言之，該組成物可為醫藥組成物，及更明確言之，為用於預防或治療代謝症候群之醫藥組成物。

本文所採用術語「預防」係指藉由投與上述接合物或包含該接合物之組成物來抑制或延緩代謝症候群之所有活性，術語「治療」係指藉由投與上述接合物或包含該接合物之組成物來改善或有利地改變代謝症候群症狀之所有活性。

本文所採用術語「投藥」係指藉由適當方法將特定物質引進個體中，且組成物之投藥途徑可為可於活體內傳送組成物至目標之任何常用途徑，例如：經腹膜內投藥、經

靜脈內投藥、經肌內投藥、經皮下投藥、經皮內投藥、經口投藥、局部投藥、經鼻內投藥、經肺內投藥、經直腸內投藥，等等。

本文所採用術語「代謝症候群」係指因慢性代謝疾患單獨發生或合併發生之各種不同疾病之症候。特定言之，屬於代謝症候群之疾病實例可包括葡萄糖耐性不良、高膽固醇血症、異常血脂症、肥胖症、糖尿病、高血壓、因異常血脂症引起之動脈硬化症、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、及冠心病，但不受其等限制。

本文所採用術語「肥胖症」係指具有超過之體脂肪累積量之病症，且當其體質量指數(BMI；體質量(kg)除以身高平方(m)之數值)為 25 或更高時則定義為肥胖的人。肥胖症最常由食物攝取量長期超過能量消耗所引起能量失衡所致。肥胖症為影響整個身體之代謝疾病，會提高發展出糖尿病與高血脂症可能性，提高發生性功能障礙、關節炎、及心血管疾病之風險，而且有時候與癌症發展有關。

本發明醫藥組成物可能進一步包含醫藥上可接受載劑、賦形劑、或稀釋劑。該醫藥上可接受載劑、賦形劑、或稀釋劑可為非天然發生者。

本文所採用術語「醫藥上可接受」係指其量足以具有醫療效應，且不會引起副作用之性質，且很容易由習此相關技藝之人士依據醫界習知之因素決定，如：疾病種類、患者之年齡、體重、健康狀態、性別、藥物敏感性、投藥途徑、投藥方法、投藥頻率、治療期、計畫混合或同時投

與之藥物(群)，等等。

包含本發明肽之本發明醫藥組成物可進一步包含醫藥上可接受載劑。該醫藥上可接受載劑可包括用於經口投藥之結合劑、潤滑劑、崩解劑、賦形劑、溶解劑、勻散劑、安定劑、懸浮劑、著色劑、調味劑，等等；用於注射劑之緩衝劑、防腐劑、止痛藥、溶解劑、等滲劑、安定劑，等等，其等可組合使用；及用於局部投藥之鹼、賦形劑、潤滑劑、防腐劑，等等。

根據本發明組成物之調配物型態可採用各種不同製法，與上述醫藥上可接受載劑組合來製備。例如：用於經口投藥時，組成物可調配成錠劑、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、薄片，等等。注射用組成物可調配成單位劑量安瓿或多劑量容器。組成物亦可調配成溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、持續釋放型調配物，等等。

同時，合適之載劑、賦形劑、及稀釋劑實例可包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、澱粉、金合歡膠、藻酸鹽、明膠、磷酸鈣、矽酸鈣、纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羥基苯甲酸甲酯、羥基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸鎂、礦物油，等等。此外，組成物可能進一步包含填料、抗結塊劑、潤滑劑、保濕劑、調味劑、防腐劑，等等。

此外，本發明醫藥組成物可能製成選自由：錠劑、丸劑、粉劑、粒劑、膠囊、懸浮液、內服用液態醫藥、乳液、糖漿、無菌水溶液、非水性溶劑、凍乾調配物、及栓劑所

組成群組中之任何調配物型態。

此外，組成物可調配成適合患者身體之單位劑型，且明確言之係依據醫藥領域之典型方法調配成適用於蛋白質藥物之製劑，以便採用經口或非經口途徑投藥，如：透過皮膚、經靜脈內、經肌內、經動脈內、經脊髓內、經鞘內、經心室內、經肺內、穿皮式、經皮下、經腹膜內、經鼻內、經胃內、局部、舌下、陰道內、或經直腸，但不受其限制。

此外，該接合物可與已核准作為醫藥之各種不同醫藥上可接受載劑混合使用，如：生理食鹽水或有機溶劑。為了提高安定性或吸收性，可使用碳水化合物(如：葡萄糖、蔗糖、或葡聚醣)、抗氧化劑(如：抗壞血酸或麩胱甘肽)、螯合劑、低分子量蛋白質、或其他安定劑作為醫藥使用。

本發明醫藥組成物之投藥劑量與頻率可由活性成份(群)型態，及各種不同因素共同決定，如：計畫治療之疾病、投藥途徑、患者之年齡、性別、及體重、及疾病嚴重性。

本發明組成物之總有效劑量可呈單一劑量投與患者或可依據分段療程，長期投與多重劑量。本發明醫藥組成物中，活性成份(群)含量可能隨疾病嚴重性變化。明確言之，本發明接合物之每日總劑量可為每 1 kg 患者體重使用約 0.0001 mg 至 500 mg。然而，接合物之有效劑量係考慮各種不同因素決定，除了醫藥組成物之投藥途徑與治療頻率外，尚包括患者之年齡、體重、健康狀況、性別、疾病嚴重性、膳食、及排泄率。此時，彼等習此相關技藝之人士很容易決定適合本發明醫藥組成物特定用途之有效劑量。

根據本發明醫藥組成物對調配物與投藥途徑及模式沒有特別限制，只要其可顯示本發明效應即可。

本發明醫藥組成物顯示優異之活體內持續效力與效價，因此可以顯著降低本發明醫藥製劑之投藥次數與頻率。

本發明再另一態樣提供一種治療目標疾病之方法，其包括對有此需要之個體投與該接合物或包含該接合物之組成物。該目標疾病可為代謝症候群。

該接合物或包含該接合物之組成物均與上述說明相同。

該目標疾病可為代謝症候群。

本文所採用術語「個體」係指疑似罹患代謝症候群之個體，且該疑似罹患代謝症候群之個體係指哺乳動物，包括人類、大鼠、牛，等等，其等患有或處於發展出代謝症候群之風險，但亦包括任何可接受本發明接合物或包含該接合物之組成物治療之個體，沒有限制。

本發明方法可包括投與醫藥有效量之含接合物之醫藥組成物。該組成物之每日總劑量可由醫師在適當醫學判斷下決定，且該組成物可以一天投藥一次或分成小劑量投藥數次。然而，為了本發明之目的，對任何特定患者之組成物之明確醫療有效劑量較佳係隨各種不同因素變化，包括計畫達成之效應型態與程度、是否包括其他經常併用之製劑之明確組成物、患者之年齡、體重、健康狀況、性別、及膳食、及投藥時間與途徑、組成物之排泄率、及與該明確組成物組合使用或同時使用之其他藥物、及醫學領域上習知之類似因素。

本發明再另一態樣提供一種以接合物或包含該接合物之組成物於製備醫藥上之用途。

該接合物或包含該接合物之組成物係與上述說明相同。

該醫藥可用於預防或治療代謝症候群。

下文中，本發明將參考下列實例更詳細說明。然而，此等實例僅供說明之目的，並無意受到此等實例之限制。

實例 1：三重促效劑之製法

製備對所有 GLP-1、GIP、及升糖素受體均顯示活性之三重促效劑，其胺基酸序列示於下表 1。

[表 1]

SEQ ID NO	序列	説明
1	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A A K E F I A W L V K G C	
2	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A Q K E F I A W L V K G C	
3	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q A A K Q F I A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
4	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q Q Q K E F I A W L V K G C	
5	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q Q Q K E F I A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
6	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A A K E F V A W L L K G C	
7	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A K E F V A W L L K G C	
8	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L K G C	
9	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L A G C	
10	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L A G G G P S S G A P P P S C	

11	C A G E G T F T S D L S K Y L D S R R Q Q L F V Q W L K A G G P S S G A P P P S H G	
12	C A G E G T F I S D L S K Y M D E Q A V Q L F V E W L M A G G P S S G A P P P S H G	
13	C A G E G T F I S D Y S I Q L D E I A V Q D F V E W L L A Q K P S S G A P P P S H G	
14	C A G Q G T F T S D Y S I Q L D E I A V R D F V E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
15	C A G Q G T F T S D L S K Q M D E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
16	C A G Q G T F T S D L S K Q M D S E A Q Q L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
17	C A G Q G T F T S D L S K Q M D E E R A R E F I E W L L A Q K P S S G A P P P S H G	
18	C A G Q G T F T S D L S K Q M D S E R A R E F I E W L K N T G P S S G A P P P S H G	
19	C A G Q G T F T S D L S I Q Y D S E H Q R D F I E W L K D T G P S S G A P P P S H G	
20	C A G Q G T F T S D L S I Q Y E E E A Q Q D F V E W L K D T G P S S G A P P P S H G	
21	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	形成環
22	Y X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K E F V Q W	形成環

	LLDHHPS SGQPPPS	
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQW LLAQKGKKNDWKHNIT	形成環
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQW LKNGGPSSGAPPPS	形成環
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQW LLDGGPSSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQW LLDGGPSSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQW LLDQGGPSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCW LLAQKGKKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQW LLNTC	形成環
30	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAQ <u>K</u> EFVQW LLDTC	形成環
31	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> EFVQW LLAQ	形成環
32	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KACK <u>K</u> DFVQW LLDGGPSSGAPPPS	形成環
33	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	形成環

34	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNW LLAQKC	形成環
35	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLNTKC	形成環
36	HXQGTFTSDYSKYLC <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQW LLNGGPSSGAPPPSG	形成環
37	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRQ <u>K</u> EFVQW LLNGGPSSGAPPPSG	形成環
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAW LLAGGGPSSGAPPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQW LLDGGPSSGAPPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQW LLDGGPSSGAPPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSGQPPPS	形成環
43	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQW LLDHHCSSGQPPPS	形成環
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVAW LLAGGPSSGAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVA	

	W L L A G G P S S G A P P P S	
46	H G Q G T F T S D C S K Y L D E Q H A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
47	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
48	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q D F V N W L L A G G P S S G A P P P S	
49	C A X Q G T F T S D Y S I C M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T K	形成環
50	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	形成環
51	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T C	形成環
52	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T C	形成環
53	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	形成環
54	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E C	形成環
55	H X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	形成環
56	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q C	形成環

57	H X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T C	形成環
58	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T K C	形成環
59	C A X Q G T F T S D Y S I C M D <u>E</u> K H Q <u>K</u> D F V N W L L N T K	形成環
60	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> K H C <u>K</u> D F V N W L L N T K	形成環
61	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I A C <u>K</u> D F V N W L L N T K	形成環
62	C A X Q G T F T S D K S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
63	C A X Q G T F T S D C S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
64	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C A A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	形成環
65	H X Q G T F T S D Y S K C L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	形成環
66	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C R A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	形成環
67	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C A A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	形成環
68	Y X Q G T F T S D Y S K C L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V Q W	形成環

	LLDHHPSSSGQPPPS	
69	YXQGTFTSDYSKCLDERAA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
70	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
71	YXQGTFTSDYSKYLDERAC <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
72	YXQGTFTSDCSKYLDERAA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
73	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	形成環
74	CAXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	形成環
75	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
76	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
77	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
78	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQW LLDTKC	形成環
79	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	形成環

80	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E K C	形成環
81	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T C	形成環
82	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T C	形成環
83	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	形成環
84	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E C	形成環
85	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	形成環
86	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q C	形成環
87	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T C	形成環
88	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T K C	形成環
89	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T K C	形成環
90	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	形成環
91	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W	形成環

	LLA EKC	
92	CAXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNW LLAQKC	形成環
93	CAXQGTFTSDYSKYLDEK R QKEFVN WLLAQKC	形成環
94	CAXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNW LLNTKC	形成環
95	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQW LLCHHPSSGQPPPS	形成環
96	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQW LLDHCPSSGQPPPS	形成環
97	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQW LLDCHPSSGQPPPS	形成環
98	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKEFVNW LLDHHPSSGQPPPS C	形成環
99	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKDFVNW LLDHHPSSGQPPPS C	形成環
100	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKEFVQW LLDQHPSSGQPPPS C	形成環
101	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKEFVNW LLDQHPSSGQPPPS C	形成環
102	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKDFVNW LLDQHPSSGQPPPS C	形成環

表 1 說明之序列中，以 X 代表之胺基酸代表胺基異丁酸(Aib)，其為非天然胺基酸，及下加線胺基酸代表在下加線胺基酸之間形成環。此外，表 1 中，CA 代表 4-咪唑乙醯基，及 Y 代表酪胺酸。

實例 2：三重促效劑之長效接合物製法

由實例 1 之三重促效劑(SEQ ID NO: 21、22、42、43、50、77、與 96)使用兩端分別具有馬來醯亞胺基與醛基之 PEG(10kDa)(亦即馬來醯亞胺-PEG-醛(10kDa, NOF, Japan))，在半胱胺酸殘基上進行聚乙二醇基化時，由該三重促效劑與馬來醯亞胺-PEG-醛依 1：1 至 3 之莫耳比例，蛋白質濃度 1 mg/mL 至 5 mg/mL 下，在低溫下反應 0.5 至 3 小時。特定言之，該反應係在已添加 20%至 60%異丙醇至 50 mM Tris 緩衝液(pH 7.5)之環境下進行。當反應完成時，取反應物加至 SP 瓊脂(sepharose)HP (GE healthcare, USA)，以純化三重促效劑，其係在其半胱胺酸殘基上進行單聚乙二醇基化。

然後由已純化之單聚乙二醇基化三重促效劑與免疫球蛋白 Fc，依 1：1 至 5 之莫耳比例，蛋白質濃度 10 mg/mL 至 50 mg/mL 下，在 4°C 至 8°C 下反應 12 小時至 18 小時。該反應係在已添加 10mM 至 50mM 氰基氫硼化鈉(NaCNBH_3) (亦即還原劑)與 10%至 30%異丙醇至 100 mM 磷酸鉀緩衝液(pH 6.0)之環境下進行。當反應完成時，取反應物加至丁基瓊脂(Butyl sepharose)FF 純化管柱(GE healthcare, USA)及

Source ISO 純化管柱(GE healthcare, USA)，以純化包括該三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物。

製備後，採用逆向層析法、分子大小篩析層析法、與離子交換層析法分析之純度已顯示為 95%或更高。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 21 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 21 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 21 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 22 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 22 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 22 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 42 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 42 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 42 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 43 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 43 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 43 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 50 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 50 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 50 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 77 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 77 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 77 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

特定言之，該接合物中，SEQ ID NO: 96 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 係利用 PEG 連接，稱為「包括 SEQ ID NO: 96 之三重促效劑與免疫球蛋白 Fc 之接合物」或「SEQ ID NO: 96 之長效接合物」，且其等可於本發明中交換使用。

實驗例 1：三重促效劑與其長效接合物之活體外活性測定法

實例 1 與 2 製備之三重促效劑與其長效接合物之活性係採用分別轉化 GLP-1 受體、升糖素 (GCG) 受體、及 GIP 受體之細胞株進行活體外細胞活性測定法來測定。

上述各細胞株為在中國倉鼠卵巢(CHO)中，分別經過人類 GLP-1 受體、人類 GCG 受體、及人類 GIP 受體之基因轉化，並在其中表現之細胞株，因此適合測定 GLP-1、GCG、及 GIP 之活性。因此，採用各轉化細胞株測定每一部份之活性。

測定實例 1 與 2 製備之三重促效劑與長效接合物之 GLP-1 活性時，由人類 GLP-1 從 50 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.000048 nM，而實例 1 與 2 製備之三重促效劑與其長效接合物則從 400 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.00038 nM。從培養之 CHO 細胞中排出培養液，其中有人類 GLP-1 受體表現，取經過連續稀釋之各材料加至 CHO 細胞中，添加量分

別為 $5\ \mu\text{L}$ 。然後，添加 $5\ \mu\text{L}$ 含 cAMP 抗體之緩衝液，於室溫下培養 15 分鐘。然後，添加 $10\ \mu\text{L}$ 含溶胞緩衝液之檢測混合物，來溶解細胞，於室溫下反應 90 分鐘。反應完成時，添加溶胞液至 LANCE cAMP 套組(PerkinElmer, USA)，經由累積之 cAMP，計算溶胞液之 EC_{50} 值，並彼此比較數值。與人類 GLP-1 比較之相對效力示於下表 2 與 3。

測定實例 1 與 2 製備之三重促效劑與長效接合物之 GCG 活性時，由人類 GCG 從 50 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.000048 nM，而實例 1 與 2 製備之三重促效劑與其長效接合物則從 400 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.00038 nM。從培養之 CHO 細胞中排出培養液，其中有人類 GCG 受體表現，取經過連續稀釋之各材料加至 CHO 細胞中，添加量分別為 $5\ \mu\text{L}$ 。然後，添加 $5\ \mu\text{L}$ 含 cAMP 抗體之緩衝液，於室溫下培養 15 分鐘。然後，添加 $10\ \mu\text{L}$ 含溶胞緩衝液之檢測混合物，來溶解細胞，於室溫下反應 90 分鐘。反應完成時，添加溶胞液至 LANCE cAMP 套組(PerkinElmer, USA)，經由累積之 cAMP，計算溶胞液之 EC_{50} 值，並彼此比較數值。與人類 GCG 比較之相對效力示於下表 2 與 3。

測定實例 1 與 2 製備之三重促效劑與長效接合物之 GIP 活性時，由人類 GIP 從 50 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.000048 nM，而實例 1 與 2 製備之三重促效劑與其長效接合物則從 400 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.00038 nM。從培養之 CHO 細胞中排出培養液，其中有人類 GIP 受體表現，取經過連續稀釋之各材料加至 CHO 細胞中，添加量分別為 $5\ \mu\text{L}$ 。

然後，添加 $5\ \mu\text{L}$ 含 cAMP 抗體之緩衝液，於室溫下培養 15 分鐘。然後，添加 $10\ \mu\text{L}$ 含溶胞緩衝液之檢測混合物，來溶解細胞，於室溫下反應 90 分鐘。反應完成時，添加溶胞液至 LANCE cAMP 套組 (PerkinElmer, USA)，經由累積之 cAMP，計算溶胞液之 EC_{50} 值，並彼此比較數值。與人類 GIP 比較之相對效力示於下表 2 與 3。

[表 2]三重促效劑之相對效力比例

	與原始肽比較之活體外活性(%)		
SEQ ID NO	相對於 GLP-1	相對於升糖素	相對於 GIP
1	3.2	< 0.1	< 0.1
2	5.9	< 0.1	< 0.1
3	1.8	< 0.1	< 0.1
4	8.5	< 0.1	< 0.1
5	42.1	< 0.1	< 0.1
6	17.0	< 0.1	< 0.1
7	13.7	< 0.1	< 0.1
8	14.2	0.10	< 0.1
9	32.1	0.13	< 0.1
10	46.0	< 0.1	< 0.1
11	1.4	< 0.1	< 0.1
12	0.4	< 0.1	< 0.1
13	< 0.1	< 0.1	< 0.1
14	28.0	< 0.1	< 0.1
15	79.2	< 0.1	< 0.1
16	2.1	< 0.1	< 0.1
17	0.2	< 0.1	< 0.1

18	< 0.1	< 0.1	< 0.1
19	< 0.1	< 0.1	< 0.1
20	< 0.1	< 0.1	< 0.1
21	17.8	267	22.7
22	20.1	140	59.7
23	4.01	9.3	< 0.1
24	41.2	9.3	< 0.1
25	82.6	0.1	< 0.1
26	64.5	0.2	< 0.1
27	83.1	0.8	0.9
28	17.2	1.6	< 0.1
29	38.5	6.0	< 0.1
30	142	0.7	0.8
31	135	2.2	2.4
32	151	1.7	8.8
33	24.5	< 0.1	10.4
34	19.1	0.92	0.6
35	7.5	< 0.1	1.3
36	37.4	0.39	0.2
37	236	6.21	2.2

38	2.3	-	-
39	13.9	0.53	< 0.1
40	75.2	< 0.1	< 0.1
41	34.3	< 0.1	< 0.1
42	33.9	205.8	7.8
43	12.6	88.4	3.70
44	1.3	< 0.1	< 0.1
45	6.6	< 0.1	< 0.1
46	1.4	< 0.1	< 0.1
47	2.4	< 0.1	< 0.1
48	1.5	< 0.1	< 0.1
49	29.8	< 0.1	3.3
50	67.4	50.5	2.7
51	14.4	2.0	0.1
52	44.1	7.5	0.3
53	161	8.4	1.3
54	30.6	1.4	0.1
55	27.1	0.7	2.4
56	57.9	4.9	0.8
57	11.7	< 0.1	0.3

58	39.1	2.6	0.2
59	40.3	< 0.1	4.0
60	106.2	< 0.1	8.2
61	59.8	< 0.1	2.8
62	5.2	< 0.1	< 0.1
63	15.3	< 0.1	< 0.1
64	64.6	60.1	92.9
65	95.4	25.2	11.6
66	15.8	172	17.2
67	28.5	46.2	39.8
68	27.9	8.8	107
69	24.3	9.6	62.8
70	15.1	71.3	64.4
71	90.1	12.7	94.7
72	11.5	1.0	1.6
73	22.6	5.4	3.0
74	12.9	0.9	1.0
75	35.1	8.5	18.0
76	10.3	47.6	11.7
77	38.7	12.2	35.5

78	51.0	14.0	0.12
79	41.5	4.9	1.4
80	8.1	0.0	0.1
81	7.8	0.3	< 0.1
82	9.5	1.1	< 0.1
83	47.3	1.3	0.4
84	4.2	< 0.1	< 0.1
85	4.3	< 0.1	0.3
86	28.4	0.4	0.2
87	0.9	< 0.1	< 0.1
88	9.6	0.3	< 0.1
89	7.1	0.7	< 0.1
90	7.4	< 0.1	< 0.1
91	31.9	16.8	0.3
92	0.8	< 0.1	0.4
93	5.7	0.3	0.7
94	0.5	< 0.1	< 0.1
95	2.1	0.4	< 0.1
96	34.4	194.8	5.2
97	10.5	62.8	2.6

98	28.1	8.2	47.1
99	20.9	14.9	57.7
100	42.2	12.7	118.5
101	23.2	13.9	40.1
102	23.3	29.5	58.0

[表 3]三重促效劑之長效接合物之相對效力比例

長效接合物	與原始肽比較之活體外活性(%)		
	相對於 GLP-1	相對於升糖素	相對於 GIP
21	0.1	1.6	0.2
22	0.1	0.9	0.5
42	3.1	23.1	1.2
43	2.1	13.5	0.6
50	15.4	6.9	0.7
77	6.7	1.7	6.6
96	0.3	4.0	0.3

上述製備之三重促效劑之長效接合物具有三重促效劑功能，可以活化所有 GLP-1 受體、GIP 受體、及升糖素受體，因此該三重促效劑之長效接合物可用為治療罹患代謝症候群(包括糖尿病與肥胖症)之患者之醫療材料。

實驗例 2：三重促效劑之長效接合物之活體內活性測定法

本實驗中，使用廣泛作為肥胖動物模型之經過高脂肪膳食誘發肥胖之小鼠。投藥前之小鼠體重在約 40 g 至約 60 g 之範圍內。實驗期間之小鼠係分組圈養，並可自由飲水。在 6AM 與 6PM 之間不提供照明。

接受高脂肪膳食之試驗組包括：第 1 組，使用賦形劑(每 2 天注射一次)-對照組；第 2 組，SEQ ID NO: 42 之長效接合物，1.44 nmol/kg (每 2 天注射一次)；第 3 組，SEQ ID NO: 42 之長效接合物，2.88 nmol/kg(每 2 天注射一次)；第 4 組，SEQ ID NO: 43 之長效接合物，1.44 nmol/kg (每 2 天注射一次)；第 5 組，SEQ ID NO: 43 之長效接合物，2.88 nmol/kg (每 2 天注射一次)；第 6 組，SEQ ID NO: 50 之長效接合物，1.44 nmol/kg (每 2 天注射一次)；及第 7 組，SEQ ID NO: 50 之長效接合物，2.88 nmol/kg(每 2 天注射一次)。於第 28 天結束實驗，實驗進行期間，每 2 天測定一次各組小鼠之體重變化。當實驗結束時，解剖測量腸繫膜脂肪含量。採用單方 ANOVA 進行統計分析，在對照組與試驗組之間比較。

測定體重變化結果，如第 1 圖所證實，所有接受高劑量 SEQ ID NO: 42、43、與 50 之長效接合物之試驗組之體重均分別比投藥前下降 56.9%、57.0%、與 63.5%。

此外，如第 2 圖所證實腸繫膜脂肪含量之測量結果，所有接受高劑量 SEQ ID NO: 42、43、與 50 之長效接合物之試驗組之體脂肪均比接受賦形劑組下降。

熟悉本發明相關技藝之人士由上述說明即可了解，本

發明可在不修改本發明技術概念或基本特性下，以其他明確型式實施。因此，本文所揭示之具體實施例僅供說明，不應構成本發明之限制範圍。反之，本發明不僅計畫涵括例舉之實施例，而且尚包括各種不同替代項、修飾、等效物、及其他包括在附錄之申請專利範圍所定義之本發明本質與範圍內之其他實施例。

【符號說明】

無

【 序 列 表 】

<110> 韓美藥品股份有限公司

<120> 三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑之長效接合物

<130> OPA16304

<150> KR 10-2015-0191082

<151> 2015-12-31

<150> KR 10-2016-0163737

<151> 2016-12-02

<160> 118

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 1

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 2

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 3

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

$\langle 222 \rangle$ (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 3

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 4

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

 $\langle 220 \rangle$

```
<221> MISC_FEATURE
```

$$\langle 222 \rangle \quad (2)$$

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 4

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
20 25 30

<210> 5

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

$\langle 220 \rangle$

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

$$\langle 222 \rangle \quad (2)$$

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 5

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 6
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 6
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
20 25 30

<210> 7
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 7
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
20 25 30

<210> 8
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 8
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
20 25 30

<210> 9
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 9
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Cys
20 25 30

<210> 10
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 10
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 11
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 11
Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Arg	Arg	Gln	Gln
Leu	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Lys	Ala
Gly	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	His
Gly			
35	40		

<210> 12
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400>	12
Xaa	Gly
Glu	Gly
Thr	Phe
Ile	Ser
Asp	Leu
Ser	Lys
Tyr	Met
Asp	Glu
1	5
10	15
Gln	Ala
Val	Gln
Leu	Phe
Val	Glu
Trp	Leu
Met	Ala
Gly	Gly
Pro	Ser
20	25
30	
Ser	Gly
Ala	Pro
Pro	Pro
Ser	His
Gly	
35	40

<210> 13
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400>	13
Xaa	Gly
Glu	Gly
Thr	Phe
Ile	Ser
Asp	Tyr
Ser	Ile
Gln	Leu
Asp	Glu
1	5
10	15
Ile	Ala
Val	Gln
Asp	Phe
Val	Glu
Trp	Leu
Leu	Ala
Gln	Lys
Pro	Ser
20	25
30	
Ser	Gly
Ala	Pro
Pro	Pro
Ser	His
Gly	
35	40

<210> 14
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 14
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
1 5 10 15
Ile Ala Val Arg Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 15
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 15
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 16
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 16
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
1 5 10 15
Glu Ala Gln Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35

40

<210> 17

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 17

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu

1 5 10 15

Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 18

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 18

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser

1 5 10 15

Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 19

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 19
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Asp Ser
1 5 10 15
Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 20
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400> 20
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 21
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 21
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 22
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 22
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 23
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30
Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
35 40

<210> 24

<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 24
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 25
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 25
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 26
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<400> 26
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 27
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<400> 27
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln Gly Gly Pro
20 25 30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 28
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<400> 28
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Gln Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30
Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
35 40

<210> 29

<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 29
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
20 25 30

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

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 30
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 31
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Cys Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 32
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 32
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 33
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)

<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 33
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

<210> 34
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 34
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

<210> 35
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 35
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
20 25 30
<210> 36
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 36
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Cys Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
35 40

<210> 37
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 37
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly

35

40

<210> 38
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<400> 38
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
35 40

<210> 39
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<400> 39
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 40
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 41
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 41
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 42
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 42
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

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

<210> 43
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 43
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Cys Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 44
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<400> 44
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 45
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<400> 45
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Met Asp Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 46
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<400> 46
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Gln His Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 47
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<400> 47
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 48
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<400> 48
His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 49
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 49
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 50
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 50
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 51
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 51
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 52
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 52
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 53
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 53
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 54
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
20 25 30

<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 55
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

<210> 56
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 56
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

<210> 57
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 57
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys

202530

<210>58<211>31<212>PRT<213>人工序列

<220><223>三重促效劑

<220><221>MISC_FEATURE<222>(2)<223>Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220><221>MISC_FEATURE<222>(16)..(20)<223>位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400>58His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu151515Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys202530

<210>59<211>30<212>PRT<213>人工序列

<220><223>三重促效劑

<220><221>MISC_FEATURE<222>(1)<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220><221>MISC_FEATURE<222>(2)<223>Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220><221>MISC_FEATURE<222>(16)..(20)<223>位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400>59Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu151515Lys His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys202530

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

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 60
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Lys His Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 61
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 61
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys

202530

<210>62<211>39<212>PRT<213>人工序列<220><223>三重促效劑<220><221>MISC_FEATURE<222>(1)<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)<220><221>MISC_FEATURE<222>(2)<223>Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)<400>62Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu15Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser202530Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser35<210>63<211>39<212>PRT<213>人工序列<220><223>三重促效劑<220><221>MISC_FEATURE<222>(1)<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)<220><221>MISC_FEATURE<222>(2)<223>Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)<400>63Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu115Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser202530Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser35<210>64

9747126

<211>39<212>PRT<213>人工序列

<220><223>三重促效劑

<220><221>MISC_FEATURE<222>(2)<223>Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220><221>MISC_FEATURE<222>(16)..(20)<223>位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400>64Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu15Cys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser202530Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser35

<210>65<211>39<212>PRT<213>人工序列

<220><223>三重促效劑

<220><221>MISC_FEATURE<222>(2)<223>Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220><221>MISC_FEATURE<222>(16)..(20)<223>位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400>65His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu115Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser202530Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser35

<210>66<211>39<212>PRT<213>人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 66
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 67
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 67
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 68
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 68
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 69
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 69
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 70
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 70
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 71
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 71
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 72
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 72
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 73
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 73
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 74
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 74
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 75
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 75
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 76
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 76
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 77
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 77
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 78
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 78
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 79
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 79
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

<210> 80
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 80
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

15

10

5

1

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys

202530

<210>81

<211>30

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>三重促效劑

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)

<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(2)

<223>Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(16)..(20)

<223>位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400>81

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

15105

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys

202530

<210>82

<211>30

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>三重促效劑

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)

<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(2)

<223>Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(16)..(20)

<223>位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 82
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 83
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 83
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

<210> 84
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 84
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
20 25 30

<210> 85
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 85
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

<210> 86
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 86
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

<210> 87
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 87
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys
20 25 30

<210> 88
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 88
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 89
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 89
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 90
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 90
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

<210> 91
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 91
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
20 25 30

<210> 92
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 92
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

<210> 93
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 93
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

<210> 94

<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 94
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 95
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 95
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Cys His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 96
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 96
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His Cys Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 97
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 97
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Cys His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 98
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 98
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 99
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 99
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 100
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 100
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 101
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 101
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 102
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)

<223> Xaa 為 胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位於位置 16 與 20 之胺基酸形成一個環

<400> 102
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 103
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 通式 1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 His(H)、4-咪唑乙醯基(CA)、或 Tyr (Y)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 Gly(G)、 α -甲基麩胺酸、或 Aib
(胺基異丁酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)
<223> Xaa 為 Glu (E)或 Gln (Q)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)
<223> Xaa 為 Thr (T)或 Ile (I)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)
<223> Xaa 為 Leu (L)、Tyr (Y)、Lys (K)、Cys (C)、或 Val (V)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)
<223> Xaa 為 Lys (K)、Ser (S)、或 Ile (I)

<220>
<221> MISC_FEATURE

- <222>

(13)
- <223>

Xaa 為 Gln (Q)、Tyr (Y)、Ala (A)、或 Cys (C)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(14)
- <223>

Xaa 為 Leu (L)、Met (M)、或 Tyr (Y)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(15)
- <223>

Xaa 為 Cys (C)、Asp (D)、Glu (E)、或 Leu (L)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(16)
- <223>

Xaa 為 Gly (G)、Glu (E)、或 Ser (S)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(17)
- <223>

Xaa 為 Gln (Q)、Arg (R)、Ile (I)、Glu (E)、Cys (C)、或 Lys (K)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(18)
- <223>

Xaa 為 Ala (A)、Gln (Q)、Arg (R)、或 His (H)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(19)
- <223>

Xaa 為 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、或 Val (V)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(20)
- <223>

Xaa 為 Lys (K)、Gln (Q)、或 Arg (R)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(21)
- <223>

Xaa 為 Glu (E)、Gln (Q)、Leu (L)、Cys (C)、或 Asp (D)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(23)
- <223>

Xaa 為 Ile (I)或 Val (V)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(24)
- <223>

Xaa 為 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、Asn (N)、Asp (D)、或 Glu (E)
- <220>
- <221>

MISC_FEATURE
- <222>

(27)
- <223>

Xaa 為 Val (V)、Leu (L)、Lys (K)、或 Met (M)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Lys (K)、Ala (A)、Asn (N)、或 Asp (D)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Gly (G)、Gln (Q)、Thr (T)、Glu (E)、或 His (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Gly (G)、Lys (K)、或 His (H)、或不存在；及
Xaa 可進一步連接 R1，其中 R1 為 Cys (C)、
GKKNDWKHNIT、m-SSGAPPPS-n、或 m-SSGQPPPS-n、或不存在，及
其中 m 為-Cys-、-Pro-、或-Gly-Pro-，及 n 為-Cys-、-Gly-、
-Ser-、或-His-Gly-、或不存在

<400> 103
Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 104
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 通式 2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 His(H)、4-咪唑乙醯基(CA)、或 Tyr (Y)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 Gly(G)、 α -甲基麩胺酸、或 Aib
(胺基異丁酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)
<223> Xaa 為 Tyr (Y)或 Cys (C)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)
<223> Xaa 為 Gln (Q)、Tyr (Y)、Ala (A)、或 Cys (C)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (14)
<223> Xaa 為 Leu (L)、Met (M)、或 Tyr (Y)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)
<223> Xaa 為 Asp (D)、Glu (E)、或 Leu (L)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)
<223> Xaa 為 Gly (G)、Glu (E)、或 Ser (S)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)
<223> Xaa 為 Gln (Q)、Arg (R)、Ile (I)、Glu (E)、Cys (C)、或 Lys (K)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)
<223> Xaa 為 Ala (A)、Gln (Q)、Arg (R)、或 His (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)
<223> Xaa 為 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、或 Val (V)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)
<223> Xaa 為 Lys (K)、Gln (Q)、或 Arg (R)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)
<223> Xaa 為 Glu (E)、Gln (Q)、Leu (L)、Cys (C)、或 Asp (D)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)
<223> Xaa 為 Ile (I)或 Val (V)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)
<223> Xaa 為 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、Asn (N)、或 Glu (E)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Lys (K)、Asn (N)、或 Asp (D)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Gly (G)、Gln (Q)、或 His (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Gly (G)、Lys (K)、或 His (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)
<223> Xaa 為 Pro (P)或 Cys (C)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)
<223> Xaa 為 Cys (C)，或不存在

<400> 104
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 105
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 通式 3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 His (H)或 Tyr (Y)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 α -甲基麩胺酸、或 Aib(胺基異丁酸)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)
<223> Xaa 為 Tyr (Y)、Ala (A)、或 Cys (C)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)
<223> Xaa 為 Arg (R)、Cys (C)、或 Lys (K)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)
<223> Xaa 為 Ala (A)或 Arg (R)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)
<223> Xaa 為 Ala (A)或 Cys (C)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)
<223> Xaa 為 Glu (E)或 Asp (D)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)
<223> Xaa 為 Gln (Q)或 Asn (N)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)
<223> Xaa 為 Cys (C)或 Asp (D)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)
<223> Xaa 為 Cys (C)、Gln (Q)、或 His (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)
<223> Xaa 為 Cys (C)或 His (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)
<223> Xaa 為 Pro (P)或 Cys (C)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)
<223> Xaa 為 Cys (C)，或不存在

<400> 105
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 106
Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
1 5 10

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 107
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 108
Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 109
Cys Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 110
Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 111
Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
1 5 10

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 112
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 113
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 114
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
1 5 10

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 115
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
1 5 10

<210> 116
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 116
Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> R1

<400> 117
Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
1 5 10

<210> 118
<211> 29
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

申請專利範圍

1. 一種如下化學式 1 代表之接合物：

[化學式 1]

X-La-F

其中，

X 為對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有促效活性之肽，其包含如下通式 1 代表之胺基酸序列：

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (通式 1，SEQ ID NO: 103)

其中，通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸(His, H)、4-咪唑乙醯基(CA)、或酪胺酸(Tyr, Y)；

Xaa2 為甘胺酸(Gly, G)、 α -甲基-麩胺酸、或胺基異丁酸(Aib)；

Xaa3 為麩胺酸(Glu, E)或麩醯胺(Gln, Q)；

Xaa7 為蘇胺酸(Thr, T)或異白胺酸(Ile, I)；

Xaa10 為白胺酸(Leu, L)、酪胺酸(Tyr, Y)、離胺酸(Lys, K)、半胱胺酸(Cys, C)、或纈胺酸(Val, V)；

Xaa12 為離胺酸(Lys, K)、絲胺酸(Ser, S)、或異白胺酸(Ile, I)；

Xaa13 為麩醯胺(Gln, Q)、酪胺酸(Tyr, Y)、丙胺酸

(Ala, A)、或半胱胺酸(Cys, C)；

Xaa14 為白胺酸(Leu, L)、甲硫胺酸(Met, M)、或酪胺酸(Tyr, Y)；

Xaa15 為半胱胺酸(Cys, C)、天冬胺酸(Asp, D)、麩胺酸(Glu, E)、或白胺酸(Leu, L)；

Xaa16 為甘胺酸(Gly, G)、麩胺酸(Glu, E)、或絲胺酸(Ser, S)；

Xaa17 為麩醯胺(Gln, Q)、精胺酸(Arg, R)、異白胺酸(Ile, I)、麩胺酸(Glu, E)、半胱胺酸(Cys, C)、或離胺酸(Lys, K)；

Xaa18 為丙胺酸(Ala, A)、麩醯胺(Gln, Q)、精胺酸(Arg, R)、或組胺酸(His, H)；

Xaa19 為丙胺酸(Ala, A)、麩醯胺(Gln, Q)、半胱胺酸(Cys, C)、或纈胺酸(Val, V)；

Xaa20 為離胺酸(Lys, K)、麩醯胺(Gln, Q)、或精胺酸(Arg, R)；

Xaa21 為麩胺酸(Glu, E)、麩醯胺(Gln, Q)、白胺酸(Leu, L)、半胱胺酸(Cys, C)、或天冬胺酸(Asp, D)；

Xaa23 為異白胺酸(Ile, I)或纈胺酸(Val, V)；

Xaa24 為丙胺酸(Ala, A)、麩醯胺(Gln, Q)、半胱胺酸(Cys, C)、天冬醯胺(Asn, N)、天冬胺酸(Asp, D)、或麩胺酸(Glu, E)；

Xaa27 為纈胺酸(Val, V)、白胺酸(Leu, L)、或離胺酸(Lys, K)；

Xaa28 為半胱胺酸 (Cys, C)、離胺酸 (Lys, K)、丙胺酸 (Ala, A)、天冬醯胺 (Asn, N)、或天冬胺酸 (Asp, D)；

Xaa29 為半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、麩醯胺 (Gln, Q)、蘇胺酸 (Thr, T)、麩胺酸 (Glu, E)、或組胺酸 (His, H)；

Xaa30 為半胱胺酸 (Cys, C)、離胺酸 (Lys, K)、或組胺酸 (His, H)、或不存在；及

R1 為半胱胺酸 (Cys, C)、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107)、或 m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108) 或不存在；

其中：

m 為 -Cys-、-Pro-、或 -Gly-Pro-；及

n 為 -Cys-、-Gly-、-Ser-、或 -His-Gly-、或不存在；

L 為連接基；

a 為正整數，但其限制條件為當 a 為 2 或更大時，各 L 彼此分別獨立；及

F 為可以延長 X 之半衰期之材料，

其中，X 與 F 透過 L 利用共價化學鍵彼此結合，以及

其中，通式 1 中，從 N-末端起第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸之間共同形成一個環。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，

其中 Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；及

Xaa15 為半胱胺酸、天冬胺酸、或白胺酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，

其中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、酪胺酸、或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸、白胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、
麩胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、纈胺酸、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸、精胺酸、或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、半胱胺酸、或
天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、
麩胺酸、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，其中 X 為包含
如下通式 2 代表之胺基酸序列之肽：

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser
-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xa

a20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-

Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40

(通式 2，SEQ ID NO: 104)

其中，通式 2 中，

Xaa1 為 4-咪唑乙醯基、組胺酸、或酪胺酸；

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa13 為丙胺酸、麩醯胺、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、甲硫胺酸、或酪胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸、麩胺酸、或白胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa20 為離胺酸、麩醯胺、或精胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、或麩胺酸；

Xaa28 為離胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；

Xaa30 為半胱胺酸、離胺酸、或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在，以及

其中，通式 2 中，從 N-末端起第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸之間共同形成一個環。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，

其中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸。

6. 如申請專利範圍第 4 項所述之接合物，

其中，通式 2 中，

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸或麩胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、麩醯胺、或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、離胺酸、或組胺酸。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，

其中，通式 1 中，

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為麩醯胺、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa27 為白胺酸；及

Xaa28 為半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，

其中，通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸或 4-咪唑乙醯基；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸；

Xaa12 為異白胺酸；

Xaa13 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa14 為甲硫胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為異白胺酸或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或組胺酸；

Xaa19 為麩醯胺或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸；

Xaa21 為天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為天冬醯胺；

Xaa27 為白胺酸；

Xaa28 為丙胺酸或天冬醯胺；

Xaa29 為麩醯胺或蘇胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸或離胺酸、或不存在。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，

其中 X 為包含如下通式 3 代表之胺基酸序列之肽：

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式 3, SEQ ID NO: 105)

其中，通式 3 中，

Xaa1 為組胺酸或酪胺酸；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa17 為精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或精胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa24 為麩醯胺或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa29 為半胱胺酸、組胺酸、或麩醯胺；

Xaa30 為半胱胺酸或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在，以及

其中，通式 3 中，從 N-末端起第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸之間共同形成一個環。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之接合物，其中 R1 為半胱胺酸、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109)、GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110)、GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111)、PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112)、PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113)、PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114)、PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115)、PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116)、或 PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117)、或不存在。

11. 一種如下化學式 1 代表之單離之接合物：

[化學式 1]



其中，

X 為對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有促效活性之肽，其包含選自 SEQ ID NO: 21 至 24、29 至 37、42、43、49 至 61 及 64 至 102 所組成群組中之胺基酸序列；

L 為連接基；

a 為正整數，但其限制條件為當 a 為 2 或更大時，
各 L 彼此分別獨立；及

F 為可以延長 X 之半衰期之材料，

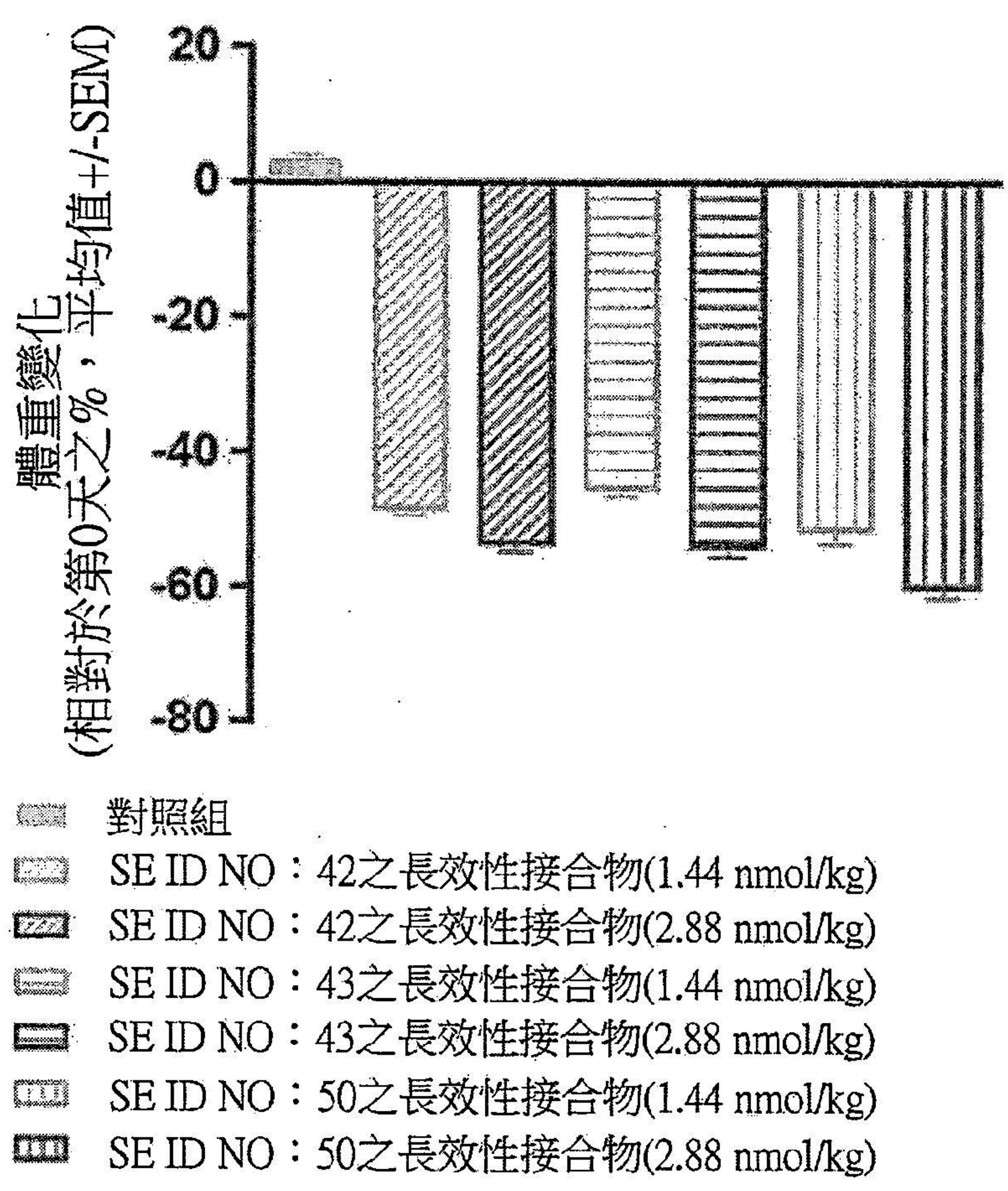
其中，X 與 F 透過 L 利用共價化學鍵彼此結合。

12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之接合物，
其中 F 為選自由下列各者所組成群組：聚合物、脂肪酸、膽固醇、白蛋白與其片段、白蛋白-結合性材料、特定胺基酸序列之重覆單位之聚合物、抗體、抗體片段、FcRn-結合性材料、活體內結遞組織、核苷酸、纖維結合蛋白、轉鐵蛋白、醣類、肝素、與彈性蛋白。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之接合物，其中該聚合物為選自由下列各者所組成群組：聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣類、葡聚糖、聚乙烯基乙基醚、生物可降解性聚合物、脂質聚合物、幾丁質、玻尿酸、寡核苷酸、及其組合。
14. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之接合物，
其中 F 為免疫球蛋白 Fc 區。
15. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之接合物，
其中 F 為 IgG Fc 區。
16. 如申請專利範圍第 14 項所述之接合物，其中該免疫球蛋白 Fc 區為二聚體型式，且 X 的一個分子係透過 L 共價連接至該二聚體型式之一個 Fc 區。
17. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之接合物，

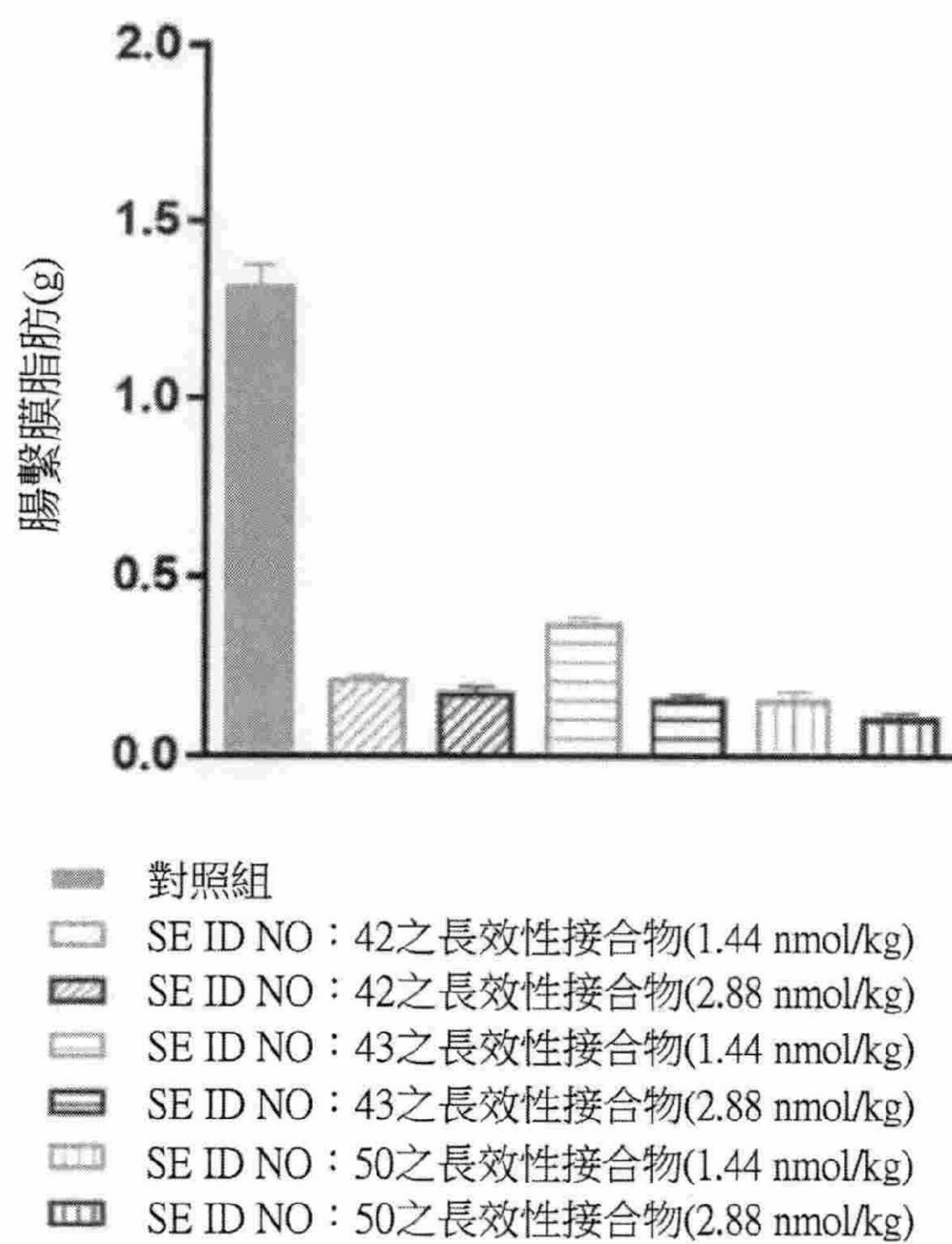
其中 L 為肽、脂肪酸、醣類、聚合物、低分子量化合物、核苷酸、或其組合。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之接合物，其中該聚合物為選自由下列各者所組成群組：聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、多醣類、葡聚糖、聚乙烯基乙基醚、生物可降解性聚合物、脂質聚合物、幾丁質、玻尿酸、寡核苷酸、及其組合。
19. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之接合物，其中 L 為聚乙二醇。
20. 一種用於預防或治療代謝症候群之醫藥組成物，係包含如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項所述之接合物。
21. 如申請專利範圍第 20 項所述之醫藥組成物，其中該代謝症候群包括葡萄糖耐性不良、高膽固醇血症、異常血脂症、肥胖症、糖尿病、高血壓、因異常血脂症引起之動脈硬化症、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、或冠心病。

圖式



第1圖



第2圖