



(10) 授权公告号 CN 110691788 B

(45) 授权公告日 2024.05.31

(21) 申请号 201880036341.0

(22) 申请日 2018.05.31

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110691788 A

(43) 申请公布日 2020.01.14

(30) 优先权数据  
17173628.3 2017.05.31 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.11.29

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2018/064355 2018.05.31

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/220123 EN 2018.12.06

(73) 专利权人 哥本哈根大学  
地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 M·M·罗森基尔德

J·J·霍尔斯特 L·S·加斯伯格  
A·H·斯巴尔-乌尔里希  
M·B·N·加布

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.  
C07K 14/605 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2012088379 A2, 2012.06.28  
WO 2016034186 A1, 2016.03.10  
WO 2016066744 A2, 2016.05.06

审查员 陈皓

权利要求书8页 说明书62页

序列表59页 附图5页

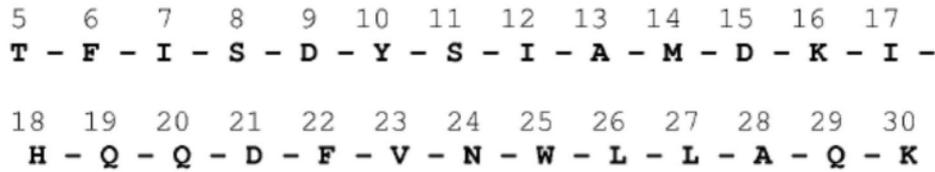
(54) 发明名称

长效GIP肽类似物

(57) 摘要

公开了葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 衍生肽类似物GIP5-30和GIP3-30, 所述类似物是GIP受体的拮抗剂, 并包含至少一个脂肪酸分子以增加半衰期同时保持拮抗性质。

1. 一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 类似物, 其具有式1 (hGIP5-30, SEQ ID NO:1):



其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G (hGIP3-30, SEQ ID NO:2),

或者具有1至3个单独氨基酸取代的SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体, 所述氨基酸取代选自E3pGlu、T5K、I7K、D9K、S11K、I12K、A13K、M14L、M14K、D15E、D15K、K16R、H18A、H18K、H18R、Q20K、D21K和K30R,

其中所述肽通过在SEQ ID NO:1或在SEQ ID NO:2或所述功能性变体的位置5、7、9、11、13、14、15、16、18、20和21中的一个氨基酸残基上附接脂肪酸分子而被修饰, 其中所述脂肪酸分子由一个或两个选自以下的酰基基团组成:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$  (月桂基, C12)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$  (肉豆蔻酰基, C14)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$  (棕榈酰基, C16) 和  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$  (硬脂酰基, C18), 其中所述肽是hGIP受体的拮抗剂。

2. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中所述肽是TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP5-30, SEQ ID NO:1), 其C末端任选地被酰胺化,

或者具有1至3个单独氨基酸取代的SEQ ID NO:1的功能性变体, 所述氨基酸取代选自E3pGlu、T5K、I7K、D9K、S11K、I12K、A13K、M14L、M14K、D15E、D15K、K16R、H18A、H18K、H18R、Q20K、D21K和K30R, 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1或所述功能性变体的位置5、7、9、11、13、14、15、16、18、20和21中的一个氨基酸残基上附接脂肪酸分子而被修饰。

3. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中所述肽是EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP3-30, SEQ ID NO:2), 其C末端任选地被酰胺化,

或者具有1至3个单独氨基酸取代的SEQ ID NO:2的功能性变体, 所述氨基酸取代选自E3pGlu、T5K、I7K、D9K、S11K、I12K、A13K、M14L、M14K、D15E、D15K、K16R、H18A、H18K、H18R、Q20K、D21K和K30R,

其中所述肽通过在SEQ ID NO:2或所述功能性变体的位置5、7、9、11、13、14、15、16、18、20和21中的一个氨基酸残基上附接脂肪酸分子而被修饰。

4. 根据权利要求3所述的GIP肽类似物, 其中SEQ ID NO:2或其功能性变体的第3位E (Glu) 被pGlu (焦谷氨酸) 取代。

5. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中所述功能性变体具有1个单独氨基酸取代。

6. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中所述功能性变体具有2个单独氨基酸取代。

7. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中所述功能性变体具有3个单独氨基酸取代。

8. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性变体的第30位K被R取代。

9. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性变体的第16位K被R取代。

10. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中当不通过附接脂肪酸分子修饰第16位K时, SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性变体的第16位K被R取代。

11. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性

变体的第16位K和第30位K各自被R取代。

12. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性变体的第14位M被L或K取代。

13. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性变体的第15位D被E或K取代。

14. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2或其功能性变体的第18位H被选自A、R和K的氨基酸取代。

15. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5位、第7位、第9位、第11位、第13位、第14位、第15位、第16位、第18位、第20位或第21位的氨基酸残基上。

16. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其功能性变体的第5位、第7位、第9位、第11位、第13位、第14位、第15位、第16位、第18位、第20位或第21位的氨基酸残基上。

17. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其包含至少一个K残基的功能性变体的K残基的 $\epsilon$ -氨基基团上。

18. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中附接有脂肪酸分子的氨基酸残基是SEQ ID NO:1或其变体的最N末端氨基酸残基。

19. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5位N末端氨基酸残基上的 $\alpha$ -氨基基团上。

20. 根据权利要求19所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1的第5位T上。

21. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位氨基酸残基的侧链氨基基团上。

22. 根据权利要求21所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位K上。

23. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第18位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2任一个中,第18位H已被的K取代。

24. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第11位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2任一个中,第11位S已被K取代。

25. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第12位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2任一个中,第12位I已被K取代。

26. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第13位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2任一个中,第13位A已被K取代。

27. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第7位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ

ID NO:2任一个中,第7位I已被K取代。

28.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第9位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2任一个中,第9位D已被K取代。

29.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第21位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2任一个中,第21位D已被K取代。

30.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第5位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:2中,第5位T已被K取代。

31.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第15位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:2中,第15位D已被K取代。

32.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第20位氨基酸残基的侧链氨基基团上,其中在SEQ ID NO:2中,第20位Q已被K取代。

33.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中当脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位和第30位以外的位置的氨基酸残基上时,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位K和/或第30位K单独地被任何氨基酸取代。

34.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述肽包含不超过一个K氨基酸残基,所述K氨基酸残基通过附接脂肪酸分子而被修饰。

35.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子是直链脂肪酸。

36.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子是支链脂肪酸。

37.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子是包含一种脂肪酸的单酰基脂肪酸分子。

38.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子是二酰基脂肪酸分子。

39.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子包含选自

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ (月桂基,C12)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ (肉豆蔻酰基,C14)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ (棕榈酰基,C16)和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ (硬脂酰基,C18)的酰基基团。

40.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子包含单独选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ (月桂基,C12)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ (肉豆蔻酰基,C14)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ (棕榈酰基,C16)和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ (硬脂酰基,C18)的两个酰基基团。

41.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子直接附接到氨基酸残基上。

42.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子通过间隔子附接到氨基酸残基上。

43.根据权利要求1所述的GIP肽类似物,其中所述脂肪酸分子通过间隔子以使所述间隔子的羧基基团与所述脂肪酸分子的氨基基团形成酰胺键的方式附接到氨基酸残基上。

44.根据权利要求42所述的GIP肽类似物,其中所述间隔子包含一个或多个部分,所述一个或多个部分单独选自:

a. 一个或多个 $\alpha, \omega$ -氨基酸,

- b. 一个或多个选自琥珀酸、Lys、Glu、Asp的氨基酸，  
 c. 4-Abu，  
 d.  $\gamma$ -氨基丁酸和  $\gamma$ -谷氨酸中的一个或多个，  
 e. 二肽，其中所述二肽的C末端氨基酸残基是Lys、His或Trp，并且其中所述二肽的N末端氨基酸残基选自包含Ala、Arg、Asp、Asn、Gly、Glu、Gln、Ile、Leu、Val、Phe和Pro的组，  
 f.  $\gamma$ -氨基丁酰基、 $\gamma$ -谷氨酰基、 $\beta$ -天冬酰胺酰基、 $\beta$ -丙氨酰基和甘氨酰基中的一个或多个，和  
 g. [ $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸]<sub>n</sub> ( $\gamma$  Glu-AEEAc<sub>n</sub>)，其中n是在1与50之间的整数。

45. 根据权利要求44所述的GIP肽类似物，所述二肽的C末端氨基酸残基选自Lys。

46. 根据权利要求44所述的GIP肽类似物，所述二肽的N末端氨基酸残基选自Gly-Lys。

47. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物，其中所述肽选自：

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP 5-30, SEQ ID NO:1),  
 TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) K16R H18KK30R; SEQ ID NO:5),  
 TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) K16R K30R; SEQ ID NO:6),  
 TFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) H18A; SEQ ID NO:7),  
 TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) H18K; SEQ ID NO:8),  
 TFISDYSIAMEKIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) D15E H18A; SEQ ID NO:9),  
 TFISDYSIAMEKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) D15E; SEQ ID NO:11),  
 TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) K16R; SEQ ID NO:15),  
 TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) K30R; SEQ ID NO:18), 和  
 KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) T5K, SEQ ID NO:20),  
 TFKSDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I7K, SEQ ID NO:22),  
 TFISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) D9K, SEQ ID NO:24),  
 TFISDYKIAMDKIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K, SEQ ID NO:26),  
 TFISDYSKAMDKIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K, SEQ ID NO:27),  
 TFISDYSIKMDKIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) A13K, SEQ ID NO:28),  
 TFISDYSIAKDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) M14K, SEQ ID NO:29),  
 TFISDYSIAMKKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) D15K, SEQ ID NO:30),  
 TFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) Q20K, SEQ ID NO:33),  
 TFISDYSIAMDKIHQQKDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) D21K, SEQ ID NO:34),  
 TFISDYKIAMDKIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K H18A, SEQ ID NO:43),  
 TFISDYKIAMDKIRQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K H18R, SEQ ID NO:44),  
 TFISDYKIAMEKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K D15E, SEQ ID NO:45),  
 TFISDYKIALDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K M14L, SEQ ID NO:47),  
 TFISDYSKAMDKIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K H18A, SEQ ID NO:48),  
 TFISDYSKAMDKIRQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K H18R, SEQ ID NO:49),  
 TFISDYSKAMEKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K D15E, SEQ ID NO:50),  
 TFISDYSKALDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K M14L, SEQ ID NO:52),

TFISDYSIKMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K H18A, SEQ ID NO:53),  
 TFISDYSIKMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K H18R, SEQ ID NO:54),  
 TFISDYSIKMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K D15E, SEQ ID NO:55),  
 TFISDYSIKLDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K M14L, SEQ ID NO:57),  
 TFISDYSIAMEKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) D15E H18K; SEQ ID NO:58),  
 TFISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) M14L H18K; SEQ ID NO:60),  
 KFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) T5K K16R  
 K30R, SEQ ID NO:64)

TFISDYKIAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K K16RK30R, SEQ ID NO:66),  
 TFISDYSKAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K K16RK30R, SEQ ID NO:68),  
 TFISDYSIKMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) A13K K16RK30R, SEQ ID NO:70),  
 和

TFISDYSIAMDRIHQKDFVNWLLAQR (SEQ ID NO:145), 或者具有1至3个单独氨基酸取代的功能性变体, 所述氨基酸取代选自E3pGlu、T5K、I7K、D9K、S11K、I12K、A13K、M14L、M14K、D15E、D15K、K16R、H18A、H18K、H18R、Q20K、D21K和K30R, 其中所述肽通过在位置5、7、9、11、13、14、15、16、18、20和21中的一个氨基酸残基上附接脂肪酸分子而被修饰。

48. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其中所述肽选自:

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP3-30, SEQ ID NO:2)  
 EGTFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16R H18KK30R; SEQ ID NO:72),  
 EGTFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16R K30R; SEQ ID NO:73),  
 EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) H18A; SEQ ID NO:74),  
 EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) H18K; SEQ ID NO:75),  
 EGTFISDYSIAMEKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) D15E H18A; SEQ ID NO:76),  
 EGTFISDYSIAMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) D15E; SEQ ID NO:78),  
 EGTFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) K16R; SEQ ID NO:82),  
 EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K30R; SEQ ID NO:85),  
 EGKFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) T5K, SEQ ID NO:88),  
 EGTFKSDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) I7K, SEQ ID NO:90),  
 EGTFISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) D9K, SEQ ID NO:92),  
 EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) S11K, SEQ ID NO:94),  
 EGTFISDYSKAMDRIHQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) I12K, SEQ ID NO:95),  
 EGTFISDYSIKMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) A13K, SEQ ID NO:96),  
 EGTFISDYSIAKDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) M14K, SEQ IDNO:97),  
 EGTFISDYSIAMKKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) D15K, SEQ ID NO:98),  
 EGTFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) Q20K, SEQ ID NO:101),  
 EGTFISDYSIAMDKIHQQKDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) D21K, SEQ ID NO:102),  
 EGTFISDYKIAMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) S11K H18A, SEQ ID NO:111),  
 EGTFISDYKIAMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) S11K H18R, SEQ ID NO:112),  
 EGTFISDYKIAMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) S11K D15E, SEQ ID NO:113),

EGTFISDYKIALDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) S11K M14L, SEQ ID NO:115),  
 EGTFSIDYSKAMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) I12K H18A, SEQ ID NO:116),  
 EGTFSIDYSKAMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) I12K H18R, SEQ ID NO:117),  
 EGTFSIDYSKAMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) I12K D15E, SEQ ID NO:118),  
 EGTFSIDYSKALDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) I12K M14L, SEQ ID NO:120),  
 EGTFSIDYSIKMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) A13K H18A, SEQ ID NO:121),  
 EGTFSIDYSIKMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) A13K H18R, SEQ ID NO:122),  
 EGTFSIDYSIKMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) A13K D15E, SEQ ID NO:123),  
 EGTFSIDYSIKLDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) A13K M14L, SEQ ID NO:125),  
 EGTFSIDYSIAMEKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) D15E H18K; SEQ ID NO:126),  
 EGTFSIDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (3-30) M14L H18K; SEQ ID NO:128),  
 EGKFSIDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) T5K K16RK30R, SEQ ID NO:129),  
 EGTFSIDYSIALDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) M14L K16RH18K K30R; SEQ ID NO:132),  
 和

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQR (SEQ ID NO:146), 或者具有1至3个单独氨基酸取代的功能性变体, 所述氨基酸取代选自E3pGlu、T5K、I7K、D9K、S11K、I12K、A13K、M14L、M14K、D15E、D15K、K16R、H18A、H18K、H18R、Q20K、D21K和K30R, 其中所述肽通过在位置5、7、9、11、13、14、15、16、18、20和21中的一个氨基酸残基上附接脂肪酸分子而被修饰。

49. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物, 其选自:

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C12/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C12/K16

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C14/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C14/K16

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C16/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C16/K16

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C18/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C18/K16

TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C16/T5

TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C16/K18

TFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR-C16/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C14-二酸/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C16-二酸/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C18-二酸/T5

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C14-二酸/K16, TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C16-二酸/K16, TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C18-二酸/K16, TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQQ-C16-二酸/K18, TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQQ-C18-二酸/K18, TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K18, KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C14-二酸/K5, KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C16-二酸/K5, KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ-C18-二酸/K5, KFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K5, KFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR-C18-



54. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物在制备用于治疗选自如下的病症的药物中的用途:前驱糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、高血糖症、脂肪酸代谢障碍。

55. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物在制备用于治疗选自如下的病症的药物中的用途:空腹血糖受损、空腹血糖升高、空腹血清甘油三酯水平升高、高密度脂蛋白水平低、血压升高和动脉粥样硬化。

56. 根据权利要求1所述的GIP肽类似物在制备用于治疗选自如下的病症的药物中的用途:空腹VLDL甘油三酯升高。

## 长效GIP肽类似物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 衍生肽类似物,所述类似物是GIP受体的拮抗剂,其包含GIP肽和附接的至少一个脂肪酸分子以增加半衰期同时保持拮抗性质。

### 背景技术

[0002] 葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 是饭后从肠道K细胞分泌的激素<sup>1</sup>。与其姐妹激素胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 一样,GIP是一种有效的胰岛素促分泌剂<sup>2</sup>。与GLP-1的胰高血糖素抑制作用相反<sup>3,4</sup>,已表明,GIP在某些条件下显示胰高血糖素释放性质<sup>(3,5-13)</sup>。啮齿动物GIPR(GIP受体)与肥胖之间的关联增强了人们对了解GIP的生物学的兴趣<sup>14-21</sup>。在人类中,虽然尚不太清楚,但也有证据表明GIP在脂肪代谢中的作用,证明了脂肪组织中GIPR的表达<sup>22</sup>、高BMI与升高的GIP水平之间的关联<sup>22,23</sup>、在高胰岛素和高葡萄糖状态下GIP给药后脂肪组织血流量和TAG(三酰甘油)沉积增加<sup>24</sup>、在肥胖儿童饮食的情况下观察到的基础和餐后GIP水平下降<sup>25</sup>、以及在健康青年男性高脂饮食的情况下观察到的空腹GIP水平升高<sup>26</sup>。

[0003] 因此,除了那些在GLP-1受体拮抗剂毒蕈外泌肽(9-39)被发现后见证了GLP-1研究进展的研究人员的普遍需求之外<sup>27,28</sup>,GLP-1作为一种抗肥胖剂的潜力也引起了人们对开发有效GIPR拮抗剂的更多关注。已经采取了许多不同的策略来拮抗GIP的功能,例如小分子受体拮抗剂<sup>29</sup>、针对GIP的免疫<sup>30-32</sup>、具有拮抗性质的GIP分子的各种截短和突变<sup>33-39</sup>以及最近一种针对GIPR的有效拮抗剂抗体<sup>40</sup>。

[0004] 在生理条件下,所述42个氨基酸的激素即GIP被二肽基肽酶4(DPP-4)降解,该酶在所述GIP分子的第三个位置裂解得到GIP3-42。人工合成的猪GIP3-42在生理浓度下对猪或灌流大鼠胰脏未显示拮抗剂性质,但在体外拮抗人GIPR<sup>41</sup>。许多肽激素经过翻译后修饰,得到了具有不同长度和氨基酸修饰的各种生物形式<sup>42,43</sup>。因此,已表明GIP1-30是翻译后加工的结果<sup>44</sup>,并且它是GIPR的激动剂<sup>33,45</sup>。如果将GIP1-30分泌到人类的循环系统中,则DPP-4催化的切割将产生GIP3-30。

[0005] US 7,875,587公开了衍生自GIP(1-42)的对DPP-4的降解具有增强的抗性的GIP受体拮抗剂,及其在治疗胰岛素抵抗和肥胖症中的用途。在W02004/067548中,通过药效团的共价偶联修饰DPP-4代谢物,以实现与肽代谢物相关的更长的半衰期,并保留类似于天然肽(包括GIP)的裂解肽的生物活性。W0 2012/055770披露了作为内源性代谢物的GIP(3-42),其易于清除并具有GIPR拮抗剂作用,而GIP(2-30)作为具有GIPR激动剂活性的截短的GIP类似物的例子。W0 1998/24464披露了拮抗剂GIP(7-30)。

[0006] W0 2016/034186和Hansen等人2016年公开了拮抗剂GIP(3-30)和GIP(5-30)。Pathak等人2015年公开了GIP(3-30),其被来自毒蕈外泌肽(1-39)的9个氨基酸的Cex和由棕榈酰基修饰的赖氨酸残基进行了C末端修饰。

[0007] 已将一系列不同的方法用于修饰GLP-1化合物的结构,以提供更长的体内作用时间。这些方法包括将亲脂性取代基引至氨基酸残基(W0 96/29342和W0 98/08871)和酰化的GLP-1类似物(W0 00/34331)。W0 02/46227披露了与人血清白蛋白融合以延长体内半衰期

的GLP-1和毒蜥外泌肽-4类似物。

### 发明内容

[0008] 本发明人已经鉴定了GIP (3-30) 和GIP (5-30) 的GIP肽类似物,其被脂肪酰化修饰以增加肽半衰期( $T_{1/2}$ ),同时保留了它们的高效的GIPR拮抗性质。出人意料的是,在保持GIPR拮抗性质的同时,在GIP (3-30) 和GIP (5-30) 的C末端第30位不会发生酰化。

[0009] 在一方面,本发明涉及式1:TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP5-30,SEQ ID NO:1) 或式2:EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP3-30,SEQ ID NO:2) 的一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,

[0010] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0011] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0012] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0013] 在另一方面,本发明涉及此类GIP肽类似物作为药剂的用途。

[0014] 在又另一方面,本发明涉及这种GIP肽类似物在拮抗GIP受体或者治疗代谢障碍(或者代谢综合征)诸如肥胖症、超重、糖尿病、胰岛素抵抗和脂肪酸代谢障碍的方法中的用途。在其他方面,本发明涉及治疗癌症的方法。在其他方面,本发明涉及治疗骨体积/密度障碍的方法。

### 附图说明

[0015] 图1. 与GIP (5-30)  $\text{NH}_2$ 的C16-二酸从位置5到位置30偶联的赖氨酸(Lys)扫描显示了高度有前景的脂化位点,用于开发高效、长效的GIP受体拮抗剂。

[0016] 在与Lys扫描的与赖氨酸上的C16-二酸偶联的GIP (5-30)  $\text{NH}_2$ 一起孵育后,评估了表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中的cAMP累积。

[0017] 图2. 与GIP (3-30)  $\text{NH}_2$ 的C16-二酸从位置5到位置30偶联的赖氨酸(Lys)扫描显示了高度有前景的脂化位点,用于开发高效、长效的GIP受体拮抗剂。

[0018] 在与Lys扫描的与赖氨酸上的C16-二酸偶联的GIP (3-30)  $\text{NH}_2$ 一起孵育后,评估了表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中的cAMP累积。

[0019] 图3. 接头(将脂肪酸与肽连接的分子)的添加改善了拮抗曲线。

[0020] 在与具有接头的不同的脂化类似物一起孵育后,评估了表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中的cAMP累积。随着脂化类似物的浓度的增加,通过抑制恒定量的天然GIP (1-42) (对应于最大受体活化的50% - 80%) 来绘制拮抗剂剂量反应曲线。曲线显示为平均值 $\pm$ SEM,  $n=2$ 。

[0021] 图4. 脂化增加了GIP类似物的消除半衰期( $T_{1/2}$ )。

[0022] 对猪以脂化GIP (3-30)  $\text{NH}_2$ 类似物AT117和非脂化GIP (3-30)  $\text{NH}_2$ 进行皮下给药。随后

在指定的时间点从中心静脉导管采集血样。使用内部放射免疫测定法测量GIP (3-30)NH<sub>2</sub>和AT117的量。

[0023] 定义

[0024] 术语“亲和力”是指在受体与其一个或多个配体之间的结合强度。在本上下文中，拮抗剂对其结合位点(K<sub>i</sub>)的亲和力将决定激动剂活性抑制的持续时间。拮抗剂的亲和力可以实验方式利用功能性研究的Schild回归或通过放射性配体结合研究如1) 使用Cheng-Prusoff方程的竞争性结合实验,2) 使用Scatchard方程的饱和结合实验或者3) 确定结合和解离速率(分别为K<sub>on</sub>和K<sub>off</sub>)的动力学研究来确定。

[0025] 术语“IC<sub>50</sub>”表示半数最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>),其是在抑制特定的生物功能或生化功能时物质的有效性的量度。这种定量量度表明需要多少特定的药物或其他物质(例如拮抗剂)才能将给定的生物过程(或过程的组分,即酶、细胞、细胞受体或微生物)抑制一半。在药理研究中,它通常用作拮抗剂药效的量度。IC<sub>50</sub>表示体外抑制50%所需的药物浓度。在本上下文中,所述IC<sub>50</sub>值也可以指50%的放射性标记配体从受体转移的药物浓度,其是在竞争结合实验中对药物亲和力的表征。

[0026] 在本上下文中,术语“激动剂”是指能够结合并激活受体的肽。

[0027] 在本上下文中,术语“拮抗剂”是指如本文所定义的GIP肽类似物,其能够结合并阻断或减少激动剂介导的受体应答。在与受体结合后,拮抗剂通常自身不会引起生物学反应。拮抗剂对它们的同源受体具有亲和力但没有功效,并且结合会破坏相互作用并抑制激动剂或反向激动剂在受体上的功能。拮抗剂通过与受体的活性(正构)位点或变构位点结合来介导其作用,或者它们可以在通常不参与受体活性生物学调节的独特结合位点相互作用。拮抗剂的活性可以是可逆的或不可逆的,这取决于拮抗剂-受体复合物的寿命,而拮抗剂-受体复合物的寿命又取决于拮抗剂-受体结合的性质。大多数药物拮抗剂典型地通过与受体上结构确定的结合位点的内源性配体或底物竞争来实现其效力。拮抗剂可以是竞争性、非竞争性、无竞争性、沉默拮抗剂,部分激动剂或反向激动剂。

[0028] 竞争性拮抗剂(也称为可逾越的拮抗剂)可逆地与受体在与内源性配体或激动剂相同的结合位点(即活性位点)结合,但不激活受体。激动剂和拮抗剂因此“竞争”受体上的相同结合位点。一旦被结合,拮抗剂将阻断激动剂结合。受体的活性水平由每个分子对该位点的相对亲和力及其相对浓度决定。高浓度的竞争性拮抗剂将增加拮抗剂所占据的受体的比例;为了获得相同程度的结合位点占有率,将需要更高浓度的激动剂。

[0029] 术语“非竞争性拮抗作用”(也称为非可逾越的或不能逾越的拮抗作用)描述了两种具有在功能上相似结果的不同现象:一种是拮抗剂结合至受体的活性位点,另一种是拮抗剂结合至受体的变构位点。与竞争性拮抗剂不同,竞争性拮抗剂会影响达到最大反应所必需的激动剂的量,但不会影响该最大反应的强度,而非竞争性拮抗剂会降低任何量的激动剂能达到的最大反应的强度。

[0030] 术语“沉默拮抗剂”是指如下的竞争性受体拮抗剂,其绝对没有激活受体的内在活性。

[0031] 术语“部分激动剂”是指在给定的受体中在最大受体占有率后引发的功能反应的强度可能不同的激动剂。在完全激动剂(或更有效的激动剂)的存在下,部分激动剂可以作为竞争性拮抗剂,因为它与完全激动剂竞争受体的占有率,从而与单独使用完全激动剂观

察到的受体激活相比,产生受体激活的净减少。

[0032] 术语“反向激动剂”是指作用与拮抗剂相似但引起一系列不同的下游生物学反应的激动剂。表现出内在或基础活性的组成性活性受体可以具有反向激动剂,所述反向激动剂不仅像经典拮抗剂一样阻断结合激动剂的作用,而且还抑制受体的基础活性。

[0033] 术语“个体”是指脊椎动物,即哺乳动物物种的特定成员,优选为包括人类的灵长类动物。本文使用的“受试者”和“个体”可以互换使用。

[0034] “分离的肽”是从其自然环境(典型地是细胞环境)的组分中分离和/或回收的肽,其基本上不受细胞组分(诸如与自然界中的多肽相关的碳水化合物、脂质或其他蛋白质杂质)的污染。典型地,分离的肽的制剂包含高度纯化形式(即至少约80%纯、至少约90%纯、至少约95%纯、大于95%纯或大于99%纯)的肽。术语“分离的”不排除存在替代物理形式(诸如二聚体、四聚体或可替代地糖基化或衍生形式)的同一肽。

[0035] “氨基酸残基”可以是通过肽键或不同于肽键的键连接的天然或非天然氨基酸残基。所述氨基酸残基可以是D-构型或L-构型。氨基酸残基包含由包含碳原子或碳原子链的中心部分隔开的氨基末端部分(NH<sub>2</sub>)和羧基末端部分(COOH),所述氨基末端部分(NH<sub>2</sub>)和羧基末端部分(COOH)中的至少一个包含至少一个侧链或官能团。NH<sub>2</sub>是指存在于氨基酸或肽的氨基末端的氨基基团,而COOH是指存在于氨基酸或肽的羧基末端的羧基基团。通用术语氨基酸包含天然和非天然氨基酸。如J. Biol. Chem., 243:3552-59 (1969) 所列并在37C.F.R., 第1.822(b) (2) 节中采用的标准命名法的天然氨基酸属于此处列出的氨基酸组: Y、G、F、M、A、S、I、L、T、V、P、K、H、Q、E、W、R、D、N和C。非天然氨基酸是紧接上文未列出的那些。而且,非天然氨基酸残基包括但不限于经修饰的氨基酸残基、L-氨基酸残基、以及D-氨基酸残基的立体异构体。

[0036] “等价氨基酸残基”是指能够取代多肽中的另一个氨基酸残基而基本不改变该多肽的结构和/或功能的氨基酸残基。因此,等价氨基酸具有类似的性质,诸如侧链的体积、侧链极性(极性或非极性)、疏水性(疏水或亲水)、pH(酸性、中性或碱性)和碳分子的侧链组构(芳族/脂肪族)。因此,可以将“等价氨基酸残基”认为是“保守氨基酸取代”。

[0037] 在一个实施方案中,在本文使用的术语“等价氨基酸取代”的含义内,以下所示的氨基酸组中的一个氨基酸可以被另一个氨基酸取代:

[0038] i) 具有极性侧链的氨基酸(Asp、Glu、Lys、Arg、His、Asn、Gln、Ser、Thr、Tyr和Cys)

[0039] ii) 具有非极性侧链的氨基酸(Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Trp、Pro和Met)

[0040] iii) 具有脂肪族侧链的氨基酸(Gly、Ala、Val、Leu、Ile)

[0041] iv) 具有环状侧链的氨基酸(Phe、Tyr、Trp、His、Pro)

[0042] v) 具有芳族侧链的氨基酸(Phe、Tyr、Trp)

[0043] vi) 具有酸性侧链的氨基酸(Asp、Glu)

[0044] vii) 具有碱性侧链的氨基酸(Lys、Arg、His)

[0045] viii) 具有酰胺侧链的氨基酸(Asn、Gln)

[0046] ix) 具有羟基侧链的氨基酸(Ser、Thr)

[0047] x) 具有含硫侧链的氨基酸(Cys、Met)

[0048] xi) 中性、弱疏水性氨基酸(Pro、Ala、Gly、Ser、Thr)

[0049] xii) 亲水性、酸性氨基酸(Gln、Asn、Glu、Asp), 和

[0050] xiii) 疏水性氨基酸 (Leu、Ile、Val)

[0051] 在未指定L或D形式(光学异构体)的情况下,应理解的是,所讨论的氨基酸具有天然的L形式(参见Pure&Appl.Chem.卷(56(5)第595-624页(1984))或D形式,这样形成的肽可以由L形式、D形式或一系列L形式和D形式的混合形式的氨基酸构成。

[0052] 肽的“功能性变体”是能够执行与作为功能性变体的肽基本上相同功能的肽。具体地,功能性变体基本上可以与其作为功能性变体的肽结合相同的分子。

[0053] “生物活性剂”(即在生物学上具有活性的物质/试剂)是提供可以通过体内或体外证明的某些药理学作用(通常为有益作用)的任何试剂、药物、化合物、物质组合物或混合物。它是指如本文定义的GIP肽类似物以及包含其的化合物或组合物。本文使用的该术语还包括在个体中产生局部或全身作用的任何有生理学或药理学活性的物质。

[0054] 本文使用的术语“药物”或“药剂”包括作用于人或动物体局部或全身的在生物学上、生理学上或药理学上具有活性的物质。

[0055] 本文使用的术语“治疗(treatment和treating)”是指出于对抗病症、疾病或障碍的目的对患者进行的管理和护理。该术语旨在包括对患者所患给定病症的全系列治疗,同等地是指治愈性疗法、预防性(prophylactic/preventative)疗法以及减轻或缓和性疗法,诸如出于以下目的给予所述肽或组合物:减轻或缓解症状或并发症;延迟病症的进展,部分阻止临床表现、疾病或障碍;治愈或消除病症、疾病或障碍;病症或症状的减轻或缓和、以及消退(不论是部分还是总体),不论是可检测的还是不可检测的;和/或预防或降低获得病症、疾病或障碍的风险,其中“预防(preventing或prevention)”应理解为是指出于阻碍病症、疾病或障碍的发展的目的管理和护理患者,并包括活性化合物的给药,以预防或降低症状或并发症的发作风险。本文使用的术语“缓和”及其变式意指与不给予本发明组合物相比,生理状况或症状的程度和/或不期望的表现减轻和/或进展的时间进程变缓或延长。

[0056] 待治疗的个体优选是哺乳动物,具体而言是人。然而,动物(诸如小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、绵羊和猪)治疗也包括在本文中。

[0057] “有此需要的个体”是指可以从本公开文本受益的个体。在一个实施方案中,所述有此需要的个体为患病个体,其中所述疾病可以是代谢性疾病或障碍(诸如肥胖症或糖尿病)、骨密度障碍或癌症。

[0058] 根据本发明的治疗可以是预防型、减轻型和/或治愈型。

[0059] 生物活性剂的“药理学有效量”、“药学有效量”或“生理学有效量”是在给予本文所述药物组合物时,此组合物中存在的为在所治疗的个体的血流中或作用部位(例如,肺、胃系统、结直肠系统、前列腺等)提供所希望水平的活性剂以产生预期的生理反应所需要的活性剂的量。在本上下文中,生物活性剂是指本文公开的GIP肽类似物。

[0060] 本文使用的“共同给药(Co-administering或co-administration)”是指给予本发明的一种或多种GIP肽类似物和最先进的药物组合物。可以分开、顺序或同时给予所述至少两种组分。

### 具体实施方式

[0061] GIP是指葡萄糖依赖性促胰岛素多肽,也称为抑胃肽(或多肽)。本文使用的缩写GIP或hGIP是人GIP(Uniprot登录号P09681)。GIP衍生自153个氨基酸的前蛋白,并作为具有

生物学活性的42个氨基酸的肽循环。它由十二指肠的粘膜和胃肠道的空肠的K细胞合成。

[0062] GIPR(或GIP受体)是指抑胃多肽受体。这7种跨膜蛋白至少在胰腺的 $\beta$ 细胞中发现。本文使用的缩写GIPR或hGIPR是人GIPR(Uniprot登录号P48546)。

[0063] 本发明人已经鉴定出GIP肽,其是GIPR的拮抗剂,并且在本文中被酰化以增加半衰期和体内稳定性,同时保留出人意料的拮抗性质。这使得它们在一系列治疗应用中是潜在有用的。

[0064] GIP肽

[0065] 本发明涉及GIP肽类似物,其包含具有GIPR拮抗性质的GIP(天然或变体)的肽片段,和一个或多个附接到其上以增加所述肽的半衰期同时保留GIPR拮抗性质的脂肪酸。

[0066] 在一方面,提供了一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,其具有式1(hGIP5-30,SEQ ID NO:1):

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
**T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -**

[0067]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
**H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K**

[0068] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0069] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0070] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0071] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0072] 在另一方面,提供了一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,其选自式1(hGIP5-30,SEQ ID NO:1):

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
**T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -**

[0073]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
**H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K**

[0074] 和式2(hGIP3-30,SEQ ID NO:2):

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16  
**E - G - T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K -**

[0075]

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
**I - H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K**

[0076] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0077] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接

至少一个脂肪酸分子而被修饰，

[0078] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0079] 在一个实施方案中,所述肽或GIP肽类似物被C末端酰胺化(-NH<sub>2</sub>)。

[0080] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第30位Lys(K)残基上。

[0081] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第30位氨基酸残基上,其中所述第30位氨基酸残基已被选自R、A和E的氨基酸取代。

[0082] 在一个实施方案中,提供一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,其包含

[0083] -选自TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP5-30,SEQ ID NO:1)和EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP3-30,SEQ ID NO:2)的肽,

[0084] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0085] 其任选地在C末端被酰胺化(-NH<sub>2</sub>),以及

[0086] -附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上的至少一个脂肪酸分子,

[0087] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0088] 在一个实施方案中,提供一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,其包含

[0089] -由TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP5-30,SEQ ID NO:1)组成或由EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP3-30,SEQ ID NO:2)组成的肽,

[0090] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,以及

[0091] -附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上的至少一个脂肪酸分子,

[0092] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0093] 在另一方面,提供了一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,其具有式1(hGIP6-30,SEQ ID NO:147):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
**F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -**

[0094]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
**H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K**

[0095] 其中所述肽任选地还包含

[0096] -N末端的肽T(hGIP5-30,SEQ ID NO:1),

[0097] -N末端的二肽G-T(hGIP4-30,SEQ ID NO:148),

[0098] -N末端的三肽E-G-T(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0099] 或者与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0100] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个或与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0101] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个或与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0102] 因此,在一种实施方案中,公开了一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物,其选自:

[0103] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP5-30,SEQ ID NO:1),

[0104] EGTTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0105] FISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP6-30,SEQ ID NO:147),和

[0106] GTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP4-30,SEQ ID NO:148),

[0107] 或者与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0108] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个或与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0109] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个或与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0110] 功能性变体-功能

[0111] 全文定义的葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物包含肽序列(SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2,及其变体)和至少一个脂肪酸分子。

[0112] 术语“肽”和“分离的肽”在本文中可以互换使用。术语“变体”和“功能性变体”在本文中也可以互换使用。如本文定义的肽包括天然肽序列以及所述肽的定义的氨基酸序列的功能性变体。

[0113] 在一个实施方案中,提供一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP5-30,SEQ ID NO:1),

[0114] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽EG(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0115] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0116] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0117] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,以及

[0118] 其中所述肽能够结合和/或拮抗GIPR。

[0119] 在一个实施方案中,所述GIP肽类似物能够结合GIPR。在一个实施方案中,所述GIP肽类似物能够拮抗GIPR。在一个实施方案中,所述GIP肽类似物能够结合并拮抗GIPR。在一些实施方案中,所述GIPR是人GIPR(Uniprot登录号P48546)、小鼠GIPR(Uniprot登录号Q0P543)、大鼠GIPR(Uniprot登录号P43219)、狗GIPR(Uniprot登录号E2RIK5)、猪GIPR(Uniprot登录号I3LND8)和/或恒河猴GIPR(Uniprot登录号A0A1D5QDM0)(灵长类动物)。

[0120] 在一个实施方案中,本文公开的GIP肽类似物是所述hGIP受体的拮抗剂。

[0121] 在一个实施方案中,本文公开的GIP肽类似物是所述hGIP受体的竞争性拮抗剂。

[0122] 当提及本文的“肽”或“GIP肽类似物”时,该术语将既包括提及肽类似物本身,也包括用于如本文定义的治疗方法中的肽类似物。

[0123] 本GIP肽类似物的肽的功能性变体是所述肽序列的功能性等价物,即所述功能性变体保留与天然肽序列相关的至少一些作用。

[0124] 在一个实施方案中,选自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2(或SEQ ID NO:147或SEQ ID NO:148)的肽的功能性变体保留与天然肽或其来源的肽相同的生物学活性或能力。在一个实施方案中,如本文定义的肽及其功能性变体能够进行以下中一项或多项:结合一个或多个GIPR;拮抗一个或多个GIPR;从一个或多个GIPR替换GIP1-42和/或GIP1-30;对给定GIPR的亲和力高于、等于或低于对GIP1-42和/或GIP1-30的亲和力;拮抗天然GIP、GIP1-42和/或GIP1-30诱导的生长抑素分泌;拮抗天然GIP、GIP1-42和/或GIP1-30诱导的胰岛素分泌;和拮抗天然GIP、GIP1-42和/或GIP1-30诱导的胰高血糖素分泌。

[0125] 在一个实施方案中,一种肽及其功能性变体能够结合(或结合了)以下中的一种或多种:hGIPR(Uniprot登录号P48546)、rGIPR(Uniprot登录号P43219)、mGIPR(Uniprot登录号Q0P543)、狗GIPR(Uniprot登录号E2RIK5)、猪GIPR(Uniprot登录号I3LND8)和恒河猴GIPR(Uniprot登录号A0A1D5QDM0)(灵长类动物)。

[0126] 在一个实施方案中,一种肽及其功能性变体能够抑制(减少、拮抗)如下中一项或多项:i)GIP诱导的胰高血糖素分泌,ii)GIP诱导的胰岛素分泌,iii)GIP诱导的生长抑素分泌,iv)GIP诱导的葡萄糖摄取,v)GIP诱导的脂肪酸合成和/或脂肪酸掺入,vi)较高或增加的GIPR表达或活性,以及vii)饭后GIP的释放(餐后GIP释放)。

[0127] 功能性变体-突变体

[0128] 在一个实施方案中,如本文定义的SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的功能性变体与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性。“同一性”和“序列同一性”在本文中可以互换使用。

[0129] 在另一个实施方案中,所述功能性变体与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少80%序列同一性。

[0130] 在又一个实施方案中,所述功能性变体与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少85%序列同一性。

[0131] 在一个实施方案中,所述功能性变体与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少90%序列同一性。

[0132] 在另一个实施方案中,所述功能性变体与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少95%序列同一性。

[0133] 在另一个实施方案中,所述功能性变体与SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:148中任一个具有至少80%序列同一性、至少85%序列同一性、至少90%序列同一性或至少95%序列同一性。

[0134] 在一个实施方案中,所述功能性变体与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有75%至80%序列同一性,与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有诸如80%至85%,诸如85%至90%,诸如90%至95%序列同一性。

[0135] 在一个实施方案中,提供一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(hGIP5-30,SEQ ID NO:1),

[0136] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽EG(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0137] 或者SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的具有1-6个单独氨基酸取代的功能性变体,

[0138] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0139] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。

[0140] 本文使用的1个单独氨基酸取代应理解为在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的任一特定位置上的氨基酸取代,其独立于SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的任何其他特征(例如其他氨基酸取代或脂肪酸修饰)被取代。

[0141] 在一个实施方案中,与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的相应部分或位置(或者在变体与相应的天然GIP肽之间)相比,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有1至6个单独氨基酸取代,诸如1至2、2至3、3至4、4至5或5至6个单独氨基酸取代。

[0142] 在一个实施方案中,与SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:148中任一个的相应部分或位置(或者在变体与相应的天然GIP肽之间)相比,SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:148中任一个的所述功能性变体具有1至6个单独氨基酸取代,诸如1至2、2至3、3至4、4至5或5至6个单独氨基酸取代。

[0143] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有1个单独氨基酸取代。在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有不超过1个单独氨基酸取代。

[0144] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有2个单独氨基酸取代。在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能

性变体具有不超过2个单独氨基酸取代。

[0145] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有3个单独氨基酸取代。在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有不超过3个单独氨基酸取代。

[0146] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有4个单独氨基酸取代。在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有不超过4个单独氨基酸取代。

[0147] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有5个单独氨基酸取代。在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有不超过5个单独氨基酸取代。

[0148] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有6个单独氨基酸取代。在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的所述功能性变体具有不超过6个单独氨基酸取代。

[0149] 在一个实施方案,所述氨基酸取代中的一个或多个或全部是保守氨基酸取代(或同义取代)。保守取代是侧链具有相似的生物化学性质的氨基酸的取代,因此不影响肽的功能。

[0150] 在常见氨基酸中,例如,“保守氨基酸取代”也可以通过以下各组内氨基酸之间的取代来说明:(1)甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,(2)苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸,(3)丝氨酸和苏氨酸,(4)天冬氨酸和谷氨酸酯,(5)谷氨酰胺和天冬酰胺,以及(6)赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

[0151] 在一个实施方案中,本发明的肽的丝氨酸残基被选自Gln、Asn和Thr(所有具有极性无电荷侧链的氨基酸)的氨基酸取代;且其甘氨酸残基(Gly)独立地被选自Ala、Val、Leu和Ile的氨基酸取代;且其精氨酸残基(Arg)独立地被选自Lys和His(均具有带正电侧链)的氨基酸取代;且其赖氨酸残基(Lys)独立地被选自Arg和His的氨基酸取代;且其甲硫氨酸残基(Met)独立地被选自Leu、Pro、Ile、Val、Phe、Tyr和Trp(均具有疏水性侧链)的氨基酸取代;且其谷氨酰胺残基(Gln)独立地被选自Asp、Glu和Asn的氨基酸取代;且其丙氨酸残基(Ala)独立地被选自Gly、Val、Leu和Ile的氨基酸取代。

[0152] 本文公开的特定氨基酸取代是K到R、E到D、L到M、Q到E、I到V、I到L、A到S、Y到W、K到Q、S到T、N到S、M到L和Q到R。

[0153] 在氨基酸序列之间的同一性可以使用公知的算法(诸如BLOSUM 30、BLOSUM 40、BLOSUM 45、BLOSUM 50、BLOSUM 55、BLOSUM 60、BLOSUM 62、BLOSUM 65、BLOSUM 70、BLOSUM 75、BLOSUM 80、BLOSUM 85、或BLOSUM 90)或者通过简单比较存在于待比较的两个肽序列中相应位置的特定氨基酸来计算。

[0154] 同源性可以用作同一性/序列同一性的同义词。

[0155] 在另一个实施方案中,如本文定义的功能性变体包括以下序列:其中烷基氨基酸取代烷基氨基酸,其中芳族氨基酸取代芳族氨基酸,其中含硫氨基酸取代含硫氨基酸,其中含羟基氨基酸取代含羟基氨基酸,其中酸性氨基酸取代酸性氨基酸,其中碱性氨基酸取代碱性氨基酸,和/或其中二碱基一羧酸氨基酸取代二碱基一羧酸氨基酸。

[0156] 保守取代可以被引入选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的肽的任何一个

或多个位置,只要所得的变体保持功能性即可。然而,也可能需要在一个或多个位置引入非保守取代(非同义取代)。

[0157] 在一个实施方案中,导致形成选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的肽的变体的非保守取代包含如下氨基酸残基的取代:i) 极性基本不同,例如具有非极性侧链(Ala、Leu、Pro、Trp、Val、Ile、Leu、Phe或Met)的残基取代具有极性侧链的残基(诸如Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、或Gln或带电荷氨基酸(诸如Asp、Glu、Arg或Lys),或者带电荷或极性残基取代非极性残基;和/或ii) 其对肽主链取向的作用基本不同,诸如Pro或Gly被另一个氨基酸取代或另一个氨基酸取代Pro或Gly;和/或iii) 电荷基本不同,例如带负电残基(诸如Glu或Asp)取代带正电残基(诸如Lys、His或Arg)(且反之亦然);和/或iv) 空间体积基本不同,例如用体积大的残基(诸如His、Trp、Phe或Tyr)取代具有较小侧链的残基(例如,Ala、Gly或Ser)(且反之亦然)。

[0158] 在一种实施方案中,氨基酸的取代可以根据其疏水性和亲水性值以及氨基酸侧链取代基的相对相似度(包括电荷、大小等)进行。

[0159] 如本文定义的肽或其功能性变体对应物包含蛋白原或天然氨基酸,即天然掺入多肽中的22个氨基酸。其中20个由通用遗传密码编码,其余2个(硒代半胱氨酸(Sec,U)和吡咯赖氨酸(Py1,0))通过独特的合成机制掺入蛋白质中。

[0160] 在一个实施方案中,如本文定义的肽包含一个或多个非天然存在的氨基酸残基(非天然、非蛋白原或非标准氨基酸)。非天然存在的氨基酸包括,例如但不限于 $\beta$ -2-萘基-丙氨酸、反式-3-甲基脯氨酸、2,4-甲基脯氨酸、顺式-4-羟基脯氨酸、鸟氨酸(Orn)、反式-4-羟基脯氨酸、N-甲基葡萄糖胺、别苏氨酸、甲基苏氨酸、羟乙基半胱氨酸、羟乙基同型半胱氨酸、硝基谷氨酸、同型谷氨酸、哌啶酸、噻唑烷羧酸、脱氢脯氨酸、3-以及4-甲基脯氨酸、3,3-二甲基脯氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸(Nle)、甲氧氨基酸(methoxinine,Mox)、戊氨酸、2-氮杂苯丙氨酸、3-氮杂苯丙氨酸、4-氮杂苯丙氨酸和4-氟苯丙氨酸。

[0161] 在一个实施方案中,所述氨基酸Met被抗氧化的氨基酸类似物取代,例如正亮氨酸(Nle),其保留了对疏水性相互作用而言重要的氨基酸侧链的长度,但不保留其氢键合性质;或者甲氧氨基酸(Mox),其是一种与Nle相比更类似于Met的电子性质的非典型氨基酸。

[0162] 如本文定义的任何氨基酸可以处于L或D构型。如果没有规定,则优选是指L-异构形式。

[0163] 标准和/或非标准氨基酸可以通过肽键连接(以形成线性肽链),或者通过非肽键连接(例如通过氨基酸的可变侧链)。优选地,本文定义的肽的氨基酸通过肽键连接。

[0164] 如本领域所知,术语肽还包括通过化学或酶催化反应引入的翻译后修饰。这些包括一个或多个氨基酸残基的乙酰化、磷酸化、甲基化、糖基化、糖化、酰胺化、羟基化、脱亚胺基化、脱酰胺化、氨甲酰化和硫酸化,还包括由已知的蛋白酶进行的蛋白水解修饰,包括溶酶体组织蛋白酶以及钙蛋白酶、分泌酶和基质-金属蛋白酶。

[0165] 在优选的实施方案中,选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的肽或其功能性变体被酰胺化,诸如被C末端酰胺化(-NH<sub>2</sub>)。在其一个示例性的实施方案中,该肽是hGIP(5-30)-NH<sub>2</sub>或hGIP(3-30)-NH<sub>2</sub>或其变体,其还包含脂肪酸分子。

[0166] 在一个实施方案中,选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的肽或其功能性变体被乙酰化,诸如被N末端乙酰化。

[0167] 同样,所述肽的功能性等价物可以包含化学修饰,诸如泛素化、标记(例如,用放射性核素、各种酶等)、聚乙二醇化(用聚乙二醇衍生化)、或者通过插入(或者通过化学合成取代)通常在人蛋白质中不存在(非蛋白原)的氨基酸(诸如鸟氨酸)。

[0168] 可以配制空间上相似的化合物来模拟肽结构的关键部分。这可以通过本领域技术人员已知的建模和化学设计技术来实现。例如,可以采用酯化和其他烷基化作用来修饰例如二精氨酸肽主链的氨基末端以模仿四肽结构。应理解,所有这些空间上相似的构建体均落入本发明的范围内。具有N末端和C末端烷基化和酯化的肽也包括在本发明内。

[0169] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中选自N、Q和T的氨基酸被选自D、E和S的氨基酸取代。在一个实施方案中,这种氨基酸取代增加了所得肽的溶解度。

[0170] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第30位K被任何氨基酸取代。

[0171] 本文所用的任何氨基酸是指如本文定义的自然存在的和非天然存在的氨基酸。

[0172] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第30位K被保守氨基酸取代所取代。

[0173] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中疏水性氨基酸被亲水性氨基酸取代。

[0174] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第30位K被亲水性氨基酸取代。

[0175] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第30位K被选自D、E、S、R和A的氨基酸(诸如选自R、A和E的氨基酸)取代。

[0176] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中当不通过附接脂肪酸分子修饰第30位K时,第30位K被任何氨基酸取代。

[0177] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第16位K被任何氨基酸取代。

[0178] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第16位K被保守氨基酸取代所取代。

[0179] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第16位K被选自D、E、S、R和A的氨基酸(诸如选自R、A和E的氨基酸)取代。

[0180] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中当不通过附接脂肪酸分子修饰第16位的K时,第16位K被任何氨基酸取代。

[0181] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第16位K和第30位K均被任何氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,诸如被选自D、E、S、R和A的氨基酸取代,诸如被选自R、A和E的氨基酸取代。

[0182] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第14位M被任何氨基酸取代,诸如被L、S、K、正亮氨酸(N1e)或甲氧氨基酸(Mox)取代。

[0183] 在一种实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第15位D被任何氨基酸取代。

[0184] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第15位D被保守氨基酸取代所取代。

[0185] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第15位D被选自E、A、Orn和K的氨基酸取代。

[0186] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第18位H被任何氨基酸取代。

[0187] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第18位H被保守氨基酸取代所取代。

[0188] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第18位H被选自A、R、Orn和K的氨基酸取代。

[0189] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第11位S被选自Orn和K的氨基酸取代。

[0190] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第12位I被选自Orn和K的氨基酸取代。

[0191] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中第13位A被选自Orn和K的氨基酸取代。

[0192] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其在11(Ser)、12(Ile)、13(Ala)、14(Met)、15(Asp)、16(Lys)、18(His)和30(Lys)的一个或多个位置具有(包含)氨基酸取代,包括保守和非保守氨基酸取代。

[0193] 在一种实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中一个或多个氨基酸残基被鸟氨酸取代。在一种实施方案中,如本文定义的提及用Lys残基取代的变体可同样地被Orn残基取代。Lys和Orn均可在其侧链氨基基团(分别为 $\epsilon$ -或 $\delta$ -氨基基团)上被修饰。

[0194] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中一个或多个氨基酸残基被鸟氨酸取代,其中脂肪酸分子附接到所述鸟氨酸残基。

[0195] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的功能性变体是一种变体,其中一个氨基酸残基被鸟氨酸取代。

[0196] 在一个实施方案中,SEQ ID NO:2的功能性变体是一种变体,其中第3位E(Glu)被pGlu(焦谷氨酸)取代。

[0197] 在一个实施方案中,所述肽是非天然存在的。

[0198] 在一个实施方案中,所述肽是合成的。

[0199] 在一个实施方案中,所述肽是分离的肽。

[0200] GIP(5-30)肽

[0201] 在一个实施方案中,提供一种GIP肽类似物,所述肽具有序列TFISDYX<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>IX<sub>18</sub>QQDFVNWLLAQX<sub>30</sub>(SEQ ID NO:3),其中

[0202] X<sub>11</sub>选自S、K和Orn,

[0203] X<sub>12</sub>选自I、K和Orn,

[0204] X<sub>13</sub>选自A、K和Orn,

[0205] X<sub>14</sub>选自M、K、L、S、Nle和Mox,

- [0206] X<sub>15</sub>选自D、E、A、K和Orn,
- [0207] X<sub>16</sub>选自K、R、A和E,
- [0208] X<sub>18</sub>选自H、A、R、K和Orn,以及
- [0209] X<sub>30</sub>选自K、R、A和E,
- [0210] 或者其与所述序列具有至少75%序列同一性的功能性变体,
- [0211] 其中所述肽通过在所述序列的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到X<sub>30</sub>上。
- [0212] 在一个实施方案中,本GIP肽类似物的肽选自:
- [0213] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP5-30, SEQ ID NO:1),
- [0214] TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30)K16R H18K K30R; SEQ ID NO:5),
- [0215] TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30)K16R K30R; SEQ ID NO:6),
- [0216] TFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)H18A; SEQ ID NO:7),
- [0217] TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)H18K; SEQ ID NO:8),
- [0218] TFISDYSIAMEKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D15E H18A; SEQ ID NO:9),
- [0219] TFISDYSIAMDAIAQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)K16A H18A; SEQ ID NO:10),
- [0220] TFISDYSIAMEKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D15E; SEQ ID NO:11),
- [0221] TFISDYSIAMNKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D15N; SEQ ID NO:12),
- [0222] TFISDYSIAMDAIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)K16A; SEQ ID NO:13),
- [0223] TFISDYSIAMDHIHQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)K16H; SEQ ID NO:14),
- [0224] TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)K16R; SEQ ID NO:15),
- [0225] TFISDYSIAMDKIFQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)H18F; SEQ ID NO:16),
- [0226] TFISDYSIAMDKIWQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)H18W; SEQ ID NO:17),
- [0227] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30)K30R; SEQ ID NO:18),
- [0228] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQH (hGIP (5-30)K30H; SEQ ID NO:19),
- [0229] KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)T5K, SEQ ID NO:20),
- [0230] TKISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)F6K, SEQ ID NO:21),
- [0231] TFKSDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)I7K, SEQ ID NO:22),
- [0232] TFIKDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)S8K, SEQ ID NO:23),
- [0233] TFISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D9K, SEQ ID NO:24),
- [0234] TFISDKSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)Y10K, SEQ ID NO:25),
- [0235] TFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)S11K, SEQ ID NO:26),
- [0236] TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)I12K, SEQ ID NO:27),
- [0237] TFISDYSIKMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)A13K, SEQ ID NO:28),
- [0238] TFISDYSIAKDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)M14K, SEQ ID NO:29),
- [0239] TFISDYSIAMKKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D15K, SEQ ID NO:30),
- [0240] TFISDYSIAMDKKHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)I17K, SEQ ID NO:31),
- [0241] TFISDYSIAMDKIHKQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)Q19K, SEQ ID NO:32),
- [0242] TFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)Q20K, SEQ ID NO:33),
- [0243] TFISDYSIAMDKIHQQKDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D21K, SEQ ID NO:34),

- [0244] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) F22K, SEQ ID NO:35) ,
- [0245] TFISDYSIAMDKIHQQDFKNWLLAQQ (hGIP (5-30) V23K, SEQ ID NO:36) ,
- [0246] TFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQQ (hGIP (5-30) N24K, SEQ ID NO:37) ,
- [0247] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNKLLAQQ (hGIP (5-30) W25K, SEQ ID NO:38) ,
- [0248] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) L26K, SEQ ID NO:39) ,
- [0249] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLKAQQ (hGIP (5-30) L27K, SEQ ID NO:40) ,
- [0250] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLKQQ (hGIP (5-30) A28K, SEQ ID NO:41) ,
- [0251] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAKK (hGIP (5-30) Q29K, SEQ ID NO:42) ,
- [0252] TFISDYKIAMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) S11K H18A, SEQ ID NO:43) ,
- [0253] TFISDYKIAMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) S11K H18R, SEQ ID NO:44) ,
- [0254] TFISDYKIAMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) S11K D15E, SEQ ID NO:45) ,
- [0255] TFISDYKIAN1eDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) S11K M14N1e, SEQ ID NO:46) ,
- [0256] TFISDYKIALDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) S11K M14L, SEQ ID NO:47) ,
- [0257] TFISDYSKAMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) I12K H18A, SEQ ID NO:48) ,
- [0258] TFISDYSKAMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) I12K H18R, SEQ ID NO:49) ,
- [0259] TFISDYSKAMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) I12K D15E, SEQ ID NO:50) ,
- [0260] TFISDYSKAN1eDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) I12K M14N1e, SEQ ID NO:51) ,
- [0261] TFISDYSKALDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) I12K M14L, SEQ ID NO:52) ,
- [0262] TFISDYSIKMDKIAQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K H18A, SEQ ID NO:53) ,
- [0263] TFISDYSIKMDKIRQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K H18R, SEQ ID NO:54) ,
- [0264] TFISDYSIKMEKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K D15E, SEQ ID NO:55) ,
- [0265] TFISDYSIKN1eDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K M14N1e, SEQ ID NO:56) ,
- [0266] TFISDYSIKLDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) A13K M14L, SEQ ID NO:57) ,
- [0267] TFISDYSIAMEKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) D15E H18K; SEQ ID NO:58) ,
- [0268] TFISDYSIAN1eDKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) M14N1e H18K; SEQ ID NO:59) ,
- [0269] TFISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) M14L H18K; SEQ ID NO:60) ,
- [0270] TFISDYSIAM0rnKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) D150rn, SEQ ID NO:61) ,
- [0271] TFISDYSIAMDKI0rnQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) H180rn; SEQ ID NO:62) ,
- [0272] TFISDYSIALDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) M14L K16R H18K K30R; SEQ ID NO:63) ,
- [0273] KFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) T5K K16R K30R, SEQ ID NO:64)
- [0274] KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQQ (hGIP (5-30) T5K M14L K16R K30R, SEQ ID NO:65) ,
- [0275] TFISDYKIAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K K16R K30R, SEQ ID NO:66) ,
- [0276] TFISDYKIALDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) S11K M14L K16R K30R, SEQ ID NO:67) ,
- [0277] TFISDYSKAMDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K K16R K30R, SEQ ID NO:68) ,
- [0278] TFISDYSKALDRIHQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) I12K M14L K16R K30R, SEQ ID NO:69) ,

- [0279] TFISDYSIKMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) A13K K16R K30R, SEQ ID NO:70),
- [0280] TFISDYSIKLDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (5-30) A13K M14L K16R K30R, SEQ ID NO:71), 和
- [0281] TFISDYSIAMDRIHQQKQDFVNWLLAQR (SEQ ID NO:145),
- [0282] 其中所述肽通过在一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子 (诸如通过在一个氨基酸残基上附接一个脂肪酸分子) 而被修饰, 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到第30位氨基酸残基上, 诸如未附接到第30位氨基酸残基K或R上
- [0283] 在一个实施方案中, 所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1及其变体的第5-29位内的K残基。在一个实施方案中, 所述脂肪酸分子附接到所述N末端氨基酸残基, 即SEQ ID NO:1的第5位T残基。
- [0284] 在一个实施方案中, 所述肽被C末端酰胺化 (-NH<sub>2</sub>)。
- [0285] GIP (3-30) 肽
- [0286] 在一个实施方案中, 提供一种GIP肽类似物, 所述肽具有序列EGTFISDY X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>IX<sub>18</sub>QQDFVNWLLAQX<sub>30</sub> (SEQ ID NO:4), 其中
- [0287] X<sub>11</sub>选自S、K和Orn,
- [0288] X<sub>12</sub>选自I、K和Orn,
- [0289] X<sub>13</sub>选自A、K和Orn,
- [0290] X<sub>14</sub>选自M、K、L、S、Nle和Mox,
- [0291] X<sub>15</sub>选自D、E、A、K和Orn,
- [0292] X<sub>16</sub>选自K、R、A和E,
- [0293] X<sub>18</sub>选自H、A、R、K和Orn, 以及
- [0294] X<sub>30</sub>选自K、R、A和E,
- [0295] 或者其与所述序列具有至少75%序列同一性的功能性变体,
- [0296] 其中所述肽通过在所述序列的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰, 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到X<sub>30</sub>上。
- [0297] 在一个实施方案中, 本GIP肽类似物的肽选自:
- [0298] EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP3-30, SEQ ID NO:2),
- [0299] EGTFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16R H18K K30R; SEQ ID NO:72),
- [0300] EGTFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16R K30R; SEQ ID NO:73),
- [0301] EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) H18A; SEQ ID NO:74),
- [0302] EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) H18K; SEQ ID NO:75),
- [0303] EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) D15E H18A; SEQ ID NO:76),
- [0304] EGTFISDYSIAMDAIAQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16A H18A; SEQ ID NO:77),
- [0305] EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) D15E; SEQ ID NO:78),
- [0306] EGTFISDYSIAMNKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) D15N; SEQ ID NO:79),
- [0307] EGTFISDYSIAMDAIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16A; SEQ ID NO:80),
- [0308] EGTFISDYSIAMDHIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16H; SEQ ID NO:81),
- [0309] EGTFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) K16R; SEQ ID NO:82),
- [0310] EGTFISDYSIAMDKIFQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30) H18F; SEQ ID NO:83),

- [0311] EGT F I S D Y S I A M D K I W Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) H18W; SEQ ID NO:84) ,
- [0312] EGT F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q R (hGIP (3-30) K30R; SEQ ID NO:85) ,
- [0313] EGT F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q H (hGIP (3-30) K30H; SEQ ID NO:86) ,
- [0314] E K T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) G4K, SEQ ID NO:87) ,
- [0315] E G K F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) T5K, SEQ ID NO:88) ,
- [0316] E G T K I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) F6K, SEQ ID NO:89) ,
- [0317] E G T F K S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I7K, SEQ ID NO:90) ,
- [0318] E G T F I K D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S8K, SEQ ID NO:91) ,
- [0319] E G T F I S K Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) D9K, SEQ ID NO:92) ,
- [0320] E G T F I S D K S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) Y10K, SEQ ID NO:93) ,
- [0321] E G T F I S D Y K I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S11K, SEQ ID NO:94) ,
- [0322] E G T F I S D Y S K A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I12K, SEQ ID NO:95) ,
- [0323] E G T F I S D Y S I K M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) A13K, SEQ ID NO:96) ,
- [0324] E G T F I S D Y S I A K D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) M14K, SEQ ID NO:97) ,
- [0325] E G T F I S D Y S I A M K K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) D15K, SEQ ID NO:98) ,
- [0326] E G T F I S D Y S I A M D K K H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I17K, SEQ ID NO:99) ,
- [0327] E G T F I S D Y S I A M D K I H K Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) Q19K, SEQ ID NO:100) ,
- [0328] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q K D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) Q20K, SEQ ID NO:101) ,
- [0329] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q K F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) D21K, SEQ ID NO:102) ,
- [0330] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D K V N W L L A Q K (hGIP (3-30) F22K, SEQ ID NO:103) ,
- [0331] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F K N W L L A Q K (hGIP (3-30) V23K, SEQ ID NO:104) ,
- [0332] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V K W L L A Q K (hGIP (3-30) N24K, SEQ ID NO:105) ,
- [0333] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N K L L A Q K (hGIP (3-30) W25K, SEQ ID NO:106) ,
- [0334] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W K L A Q K (hGIP (3-30) L26K, SEQ ID NO:107) ,
- [0335] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L K A Q K (hGIP (3-30) L27K, SEQ ID NO:108) ,
- [0336] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L K Q K (hGIP (3-30) A28K, SEQ ID NO:109) ,
- [0337] E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A K K (hGIP (3-30) Q29K, SEQ ID NO:110) ,
- [0338] E G T F I S D Y K I A M D K I A Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S11K H18A, SEQ ID NO:111) ,
- [0339] E G T F I S D Y K I A M D K I R Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S11K H18R, SEQ ID NO:112) ,
- [0340] E G T F I S D Y K I A M E K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S11K D15E, SEQ ID NO:113) ,
- [0341] E G T F I S D Y K I A N 1 e D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S11K M14N1e, SEQ ID NO:114) ,
- [0342] E G T F I S D Y K I A L D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) S11K M14L, SEQ ID NO:115) ,
- [0343] E G T F I S D Y S K A M D K I A Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I12K H18A, SEQ ID NO:116) ,
- [0344] E G T F I S D Y S K A M D K I R Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I12K H18R, SEQ ID NO:117) ,
- [0345] E G T F I S D Y S K A M E K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I12K D15E, SEQ ID NO:118) ,
- [0346] E G T F I S D Y S K A N 1 e D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I12K M14N1e, SEQ ID NO:119) ,
- [0347] E G T F I S D Y S K A L D K I H Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) I12K M14L, SEQ ID NO:120) ,
- [0348] E G T F I S D Y S I K M D K I A Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) A13K H18A, SEQ ID NO:121) ,
- [0349] E G T F I S D Y S I K M D K I R Q Q D F V N W L L A Q K (hGIP (3-30) A13K H18R, SEQ ID NO:122) ,

- [0350] EGTFFISDYSIKMEKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)A13K D15E, SEQ ID NO:123),
- [0351] EGTFFISDYSIKN1eDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)A13K M14N1e, SEQ ID NO:124),
- [0352] EGTFFISDYSIKLDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)A13K M14L, SEQ ID NO:125),
- [0353] EGTFFISDYSIAMEKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)D15E H18K; SEQ ID NO:126),
- [0354] EGTFFISDYSIAN1eDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)M14N1e H18K; SEQ ID NO:127),
- [0355] EGTFFISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)M14L H18K; SEQ ID NO:128),
- [0356] EGKFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30)T5K K16R K30R, SEQ ID NO:129),
- [0357] EGTFFISDYSIAM0rnKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)D150rn, SEQ ID NO:130),
- [0358] EGTFFISDYSIAMDKI0rnQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)H180rn; SEQ ID NO:131),
- [0359] EGTFFISDYSIALDRIKQQDFVNWLLAQR (hGIP (3-30)M14L K16R H18K K30R; SEQ ID NO:132),
- [0360] EGWFISDYSIAMEKIAQQDFVNWLLAQK (SEQ ID NO:144), 和
- [0361] EGTFFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQR (SEQ ID NO:146),
- [0362] 其中所述肽通过在一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子 (诸如通过在一个氨基酸残基上附接一个脂肪酸分子) 而被修饰, 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到第30位氨基酸残基上, 诸如未附接到第30位氨基酸残基K或R上。
- [0363] 在一个实施方案中, 所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2及其变体的第4-29位内的K残基。
- [0364] 在一个实施方案中, 所述肽被C末端酰胺化 (-NH<sub>2</sub>)。
- [0365] 脂肪酸分子的附接
- [0366] 在一个实施方案中, 提供一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 类似物, 其包含肽序列TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP5-30, SEQ ID NO:1) (任选地被C末端酰胺化) 或与SEQ ID NO:1具有至少75%序列同一性的功能性变体, 或者由所述肽序列或所述功能性变体组成,
- [0367] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1或其功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰, 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1的第30位氨基酸残基上, 或者未附接到与SEQ ID NO:1具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。
- [0368] 在另一个实施方案中, 提供一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 类似物, 其包括肽序列EGTFFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP3-30, SEQ ID NO:2) (任选地被C末端酰胺化) 或与SEQ ID NO:2具有至少75%序列同一性的功能性变体, 或者由所述肽序列或所述功能性变体组成。
- [0369] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:2或其功能性变体的一个或多个的氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰, 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:2的第30位氨基酸残基上, 或者未附接到与SEQ ID NO:2具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上。
- [0370] 在一个实施方案中, 所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:2的第3位N末端氨基酸残基上, 诸如未附接到SEQ ID NO:2的第3位N末端E上。
- [0371] 在一个实施方案中, 脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其变体的第5至29位中任一

处的氨基酸残基上。

[0372] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第4至29位中任一处的氨基酸残基上。

[0373] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:147或其变体的第6至29位中任一处的氨基酸残基上。

[0374] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:148或其变体的第4至29位中任一处的氨基酸残基上。

[0375] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5位、第6位、第7位、第8位、第9位、第10位、第11位、第12位、第13位、第14位、第15位、第16位、第17位、第18位、第19位、第20位、第21位、第22位、第23位、第24位、第25位、第26位、第27位、第28位或第29位的氨基酸残基上。

[0376] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其功能性变体的第4位、第5位、第6位、第7位、第8位、第9位、第10位、第11位、第12位、第13位、第14位、第15位、第16位、第17位、第18位、第19位、第20位、第21位、第22位、第23位、第24位、第25位、第26位、第27位、第28位或第29位的氨基酸残基上。

[0377] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:147或其功能性变体的第6位、第7位、第8位、第9位、第10位、第11位、第12位、第13位、第14位、第15位、第16位、第17位、第18位、第19位、第20位、第21位、第22位、第23位、第24位、第25位、第26位、第27位、第28位或第29位的氨基酸残基上。

[0378] 在一个实施方案中,至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的中间区域中的一个或多个氨基酸残基上。

[0379] 在一个实施方案中,至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第11至21位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0380] 在一个实施方案中,至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第11至12位、第12至13位、第13至14位、第14至15位、第15至16位、第16至17位、第17至18位、第18至19位、第19至20位或第20至21位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0381] 在一个实施方案中,至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第11位、第12位和第13位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0382] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的N末端区域的一个或多个氨基酸残基上,前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:2的第3位氨基酸残基上。

[0383] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5至10位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0384] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5至6位、第6至7位、第7至8位、第8至9位或第9至10位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0385] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其功能性变体的第4至10位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0386] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其功能性变体的第4至5位、第5至6位、第6至7位、第6至8位、第8至9位或第9至10位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0387] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的C末端区域的一个或多个氨基酸残基上,前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第30位氨基酸残基上。

[0388] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第22至29位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0389] 在一个实施方案中,所述至少一个脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第22至23位、第23至24位、第24至25位、第25至26位、第26至27位、第27至28位或第28至29位中任一处的一个或多个氨基酸残基上。

[0390] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有侧链氨基-烷基基团( $-C_nH_{2n}NH_2$ )的一个或多个氨基酸残基上。

[0391] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有侧链氨基基团( $NH_2$ )的一个或多个氨基酸残基上。

[0392] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到氨基酸残基的侧链氨基基团上。

[0393] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到赖氨酸残基(Lys,K)的 $\epsilon$ 侧链氨基基团上。

[0394] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到鸟氨酸残基(Orn)的 $\delta$ 侧链氨基基团上。

[0395] 在一个实施方案中,附接有脂肪酸分子的氨基酸残基选自Lys和Orn。

[0396] 在一个实施方案中,附接有脂肪酸分子的氨基酸残基是Lys。

[0397] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的包含Orn氨基酸残基的功能性变体的Orn残基的 $\delta$ -氨基基团上。

[0398] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的的K残基的 $\epsilon$ -氨基基团上。

[0399] 在一个实施方案中,附接有脂肪酸分子的氨基酸残基是最N末端氨基酸残基,诸如SEQ ID NO:1或其变体的最N末端氨基酸残基。

[0400] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子附接到N末端氨基酸残基的 $\alpha$ -氨基基团上。在一个实施方案中,所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5位N末端氨基酸残基上。在一个实施方案中,所述脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1或其功能性变体的第5位T上。

[0401] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的的第16位氨基酸残基上。

[0402] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位K上,诸如附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位K的 $\epsilon$ -氨基基团上。

[0403] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第18位氨基酸残基上,其中SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第18位H已被K(或Orn)取代。

[0404] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其

变体的第18位K的 $\epsilon$ -氨基基团上。

[0405] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第18位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:

[0406] TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)H18K;SEQ ID NO:8),

[0407] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)H18K;SEQ ID NO:75),

[0408] 或其功能性变体。

[0409] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2或其功能性变体的任一个位置的K残基的 $\epsilon$ -氨基基团上。

[0410] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第18位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:

[0411] TFISDYSIAMDKIOrnQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)H18Orn;SEQ ID NO:62),

[0412] EGTfISDYSIAMDKIOrnQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)H18Orn;SEQ ID NO:131),

[0413] 或其功能性变体。

[0414] 在一个实施方案中,当脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位和第30位以外的位置的氨基酸残基上时,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的第16位K和/或第30位K单独地被任何氨基酸取代。

[0415] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第15位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:

[0416] TFISDYSIAMKKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D15K,SEQ ID NO:30),

[0417] EGTfISDYSIAMKKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)D15K,SEQ ID NO:98),

[0418] 或其功能性变体。

[0419] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第15位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:

[0420] TFISDYSIAMOrnKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)D15Orn,SEQ ID NO:61),

[0421] EGTfISDYSIAMOrnKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)D15Orn,SEQ ID NO:130),

[0422] 或其功能性变体。

[0423] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第11位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:

[0424] TFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)S11K,SEQ ID NO:26),

[0425] EGTfISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)S11K,SEQ ID NO:94),

[0426] 或其功能性变体。

[0427] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第11位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:

[0428] TFISDYOrnIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)S11Orn,SEQ ID NO:133),

[0429] EGTfISDYOrnIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)S11Orn,SEQ ID NO:134),

[0430] 或其功能性变体。

[0431] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第12位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:

[0432] TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30)I12K,SEQ ID NO:27),

[0433] EGTfISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30)I12K,SEQ ID NO:95),

[0434] 或其功能性变体。

[0435] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第12位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:

- [0436] TFISDYSOrnAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30) I120rn, SEQ ID NO:135),
- [0437] EGTfISDYSOrnAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) I120rn, SEQ ID NO:136),
- [0438] 或其功能性变体。
- [0439] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第13位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:
- [0440] TFISDYSIKMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30) A13K, SEQ ID NO:28),
- [0441] EGTfISDYSIKMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) A13K, SEQ ID NO:96),
- [0442] 或其功能性变体。
- [0443] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第13位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:
- [0444] TFISDYSIOrnMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30) A13Orn, SEQ ID NO:137),
- [0445] EGTfISDYSIOrnMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) A13Orn, SEQ ID NO:138),
- [0446] 或其功能性变体。
- [0447] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第9位氨基酸残基上,其中SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第9位D已被K或Orn取代。
- [0448] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第9位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:
- [0449] TFISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30) D9K, SEQ ID NO:24),
- [0450] EGTfISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) D9K, SEQ ID NO:92),
- [0451] 或其功能性变体。
- [0452] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第9位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:
- [0453] TFISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (5-30) D9Orn, SEQ ID NO:24),
- [0454] EGTfISKYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) D9Orn, SEQ ID NO:92),
- [0455] 或其功能性变体。
- [0456] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其变体的第21位氨基酸残基上,其中SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第21位D已被K或Orn取代。
- [0457] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第21位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:
- [0458] TFISDYSIAMDKIHQQKFVNWLLAQK (hGIP (5-30) D21K, SEQ ID NO:34),
- [0459] EGTfISDYSIAMDKIHQQKFVNWLLAQK (hGIP (3-30) D21K, SEQ ID NO:102),
- [0460] 或其功能性变体。
- [0461] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到选自以下的肽的第21位Orn的 $\delta$ -氨基基团上:
- [0462] TFISDYSIAMDKIHQQOrnFVNWLLAQK (hGIP (5-30) D21Orn, SEQ ID NO:139),
- [0463] EGTfISDYSIAMDKIHQQOrnFVNWLLAQK (hGIP (3-30) D21Orn, SEQ ID NO:140),
- [0464] 或其功能性变体。
- [0465] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第5位氨基酸残基上,其中第5位T已被SEQ ID NO:2中的K或Orn取代。
- [0466] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有以下序列的肽的第5位K的 $\epsilon$ -氨基基团

上:

[0467] EGKFI<sub>0</sub>DYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) T5K, SEQ ID NO:88) ,

[0468] 或其功能性变体。

[0469] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有以下序列的肽的第5位O<sub>0</sub>的 $\delta$ -氨基基团上:

[0470] EG0<sub>0</sub>r<sub>0</sub>nFISDYSIAMDKIHQQKFVNWLLAQK (hGIP (3-30) T50<sub>0</sub>r<sub>0</sub>n, SEQ ID NO:141) ,

[0471] 或其功能性变体。

[0472] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第15位氨基酸残基上,其中第15位D已被SEQ ID NO:2中的K或O<sub>0</sub>r<sub>0</sub>n取代。

[0473] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有以下序列的肽的第15位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:

[0474] EGTFI<sub>0</sub>DYSIAMKKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) D15K, SEQ ID NO:98) ,

[0475] 或其功能性变体。

[0476] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有以下序列的肽的第15位O<sub>0</sub>的 $\delta$ -氨基基团上:

[0477] EGTFI<sub>0</sub>DYSIAMO<sub>0</sub>r<sub>0</sub>nKIHQQKFVNWLLAQK (hGIP (3-30) D150<sub>0</sub>r<sub>0</sub>n, SEQ ID NO:142) ,

[0478] 或其功能性变体。

[0479] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到SEQ ID NO:2或其变体的第20位氨基酸残基上,其中第20位Q已被SEQ ID NO:2中的K或O<sub>0</sub>r<sub>0</sub>n取代。

[0480] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有以下序列的肽的第20位K的 $\epsilon$ -氨基基团上:

[0481] EGTFI<sub>0</sub>DYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK (hGIP (3-30) Q20K, SEQ ID NO:101) ,

[0482] 或其功能性变体。

[0483] 在一个实施方案中,脂肪酸分子附接到具有以下序列的肽的第20位O<sub>0</sub>的 $\delta$ -氨基基团上:

[0484] EGTFI<sub>0</sub>DYSIAMDKIHQO<sub>0</sub>r<sub>0</sub>nKFVNWLLAQK (hGIP (3-30) Q200<sub>0</sub>r<sub>0</sub>n, SEQ ID NO:143) ,

[0485] 或其功能性变体。

[0486] 在一个实施方案中,所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或其功能性变体的一个(单个)氨基酸残基上附接(一个)脂肪酸分子而被修饰。

[0487] 在一个实施方案中,所述GIP肽类似物的肽包含不超过一个K氨基酸残基,所述K氨基酸残基通过在K的 $\epsilon$ -氨基基团上附接脂肪酸分子而被修饰。

[0488] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子是直链脂肪酸。

[0489] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子是支链脂肪酸。

[0490] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子是包含一种脂肪酸的单酰基脂肪酸分子。

[0491] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子是二酰基脂肪酸分子。

[0492] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子是包含两个脂肪酸的二酰基脂肪酸分子。

[0493] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子是含有两个羧基官能团的二酰

基脂肪酸分子。

[0494] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子包含式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ 的酰基基团,其中n是4至24的整数。

[0495] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子包含选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ 和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 的酰基基团。

[0496] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子包含选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ (月桂基,C12)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ (肉豆蔻酰基,C14)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ (棕榈酰基,C16)和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ (硬脂酰基,C18)的酰基基团。

[0497] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子是选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ (月桂基,C12)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ (肉豆蔻酰基,C14)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ (棕榈酰基,C16)和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ (硬脂酰基,C18)的单酰基脂肪酸。

[0498] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子包含选自选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ (月桂基,C12)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ (肉豆蔻酰基,C14)、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ (棕榈酰基,C16)和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ (硬脂酰基,C18)的两个脂肪酸。

[0499] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子包含式 $\text{COOH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ (二羧酸)的酰基基团,其中n是4至24的整数。

[0500] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子包含选自 $\text{COOH}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{COOH}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 、 $\text{COOH}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 和 $\text{COOH}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ 的酰基基团。

[0501] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子选自C12、C14、C16和C18。

[0502] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子选自C14二酸、C16二酸和C18二酸。

[0503] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子是棕榈酰基。

[0504] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子是1,16-十六烷二酸/十六烷二酸。

[0505] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子是硬脂酰基。

[0506] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子是1,18-十八烷二酸/十八烷二酸。

[0507] 脂肪酸分子可以以使所述脂肪酸分子的羧基基团与所述氨基酸残基的氨基基团形成酰胺键的方式附接到氨基酸残基上。

[0508] 脂肪酸分子与本文肽可以直接或间接地(即通过接头或间隔子)发生附接。

[0509] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子直接附接到氨基酸残基上。

[0510] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子直接附接到氨基酸残基的 $\alpha$ -氨基基团上,其中所述氨基酸残基是N末端氨基酸残基。

[0511] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子直接附接到Lys残基的 $\epsilon$ -氨基基团上。

[0512] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子直接附接到Orn残基的 $\delta$ -氨基基团上。

[0513] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子通过接头或间隔子附接到氨基酸残基上。

[0514] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子通过接头或间隔子附接到氨基酸残基的 $\alpha$ -氨基基团上,其中所述氨基酸残基是N末端氨基酸残基。

[0515] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子通过接头或间隔子附接到Lys残基的 $\epsilon$ -氨基基团上。

[0516] 在一个实施方案中,根据本公开文本的脂肪酸分子通过接头或间隔子附接到Orn残基的 $\delta$ -氨基基团上。

[0517] 在一个实施方案中,所述脂肪酸分子以使所述间隔子的羧基基团与所述脂肪酸分子的氨基基团形成酰胺键的方式通过间隔子(或接头)附接到氨基酸残基上。

[0518] 在一个实施方案中,所述间隔子是 $\alpha, \omega$ -氨基酸。合适的间隔子的例子是琥珀酸、Lys、Glu或Asp、或诸如Gly-Lys的二肽。当间隔子是琥珀酸时,其一个羧基基团可以与所述氨基酸残基的氨基基团形成酰胺键,并且其另一个羧基基团可以与所述脂肪酸分子的氨基基团形成酰胺键。当间隔子为Lys、Glu或Asp时,其羧基基团可以与所述氨基酸残基的氨基基团形成酰胺键,并且其氨基基团可以与所述脂肪酸分子的羧基基团形成酰胺键。当将Lys用作间隔子时,在某些情况下,可以在Lys的 $\epsilon$ -氨基基团与所述脂肪酸分子之间插入另一个间隔子。在一个实施方案中,该另一个间隔子是琥珀酸,其与Lys的 $\epsilon$ -氨基基团和与所述脂肪酸分子中存在的氨基基团形成酰胺键。其他间隔子是 $N\epsilon$ -( $\gamma$ -L-谷氨酰基)、 $N\epsilon$ -( $\beta$ -L-天冬酰胺酰基)、 $N\epsilon$ -甘氨酰基和 $N\epsilon$ -( $\alpha$ -( $\gamma$ -氨基丁酰基))。

[0519] 在一个实施方案中,所述间隔子是亲水性接头。在一个实施方案中,所述间隔子是非天然氨基酸亲水性接头。

[0520] 在一个实施方案中,所述间隔子选自 $\gamma$ -氨基丁酰基( $\gamma$ -氨基丁酸)、 $\gamma$ -谷氨酰基( $\gamma$ -谷氨酸)、 $\beta$ -天冬酰胺酰基、 $\beta$ -丙氨酰基和甘氨酰基。在一个实施方案中,所述间隔子包含 $\gamma$ -氨基丁酰基( $\gamma$ -氨基丁酸)、 $\gamma$ -谷氨酰基( $\gamma$ -谷氨酸)、 $\beta$ -天冬酰胺酰基、 $\beta$ -丙氨酰基和甘氨酰基中的一个或多个。

[0521] 在一个实施方案中,所述间隔子是单独间隔子部分的重复。在一个实施方案中,所述间隔子是相同间隔子部分的重复。在一个实施方案中,所述间隔子是不同间隔子部分的重复。

[0522] 在一个实施方案中,所述间隔子是 $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸( $\gamma$ -Glu)-AEEAc或其重复。

[0523] 在一个实施方案中,所述间隔子包含 $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸( $\gamma$ -Glu-AEEAc<sub>n</sub>)的一个或多个重复。

[0524] 在一个实施方案中,所述间隔子是[ $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸]<sub>n</sub>( $\gamma$ -Glu-AEEAc<sub>n</sub>),其中n是在1与50之间的整数。

[0525] 在一个实施方案中,所述间隔子是[ $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸]<sub>n</sub>( $\gamma$ -Glu-AEEAc<sub>n</sub>),其中n是在1与50之间的整数,诸如在1-2、2-3、3-4、4-5、5-6、6-7、7-8、8-9、9-10、10-11、11-12、12-13、13-14、14-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45、45-50之间的整数。

[0526] 在一个实施方案中,所述间隔子是[ $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸]<sub>n</sub>( $\gamma$ -Glu-AEEAc<sub>n</sub>),其中n是选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50的整数。

[0527] 在一个实施方案中,所述间隔子是除Cys以外的氨基酸残基。在一个实施方案中,

所述间隔子是4-Abu。在一个实施方案中,所述间隔子是 $\gamma$ -氨基丁酸。

[0528] 在另一个实施方案中,所述间隔子是二肽,诸如如下的二肽,其中所述C末端氨基酸残基是Lys、His或Trp,优选Lys,并且其中N末端氨基酸残基选自Ala、Arg、Asp、Asn、Gly、Glu、Gln、Ile、Leu、Val、Phe和Pro。在一个实施方案中,所述二肽间隔子是Gly-Lys。

[0529] 在一个实施方案中,所述间隔子包含一个或多个选自 $\gamma$ -氨基丁酰基( $\gamma$ -氨基丁酸)、 $\gamma$ -谷氨酰基( $\gamma$ -谷氨酸)、 $\beta$ -天冬酰胺酰基、 $\beta$ -丙氨酰基和甘氨酰基的部分。在一个实施方案中,所述间隔子包含 $\gamma$ -氨基丁酰基( $\gamma$ -氨基丁酸)、 $\gamma$ -谷氨酰基( $\gamma$ -谷氨酸)、 $\beta$ -天冬酰胺酰基、 $\beta$ -丙氨酰基、甘氨酰基、 $\gamma$ -谷氨酸-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸( $\gamma$ -Glu-AEEAc<sub>n</sub>, 其中n是在1与50之间的整数)、除Cys以外的氨基酸残基、4-Abu、 $\gamma$ -氨基丁酸和二肽中的一个或多个。

[0530] 在另一个实施方案中,间隔子是具有1至7个亚甲基(优选两个亚甲基)的非分支烷烃 $\alpha, \omega$ -二羧基团,所述间隔子在所述母体肽的氨基与所述脂肪酸分子的氨基之间形成桥。

[0531] 具有脂肪酸的GIP(5-30)肽

[0532] 在一个实施方案中,如本文定义的GIP类似物选自:

[0533] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C12/T5

[0534] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C12/K16

[0535] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C14/T5

[0536] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C14/K16

[0537] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C16/T5

[0538] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C16/K16

[0539] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C18/T5

[0540] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C18/K16

[0541] TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C16/T5

[0542] TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C16/K18

[0543] TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C16/T5

[0544] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C14-二酸/T5

[0545] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C16-二酸/T5

[0546] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C18-二酸/T5

[0547] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C14-二酸/K16

[0548] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C16-二酸/K16,

[0549] TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C18-二酸/K16,

[0550] TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK-C16-二酸/K18,

[0551] TFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK-C18-二酸/K18,

[0552] TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K18,

[0553] KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C14-二酸/K5,

[0554] KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C16-二酸/K5,

[0555] KFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-C18-二酸/K5,

[0556] KFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K5,

- [0557] KFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K5,
- [0558] TFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K11,
- [0559] TFISDYKIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K11,
- [0560] TFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K11,
- [0561] TFISDYKIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K11,
- [0562] TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K12,
- [0563] TFISDYSKAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K12,
- [0564] TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K12,
- [0565] TFISDYSKAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K12,
- [0566] TFISDYSIKMDKIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K13,
- [0567] TFISDYSIKMDRIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K13,
- [0568] TFISDYSIKMDKIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K13,
- [0569] TFISDYSIKMDRIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K13,
- [0570] TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C16-二酸/K16,
- [0571] TFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K16,
- [0572] TFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR-C18-二酸/K18,
- [0573] TFISDYSIAMDKIHQQKQFVNWLLAQR-C16-二酸/K21,
- [0574] TFISDYSIAMDRIHQQKQFVNWLLAQR-C16-二酸/K21,
- [0575] TFISDYSIAMDKIHQQKQFVNWLLAQR-C18-二酸/K21,和
- [0576] TFISDYSIAMDRIHQQKQFVNWLLAQR-C18-二酸/K21,
- [0577] 或其功能性变体,
- [0578] 其中所述脂肪酸直接或通过如本文定义的接头/间隔子附接。
- [0579] 由此得出,C12是脂肪酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ (月桂基);C14是脂肪酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ (肉豆蔻酰基);C16是脂肪酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ (棕榈酰基)而C18是脂肪酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ (硬脂酰基)。后缀“-二酸”意指所述脂肪酸分子是二酰基脂肪酸分子。没有这样的后缀是指单酰基脂肪酸分子。
- [0580] 在一个实施方案中,所述肽被C末端酰胺化(-NH<sub>2</sub>)。
- [0581] 在一个实施方案中,所述GIP类似物选自:
- [0582] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\gamma$ -谷氨酸,
- [0583] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\gamma$ -氨基丁酸,
- [0584] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\beta$ -丙氨酸,和
- [0585] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\gamma$ -谷氨酸+8-氨基-3,6-二氧杂辛酸的一个或多个重复。
- [0586] 在一个实施方案中,所述GIP类似物选自:
- [0587] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\gamma$ -谷氨酸,
- [0588] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\gamma$ -氨基丁酸,
- [0589] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\beta$ -丙氨酸,和
- [0590] hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\gamma$ -谷氨酸+8-氨基-3,6-二氧杂辛酸的一个或多个重复。

- [0591] 具有脂肪酸的GIP(3-30)肽
- [0592] 在一个实施方案中,如本文定义的GIP类似物选自:
- [0593] EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK-C12/K16
- [0594] EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK-C16/K16
- [0595] EGWfISDYSIAMeKIAQQDFVNWLLAqK-C16/K16
- [0596] EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK-C14/K16
- [0597] EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK-C18/K16
- [0598] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK-C12/K18
- [0599] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK-C16/K18,
- [0600] EGTfISDYSIAMeKIAQQDFVNWLLAqK-C16/K16,
- [0601] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK-C16-二酸/K18,
- [0602] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK-C18-二酸/K18,
- [0603] EGTfISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAqR-C16-二酸/K18,
- [0604] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqR-C18/K18,
- [0605] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqR-C16/K18,
- [0606] EGTfISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAqK-C16/K18,
- [0607] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK-C16-二酸/K18
- [0608] EGTfISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAqR-C16-二酸/K18,和
- [0609] EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK-C18/K18,
- [0610] EGKfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK-C16-二酸/K5,
- [0611] EGKfISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAqR-C16-二酸/K5,
- [0612] EGKfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK-C18-二酸/K5,
- [0613] EGKfISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAqR-C18-二酸/K5,和
- [0614] EGTfISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAqR-C18-二酸/K18,
- [0615] 或其功能性变体,
- [0616] 其中所述脂肪酸直接或通过如本文定义的接头/间隔子附接。
- [0617] 在一个实施方案中,所述肽被C末端酰胺化(-NH<sub>2</sub>)。
- [0618] 在一个实施方案中,所述GIP类似物选自:
- [0619] AT164[hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\gamma$ -谷氨酸],
- [0620] AT165[hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\gamma$ -氨基丁酸],
- [0621] AT166[hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\beta$ -丙氨酸],和
- [0622] AT167[hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16/K18+ $\gamma$ -谷氨酸+8-氨基-3,6-二氧杂辛酸的一个或多个重复]。
- [0623] 在一个实施方案中,所述GIP类似物选自:
- [0624] [hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\gamma$ -谷氨酸],
- [0625] [hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\gamma$ -氨基丁酸],
- [0626] [hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\beta$ -丙氨酸],和
- [0627] [hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>[H18K]-C16-二酸/K18+ $\gamma$ -谷氨酸+8-氨基-3,6-二氧杂辛酸的一个或多个重复]。

[0628] 化合物

[0629] 在另一方面,提供了包含如本文定义的肽或由其组成的化合物。在一个实施方案中,所述化合物被配制成肽单体(即包含所述肽的1个拷贝),而在另一个实施方案中,所述化合物被配制成肽多聚体。

[0630] 多聚化合物

[0631] 在一个实施方案中,根据本公开文本的肽被配制成多聚体。多聚体是包含多个肽单体或由其组成的蛋白质。多聚体是通常由非共价键保持在一起的多个分子的聚集体。该定义将多聚体与聚合物区分开,所述聚合物是由共价键保持在一起的一系列单体。

[0632] 在一个实施方案中,本公开文本的肽序列通过化学键或通过接头基团连接到本公开文本的另一个(相同或不同)肽序列上。在一些实施方案中,本公开文本的肽被配制成单体的低聚物或多聚体,其中每个单体是根据本公开文本定义的肽序列。

[0633] 因此,在一个实施方案中,根据本公开文本,多聚化合物是包含本公开文本的两个或更多个肽序列的聚合物,所述肽序列是相同或不同的,其中所述两个或更多个肽序列中的至少一个是根据本公开文本的肽。优选地,两个肽序列都是根据本公开文本的肽。

[0634] 在一个实施方案中,所述多聚化合物是二聚体,其包含根据本公开文本的两个肽,所述两个肽相对于彼此是相同或不同的。

[0635] 在另一个实施方案中,所述多聚化合物是三聚体,其包含根据本公开文本的三个肽,所述肽相对于彼此是相同或不同的。

[0636] 在另一个实施方案中,所述多聚化合物是四聚体,其包括根据本公开文本的四个肽,所述肽相对于彼此是相同或不同的。

[0637] 在一个实施方案中,所述多聚化合物是树枝状聚合物,诸如四聚或八聚树枝状聚合物。树枝状聚合物是反复分支的大致球形的大分子,典型地围绕核对称,通常采用球形三维形态。

[0638] 根据本公开文本的树枝状聚合物可以包含4个肽、8个肽、16个肽或32个肽。在一个特定的实施方案中,所述树枝状聚合物包含四个肽(即四聚树枝状聚合物)或八个肽(八聚树枝状聚合物)。

[0639] 在一些特定的实施方案中,所述多聚化合物包含本发明的两个相同的氨基酸序列(二聚体)或者所述化合物包含本公开文本的氨基酸序列的四个相同的拷贝(四聚树枝状聚合物)。

[0640] 在一个实施方案中,根据本公开文本的多聚体是通过肽键或接头基团连接两个或更多个肽单体而制备的。在一个实施方案中,它们连接到赖氨酸主链诸如赖氨酸残基(每个肽链连接到单个赖氨酸残基),或者偶联到聚合物载体,例如蛋白载体。在一个实施方案中,所述接头基团包含多个赖氨酸残基,诸如具有多个赖氨酸残基的核心部分,诸如在包含三个、七个、十五个和更多个赖氨酸残基的基于赖氨酸的树枝状结构中看到的。但是,本领域技术人员已知的肽单体的任何其他连接是可以设想的。

[0641] 在一个实施方案中,连接发生在所述肽单体的N末端和/或C末端。

[0642] 在一个实施方案中,提供一种多聚化合物,其由如下组成:A)一种或多种式1的葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物(hGIP5-30,SEQ ID NO:1):

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
**T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -**

[0643]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
**H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K**

[0644] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G (hGIP3-30, SEQ ID NO:2),

[0645] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0646] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0647] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,以及

[0648] B) 任选地一个或多个接头基团。

[0649] 确定拮抗剂性质和亲和力

[0650] 为了确定肽是否是GIPR的拮抗剂,可以采用本领域已知的方法,例如通过确定肽的IC<sub>50</sub>。这可以通过构建剂量反应曲线并检查不同浓度的肽对逆转激动剂活性的作用来完成。所述激动剂可以是GIP1-42,例如hGIP-1-42或hGIP1-30。所述GIPR可以是hGIPR、rGIPR、mGIPR、狗GIPR、猪GIPR或恒河猴GIPR。可以通过确定抑制激动剂的最大生物学反应的一半的浓度来计算给定拮抗剂的IC<sub>50</sub>值。实施例4中描述了确定肽是否为拮抗剂的方法,但是也可以使用本领域已知的其他方法。例如,随着GIP衍生肽浓度的增加,可在hGIP1-42 cAMP剂量反应曲线上进行Schild绘图分析。通过这种方式,也可以确定拮抗剂活性的类型。

[0651] 可以进行异源竞争结合实验,以测量肽对GIPR的亲和力,即肽如何有效地替换给定的GIP1-42,例如hGIP1-42。可以通过本领域已知的方法进行这些竞争结合实验。例如,可以对GIP1-42进行放射性标记,例如用<sup>125</sup>I。其他合适的同位素是本领域技术人员已知的。

[0652] 治疗方法

[0653] 在一方面,提供了用作药剂的如本文定义的肽或包含所述肽的组合物。

[0654] 在一个实施方案中,提供式1的一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 类似物 (hGIP5-30, SEQ ID NO:1):

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
**T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -**

[0655]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
**H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K**

[0656] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G (hGIP3-30, SEQ ID NO:2),

[0657] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0658] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0659] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,

[0660] 用作药剂。

[0661] 在另一个实施方案中,提供式1的一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物(hGIP5-30,SEQ ID NO:1):

[0662]

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17													
<b>T</b>	<b>-</b>	<b>F</b>	<b>-</b>	<b>I</b>	<b>-</b>	<b>S</b>	<b>-</b>	<b>D</b>	<b>-</b>	<b>Y</b>	<b>-</b>	<b>S</b>	<b>-</b>	<b>I</b>	<b>-</b>	<b>A</b>	<b>-</b>	<b>M</b>	<b>-</b>	<b>D</b>	<b>-</b>	<b>K</b>	<b>-</b>	<b>I</b>	<b>-</b>
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30													
<b>H</b>	<b>-</b>	<b>Q</b>	<b>-</b>	<b>Q</b>	<b>-</b>	<b>D</b>	<b>-</b>	<b>F</b>	<b>-</b>	<b>V</b>	<b>-</b>	<b>N</b>	<b>-</b>	<b>W</b>	<b>-</b>	<b>L</b>	<b>-</b>	<b>L</b>	<b>-</b>	<b>A</b>	<b>-</b>	<b>Q</b>	<b>-</b>	<b>K</b>	

[0663] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0664] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0665] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0666] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,

[0667] 用于抑制或减少如下中一项或多项的方法中:i)GIP诱导的胰高血糖素分泌,ii)GIP诱导的胰岛素分泌,iii)GIP诱导的生长抑素分泌,iv)GIP诱导的葡萄糖摄取,v)GIP诱导的脂肪酸合成和/或脂肪酸掺入,vi)较高或增加的GIPR表达或活性,vii)餐后GIP释放,viii)游离脂肪酸和/或甘油三酯的血清水平,ix)GIP诱导的骨吸收降低。

[0668] 在另一个实施方案中,提供式1的一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物(hGIP5-30,SEQ ID NO:1):

[0669]

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17													
<b>T</b>	<b>-</b>	<b>F</b>	<b>-</b>	<b>I</b>	<b>-</b>	<b>S</b>	<b>-</b>	<b>D</b>	<b>-</b>	<b>Y</b>	<b>-</b>	<b>S</b>	<b>-</b>	<b>I</b>	<b>-</b>	<b>A</b>	<b>-</b>	<b>M</b>	<b>-</b>	<b>D</b>	<b>-</b>	<b>K</b>	<b>-</b>	<b>I</b>	<b>-</b>
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30													
<b>H</b>	<b>-</b>	<b>Q</b>	<b>-</b>	<b>Q</b>	<b>-</b>	<b>D</b>	<b>-</b>	<b>F</b>	<b>-</b>	<b>V</b>	<b>-</b>	<b>N</b>	<b>-</b>	<b>W</b>	<b>-</b>	<b>L</b>	<b>-</b>	<b>L</b>	<b>-</b>	<b>A</b>	<b>-</b>	<b>Q</b>	<b>-</b>	<b>K</b>	

[0670] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0671] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0672] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0673] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,

[0674] 用于治疗选自如下的病症的方法中:代谢综合征、肥胖症、超重、肥胖症相关障碍、

前驱糖尿病(空腹血糖受损)、糖尿病(I型和2型)、糖尿病相关障碍、胰岛素抵抗、空腹血糖升高(高血糖症)、空腹血清甘油三酯(VLDL甘油三酯)水平升高、高密度脂蛋白(HDL)水平低、脂肪酸代谢障碍、心血管疾病、高血压和动脉粥样硬化。

[0675] 在一个特定的实施方案中,提供一种用于治疗肥胖症的方法中的如本文定义的肽。

[0676] 在一个特定的实施方案中,提供一种用于治疗糖尿病(包括I型和II型糖尿病)的方法中的如本文定义的肽。

[0677] 在一个特定的实施方案中,提供一种用于治疗胰岛素抵抗的方法中的如本文定义的肽。

[0678] 在另一个实施方案中,提供式1的一种葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)类似物(hGIP5-30,SEQ ID NO:1):

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -

[0679]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K

[0680] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G(hGIP3-30,SEQ ID NO:2),

[0681] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0682] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0683] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,

[0684] 用于诱导减肥的方法中。

[0685] 在另一方面,提供了一种用于治疗癌症的方法中的如本文定义的肽。

[0686] 在一个实施方案中,所述癌症选自结肠癌、神经内分泌癌和肾上腺腺瘤。

[0687] 在另一方面,提供了一种用于一种用在治疗骨密度障碍(或骨体积障碍)的方法中的如本文定义的肽。

[0688] 在一种个实施方案中,提供一种用于抑制骨细胞活性的方法中的如本文定义的肽。在一个实施方案中,提供一种用于抑制(或拮抗)GIP诱导的餐后骨吸收降低的方法中的如本文定义的肽。在一个实施方案中,提供一种用于治疗骨癌的方法中的如本文定义的肽。

[0689] 在一个实施方案中,所述骨密度(或体积)障碍选自骨质疏松症、以低骨密度和/或骨体积降低为特征的障碍、以高骨密度和/或骨体积增加和骨质疏松症为特征的障碍。

[0690] 在另一方面,提供了一种用于表征或检查障碍的各方面和/或表征或检查与障碍相关的人生理学的各方面的方法中的如本文定义的GIP肽类似物,其中在一个实施方案中,所述障碍选自代谢障碍或综合征,诸如肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗或脂肪酸代谢障碍。在其他方面,本发明涉及治疗癌症(诸如结肠癌或肾上腺腺瘤)的方法。在其他方面,本发明涉及治疗以高骨密度和/或骨体积增加或骨质疏松症为特征的骨密度障碍的方法。在其他方

面,本发明涉及治疗动脉粥样硬化的方法。

[0691] 在另一个实施方案中,提供式1 (hGIP5-30, SEQ ID NO:1) 的葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP) 类似物的用途:

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17  
T - F - I - S - D - Y - S - I - A - M - D - K - I -

[0692]

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
H - Q - Q - D - F - V - N - W - L - L - A - Q - K

[0693] 其中所述肽任选地还包含在N末端的二肽E-G (hGIP3-30, SEQ ID NO:2) ,

[0694] 或者与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,

[0695] 其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,

[0696] 前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体的第30位氨基酸残基上,

[0697] 制造用于如下用途的药剂:

[0698] -治疗选自如下的病症:代谢综合征、肥胖症、超重、肥胖症相关障碍、前驱糖尿病(空腹血糖受损)、糖尿病(I型和2型)、糖尿病相关障碍、胰岛素抵抗、空腹血糖升高(高血糖症)、空腹血清甘油三酯(VLDL甘油三酯)水平升高、高密度脂蛋白(HDL)水平低、脂肪酸代谢障碍、心血管疾病、高血压和动脉粥样硬化,或者

[0699] -诱导减肥,或者

[0700] -治疗癌症,其包括但不限于结肠癌、神经内分泌癌和肾上腺腺瘤,或者

[0701] -治疗骨密度障碍,其包括但不限于骨质疏松症、以低骨密度和/或骨体积降低为特征的障碍、以高骨密度和/或骨体积增加和骨质疏松症为特征的障碍。

[0702] 还提供了一种用于治疗代谢性综合征(诸如肥胖症、超重、糖尿病、胰岛素抵抗或脂肪酸代谢障碍);癌症(诸如结肠癌或肾上腺腺瘤);骨密度障碍(诸如以高骨密度和/或骨体积增加为特征的骨密度障碍);或动脉粥样硬化的方法;所述方法包括向有此需要的个体给予有效量的如本文定义的肽的步骤。

[0703] 本文提及的有此需要的个体是可以从根据本公开文本的肽或药物组合物的给药中受益的个体。这样的个体可能患有代谢障碍(诸如肥胖症、超重、糖尿病、胰岛素抵抗或脂肪酸代谢障碍)、癌症(诸如结肠癌或肾上腺腺瘤)、骨密度障碍,或具有患这些障碍的风险。所述个体可以是任何人,男性或女性,婴儿、中年人或老年人。在个体中待治疗或预防的障碍可能与个体的年龄、个体的总体健康状况、用于治疗个体的药物以及个体是否患有可能会诱发或已经诱发代谢障碍(诸如肥胖症、超重、糖尿病、胰岛素抵抗或脂肪酸代谢障碍)、癌症(诸如结肠癌或肾上腺腺瘤)、动脉粥样硬化、骨密度障碍的疾病或障碍的既往史有关。在一些实施方案中,待治疗的障碍与GIP诱导的胰高血糖素分泌、GIP诱导的胰岛素分泌、GIP诱导的生长抑素分泌、GIP诱导的葡萄糖摄取、GIP诱导的脂肪酸合成和/或脂肪酸掺入、较高GIPR表达或活性、餐后GIP释放有关;其中术语“高”应解释为是指高于不需要治疗的个

体中观察到的相应水平的水平。

[0704] 制备方法(肽)

[0705] 可以通过本领域已知的任何方法来制备根据本公开文本的肽。因此,可以通过标准的肽制备技术(诸如溶液合成或Merrifield型固相合成)来制备GIP衍生肽。

[0706] 在一个实施方案中,本文定义的肽是非天然存在的肽;源自天然存在的蛋白质天然GIP,诸如GIP1-42。

[0707] 在一个实施方案中,从其天然存在的来源(诸如血清)中纯化根据本公开文本的肽。蛋白质纯化是旨在从复杂混合物中分离出单一类型蛋白质的一系列过程。起始材料通常是生物组织。纯化过程中的各个步骤可将蛋白质从限定其的基质中释放出来,分离混合物中的蛋白质和非蛋白质部分,最后将所需的蛋白质从所有其他蛋白质中分离出来。分离步骤可利用(例如)蛋白质大小、理化性质、结合亲和力和生物活性方面的差异。

[0708] 在一个实施方案中,根据本公开文本的肽被合成制备或生产。

[0709] 合成生产肽的方法是本领域公知的。可在Synthetic Peptides:A User's Guide (Advances in Molecular Biology), Grant G.A.编辑,Oxford University Press,2002,或者在Pharmaceutical Formulation:Development of Peptides and Proteins, Frokjaer和Hovgaard编辑,Taylor and Francis,1999中找到生产合成肽的详细说明和实践建议。

[0710] 在一个实施方案中,本发明的一个或多个肽序列是合成的,特别是通过序列辅助肽合成(SAPS)方法、溶液合成、固相肽合成(SPPS)诸如Merrifield型固相合成、重组技术(由宿主细胞生产,所述宿主细胞包含编码肽的第一核酸序列,所述肽可操作地与第二核酸结合,所述第二核酸能够指导在所述宿主细胞中表达)或酶促合成。这些是本领域技术人员公知的。

[0711] 可以使用9-苄基甲氧羰基(Fmoc)或叔丁氧羰基(Boc)作为N- $\alpha$ -氨基保护基团和合适的常见侧链官能团保护基团在全自动肽合成仪上分批合成肽。

[0712] 在诸如通过反相HPLC纯化之后,可以进一步加工肽以获得例如环形或C末端或N末端修饰的同工型。用于环化和末端修饰的方法是本领域公知的。

[0713] 本发明的肽可以合成为单体或多聚体(诸如二聚体或四聚体)。

[0714] 药物组合物和配制品

[0715] 尽管本公开文本的生物活性剂可以作为化学原料(肽)给药,但是有时优选以药物配制品的形式存在。这样的药物配制品可以称为药物组合物、药学上可接受的组合物或药学上安全的组合物。

[0716] 因此,进一步提供一种药物配制品,其包含本发明的生物活性剂、或其药学上可接受的盐或酯,以及药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。所述药物配制品可以通过常规技术制备,例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott,Williams&Wilkins中所述。

[0717] 本发明还旨在包括可制备的速溶肽化合物的药学上可接受的盐。这些盐将是在其用于药物用途时可接受的盐。这意味着该盐将保留母体化合物的生物活性,并且该盐在其用于治疗疾病的应用和用途时不会产生不良或有害的作用。

[0718] 以标准方式制备药学上可接受的盐。如果母体化合物是碱,则在合适的溶剂中用

过量的有机酸或无机酸处理。如果母体化合物是酸,则在合适的溶剂中用无机碱或有机碱处理。

[0719] 本文公开的肽化合物可以按有效量以其碱金属盐或碱土金属盐的形式与药学上可接受的载体或稀释剂并行、同时或一起给药,尤其并且优选以其药物组合物形式给药,无论通过口服、直肠或肠胃外(包括皮下)途径。

[0720] 例如,用于本发明的药物组合物的药学上可接受的酸加成盐的例子包括衍生自无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)以及有机酸(诸如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和芳基磺酸)的酸加成盐。

[0721] 在特定的实施方案中,将根据本公开文本的肽配制成乙酸盐或TFA(三氟乙酸)盐。

[0722] 给药和剂量

[0723] 根据本公开文本,将本文定义的肽或包含本文定义的肽的组合物以药学有效剂量或治疗有效量给予需要治疗的个体。剂量要求将随所用的特定药物组合物、给药途径和正在治疗的特定受试者而变化,取决于障碍的严重程度和种类以及受试者的体重和一般状况。本领域技术人员还将认识到,肽化合物的单独剂量的最佳数量和间隔将取决于所治疗病症的性质和程度、给药的形式、途径和部位以及所治疗的特定患者,这样的最优值可以用常规技术来确定。本领域技术人员还应该理解,可使用常规疗程确定测试来确定最佳疗程,即在限定天数内每天给予化合物的剂量。

[0724] 在一种实施方案中,生物活性剂每天至少给药一次,诸如每天一次,诸如每天两次,诸如每天三次,诸如每天四次,诸如每天五次。

[0725] 也可以以间歇性间隔或间隔地给予剂量,因此不每天给予剂量。而是可每第二天、每第三天、每第四天、每第五天、每第六天、每星期、每第二周、每第三周、每第四周、每第五周、每第六周或在这些范围内的间隔(诸如每2至4周或4至6周)给予一个或多个剂量。

[0726] 在一个实施方案中,所述生物活性剂以至少30000pmol/kg/天的剂量给药,诸如至少60000pmol/kg/天,诸如至少72000pmol/kg/天,诸如至少90000pmol/kg/天,诸如至少120000pmol/kg/天,诸如至少150000pmol/kg/天,诸如至少30000pmol/kg/天、优选地诸如至少60000pmol/kg/天。在特定的实施方案中,所述生物活性剂以72000pmol/kg/天的剂量给药。

[0727] 在一个实施方案中,所述生物活性剂以30000pmol/kg至40000pmol/kg的日剂量给药,诸如40000pmol/kg至50000pmol/kg,诸如50000pmol/kg至60000pmol/kg,诸如60000pmol/kg至70000pmol/kg,诸如70000pmol/kg至80000pmol/kg,诸如80000pmol/kg至90000pmol/kg,诸如90000pmol/kg至100000pmol/kg,诸如100000pmol/kg至110000pmol/kg,诸如110000pmol/kg至120000pmol/kg。在特定的实施方案中,所述生物活性剂是肽,以60000pmol/kg或72000pmol/kg的日剂量给药。

[0728] 在一个实施方案中,所述生物活性剂通过输注给药。在一个实施方案中,所述生物活性剂是肽,并且输注持续时间至少为15分钟,诸如至少20分钟,诸如至少30分钟,诸如至少40分钟,诸如至少50分钟,诸如至少60分钟,诸如至少90分钟,诸如至少120分钟、优选诸如60分钟。

[0729] 在一种实施方案中,所述生物活性剂在15与120分钟之间的时间段内给药,诸如在

15与20分钟之间,诸如在20与30分钟之间,诸如在30与40分钟之间,诸如在40与50分钟之间,诸如在50与60分钟之间,诸如在60与90分钟之间,诸如在90与120分钟之间。

[0730] 在一个实施方案中,所述生物活性剂在60分钟的持续时间内每日给药一次,或者在30分钟的持续时间内每日给药两次,或者在20分钟的持续时间内每日给药三次,或者在15分钟的持续时间内每日给药四次,或者在12分钟的持续时间内每日给药五次,其中持续时间是每次单独给药的持续时间。

[0731] 在一个实施方案中,所述生物活性剂以至少500pmol/kg/min的剂量给药,诸如至少1000pmol/kg/min,诸如至少1200pmol/kg/min,诸如至少1500pmol/kg/min,诸如至少2000pmol/kg/min,诸如至少2500pmol/kg/min,诸如至少5000pmol/kg/min。

[0732] 本领域技术人员知道,如果增加每日给药的次数,则可以相应地减少在每次给药中的给药剂量。同样,如果减少每次给药的持续时间,则可以相应增加剂量。

[0733] 待给药的生物活性剂是根据本公开文本的肽。在优选的实施方案中,所述肽是SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2,或与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个具有至少75%序列同一性的功能性变体,其中所述肽通过在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个或者其功能性变体的一个或多个氨基酸残基上附接至少一个脂肪酸分子而被修饰,前提条件是所述至少一个脂肪酸分子未附接到SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中任一个的第30位氨基酸残基上。

[0734] 在一个实施方案中,所述生物活性剂与一种或多种其他活性成分一起给药。这些其他成分可以是具有药学活性的。在一些实施方案中,所述生物活性剂是如上定义的肽,而其他成分是hGIP1-42或其变体。

#### [0735] 给药途径

[0736] 应当理解,给药的优选途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质、待治疗的组织在体内的位置以及所选择的活性成分。

#### [0737] 全身治疗

[0738] 对于根据本公开文本的全身治疗,给药途径能够将生物活性剂引入血流中,以最终靶向所需作用部位。

[0739] 这些给药途径是任何合适的途径,诸如肠内途径(包括口服、经直肠、经鼻、经肺、经颊、舌下、经皮、脑池内和腹膜内给药),和/或肠胃外途径(包括皮下、肌内、鞘内、脑内、静脉内和皮内给药)。

#### [0740] 肠胃外给药

[0741] 肠胃外给药是指任何不是口服/肠内途径的给药途径,由此药剂避免了在肝脏中的先行降解。因此,肠胃外给药包括任何注射和输注,例如团注或连续输注,诸如静脉内给药、肌内给药或皮下给药。此外,肠胃外给药包括吸入和局部给药。

[0742] 因此,可局部给予生物活性剂以穿过拟给予生物活性物质的动物的任何粘膜,例如在鼻、阴道、眼睛、口、生殖道、肺、胃肠道或直肠中的粘膜,优选鼻或口的粘膜,并且因此,肠胃外给药也可包括经颊、舌下、经鼻、经直肠、阴道和腹膜内给药以及通过吸入或安装的经肺和支气管给药。此外,该药剂也可以局部给药以穿过皮肤。

#### [0743] 局部治疗

[0744] 在一个实施方案中,本发明的生物活性剂可以用作局部治疗,即直接引入到一个或多个作用部位。因此,可以将生物活性剂直接施用到皮肤或粘膜上,或者可以将生物活性

剂注射到作用部位,例如注射到患病组织中或直接注射到直通患病组织的末端动脉中。这些给药形式优选避免了血脑屏障。

[0745] 多组分试剂盒

[0746] 本公开文本还涉及一种多组分试剂盒,其包含一种或多种上述生物活性剂和至少一种其他或另外的组分,诸如一种或多种第二活性成分。

[0747] 参考文献

[0748] 1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131-2157.

[0749] 2. Holst JJ. On the Physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36(11/12):747-754.

[0750] 3. Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulintropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia* 2008;51(12):2263-2270.

[0751] 4. Gutniak M,  $\gamma$ rkov C, Holst JJ, Ahr+ $\text{\textcircled{R}}$ n B, Efendi- $\text{\textcircled{C}}$  S. Antidiabetogenic Effect of Glucagon-like Peptide-1(7G $\text{\textcircled{C}}$ 636)amide in Normal Subjects and Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1992;326(20):1316-1322.

[0752] 5. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsboell T, Knop FK. Glucose-Dependent Insulintropic Polypeptide: A Bifunctional Glucose-Dependent Regulator of Glucagon and Insulin Secretion in Humans. *Diabetes* 2011;60(12):3103-3109.

[0753] 6. Pederson R, Brown J. Interaction of Gastric Inhibitory Polypeptide, Glucose, and Arginine on Insulin and Glucagon Secretion from the Perfused Rat Pancreas. *Endocrinology* 1978;103(2):610-615.

[0754] 7. Adrian TE, Bloom SR, Hermansen K, Iversen J. Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas. *Diabetologia* 1978;14(6):413-417.

[0755] 8. Brunicardi FC, Druck P, Seymour NE, Sun YS, Elahi D, Andersen DK. Selective neurohormonal interactions in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas. *Journal of Surgical Research* 1990;48(4):273-278.

[0756] 9. Dupre J, Caussignac Y, McDonald TJ, Van Vliet S. Stimulation of Glucagon Secretion by Gastric Inhibitory Polypeptide in Patients with Hepatic Cirrhosis and Hyperglucagonemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991;72(1):125-129.

[0757] 10. Ding WG, Renstrom E, Rorsman P, Buschard K, Gromada J. Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulintropic polypeptide stimulate  $\text{Ca}^{2+}$ -induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated

mechanism. *Diabetes* 1997;46(5):792-800.

[0758] 11. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003;46(6):798-801.

[0759] 12. Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, Vilsboell T, Knop FK. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide: Blood Glucose Stabilizing Effects in Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;99(3):E418-E426.

[0760] 13. Christensen M, Calanna S, Sparre-Ulrich AH et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Augments Glucagon Responses to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2014.

[0761] 14. Song DH, Getty GC, Kaushik L, Tseng E, Simon J, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Enhances Adipocyte Development and Glucose Uptake in Part Through Akt Activation. *Gastroenterology* 2007;133(6):1796-1805.

[0762] 15. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8(7):738-742.

[0763] 16. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and cellular sensitivity in adipocytes. *Am J Physiol* 1985;249(6 Pt1):E603-E607.

[0764] 17. Getty-Kaushik L, Song DH, Boylan MO, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Modulates Adipocyte Lipolysis and Reesterification. *Obesity* 2006;14(7):1124-1131.

[0765] 18. Hauner H, Glatting G, Kaminska D, Pfeiffer EF. Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes. *Ann Nutr Metab* 1988;32(5-6):282-288.

[0766] 19. Kim SJ, Nian C, Karunakaran S, Clee SM, Isales CM, McIntosh CHS. GIP-Overexpressing Mice Demonstrate Reduced Diet-Induced Obesity and Steatosis, and Improved Glucose Homeostasis. *PLoS ONE* 2012;7(7):e40156.

[0767] 20. Nasteska D, Harada N, Suzuki K et al. Chronic Reduction of GIP Secretion Alleviates Obesity and Insulin Resistance Under High-Fat Diet Conditions. *Diabetes* 2014;63(7):2332-2343.

[0768] 21. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999;96(26):14843-14847.

[0769] 22. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T et al. Link Between GIP and Osteopontin in Adipose Tissue and Insulin Resistance. *Diabetes* 2013;62(6):2088-2094.

- [0770] 23. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Patients With Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2013; 36(10):3346-3352.
- [0771] 24. Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Stallknecht B, Holst JJ, Bollow J. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide May Enhance Fatty Acid Re-esterification in Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in Lean Humans. *Diabetes* 2010; 59(9):2160-2163.
- [0772] 25. Deschamps I, Heptner W, Desjeux JF, Baltakse V, Machinot S, Lestradet H. Effects of diet on insulin and gastric inhibitory polypeptide levels in obese children. *Pediatr Res* 1980; 14(4 Pt 1):300-303.
- [0773] 26. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. *The Journal of Physiology* 2009; 587(10):2387-2397.
- [0774] 27. Raufman JP, Singh L, Eng J. Exendin-3, a novel peptide from *Heloderma horridum* venom, interacts with vasoactive intestinal peptide receptors and a newly described receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. Description of exendin-3(9-39)amide, a specific exendin receptor antagonist. *Journal of Biological Chemistry* 1991; 266(5):2897-2902.
- [0775] 28. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN et al. Exaggerated Glucagon-Like Peptide 1 Response Is Important for Improved  $\beta$ -Cell Function and Glucose Tolerance After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2013; 62(9):3044-3052.
- [0776] 29. Nakamura T, Tanimoto H, Mizuno Y, Tsubamoto Y, Noda H. Biological and functional characteristics of a novel low molecular weight antagonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor, SKL-14959, in vitro and in vivo. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14(6):511-517.
- [0777] 30. Ebert R, Illmer K, Creutzfeldt W. Release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) by intraduodenal acidification in rats and humans and abolishment of the incretin effect of acid by GIP-antiserum in rats. *Gastroenterology* 1979; 76(3):515-523.
- [0778] 31. Fulurija A, Lutz TA, Sladko K et al. Vaccination against GIP for the Treatment of Obesity. *PLoS ONE* 2008; 3(9):e3163.
- [0779] 32. Irwin N, McClean PL, Patterson S, Hunter K, Flatt PR. Active immunisation against gastric inhibitory polypeptide (GIP) improves blood glucose control in an animal model of obesity-diabetes. *Biological Chemistry*. bchm 390, 75. 2009. 16-7-2014.
- [0780] 33. Hinke SA, Manhart S, Pamir N et al. Identification of a bioactive

domain in the amino-terminus of glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* 2001;1547(1):143-155.

[0781] 34. Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1996;98(11):2440-2445.

[0782] 35. Irwin N, Green BD, Parker JC, Gault VA, O'Harte FPM, Flatt PR. Biological activity and antidiabetic potential of synthetic fragment peptides of glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP(1-16) and (Pro3) GIP(1-16). *Regulatory Peptides* 2006;135(1GÇô2):45-53.

[0783] 36. Kerr BD, Flatt AJS, Flatt PR, Gault VA. Characterization and biological actions of N-terminal truncated forms of glucose-dependent insulintropic polypeptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011;404(3):870-876.

[0784] 37. Gelling RW, Coy DH, Pederson RA et al. GIP(6-30amide) contains the high affinity binding region of GIP and is a potent inhibitor of GIP1-42 action in vitro. *Regulatory Peptides* 1997;69(3):151-154.

[0785] 38. Deacon CFP. GIP-(3-42) does not antagonize insulintropic effects of GIP at physiological concentrations. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2006;291(3):E468-E475.

[0786] 39. Gault VA, O'Harte FPM, Harriott P, Flatt PR. Characterization of the Cellular and Metabolic Effects of a Novel Enzyme-Resistant Antagonist of Glucose-Dependent Insulintropic Polypeptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;290(5):1420-1426.

[0787] 40. Ravn P, Madhurantakam C, Kunze S et al. Structural and Pharmacological Characterization of Novel Potent and Selective Monoclonal Antibody Antagonists of Glucose-dependent Insulintropic Polypeptide Receptor. *Journal of Biological Chemistry* 2013;288(27):19760-19772.

[0788] 41. Deacon CF, Plamboeck A, Rosenkilde MM, de Heer J, Holst JJ. GIP-(3-42) does not antagonize insulintropic effects of GIP at physiological concentrations. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2006;291(3):E468-E475.

[0789] 42. Goetze JP, Hunter I, Lippert SK, Bardram L, Rehfeld JF. Processing-independent analysis of peptide hormones and prohormones in plasma. *Front Biosci* 2012;17:1804-1815.

[0790] 43. Goetze JP, Rehfeld JF. Peptide hormones and their prohormones as biomarkers. *Biomarkers Med* 2009;3(4):335-338.

- [0791] 44.Fujita Y,Asadi A,Yang GK,Kwok YN,Kieffer TJ.Differential processing of pro-glucose-dependent insulintropic polypeptide in gut.American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology2010; 298(5):G608-G614.
- [0792] 45.Widenmaier SB,Kim SJ,Yang GK et al.A GIP Receptor Agonist Exhibits beta-Cell Anti-Apoptotic Actions in Rat Models of Diabetes Resulting in Improved beta-Cell Function and Glycemic Control.PLoS ONE2010;5(3):e9590.
- [0793] 46.Graham FL,van der Eb AJ.A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA.Virology 1973;52(2):456-467.
- [0794] 47.Kissow H,Hartmann B,Holst JJ et al.Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonism or DPP-4 inhibition does not accelerate neoplasia in carcinogen treated mice.Regulatory Peptides 2012;179(1GÇô3):91-100.
- [0795] 48.Hoejberg PV,Vilsboell T,Raboel R et al.Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulintropic polypeptide in patients with type 2 diabetes.Diabetologia 2009;52(2):199-207.
- [0796] DEBLASI,A.,O'REILLY,K.&MOTULSKY,H.J.1989.Calculating receptor number from binding experiments using same compound as radioligand and competitor.Trends in Pharmacological Sciences,10,227-229.
- [0797] LAZARENO,S.&BIRDSALL,N.J.1993.Estimation of competitive antagonist affinity from functional inhibition curves using the Gaddum,Schild and Cheng-Prusoff equations.Br J Pharmacol,109,1110-9.
- [0798] ROSENKILDE,M.M.,CAHIR,M.,GETHER,U.,HJORTH,S.A.&SCHWARTZ,T.W.1994.Mutations along transmembrane segment II of the NK-1 receptor affect substance P competition with non-peptide antagonists but not substance P binding.J Biol Chem,269,28160-4.
- [0799] HOLST,J.J.&BERSANI,M.1991.1-Assays for Peptide Products of Somatostatin Gene Expression.In:CONN,P.M.(ed.) Methods in Neurosciences.Academic Press.
- [0800] PATHAK,V.,GAULT,V.A.,FLATT,P.R.&IRWIN,N.2015.Antagonism of gastric inhibitory polypeptide (GIP) by palmitoylation of GIP analogues with N-and C-terminal modifications improves obesity and metabolic control in high fat fed mice.Mol Cell Endocrinol,401,120-9.
- [0801] HANSEN LS,SPARRE-ULRICH AH,CHRISTENSEN M,KNOP FK,HARTMANN B,HOLST JJ& ROSENKILDE M.N-terminally and C-terminally truncated forms of glucose-dependent insulintropic polypeptide are high-affinity competitive antagonists of the human GIP receptor.British Journal of Pharmacology(2016) 173,826-838.
- [0802] 实施例

[0803] 本实施例支持以下结论:

[0804] 1) 在脂化(脂肪酰基)后,人GIP(3-30)NH<sub>2</sub>的拮抗性质被保留在中间区域,但在第3位和第30位没有被保留。

[0805] 2) 在脂化(脂肪酰基)后,人GIP(5-30)NH<sub>2</sub>的拮抗性质被保留在N末端(第5位)和中间区域,但在第30位没有被保留。

[0806] 3) 几个酰化位点在GIP(3-30)NH<sub>2</sub>和GIP(5-30)NH<sub>2</sub>上都显示出巨大潜力。

[0807] 4) 接头(将脂肪酸与肽连接的分子)的添加可以改善拮抗曲线。

[0808] 5) 脂化增加了GIP类似物的白蛋白结合

[0809] 6) 脂化增加了GIP类似物的消除半衰期

[0810] 材料和方法

[0811] WO 2016/034186公开了GIP(3-30)和GIP(5-30)肽本身的产生和作用。

[0812] 材料

[0813] 人GIP(1-42)购自Bachem(布本多夫,瑞士(H5645)),其余配体则由Caslo™(灵比,丹麦)和Almac Group(克雷加文,英国)合成。人GIP受体的cDNA购自Origene(罗克维尔,马里兰州,美国(SC110906)),并克隆到pCMV-Script载体中。碘化的人GIP(1-42)购自PerkinElmer Life Sciences(斯科伦德,丹麦(NEX402025UC))。

[0814] 动物

[0815] LYH/LYD品系猪或小型猪被安置在健康与医学科学学院(Faculty of Health and Medical Sciences)的动物设施中。

[0816] 转染和组织培养

[0817] COS-7细胞在10%CO<sub>2</sub>和37℃下,在杜尔贝科氏改良伊格培养基1885(添加有10%胎牛血清、2mM谷氨酰胺、180单位/ml青霉素和45g/ml链霉素)中培养。采用磷酸钙沉淀法和添加氯喹进行用于cAMP累积和竞争结合的COS-7细胞的瞬时转染<sup>46-47</sup>。

[0818] cAMP测定

[0819] 将表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞接种在白色96孔板中,密度为3.5\*10<sup>4</sup>/孔。第二天,将细胞用Hepes缓冲盐水(HBS)缓冲液洗涤两次,并与HBS和1mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)在37℃孵育30分钟。为了测试激动性质,加入配体并在37℃下孵育30分钟。为了测试拮抗性质,在加入激动剂之前,将细胞与拮抗剂预孵育10分钟,然后再孵育20分钟。根据制造商的说明进行HitHunter™ cAMP XS测定(DiscoverX)。

[0820] <sup>125</sup>I-人GIP竞争结合测定

[0821] 转染后第二天,使用获得5%-10%放射性配体特异性结合的多个细胞/孔将表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞接种到透明的96孔板中。第二天,使用15-40pM <sup>125</sup>I-人GIP在4℃下竞争结合3h,并在存在和不存在2%HSA的情况下,在50mm Hepes缓冲液(pH 7.2)中增加未标记配体的浓度来测定细胞。孵育后,将细胞在冰冷的结合缓冲液(+/-2%HSA)中洗涤两次,并使用200mM NaOH和1%SDS裂解30分钟。将非特异性结合确定为放射性配体与未转染细胞的结合。

[0822] 在猪中估算的消除半衰期(T<sub>1/2</sub>)

[0823] 从中心静脉导管处给猪皮下注射一种脂化的GIP(3-30)NH<sub>2</sub>类似物(化合物AT117)(1-101 nmol/kg,总体积2-6mL),然后在皮下注射之前和之后最多57小时内采集10-18个血

样)。在样品之间用盐水和肝素冲洗导管。将血液收集到冷EDTA管中,离心,将血浆保持在-20℃等待分析。当实验完成时,动物将被杀死。

[0824] 激素分析

[0825] 通过RIA分析猪血样品中脂化的GIP (3-30)NH<sub>2</sub>或GIP (5-30)NH<sub>2</sub>类似物的浓度。使用抗血清Ab95234、Ab95235、Ab95236、在兔中产生的对GIP (1-30)NH<sub>2</sub>的中间区域或GIP (3-30)NH<sub>2</sub>的酰胺化C末端有特异性的多克隆内部抗体来确定类似物的免疫反应性。

[0826] 数据分析

[0827] 通过非线性回归确定IC<sub>50</sub>、EC<sub>50</sub>和K<sub>i</sub>值。这些是通过GraphPad Prism 6.0软件(GraphPad, 圣地亚哥, 加利福尼亚州, 美国)和Microsoft Excel™进行的。K<sub>i</sub>值分别基于用于同源竞争结合研究中的一类结合位点的公式和Cheng-Prussoffs公式(DeBlasi et al., 1989)。为了确定HSA结合潜力,亲和力的倍数变化(由IC<sub>50</sub>确定)计算为IC<sub>50(+HSA)}/IC<sub>50(-HSA)</sub>。</sub>

[0828] 实施例1-在脂化后,人GIP (3-30)NH<sub>2</sub>的拮抗性质被保留在选定的氨基酸位置,例如在中间区域,而不是在第3位和第30位

[0829] 我们之前已经证明,GIP (3-30)NH<sub>2</sub>在人和猪的半衰期(T<sub>1/2</sub>)为7.5分钟。为了开发长效GIP受体拮抗剂,将GIP (3-30)NH<sub>2</sub>在不同脂肪酸(C12-C18, C16二酸)长度的不同区域进行了脂化。具体而言,将GIP (3-30)NH<sub>2</sub>在N末端、在第16或30位天然存在的赖氨酸、或者在脂化之前将GIP (3-30)NH<sub>2</sub>取代为赖氨酸的后者氨基酸位置也进行了脂化(图1和表1)。在表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中进行的cAMP累积实验中测试了所述化合物的激动和拮抗曲线。为了研究这些脂化的类似物在脂化之后是否仍保留其拮抗性质,检查了它们抑制与最大活化的50%-80%相对应的GIP介导的cAMP反应的能力。此外,对于选定的类似物,我们在不存在和存在2%人白蛋白的情况下测量了它们的亲和力,以此作为该化合物与人类白蛋白(HSA)结合能力的代表估算。因为与血浆中白蛋白的结合将减少清除,与HSA结合的能力增加可能是体内T<sub>1/2</sub>可能增加的一个估算。

[0830]

ID	式	cAMP拮抗作用				cAMP激动作用					
		log	SEM	nM	n	E <sub>max</sub>	SEM	EC50	SEM	nM	n
NA	hGIP(3-30)NH2	-7,2	0,1	65	>3						
AT101	[hGIP(3-30)NH2-C12/3]	0,0	0,0	0,0	3	62	8,1	-9,1	-0,1	0,7	3
AT102	[hGIP(3-30)NH2-C12/16]	0,0	0,0	0,0	3	66	10	-9,1	-0,1	0,7	3
AT103	[hGIP(3-30)NH2-C12/30]	-6,9	-0,1	121	3	7	5,3	-5,3	-1,5	4883	3
AT104	[hGIP(3-30)NH2-C16/3]	0,0	0,0	0,0	3	81	8,6	-8,6	-0,1	2,4	3
AT105	[hGIP(3-30)NH2-C16/16]	-7,6	-0,2	24	3	34	16	-5,9	0,0	1135	3
AT106	[hGIP(3-30)NH2-C16/30]	0,0	0,0	0,0	3	64	5,6	-6,4	-0,2	390	3
AT107	[hGIP(3-30)NH2[T5W;D15E;H18A]-C16/16]	-7,1	-0,1	77	3	23	8,0	-5,9	-0,7	1303	2
AT110	[hGIP(3-30)NH2-C14/3]	0,0	0,0	0,0	3	64	3	-8,4	0,1	3,6	3
AT111	[hGIP(3-30)NH2-C14/16]	-7,6	0,3	22	2	0	0,0	0,0	0,0	0,0	3
AT112	[hGIP(3-30)NH2-C14/30]	0,0	0,0	0	3	29	2,5	-5,4	-1,3	3954	3
AT113	[hGIP(3-30)NH2-C18/3]	0,0	0,0	0,0	3	77	4,3	-8,0	-0,3	9,9	3
AT114	[hGIP(3-30)NH2-C18/16]	-7,2	0,4	46	3	39	15	-5,5	-0,1	2958	3
AT115	[hGIP(3-30)NH2-C18/30]	0,0	0,0	0,0	3	na	na	-6,9	na	134	3
AT116	[hGIP(3-30)NH2-C12/18]	-7,9	-0,2	12	3	0	0,0	0,0	0,0	0,0	3
AT117	[hGIP(3-30)NH2[H18K]-C16/18]	-7,8	-0,2	15	3	0	0,0	0,0	0,0	0,0	3
AT130	[hGIP(3-30)NH2[D15E;H18A]-C12/30]	0,0	0,0	0,0	3	49	8,6	-5,1	-0,3	8690	3
AT131	[hGIP(3-30)NH2[D15E;H18A]-C16/16]	-7,4	0,5	65	3	35	9,0	-4,9	-0,8	11767	3
AT143	[hGIP(3-30)NH2[M14L;H18K]-C16/18]	-7,8	0,2	15,1	3	40	1,9	-6,3	0,1	521,2	3
AT144	[hGIP(3-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16/18]	-7,3	0,2	53,3	3	0	0,0	0,0	0,0	0,0	3
AT146	[hGIP(3-30)NH2[M14L]-C12/3]	na	na	na		na	na	na			
AT147	[hGIP(3-30)NH2[M14L;H18R;K30R]-C12/3]	na	na	na		na	na	na			
AT148	[hGIP(3-30)NH2-C12/3]	0	0,0	0,0	3	43	4,9	-7,9	0,3	13	3
AT149	[hGIP(3-30)NH2[H18R;K30R]-C12-二酸/3]	0	0,0	0,0	3	50	9,1	-7,6	0,5	24	3



[0832]

AT310	[hGIP(3-30)NH2[D21K]-C16二酸/21]	-7,3	0,2	49,0	3	6,2	3,0	-7,4	1,4	39,0	3
AT311	[hGIP(3-30)NH2[F22K]-C16二酸/22]	-6,0	0,3	923,0	3	17,5	7,6	-6,1	0,6	784,0	3
AT312	[hGIP(3-30)NH2[V23K]-C16二酸/23]	0,0	0,0	0,0	3	54,0	12,6	-5,4	0,3	4076,0	3
AT313	[hGIP(3-30)NH2[N24K]-C16二酸/24]	-6,5	0,2	348,0	3	7,2	2,1	-7,0	0,8	97,0	3
AT314	[hGIP(3-30)NH2[W25K]-C16二酸/25]	-7,0	0,2	101,0	3	28,4	2,9	-7,2	0,3	62,0	3
AT315	[hGIP(3-30)NH2[L26K]-C16二酸/26]	-6,3	0,3	556,0	3	5,9	1,7	-6,7	0,6	183,0	3
AT316	[hGIP(3-30)NH2[J27K]-C16二酸/27]	-6,2	0,4	649,0	3	6,2	2,2	-6,5	0,8	294,0	3
AT317	[hGIP(3-30)NH2[A28K]-C16二酸/28]	-6,6	0,2	228,0	3	21,8	2,9	-7,2	0,4	62,0	3
AT318	[hGIP(3-30)NH2[Q29K]-C16二酸/29]	-6,6	0,3	224,0	3	10,8	2,4	-6,9	0,5	131,0	3
NA	hGIP(5-30)NH2	-7,6	0,1	28,0	>3						
AT118	[hGIP(5-30)NH2-C12/5]	-7,5	-0,2	29	3	0	0	0,0	0	0	3
AT119	[hGIP(5-30)NH2-C12/16]	-7,6	-0,2	26	3	0	0	0,0	0	0	3
AT120	[hGIP(5-30)NH2-C12/30]	0,0	0,0	0	3	0	0	0,0	0	0	3
AT121	[hGIP(5-30)NH2-C14/5]	-7,3	-0,2	54	2	0	0	0,0	0	0	3
AT122	[hGIP(5-30)NH2-C14/16]	-7,2	-0,2	61	3	0	0	0,0	0	0	3
AT123	[hGIP(5-30)NH2-C14/30]	0,0	0,0	0	3	64	-11	-7	0	78	3
AT124	[hGIP(5-30)NH2-C16/5]	-6,8	-0,2	145	3	0	0	0	0	0	
AT125	[hGIP(5-30)NH2-C16/16]	-6,9	-0,2	131	2	0	0	0	0	0	
AT126	[hGIP(5-30)NH2-C16/30]	0,0	0,0	0	3	75	-9	-7	0	316	3
AT127	[hGIP(5-30)NH2-C18/5]	-6,5	0,0	353	3	0	0	0	0	0	
AT128	[hGIP(5-30)NH2-C18/16]	-6,9	0,6	114	2	25	-5	-6	0	706	2
AT129	[hGIP(5-30)NH2-C18/30]	0	0	0	1	0	0	0,0	0	0	1
AT133	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16/5]	-5,4	1,1	3811	3	0	0	0	0	0	3
AT134	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16/18]	-7,0	0,2	93	3	11	1	-7	0	35	3
AT135	[hGIP(5-30)NH2[K16R;K30R]-C16/5]	0	0,0	0	3	0	0	0	0	0	3
AT136	[hGIP(5-30)NH2-C14二酸/5]	-6,9	0,3	124	3	20	1	-8	0	8	3

[0833]

AT137	[hGIP(5-30)NH2-C16-二酸/5]	-6,7	0,3	182	3	12	1	-8	0	18	3
AT138	[hGIP(5-30)NH2-C18-二酸/5]	0	0,0	0	3	0	0	0	0	0	3
AT139	[hGIP(5-30)NH2-C14-二酸/16]	-6,9	0,2	139	3	0	0	0	0	0	3
AT140	[hGIP(5-30)NH2-C16-二酸/16]	-6,7	0,1043	205	3	0	0	0	0	0	3
AT141	[hGIP(5-30)NH2-C18-二酸/16]	-6,0	0,2	1122	3	0	0	0	0	0	3
AT145	[hGIP(5-30)NH2[H18K]-C16/18]	-7,2	0,4	66	3	16	3	-7	1	33	3
AT157	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16-二酸/18]	-8,1	0,1	7	3	12	1	-8	0	3	3
AT161	[hGIP(5-30)NH2[H18K]-C18/18]	-6,6	0,2	252	3	7	3	-6	0	1064	3
AT293	[hGIP(5-30)NH2[T5KK]-C16-二酸/5]	-7,8	0,1	14	3	0	0	0	0	0	3,0
AT168	[hGIP(5-30)NH2[F6K]-C16-二酸/6]	-7,0	0,2	96	3	0	0	0	0	0	3
AT169	[hGIP(5-30)NH2[I7K]-C16-二酸/7]	-7,4	0,2	37	3	0	0	0	0	0	3
AT170	[hGIP(5-30)NH2[S8K]-C16-二酸/8]	-6,3	0,3	507	3	0	0	0	0	0	3
AT171	[hGIP(5-30)NH2[D9K]-C16-二酸/9]	-7,5	0,1	35	3	0	0	0	0	0	3
AT172	[hGIP(5-30)NH2[Y10K]-C16-二酸/10]	-6,6	0,2	259	3	0	0	0	0	0	3
AT173	[hGIP(5-30)NH2[S11K]-C16-二酸/11]	-8,0	0,1	10	3	0	0	0	0	0	3
AT174	[hGIP(5-30)NH2[I12K]-C16-二酸/12]	-7,6	0,1	23	3	0	0	0	0	0	3
AT175	[hGIP(5-30)NH2[A13K]-C16-二酸/13]	-7,8	0,2	17	3	0	0	0	0	0	3
AT176	[hGIP(5-30)NH2[M14K]-C16-二酸/14]	-6,9	0,1	121	3	12	5	-7	0	121	3
AT177	[hGIP(5-30)NH2[D15K]-C16-二酸/15]	-7,2	0,4	59	3	30	9	-7	0	59	3
AT178	[hGIP(5-30)NH2[I17K]-C16-二酸/17]	-7,5	0,3	33	3	0	0	0	0	0	3
AT156	[hGIP(5-30)NH2[H18K]-C16-二酸/18]	-7,9	0,1	12	3	12	1	-9	0	2	4
AT179	[hGIP(5-30)NH2[Q19K]-C16-二酸/19]	-7,1	0,4	89	3	32	9	-7	0	89	3
AT180	[hGIP(5-30)NH2[Q20K]-C16-二酸/20]	-7,4	0,2	37	3	0	0	0	0	0	3
AT181	[hGIP(5-30)NH2[D21K]-C16-二酸/21]	-7,8	0,1	16	3	9	2	-9	1	2	3
AT182	[hGIP(5-30)NH2[F22K]-C16-二酸/22]	-6,2	0,2	634	3	13	7	-6	0	634	3
AT183	[hGIP(5-30)NH2[V23K]-C16-二酸/23]	-5,8	0,3	1770	3	0	0	0	0	0	3

[0834]

AT184	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [N24K]-C16二酸/24]	-7,0	0,1	91	3	0	0	0	0	0	0	0	3
AT185	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [W25K]-C16二酸/25]	-7,4	0,2	44	3	18	5	-7	0	0	0	44	3
AT186	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [L26K]-C16二酸/26]	-7,1	0,3	79	3	0	0	0	0	0	0	0	3
AT187	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [L27K]-C16二酸/27]	-5,6	0,3	2382	3	25	12	-6	0	0	0	2382	3
AT188	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [A28K]-C16二酸/28]	-6,8	0,1	152	3	10	3	-7	0	0	0	152	3
AT189	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [Q29K]-C16二酸/29]	-7,1	0,1	79	3	12	3	-7	0	0	0	79	3
AT186	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [L26K]-C16二酸/26]	-7,1	0	79	3	0	0	0	0	0	0	0	3
AT187	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [L27K]-C16二酸/27]	-5,6	0	2382	3	25	12	-5,6	0	0	0	2382	3
AT188	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [A28K]-C16二酸/28]	-6,8	0	152	3	10	3	-6,8	0	0	0	152	3
AT189	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [Q29K]-C16二酸/29]	-7,1	0	79	3	12	3	-7,1	0	0	0	79	3
AT372	[hGIP(5-30)NH <sub>2</sub> [Q30K]-C16二酸/30]	-6,5	0	284	2	6	1,0	-10	1	0	1	0,1	3

无ag.=无激动作用

表1.如表中所述的经修饰的和脂化的人GIP(3-30)NH<sub>2</sub>和人GIP(3-50)NH<sub>2</sub>肽的拮抗和激动性质。

ID	式	结合			
		log	SEM	nM	n
NA	hGIP(3-30)NH2				
AT101	[hGIP(3-30)NH2-C12/3]	-8,0	-0,3	9,9	3
AT102	[hGIP(3-30)NH2-C12/16]	-7,2	-0,4	59,1	3
AT103	[hGIP(3-30)NH2-C12/30]	-5,3	-0,4	4709,8	3
AT104	[hGIP(3-30)NH2-C16/3]	-7,1	-0,3	75,0	3
AT105	[hGIP(3-30)NH2-C16/16]	-6,3	-0,3	522,0	3
AT106	[hGIP(3-30)NH2-C16/30]	-5,9	na	1409,3	1
AT107	[hGIP(3-30)NH2[T5W;D15E;H18A]-C16/16]	-5,3	-0,2	5220,0	3
AT110	[hGIP(3-30)NH2-C14/3]	-7,3	-0,1	55,5	3
AT111	[hGIP(3-30)NH2-C14/16]	-6,6	-0,2	261,2	3
AT112	[hGIP(3-30)NH2-C14/30]	-6,3	-0,4	450,8	2
AT113	[hGIP(3-30)NH2-C18/3]	-4,4	-1,1	41400,0	3
AT114	[hGIP(3-30)NH2-C18/16]	-6,2	-0,1	622,3	3
[0835] AT115	[hGIP(3-30)NH2-C18/30]	-5,8	-0,1	1515,3	2
AT116	[hGIP(3-30)NH2-C12/18]	-7,1	-0,2	71,2	3
AT117	[hGIP(3-30)NH2[H18K]-C16/18]	-6,5	-0,2	292,2	3
AT130	[hGIP(3-30)NH2[D15E;H18A]-C12/30]	-5,9	-0,2	1213,4	3
AT131	[hGIP(3-30)NH2[D15E;H18A]-C16/16]	-5,2	-0,9	6511,3	3
AT143	[hGIP(3-30)NH2[M14L;H18K]-C16/18]			80,0	
AT144	[hGIP(3-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16/18]	-6,528	0,2138	297,0	3
AT148	[hGIP(3-30)NH2-C12/3]	-8	0,07501	24,0	3
AT149	[hGIP(3-30)NH2[H18R;K30R]-C12二酸/3]	-7	0,164	103,0	3
AT150	[hGIP(3-30)NH2[H18R;K30R]-C16/3]				
AT153	[hGIP(3-30)NH2[H18R;K30R]-C12/16]	-7	0,1388	316,0	3
AT154	[hGIP(3-30)NH2-C12/16]	-8	0,08655	27,0	3
AT158	[hGIP(3-30)NH2[H18K]-C16二酸/18]			8,2	3
AT159	[hGIP(3-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16二酸/18]			18,0	3
AT160	[hGIP(3-30)NH2[H18K]-C18/18]			49,0	3
AT162	[hGIP(3-30)NH2[H18R;K30R]-C18/16]			85,0	3

	AT163	[hGIP(3-30)NH2[H18K]-C16/16]			205,0	3
	AT118	[hGIP(5-30)NH2-C12/5]	-7,0	-0,09	102,0	3
	AT119	[hGIP(5-30)NH2-C12/16]	-6,7	-0,18	193,8	3
	AT120	[hGIP(5-30)NH2-C12/30]	-6,0	-0,05	1085,2	2
	AT121	[hGIP(5-30)NH2-C14/5]	-6,8	-0,24	172,8	3
	AT122	[hGIP(5-30)NH2-C14/16]	-6,2	-0,10	591,1	3
	AT123	[hGIP(5-30)NH2-C14/30]	-6,2	-0,12	673,5	3
	AT124	[hGIP(5-30)NH2-C16/5]	-6,4	-0,12	360,6	2
	AT125	[hGIP(5-30)NH2-C16/16]	-6,1	-0,18	713,9	3
	AT126	[hGIP(5-30)NH2-C16/30]	-5,1	-0,20	7786,3	3
	AT127	[hGIP(5-30)NH2-C18/5]	-5,7	-0,14	2041,7	2
	AT128	[hGIP(5-30)NH2-C18/16]	-6,3	-0,27	466,3	3
	AT129	[hGIP(5-30)NH2-C18/30]	-3,9	-1,02		3
	AT133	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16/5]	-5,8	-0,03	1719,2	3
	AT134	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R]-C16/18]	-6,1	-0,05	882,4	3
[0836]	AT135	[hGIP(5-30)NH2[K16R;K30R]-C16/5]	-5,2	-0,21	5938,4	3
	AT136	[hGIP(5-30)NH2-C14二酸/5]	-7,3	-0,11	45,4	3
	AT137	[hGIP(5-30)NH2-C16二酸/5]	-6,5	-0,14	285,5	3
	AT138	[hGIP(5-30)NH2-C18二酸/5]	-5,6	-0,17	2638,4	3
	AT139	[hGIP(5-30)NH2-C14二酸/16]	-6,8	-0,08	153,2	3
	AT140	[hGIP(5-30)NH2-C16二酸/16]	-5,7		2162,7	3
	AT141	[hGIP(5-30)NH2-C18二酸/16]	-5,7		1899,6	3
	AT145	[hGIP(5-30)NH2[H18K]-C16/18]	-6,8	0,1891	155,3	3
	AT168	[hGIP(5-30)NH2[F6K]-C16二酸/6]	-7,3	0,05	48	3
	AT169	[hGIP(5-30)NH2[I7K]-C16二酸/7]	-7,5	0,1	28	3
	AT170	[hGIP(5-30)NH2[S8K]-C16二酸/8]	-6,2	0,08	628	3
	AT171	[hGIP(5-30)NH2[D9K]-C16二酸/9]	-7,1	0,1	86	3
	AT172	[hGIP(5-30)NH2[Y10K]-C16二酸/10]	-6,6	0,05	252	3
	AT173	[hGIP(5-30)NH2[S11K]-C16二酸/11]	-8,1	0,1	8	3
	AT174	[hGIP(5-30)NH2[I12K]-C16二酸/12]	-7,1	0,13	80	3
	AT175	[hGIP(5-30)NH2[A13K]-C16二酸/13]	-7,1	0,1	73	3

	AT176	[hGIP(5-30)NH2[M14K]-C16二酸/14]	-6,9	0,10	114	3
	AT177	[hGIP(5-30)NH2[D15K]-C16二酸/15]	-6,9	0,1	134	3
	AT178	[hGIP(5-30)NH2[I17K]-C16二酸/17]	-7,2	0,07	66	3
	AT156	[hGIP(5-30)NH2[H18K]-C16二酸/18]				3
	AT179	[hGIP(5-30)NH2[Q19K]-C16二酸/19]	-6,3	0,1	453	3
	AT180	[hGIP(5-30)NH2[Q20K]-C16二酸/20]	-7,0	0,09	106	3
	AT181	[hGIP(5-30)NH2[D21K]-C16二酸/21]	-7,3	0,1	48	3
	AT182	[hGIP(5-30)NH2[F22K]-C16二酸/22]	-6,0	0,09	962	3
	AT183	[hGIP(5-30)NH2[V23K]-C16二酸/23]	-5,1	0,3	7129	3
[0837]	AT184	[hGIP(5-30)NH2[N24K]-C16二酸/24]	-6,6	0,12	247	3
	AT185	[hGIP(5-30)NH2[W25K]-C16二酸/25]	-7,1	0,1	87	3
	AT186	[hGIP(5-30)NH2[L26K]-C16二酸/26]	-6,8	0,11	144	3
	AT187	[hGIP(5-30)NH2[L27K]-C16二酸/27]	-4,6	0,8	26485	3
	AT188	[hGIP(5-30)NH2[A28K]-C16二酸/28]	-6,7	0,12	183	3
	AT189	[hGIP(5-30)NH2[Q29K]-C16二酸/29]	-6,9	0,1	118	3
	AT186	[hGIP(5-30)NH2[L26K]-C16二酸/26]	-6,842	0,11	144	3
	AT187	[hGIP(5-30)NH2[L27K]-C16二酸/27]	-4,577	0,8	26485	3
	AT188	[hGIP(5-30)NH2[A28K]-C16二酸/28]	-6,737	0,12	183	3
	AT189	[hGIP(5-30)NH2[Q29K]-C16二酸/29]	-6,928	0,12	118	3

[0838] 表2. 与脂化的(脂肪酰基)hGIP(3-30)NH<sub>2</sub>和hGIP(5-30)NH<sub>2</sub>一起孵育后,表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中的异源竞争结合。

ID	式	T½, 结合HSA (2%) /酪蛋白(0.1%)					
		小时					
		logI	logI	logI	logI	倍数变化	
		C50	C50	C50	C50	HSA	
[0839]		2%	2%	0.1	2%	(2%) /	
		HSA	HAS	% 酪	HAS	酪蛋白	
			( n	蛋白	( n	(0.1%)	
			M)		M)		
	AT111	[hGIP(3-30)NH2-C14/16]	-5,7	2091	-6,4	407	5,1

	AT114	[hGIP(3-30)NH2-C18/16]	-5,3	5458	-6,3	489	11,2	
	AT115	[hGIP(3-30)NH2-C18/30]						
	AT116	[hGIP(3-30)NH2-C12/18]	-6,5	321	-7,2	62	5,2	
	AT117	[hGIP(3-30)NH2[H18K]-C16/18]	8	-5,8	1731	-7,0	110	15,7
	AT159	[hGIP(3-30)NH2[K16R;H18K;K30R ]-C16二酸/18]	6					
	AT118	[hGIP(5-30)NH2-C12/5]	-6,1	881	-6,9	115	7,7	
	AT119	[hGIP(5-30)NH2-C12/16]	-5,6	2663	-6,4	369	7,2	
	AT121	[hGIP(5-30)NH2-C14/5]	-6,0	966	-6,8	170	5,7	
	AT122	[hGIP(5-30)NH2-C14/16]	-5,2	6081	-5,9	1234	4,9	
	AT124	[hGIP(5-30)NH2-C16/5]	-5,1	8241	-5,8	1594	5,2	
	AT127	[hGIP(5-30)NH2-C18/5]	0,0		-5,8	1469	0,0	
	AT133	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R ]-C16/5]	-5,7	2205	-5,8	1719	1,3	
	AT134	[hGIP(5-30)NH2[K16R;H18K;K30R ]-C16/18]	-5,3	4887	-6,1	882	5,5	
[0840]	AT135	[hGIP(5-30)NH2[K16R;K30R]-C16/ 5]	-6,0	977	-5,2	5938	0,2	
	AT136	[hGIP(5-30)NH2-C14二酸/5]	-6,1	713	-7,3	45	15,7	
	AT137	[hGIP(5-30)NH2-C16二酸/5]	-6,3	555	-6,5	286	1,9	
	AT138	[hGIP(5-30)NH2-C18二酸/5]	-5,0	1009	-5,6	2638	3,8	
				3				
	AT139	[hGIP(5-30)NH2-C14二酸/16]	-6,4	401	-6,8	153	2,6	
	AT140	[hGIP(5-30)NH2-C16二酸/16]	-5,5	3278	-5,7	2163	1,5	
	AT141	[hGIP(5-30)NH2-C18二酸/16]	-4,9	1235	-5,7	1900	6,5	
				9				
	AT168	[hGIP(5-30)NH2[F6K]-C16二酸/6]	-7,0	100,	-7,3	50,1	2,0	
				0				
	AT169	[hGIP(5-30)NH2[I7K]-C16二酸/7]	-6,8	166,	-7,5	28,8	5,8	
				0				
	AT170	[hGIP(5-30)NH2[S8K]-C16二酸/8]	-5,9	1380	-6,2	631,	2,2	

			,4		0	
	AT171	[hGIP(5-30)NH2[D9K]-C16二酸/9]	-6,2	660,	-7,1	79,4 8,3
				7		
	AT172	[hGIP(5-30)NH2[Y10K]-C16 二酸 /10]	-6,0	955,	-6,6	251, 3,8
				0		2
	AT173	[hGIP(5-30)NH2[S11K]-C16 二酸 /11]	-7,2	60,3	-8,1	8,1 7,4
	AT174	[hGIP(5-30)NH2[I12K]-C16 二酸 /12]	-6,6	281,	-7,1	79,4 3,5
				8		
	AT175	[hGIP(5-30)NH2[A13K]-C16 二酸 6 /13]	-6,3	562,	-7,1	72,4 7,8
				3		
	AT176	[hGIP(5-30)NH2[M14K]-C16 二酸 /14]	-6,3	562,	-6,9	114, 4,9
				3		8
	AT177	[hGIP(5-30)NH2[D15K]-C16 二酸 /15]	-6,29	512,	-6,87	134, 3,8
				9		9
[0841]	AT178	[hGIP(5-30)NH2[I17K]-C16 二酸 /17]	-6,7	195,	-7,2	66,1 3,0
				0		
	AT179	[hGIP(5-30)NH2[Q19K]-C16 二酸 /19]	-7,42	38,0	-7,98	10,5 3,6
	AT180	[hGIP(5-30)NH2[Q20K]-C16 二酸 /20]	-5,8	1698	-6,3	457, 3,7
				,2		1
	AT181	[hGIP(5-30)NH2[D21K]-C16 二酸 /21]	-6,3	549,	-7,0	104, 5,2
				5		7
	AT182	[hGIP(5-30)NH2[F22K]-C16 二酸 /22]	-6,9	141,	-7,3	47,9 3,0
				3		
	AT183	[hGIP(5-30)NH2[V23K]-C16 二酸 /23]	-5,8	1698	-6,0	955, 1,8
				,2		0
	AT184	[hGIP(5-30)NH2[N24K]-C16 二酸 /24]	-5,0	1122	-5,2	7079 1,6
				0,2		,5
	AT185	[hGIP(5-30)NH2[W25K]-C16 二酸 /25]	-5,9	1148	-6,6	245, 4,7
				,2		5

	AT186	[hGIP(5-30)NH2[L26K]-C16 二酸 /26]	-6,5	331,	-7,1	87,1	3,8
				1			
	AT187	[hGIP(5-30)NH2[L27K]-C16 二酸 /27]	-6,2	676,	-6,8	144,	4,7
				1		5	
[0842]	AT188	[hGIP(5-30)NH2[A28K]-C16 二酸 /28]	0,0	0,0	-4,6	2630	0,0
						2,7	
	AT189	[hGIP(5-30)NH2[Q29K]-C16 二酸 /29]	-6,2	575,	-6,7	182,	3,2
				4		0	

[0843] 表3. 在存在和不存在2% HSA以及相应的计算倍数变化的情况下, 来自结合研究的  $T_{1/2}$  和  $IC_{50}$  值。

[0844] 下表(表3b)总结了在不存在和存在2% HSA的情况下亲和力倍数变化的初始数据以及每种测试肽的拮抗效力:

第3位酰化			结合						
ID	突变	酰化	IC50 (nM)	倍数 (配对)					
AT101	WT	C12	9,9	0,7					
AT104	WT	C16	75	4,9					
AT110	WT	C14	55	5,2					
AT113	WT	C18	41400	16380					

第16位酰化			结合					cAMP - 拮抗作用	
ID	突变	酰化	IC50 (nM)	倍数 (配对)	logIC50 2% HSA (nM)	logIC50 0.1% 酪蛋白 (nM)	倍数变化	IC50 (nM)	倍数 (配对)
AT102	WT	C12	59,1	6,1					
AT105	WT	C16	522,0	34				23,8	3,4
AT107	T5W;D15E;H18A	C16	5220	186				76,9	3,1
AT109	E3pGlu	C16	1580	74				56,4	8,0
AT111	WT	C14	261,2	31	2091	407	5,1	21,9	3,3
AT114	WT	C18	102,0	6,7	881	115	7,7	29,2	2,3
AT131	D15E;H18A	C16	6511	49				65,0	1,1
AT162	H18K;K30R	C18	59,8	2,6	336,5	59,8	5,6	26,3	0,5
AT162	H18K;K30R	C16	213,3	9,2	704,7	213,3	3,3	213,3	4,1

第18位酰化			结合					cAMP - 拮抗作用	
ID	突变	酰化	IC50 (nM)	倍数 (配对)	logIC50 2% HSA (nM)	logIC50 0.1% 酪蛋白 (nM)	倍数变化	IC50 (nM)	倍数 (配对)
AT116	H18K	C12	71,2	5	321	61,5	5,2	11,9	1,2
AT117	H18K	C16	292	12	1731	110	15,7	19,4	2,3
AT143	M14L;H18K	C16	86,1	11	105	86,1	1,2	13,3	0,3
AT158	H18K	C16-diacid	7,9	1	16	7,9	2,0	4,5	0,1
AT159	K16R;H18K;K30R	C16-diacid	25,0	3	20	25,0	0,8	5,6	0,1
AT160	H18K	C18	48,8	6	175	48,8	3,6	36,1	0,7

[0846] 表3b

[0847] 结果:

[0848] GIP (3-30) NH<sub>2</sub>的N末端的脂化导致亲和力降低, 这与脂质长度增加(参见表1中与

GIP (3-30)NH<sub>2</sub>相比亲和力倍数降低)及由于激动倾向的增加而被完全消除的拮抗曲线相关(表1)。C末端的脂化也观察到同样的模式(图1和表1)。再者,与GIP (3-30)NH<sub>2</sub>相比,脂化类似物的亲和力显著降低,并且没有观察到随着激动作用倾向的增加而产生的高效拮抗拮抗曲线。

[0849] 另一方面,GIP (3-30)NH<sub>2</sub>的第5、7、9、11位和中间区域(第15至21位)的脂化会导致出人意料的高效受体拮抗剂(图1和表1)。第5、7、9、11、15、17、19、20和21位被脂化的类似物的拮抗效力分别为14、33、22、69、53、93、132、36和49nM。AT105、AT111、AT114、AT162和AT370在第16位被脂化,并且相应的拮抗效力分别为24、22、29、26和25nM,而对于第18位,所有脂化的类似物的拮抗效力均高于GIP (3-30)NH<sub>2</sub>(对于AT116、AT117、AT143、AT158、AT159和AT160,IC<sub>50</sub>值分别为12、15、15、5、6和38nM)(图1)。

[0850] 这清楚地表明第3和30位对GIP (3-30)NH<sub>2</sub>的脂化作用较小,而其他区域,特别是第18位的脂化,导致了高效的GIP受体拮抗剂。

[0851] 实施例2-在脂化后,人GIP (5-30)NH<sub>2</sub>的拮抗性质被保留在N末端(第5位)和中间区域,但在第30位没有被保留。

[0852] 就像对GIP (3-30)NH<sub>2</sub>所做的那样,将GIP (5-30)NH<sub>2</sub>在不同脂肪酸(C12-C18,C14-C18二酸)长度的不同区域进行了脂化以形成长效GIP受体拮抗剂。像脂化的GIP (3-30)NH<sub>2</sub>类似物一样,通过研究其抑制与最大活化的50%-80%相对应的在表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中进行的GIP介导的cAMP反应的能力,来检查其脂化后的拮抗性质。此外,我们在不存在和存在2%人白蛋白的情况下测量了其对选定的类似物的亲和力,作为该化合物与人白蛋白(HSA)结合能力的代表估算(表3)。

[0853] 上表3b总结了在不存在和存在2% HSA的情况下亲和力倍数变化的初始数据以及每种测试肽的拮抗效力。

[0854] 结果:

[0855] 与GIP (3-30)NH<sub>2</sub>的N末端的脂化形成对比,大多数类似物在GIP (5-30)NH<sub>2</sub>的N末端脂化后仍保留拮抗性质(表1)。AT118、AT121和AT293的拮抗效力分别为29、54和14nm。

[0856] 与GIP (3-30)NH<sub>2</sub>相比,许多脂化的类似物的亲和力降低了,其拮抗效力也降低了。AT133、AT135和AT138无法拮抗GIP介导的cAMP反应。与此相反,AT118、AT121、AT136和AT137有与GIP (3-30)NH<sub>2</sub>相同范围内的亲和力,并且是具有抑制效力的高效拮抗剂。像GIP (3-30)NH<sub>2</sub>一样,GIP (5-30)NH<sub>2</sub>的C末端(第30位)的脂化消除了拮抗曲线,或者大大降低了抑制GIP介导的cAMP反应的能力(表1)。

[0857] 在中部区域(第16和18位)脂化的GIP (5-30)NH<sub>2</sub>类似物表现出令人印象深刻的拮抗性质,因为与GIP (5-30)NH<sub>2</sub>的拮抗曲线相比,一些变体显示出令人印象深刻的改善(AT119、AT156和AT157的IC<sub>50</sub>值分别为26、12和7nm,而GIP (5-30)NH<sub>2</sub>的IC<sub>50</sub>值为25.8nM)。

[0858] 综上所述,这表明在需要拮抗作用的情况下,第30位对GIP (5-30)NH<sub>2</sub>的脂化不是最优的,但是其他区域显示保留的甚至改善的拮抗曲线,包括在N末端区域的位置。

[0859] 实施例3-GIP (5-30)NH<sub>2</sub>中的几个酰化位点显示出巨大的潜力

[0860] 如对GIP (3-30)NH<sub>2</sub>所做的操作(参见实施例1),为确定GIP (5-30)NH<sub>2</sub>中的最优酰化位点,对与C16-二酸偶联的整个肽进行了赖氨酸(Lys)扫描。在表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中进行的cAMP累积实验中测试了所述类似物的激动和拮抗曲线。通过脂化

的变体自身诱导cAMP反应的能力来研究激动性质,而通过抑制与最大活化的50%-80%相对应的GIP介导的cAMP反应的能力来研究拮抗性质。另外,我们测量了其结合人白蛋白(HSA)的能力,作为体内 $T_{1/2}$ 可能增加的估算。

[0861] 结果:

[0862] 所有测试的变体均能够抑制GIP介导的cAMP反应,只有极少数的变体表现出低的固有cAMP活性,在 $10\mu\text{M}$ 时具有最大活性,为32% (表1)。与GIP(5-30) $\text{NH}_2$ 相比,第5、11、12、13、18、21位(分别为14、10、23、17、12和16nM)的脂化类似物的拮抗效力有所改善。观察到AT173、AT174、AT175和AT181的拮抗效力最强,均超过GIP(5-30) $\text{NH}_2$ 。当观察不同类似物结合HSA的能力时,我们观察到肽中的脂化位置起重要作用。根据脂化位点的不同,在存在和不存在2%HSA的情况下, $\text{IC}_{50}$ 值也会有所不同,导致倍数差异的范围在1.6至8.3(表3)。在存在和不存在2%HSA的情况下,第7、9、11、13和21位(分别为AT169、AT171、AT173、AT175和AT181)的脂化的 $\text{IC}_{50}$ 值的倍数变化最高,分别为5.8、8.3、7.4、7.8和5.2。在第7、9、11、12、13、18和21位的脂化产生了具有最佳拮抗效力的类似物,清楚地表明,这些脂化位点是开发高效、长效GIP受体拮抗剂的高度有前景的脂化位点。

[0863] 下表(表4)总结了拮抗性质以及相对于GIP(5-30) $\text{NH}_2$ 的倍数变化的初始数据(在存在和不存在2%HSA以及相应计算倍数变化的情况下,来自结合研究的 $\text{IC}_{50}$ 值):

表4	cAMP 累积			结合 (+/- HSA)		
	$\log\text{IC}_{50} \pm \text{SEM}$	$\text{IC}_{50}$ (nM)	倍数	Ki (nM) + HSA	Ki (nM) - HSA	倍数
GIP(5-30) $\text{NH}_2$	$-7.56 \pm 0.12$	27.5	-	6.7	6.3	1.0
AT137 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ -C16-二酸/5]	$-6.99 \pm 0.26$	102.3	3.7	117.2	59.3	2.0
AT168 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ [F6K]-C16-二酸/6]	$-6.83 \pm 0.06$	147.9	5.3	97.7	41.3	2.3
AT169 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ [I7K]-C16-二酸/7]	$-7.09 \pm 0.17$	81.3	3.0	126.2	26.5	4.8
AT170 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ [S8K]-C16-二酸/8]	$-6.05 \pm 0.16$	891.3	32.4	1297.2	594.3	2.2
AT171 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ [D9K]-C16-二酸/9]	$-7.50 \pm 0.11$	31.6	1.1	500.0	79.1	6.3
AT172 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ [Y10K]-C16-二酸/10]	$-6.41 \pm 0.23$	389.0	14.1	807.2	281.2	2.8
AT173 [hGIP(5-30) $\text{NH}_2$ [S11K]-C16-二酸/11]	$-8.04 \pm 0.10$	9.1	0.3	58.7	6.0	9.7

[0864]

[0865]

AT174 [hGIP(5-30NH2[I12K]-C16-二酸 /12]	-7.63 ± 0.13	23.4	0.9	342.0	56.1	6.1
AT175 [hGIP(5-30NH2[A13K]-C16-二酸 /13]	-7.85 ± 0.23	14.1	0.5	497.7	53.0	9.4
AT176 [hGIP(5-30NH2[M14K]-C16-二酸 /14]	-6.98 ± 0.17	104.7	3.8	419.8	82.6	5.1
AT177 [hGIP(5-30NH2[D15K]-C16-二酸 /15]	-7.43 ± 0.32	37.2	1.3	443.6	116.7	3.8
AT140 [hGIP(5-30)-C16-二酸/16]	-6.69 ± 0.10	204.2	7.4	3278	2163	1.5
AT178 [hGIP(5-30NH2[I17K]-C16-二酸 /17]	-7.56 ± 0.19	27.5	1	242.7	54.3	4.5
AT156 [hGIP(5-30NH2[H18K]-C16-二酸 /18]	-7.62 ± 0.08	24.0	0.9	29.0	5.0	5.8
AT179 [hGIP(5-30NH2[Q19K]-C16-二酸 /19]	-7.24 ± 0.25	57.5	2.1	2376.8	378.4	6.3
AT180 [hGIP(5-30NH2[Q20K]-C16-二酸 /20]	-7.33 ± 0.19	46.8	1.7	533.3	82.8	6.4
AT181 [hGIP(5-30NH2[D21K]-C16-二酸 /21]	-7.90 ± 0.11	12.6	0.5	120.2	33.3	3.6
AT182	-6.22 ±	602.6	21.9	1194.0	841.4	1.4

	[hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [F22K]-C16-二酸 /22]	0.23					
	AT183 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [V23K]-C16-二酸 /23]	-5.82 ± 0.49	1513.6	55.0	23281.0	5345.6	4.4
	AT184 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [N24K]-C16-二酸 /24]	-6.97 ± 0.12	107.2	3.9	871.0	224.4	3.9
	AT185 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [W25K]-C16-二酸 /25]	-7.18 ± 0.20	66.1	2.4	336.5	67.1	5.0
[0866]	AT186 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [L26K]-C16-二酸 /26]	-7.15 ± 0.21	70.8	2.6	829.9	104.7	7.9
	AT187 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [L27K]-C16-二酸 /27]	-5.73 ± 0.28	1862.1	67.6	3296097.1	181551.6	18.2
	AT188 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [A28K]-C16-二酸 /28]	-6.73 ± 0.10	186.2	6.8	462.4	143.5	3.2
	AT189 [hGIP(5-30NH <sub>2</sub> [Q29K]-C16-二酸 /29]	-7.08 ± 0.12	83.2	3.0	276.1	85.5	3.2

[0867] 表4. 拮抗剂性质以及相对于GIP(5-30)NH<sub>2</sub>的倍数变化。此外,在存在和不存在2% HSA的情况下来自结合研究的IC<sub>50</sub>值以及相应的计算倍数变化。

[0868] 实施例4-接头(将脂肪酸与肽连接的分子)的添加改善了拮抗曲线

[0869] 我们添加了不同的小分子,这些小分子将肽与脂肪酸连接为我们有前景的拮抗剂之一(AT117)。接头可能会增加容易溶解的可能性。通过其抑制在表达人GIP受体的经瞬时转染的COS-7细胞中进行的与最大活化的50%-80%相对应的GIP介导的cAMP反应的能力,来研究其拮抗性质。

[0870] 结果:

[0871] 我们观察到AT164(接头γ-谷氨酸)和AT167(接头8-氨基-3,6-二氧杂辛酸、γ-氨

基丁酸和 $\beta$ -丙氨酸)的溶解度有所提高,因为所述类似物在200 $\mu$ M的浓度下可溶,而AT166(接头 $\gamma$ -氨基丁酸)和AT167(接头 $\beta$ -丙氨酸)只能获得63.2 $\mu$ M的浓度。此外,已观察到,与GIP(3-30)NH<sub>2</sub>(图3)相比,所有类似物的拮抗曲线均得到改善,效力增加了2.9倍至14.8倍(表5)。总而言之,该分析鉴定出了向脂质化位点添加特异性接头导致了GIP受体拮抗剂具有出人意料的高拮抗效力。

表5		cAMP 累积		
		logIC <sub>50</sub> ± SEM	IC <sub>50</sub> (nM)	倍数变化
	GIP(3-30)NH <sub>2</sub>	-7.19 ± 0.10	64.6	-
[0872]	AT164 [hGIP(3-30)NH <sub>2</sub> [H18K]-C16/18+ $\gamma$ -谷氨酸]	-7.99 ± 0.15	10.2	6.3
	AT165 [hGIP(3-30)NH <sub>2</sub> [H18K]-C16/18+y-氨基丁酸]	-7.65 ± 0.10	22.4	2.9
	AT166 [hGIP(3-30)NH <sub>2</sub> [H18K]-C16/18+ $\beta$ -丙氨酸]	-7.64 ± 0.09	22.9	2.9
	AT167 [hGIP(3-30)NH <sub>2</sub> [H18K]-C16/18+ $\gamma$ -谷氨酸+8-氨基-3,6-二氧杂辛酸]	-8.36 ± 0.06	4.4	14.8

[0873] 表5. 拮抗剂性质以及相对于GIP(3-30)NH<sub>2</sub>的倍数变化(图3)。

[0874] 实施例5-脂化增加了GIP类似物的白蛋白结合

[0875] 脂化GIP受体拮抗剂的目的是获得更长的T<sub>1/2</sub>。如前所述,我们已经利用脂化的类似物与人血清白蛋白(HSA)结合的能力来评估体内T<sub>1/2</sub>增加的潜力。在不存在和存在2% HSA的情况下,在瞬时表达人GIP受体的COS-7细胞中进行异源竞争结合。

[0876] 结果:

[0877] 如表1、2和3所示,由于AT117和AT136的亲和力变化高达15.7倍,因此几种脂化类似物具有非常高的白蛋白结合。

[0878] 实施例6-脂化增加了GIP类似物的消除半衰期

[0879] 为了评估脂化如何影响T<sub>1/2</sub>,我们测量了猪中AT117、AT159和AT175的T<sub>1/2</sub>。这通过在总体积为2-6mL的1-10nmol/kg皮下给药进行,随后在AT117的给药之前15min至给药之后57h的时间点采集血样。如图4所示,我们先前已确定GIP(3-30)NH<sub>2</sub>在人类中的T<sub>1/2</sub>为7.5分钟。

[0880] 结果:

[0881] 对于AT117,可见脂化将T<sub>1/2</sub>增加到8小时(图4),而对于AT159和AT175,T<sub>1/2</sub>则增加到6小时(表3)。因此,脂化是改善GIP肽的药代动力学性质的有效策略,因此可以开发长效GIP受体拮抗剂。

[0882] 实施例7-肽合成方案

[0883] 所有肽都是使用初始负载为0.35mmol/g的Rink酰胺MBHA树脂通过基于Fmoc的手动固相肽合成制备的。通过用在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的20%哌啶处理8分钟来切割用于N $\alpha$ -保护的Fmoc基团,随后用相同的试剂第二次处理10分钟。在Fmoc切割之后,用DMF( $\times$ 6)洗涤肽树脂。然后将下一残基以DIPC/HOBt偶联方案[Fmoc-氨基酸(3当量)、DIPC(3当量)和HOBt(3当量)]掺入。温和搅拌(1小时)且用DMF( $\times$ 6)洗涤后,将部分肽树脂进行Kaiser检验。如果Kaiser检验显示阳性结果,则进行再偶联[Fmoc-氨基酸(2当量)、HATU(2当量)和DIEA(4当量)]。重复所有肽的步骤,直到完成肽序列。在肽序列完成后进行肽的酰化,但同时肽仍与树脂结合。

[0884] 批号:P170117-01-08:

[0885] 序列:(1,16-十六烷二酸)-TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0886] 脂肪酸缀合方法:

[0887] 除去最后一个N末端N-Fmoc后,在3当量HATU和6当量DIPEA存在下,通过处理3当量1,16-十六烷二酸将N末端氨基基团酰化。

[0888] 批号:P290716-01-10B

[0889] 序列:EGTFISDYSIAMDKI-K(Palm)-QQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0890] 批号:P280317-01-22

[0891] 序列:TFISDYSIAMDKI-K(1,16-十六烷二酸)-QQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0892] 批号:P290716-01-16

[0893] 序列:TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK(Palm)-NH<sub>2</sub>

[0894] 批号:P280317-01-30

[0895] 序列:EGTFISDYSIAMDKI-K[( $\gamma$ -Glu)-Palm]-QQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0896] 批号:P280317-01-31

[0897] 序列:EGTFISDYSIAMDKI-K[(4-Abu)-Palm]-QQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0898] 批号:P280317-01-32

[0899] 序列:EGTFISDYSIAMDKI-K[( $\beta$ -Ala)-Palm]-QQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0900] 批号:P280317-01-33

[0901] 序列:EGTFISDYSIAMDKI-K[( $\gamma$ -Glu)-AEEAc-Palm]-QQDFVNWLLAQK-NH<sub>2</sub>

[0902] 脂肪酸缀合的方法:

[0903] 带有Dde保护的侧链的赖氨酸用于酰化位置的固相肽合成。肽链组装后,在6当量DIPEA存在下,N末端氨基基团被3当量Boc20封端。然后通过2%胍/DMF(v/v)的处理除去保护基团Dde。

[0904] 对于批号P290716-01-10B和P290716-01-16:在6当量DIPEA存在下,将3当量棕榈酰氯用于棕榈酰化。对于P280317-01-22,3当量1,16-十六烷二酸被HATU/DIPEA活化,然后与赖氨酸的侧链缀合。

[0905] 对于批号:P280317-01-30/31/32/33:将Fmoc- $\gamma$ -Glu(tBu)-OH或Fmoc-4-Abu-OH或Fmoc- $\beta$ -Ala-OH或Fmoc-AEEAc-OH使用DIC/HOBT的标准方案缀合到Lys的侧链。然后通过6当量DIPEA存在下处理3当量棕榈酰氯将这些非天然氨基酸的N末端氨基基团棕榈酰化。

[0906] 最终,所有的肽通过TFA从树脂中释放,TFA也释放了剩余的保护基团。使用制备型

HPLC纯化肽,并通过分析型HPLC和MALDI-TOF质谱法控制质量。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> University of Copenhagen
- [0003] <120> 长效GIP肽类似物
- [0004] <130> P4565PC00
- [0005] <160> 148
- [0006] <170> PatentIn 3.5版本
- [0007] <210> 1
- [0008] <211> 25
- [0009] <212> PRT
- [0010] <213> 人工序列
- [0011] <220>
- [0012] <223> GIP类似物
- [0013] <220>
- [0014] <221> 肽
- [0015] <222> (1) .. (25)
- [0016] <223> GIP类似物
- [0017] <400> 1
- [0018] Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln Asp
- [0019] 1                    5                    10                    15
- [0020] Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [0021]                    20                    25
- [0022] <210> 2
- [0023] <211> 28
- [0024] <212> PRT
- [0025] <213> 人工序列
- [0026] <220>
- [0027] <223> GIP类似物
- [0028] <220>
- [0029] <221> 肽
- [0030] <222> (1) .. (28)
- [0031] <223> GIP类似物
- [0032] <400> 2
- [0033] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
- [0034] 1                    5                    10                    15
- [0035] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [0036]                    20                    25
- [0037] <210> 3
- [0038] <211> 26



[0078]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
[0079]	20 25
[0080]	<210> 4
[0081]	<211> 28
[0082]	<212> PRT
[0083]	<213> 人工序列
[0084]	<220>
[0085]	<223> GIP类似物
[0086]	<220>
[0087]	<221> 肽
[0088]	<222> (9) .. (9)
[0089]	<223> 选自S、K和Orn,
[0090]	<220>
[0091]	<221> 肽
[0092]	<222> (10) .. (10)
[0093]	<223> 选自I、K和Orn,
[0094]	<220>
[0095]	<221> 肽
[0096]	<222> (11) .. (11)
[0097]	<223> 选自A、K和Orn,
[0098]	<220>
[0099]	<221> 肽
[0100]	<222> (12) .. (12)
[0101]	<223> X14 选自M、K、L、S、Nle和
[0102]	Mox,
[0103]	<220>
[0104]	<221> 肽
[0105]	<222> (13) .. (13)
[0106]	<223> 选自D、E、A、K和Orn,
[0107]	<220>
[0108]	<221> 肽
[0109]	<222> (14) .. (14)
[0110]	<223> 选自K、R、A和E
[0111]	<220>
[0112]	<221> 肽
[0113]	<222> (16) .. (16)
[0114]	<223> 选自H、A、R、K和Orn
[0115]	<220>
[0116]	<221> 肽

[0117]	<222>	(28) .. (28)
[0118]	<223>	选自K、R、A和E
[0119]	<400>	4
[0120]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa	
[0121]	1	5 10 15
[0122]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa	
[0123]		20 25
[0124]	<210>	5
[0125]	<211>	26
[0126]	<212>	PRT
[0127]	<213>	人工序列
[0128]	<220>	
[0129]	<223>	GIP类似物
[0130]	<220>	
[0131]	<221>	肽
[0132]	<222>	(1) .. (26)
[0133]	<223>	GIP类似物
[0134]	<400>	5
[0135]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile Lys Gln Gln	
[0136]	1	5 10 15
[0137]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[0138]		20 25
[0139]	<210>	6
[0140]	<211>	26
[0141]	<212>	PRT
[0142]	<213>	人工序列
[0143]	<220>	
[0144]	<223>	GIP类似物
[0145]	<220>	
[0146]	<221>	肽
[0147]	<222>	(1) .. (26)
[0148]	<223>	GIP类似物
[0149]	<400>	6
[0150]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His Gln Gln	
[0151]	1	5 10 15
[0152]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[0153]		20 25
[0154]	<210>	7
[0155]	<211>	26

[0156] <212> PRT  
 [0157] <213> 人工序列  
 [0158] <220>  
 [0159] <223> GIP类似物  
 [0160] <220>  
 [0161] <221> 肽  
 [0162] <222> (1) .. (26)  
 [0163] <223> GIP类似物  
 [0164] <400> 7  
 [0165] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Ala Gln Gln  
 [0166] 1                    5                    10                    15  
 [0167] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0168]                    20                    25  
 [0169] <210> 8  
 [0170] <211> 26  
 [0171] <212> PRT  
 [0172] <213> 人工序列  
 [0173] <220>  
 [0174] <223> GIP类似物  
 [0175] <220>  
 [0176] <221> 肽  
 [0177] <222> (1) .. (26)  
 [0178] <223> GIP类似物  
 [0179] <400> 8  
 [0180] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Lys Gln Gln  
 [0181] 1                    5                    10                    15  
 [0182] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0183]                    20                    25  
 [0184] <210> 9  
 [0185] <211> 26  
 [0186] <212> PRT  
 [0187] <213> 人工序列  
 [0188] <220>  
 [0189] <223> GIP类似物  
 [0190] <220>  
 [0191] <221> 肽  
 [0192] <222> (1) .. (1)  
 [0193] <223> GIP类似物  
 [0194] <400> 9

[0195]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile Ala Gln Gln
[0196]	1                      5                      10                      15
[0197]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
[0198]	20                      25
[0199]	<210> 10
[0200]	<211> 26
[0201]	<212> PRT
[0202]	<213> 人工序列
[0203]	<220>
[0204]	<223> GIP类似物
[0205]	<220>
[0206]	<221> 肽
[0207]	<222> (1) .. (1)
[0208]	<223> GIP类似物
[0209]	<400> 10
[0210]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Ala Ile Ala Gln Gln
[0211]	1                      5                      10                      15
[0212]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
[0213]	20                      25
[0214]	<210> 11
[0215]	<211> 26
[0216]	<212> PRT
[0217]	<213> 人工序列
[0218]	<220>
[0219]	<223> GIP类似物
[0220]	<220>
[0221]	<221> 肽
[0222]	<222> (1) .. (1)
[0223]	<223> GIP类似物
[0224]	<400> 11
[0225]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile His Gln Gln
[0226]	1                      5                      10                      15
[0227]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
[0228]	20                      25
[0229]	<210> 12
[0230]	<211> 26
[0231]	<212> PRT
[0232]	<213> 人工序列
[0233]	<220>

- [0234] <223> GIP类似物  
[0235] <220>  
[0236] <221> 肽  
[0237] <222> (1) .. (1)  
[0238] <223> GIP类似物  
[0239] <400> 12  
[0240] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asn Lys Ile His Gln Gln  
[0241] 1 5 10 15  
[0242] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
[0243] 20 25  
[0244] <210> 13  
[0245] <211> 26  
[0246] <212> PRT  
[0247] <213> 人工序列  
[0248] <220>  
[0249] <223> GIP类似物  
[0250] <220>  
[0251] <221> 肽  
[0252] <222> (1) .. (1)  
[0253] <223> GIP类似物  
[0254] <400> 13  
[0255] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Ala Ile His Gln Gln  
[0256] 1 5 10 15  
[0257] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
[0258] 20 25  
[0259] <210> 14  
[0260] <211> 26  
[0261] <212> PRT  
[0262] <213> 人工序列  
[0263] <220>  
[0264] <223> GIP类似物  
[0265] <220>  
[0266] <221> 肽  
[0267] <222> (1) .. (1)  
[0268] <223> GIP类似物  
[0269] <400> 14  
[0270] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp His Ile His Gln Gln  
[0271] 1 5 10 15  
[0272] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys

[0273]		20		25
[0274]	<210>	15		
[0275]	<211>	26		
[0276]	<212>	PRT		
[0277]	<213>	人工序列		
[0278]	<220>			
[0279]	<223>	GIP类似物		
[0280]	<220>			
[0281]	<221>	肽		
[0282]	<222>	(1) .. (1)		
[0283]	<223>	GIP类似物		
[0284]	<400>	15		
[0285]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His Gln Gln			
[0286]	1	5	10	15
[0287]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys			
[0288]		20	25	
[0289]	<210>	16		
[0290]	<211>	26		
[0291]	<212>	PRT		
[0292]	<213>	人工序列		
[0293]	<220>			
[0294]	<223>	GIP类似物		
[0295]	<220>			
[0296]	<221>	肽		
[0297]	<222>	(1) .. (1)		
[0298]	<223>	GIP类似物		
[0299]	<400>	16		
[0300]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Phe Gln Gln			
[0301]	1	5	10	15
[0302]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys			
[0303]		20	25	
[0304]	<210>	17		
[0305]	<211>	26		
[0306]	<212>	PRT		
[0307]	<213>	人工序列		
[0308]	<220>			
[0309]	<223>	GIP类似物		
[0310]	<220>			
[0311]	<221>	肽		

[0312]	<222>	(1) .. (1)
[0313]	<223>	GIP类似物
[0314]	<400>	17
[0315]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Trp Gln Gln	
[0316]	1	5 10 15
[0317]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0318]		20 25
[0319]	<210>	18
[0320]	<211>	26
[0321]	<212>	PRT
[0322]	<213>	人工序列
[0323]	<220>	
[0324]	<223>	GIP类似物
[0325]	<220>	
[0326]	<221>	肽
[0327]	<222>	(1) .. (1)
[0328]	<223>	GIP类似物
[0329]	<400>	18
[0330]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0331]	1	5 10 15
[0332]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[0333]		20 25
[0334]	<210>	19
[0335]	<211>	26
[0336]	<212>	PRT
[0337]	<213>	人工序列
[0338]	<220>	
[0339]	<223>	GIP类似物
[0340]	<220>	
[0341]	<221>	肽
[0342]	<222>	(1) .. (1)
[0343]	<223>	GIP类似物
[0344]	<400>	19
[0345]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0346]	1	5 10 15
[0347]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln His	
[0348]		20 25
[0349]	<210>	20
[0350]	<211>	26

[0351] <212> PRT  
 [0352] <213> 人工序列  
 [0353] <220>  
 [0354] <223> GIP类似物  
 [0355] <220>  
 [0356] <221> 肽  
 [0357] <222> (1) .. (1)  
 [0358] <223> GIP类似物  
 [0359] <400> 20  
 [0360] Lys Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln  
 [0361] 1 5 10 15  
 [0362] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0363] 20 25  
 [0364] <210> 21  
 [0365] <211> 26  
 [0366] <212> PRT  
 [0367] <213> 人工序列  
 [0368] <220>  
 [0369] <223> GIP类似物  
 [0370] <220>  
 [0371] <221> 肽  
 [0372] <222> (1) .. (1)  
 [0373] <223> GIP类似物  
 [0374] <400> 21  
 [0375] Thr Lys Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln  
 [0376] 1 5 10 15  
 [0377] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0378] 20 25  
 [0379] <210> 22  
 [0380] <211> 26  
 [0381] <212> PRT  
 [0382] <213> 人工序列  
 [0383] <220>  
 [0384] <223> GIP类似物  
 [0385] <220>  
 [0386] <221> 肽  
 [0387] <222> (1) .. (1)  
 [0388] <223> GIP类似物  
 [0389] <400> 22



- [0429] <223> GIP类似物
- [0430] <220>
- [0431] <221> 肽
- [0432] <222> (1) .. (1)
- [0433] <223> GIP类似物
- [0434] <400> 25
- [0435] Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln
- [0436] 1                            5                            10                            15
- [0437] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [0438]                            20                            25
- [0439] <210> 26
- [0440] <211> 26
- [0441] <212> PRT
- [0442] <213> 人工序列
- [0443] <220>
- [0444] <223> GIP类似物
- [0445] <220>
- [0446] <221> 肽
- [0447] <222> (1) .. (1)
- [0448] <223> GIP类似物
- [0449] <400> 26
- [0450] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln
- [0451] 1                            5                            10                            15
- [0452] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [0453]                            20                            25
- [0454] <210> 27
- [0455] <211> 26
- [0456] <212> PRT
- [0457] <213> 人工序列
- [0458] <220>
- [0459] <223> GIP类似物
- [0460] <220>
- [0461] <221> 肽
- [0462] <222> (1) .. (1)
- [0463] <223> GIP类似物
- [0464] <400> 27
- [0465] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln
- [0466] 1                            5                            10                            15
- [0467] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys

[0468]		20		25															
[0469]	<210>	28																	
[0470]	<211>	26																	
[0471]	<212>	PRT																	
[0472]	<213>	人工序列																	
[0473]	<220>																		
[0474]	<223>	GIP类似物																	
[0475]	<220>																		
[0476]	<221>	肽																	
[0477]	<222>	(1) .. (1)																	
[0478]	<223>	GIP类似物																	
[0479]	<400>	28																	
[0480]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Met Asp Lys Ile His Gln Gln																		
[0481]	1		5					10							15				
[0482]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys																		
[0483]		20						25											
[0484]	<210>	29																	
[0485]	<211>	26																	
[0486]	<212>	PRT																	
[0487]	<213>	人工序列																	
[0488]	<220>																		
[0489]	<223>	GIP类似物																	
[0490]	<220>																		
[0491]	<221>	肽																	
[0492]	<222>	(1) .. (1)																	
[0493]	<223>	GIP类似物																	
[0494]	<400>	29																	
[0495]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Lys Asp Lys Ile His Gln Gln																		
[0496]	1		5					10							15				
[0497]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys																		
[0498]		20						25											
[0499]	<210>	30																	
[0500]	<211>	26																	
[0501]	<212>	PRT																	
[0502]	<213>	人工序列																	
[0503]	<220>																		
[0504]	<223>	GIP类似物																	
[0505]	<220>																		
[0506]	<221>	肽																	

[0507] <222> (1) .. (1)  
 [0508] <223> GIP类似物  
 [0509] <400> 30  
 [0510] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Lys Lys Ile His Gln Gln  
 [0511] 1 5 10 15  
 [0512] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0513] 20 25  
 [0514] <210> 31  
 [0515] <211> 26  
 [0516] <212> PRT  
 [0517] <213> 人工序列  
 [0518] <220>  
 [0519] <223> GIP类似物  
 [0520] <220>  
 [0521] <221> 肽  
 [0522] <222> (1) .. (1)  
 [0523] <223> GIP类似物  
 [0524] <400> 31  
 [0525] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Lys His Gln Gln  
 [0526] 1 5 10 15  
 [0527] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0528] 20 25  
 [0529] <210> 32  
 [0530] <211> 26  
 [0531] <212> PRT  
 [0532] <213> 人工序列  
 [0533] <220>  
 [0534] <223> GIP类似物  
 [0535] <220>  
 [0536] <221> 肽  
 [0537] <222> (1) .. (1)  
 [0538] <223> GIP类似物  
 [0539] <400> 32  
 [0540] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Lys Gln  
 [0541] 1 5 10 15  
 [0542] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0543] 20 25  
 [0544] <210> 33  
 [0545] <211> 26

[0546] <212> PRT  
 [0547] <213> 人工序列  
 [0548] <220>  
 [0549] <223> GIP类似物  
 [0550] <220>  
 [0551] <221> 肽  
 [0552] <222> (1) .. (1)  
 [0553] <223> GIP类似物  
 [0554] <400> 33  
 [0555] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Lys  
 [0556] 1                    5                    10                    15  
 [0557] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0558]                    20                    25  
 [0559] <210> 34  
 [0560] <211> 26  
 [0561] <212> PRT  
 [0562] <213> 人工序列  
 [0563] <220>  
 [0564] <223> GIP类似物  
 [0565] <220>  
 [0566] <221> 肽  
 [0567] <222> (1) .. (1)  
 [0568] <223> GIP类似物  
 [0569] <400> 34  
 [0570] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln  
 [0571] 1                    5                    10                    15  
 [0572] Lys Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0573]                    20                    25  
 [0574] <210> 35  
 [0575] <211> 26  
 [0576] <212> PRT  
 [0577] <213> 人工序列  
 [0578] <220>  
 [0579] <223> GIP类似物  
 [0580] <220>  
 [0581] <221> 肽  
 [0582] <222> (1) .. (1)  
 [0583] <223> GIP类似物  
 [0584] <400> 35



[0624]	<223>	GIP类似物
[0625]	<220>	
[0626]	<221>	肽
[0627]	<222>	(1) .. (1)
[0628]	<223>	GIP类似物
[0629]	<400>	38
[0630]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0631]	1	5 10 15
[0632]	Asp Phe Val Asn Lys Leu Leu Ala Gln Lys	
[0633]		20 25
[0634]	<210>	39
[0635]	<211>	26
[0636]	<212>	PRT
[0637]	<213>	人工序列
[0638]	<220>	
[0639]	<223>	GIP类似物
[0640]	<220>	
[0641]	<221>	肽
[0642]	<222>	(1) .. (1)
[0643]	<223>	GIP类似物
[0644]	<400>	39
[0645]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0646]	1	5 10 15
[0647]	Asp Phe Val Asn Trp Lys Leu Ala Gln Lys	
[0648]		20 25
[0649]	<210>	40
[0650]	<211>	26
[0651]	<212>	PRT
[0652]	<213>	人工序列
[0653]	<220>	
[0654]	<223>	GIP类似物
[0655]	<220>	
[0656]	<221>	肽
[0657]	<222>	(1) .. (1)
[0658]	<223>	GIP类似物
[0659]	<400>	40
[0660]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0661]	1	5 10 15
[0662]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Lys Ala Gln Lys	

[0663]		20		25															
[0664]	<210>	41																	
[0665]	<211>	26																	
[0666]	<212>	PRT																	
[0667]	<213>	人工序列																	
[0668]	<220>																		
[0669]	<223>	GIP类似物																	
[0670]	<220>																		
[0671]	<221>	肽																	
[0672]	<222>	(1) .. (11)																	
[0673]	<223>	GIP类似物																	
[0674]	<400>	41																	
[0675]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln																		
[0676]	1		5					10							15				
[0677]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Lys Gln Lys																		
[0678]		20						25											
[0679]	<210>	42																	
[0680]	<211>	26																	
[0681]	<212>	PRT																	
[0682]	<213>	人工序列																	
[0683]	<220>																		
[0684]	<223>	GIP类似物																	
[0685]	<220>																		
[0686]	<221>	肽																	
[0687]	<222>	(1) .. (1)																	
[0688]	<223>	GIP类似物																	
[0689]	<400>	42																	
[0690]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln																		
[0691]	1		5					10							15				
[0692]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Lys Lys																		
[0693]		20						25											
[0694]	<210>	43																	
[0695]	<211>	26																	
[0696]	<212>	PRT																	
[0697]	<213>	人工序列																	
[0698]	<220>																		
[0699]	<223>	GIP类似物																	
[0700]	<220>																		
[0701]	<221>	肽																	

[0702]	<222>	(1) .. (11)
[0703]	<223>	GIP类似物
[0704]	<400>	43
[0705]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Met Asp Lys Ile Ala Gln Gln	
[0706]	1	5 10 15
[0707]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0708]		20 25
[0709]	<210>	44
[0710]	<211>	26
[0711]	<212>	PRT
[0712]	<213>	人工序列
[0713]	<220>	
[0714]	<223>	GIP类似物
[0715]	<220>	
[0716]	<221>	肽
[0717]	<222>	(1) .. (1)
[0718]	<223>	GIP类似物
[0719]	<400>	44
[0720]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg Gln Gln	
[0721]	1	5 10 15
[0722]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0723]		20 25
[0724]	<210>	45
[0725]	<211>	26
[0726]	<212>	PRT
[0727]	<213>	人工序列
[0728]	<220>	
[0729]	<223>	GIP类似物
[0730]	<220>	
[0731]	<221>	肽
[0732]	<222>	(1) .. (1)
[0733]	<223>	GIP类似物
[0734]	<400>	45
[0735]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Met Glu Lys Ile His Gln Gln	
[0736]	1	5 10 15
[0737]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0738]		20 25
[0739]	<210>	46
[0740]	<211>	26

- [0741] <212> PRT
- [0742] <213> 人工序列
- [0743] <220>
- [0744] <223> GIP类似物
- [0745] <220>
- [0746] <221> 肽
- [0747] <222> (10) .. (10)
- [0748] <223> X = Nle
- [0749] <400> 46
- [0750] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Xaa Asp Lys Ile His Gln Gln
- [0751] 1                    5                    10                    15
- [0752] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [0753]                    20                    25
- [0754] <210> 47
- [0755] <211> 26
- [0756] <212> PRT
- [0757] <213> 人工序列
- [0758] <220>
- [0759] <223> GIP类似物
- [0760] <220>
- [0761] <221> 肽
- [0762] <222> (1) .. (1)
- [0763] <223> GIP类似物
- [0764] <400> 47
- [0765] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Leu Asp Lys Ile His Gln Gln
- [0766] 1                    5                    10                    15
- [0767] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [0768]                    20                    25
- [0769] <210> 48
- [0770] <211> 26
- [0771] <212> PRT
- [0772] <213> 人工序列
- [0773] <220>
- [0774] <223> GIP类似物
- [0775] <220>
- [0776] <221> 肽
- [0777] <222> (1) .. (1)
- [0778] <223> GIP类似物
- [0779] <400> 48



[0819]	<223>	GIP类似物
[0820]	<220>	
[0821]	<221>	肽
[0822]	<222>	(10) .. (10)
[0823]	<223>	X=Nle
[0824]	<400>	51
[0825]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Xaa Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0826]	1	5 10 15
[0827]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0828]		20 25
[0829]	<210>	52
[0830]	<211>	26
[0831]	<212>	PRT
[0832]	<213>	人工序列
[0833]	<220>	
[0834]	<223>	GIP类似物
[0835]	<220>	
[0836]	<221>	肽
[0837]	<222>	(1) .. (1)
[0838]	<223>	GIP类似物
[0839]	<400>	52
[0840]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0841]	1	5 10 15
[0842]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0843]		20 25
[0844]	<210>	53
[0845]	<211>	26
[0846]	<212>	PRT
[0847]	<213>	人工序列
[0848]	<220>	
[0849]	<223>	GIP类似物
[0850]	<220>	
[0851]	<221>	肽
[0852]	<222>	(1) .. (1)
[0853]	<223>	GIP类似物
[0854]	<400>	53
[0855]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Met Asp Lys Ile Ala Gln Gln	
[0856]	1	5 10 15
[0857]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	

[0858]		20		25	
[0859]	<210>	54			
[0860]	<211>	26			
[0861]	<212>	PRT			
[0862]	<213>	人工序列			
[0863]	<220>				
[0864]	<223>	GIP类似物			
[0865]	<220>				
[0866]	<221>	肽			
[0867]	<222>	(1) .. (1)			
[0868]	<223>	GIP类似物			
[0869]	<400>	54			
[0870]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Met Asp Lys Ile Arg Gln Gln				
[0871]	1	5	10	15	
[0872]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys				
[0873]		20	25		
[0874]	<210>	55			
[0875]	<211>	26			
[0876]	<212>	PRT			
[0877]	<213>	人工序列			
[0878]	<220>				
[0879]	<223>	GIP类似物			
[0880]	<220>				
[0881]	<221>	肽			
[0882]	<222>	(1) .. (1)			
[0883]	<223>	GIP类似物			
[0884]	<400>	55			
[0885]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Met Glu Lys Ile His Gln Gln				
[0886]	1	5	10	15	
[0887]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys				
[0888]		20	25		
[0889]	<210>	56			
[0890]	<211>	26			
[0891]	<212>	PRT			
[0892]	<213>	人工序列			
[0893]	<220>				
[0894]	<223>	GIP类似物			
[0895]	<220>				
[0896]	<221>	肽			

[0897]	<222>	(10) .. (10)
[0898]	<223>	X=Nle
[0899]	<400>	56
[0900]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Xaa Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0901]	1	5 10 15
[0902]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0903]		20 25
[0904]	<210>	57
[0905]	<211>	26
[0906]	<212>	PRT
[0907]	<213>	人工序列
[0908]	<220>	
[0909]	<223>	GIP类似物
[0910]	<220>	
[0911]	<221>	肽
[0912]	<222>	(1) .. (1)
[0913]	<223>	GIP类似物
[0914]	<400>	57
[0915]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Leu Asp Lys Ile His Gln Gln	
[0916]	1	5 10 15
[0917]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0918]		20 25
[0919]	<210>	58
[0920]	<211>	26
[0921]	<212>	PRT
[0922]	<213>	人工序列
[0923]	<220>	
[0924]	<223>	GIP类似物
[0925]	<220>	
[0926]	<221>	肽
[0927]	<222>	(1) .. (1)
[0928]	<223>	GIP类似物
[0929]	<400>	58
[0930]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile Lys Gln Gln	
[0931]	1	5 10 15
[0932]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[0933]		20 25
[0934]	<210>	59
[0935]	<211>	26

[0936] <212> PRT  
 [0937] <213> 人工序列  
 [0938] <220>  
 [0939] <223> GIP类似物  
 [0940] <220>  
 [0941] <221> 肽  
 [0942] <222> (10) .. (10)  
 [0943] <223> X=Nle  
 [0944] <400> 59  
 [0945] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Xaa Asp Lys Ile Lys Gln Gln  
 [0946] 1                    5                    10                    15  
 [0947] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0948]                    20                    25  
 [0949] <210> 60  
 [0950] <211> 28  
 [0951] <212> PRT  
 [0952] <213> 人工序列  
 [0953] <220>  
 [0954] <223> GIP类似物  
 [0955] <220>  
 [0956] <221> 肽  
 [0957] <222> (1) .. (1)  
 [0958] <223> GIP类似物  
 [0959] <400> 60  
 [0960] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Asn Leu Glu Asp Lys Ile Lys  
 [0961] 1                    5                    10                    15  
 [0962] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0963]                    20                    25  
 [0964] <210> 61  
 [0965] <211> 26  
 [0966] <212> PRT  
 [0967] <213> 人工序列  
 [0968] <220>  
 [0969] <223> GIP类似物  
 [0970] <220>  
 [0971] <221> 肽  
 [0972] <222> (11) .. (11)  
 [0973] <223> X=Orn  
 [0974] <400> 61

[0975] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Xaa Lys Ile His Gln Gln  
 [0976] 1 5 10 15  
 [0977] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0978] 20 25  
 [0979] <210> 62  
 [0980] <211> 26  
 [0981] <212> PRT  
 [0982] <213> 人工序列  
 [0983] <220>  
 [0984] <223> GIP类似物  
 [0985] <220>  
 [0986] <221> 肽  
 [0987] <222> (14) .. (14)  
 [0988] <223> X=Orn  
 [0989] <400> 62  
 [0990] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln  
 [0991] 1 5 10 15  
 [0992] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [0993] 20 25  
 [0994] <210> 63  
 [0995] <211> 26  
 [0996] <212> PRT  
 [0997] <213> 人工序列  
 [0998] <220>  
 [0999] <223> GIP类似物  
 [1000] <220>  
 [1001] <221> 肽  
 [1002] <222> (1) .. (1)  
 [1003] <223> GIP类似物  
 [1004] <400> 63  
 [1005] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Arg Ile Lys Gln Gln  
 [1006] 1 5 10 15  
 [1007] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg  
 [1008] 20 25  
 [1009] <210> 64  
 [1010] <211> 26  
 [1011] <212> PRT  
 [1012] <213> 人工序列  
 [1013] <220>

[1014]	<223>	GIP类似物
[1015]	<220>	
[1016]	<221>	肽
[1017]	<222>	(1) .. (1)
[1018]	<223>	GIP类似物
[1019]	<400>	64
[1020]	Lys Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His Gln Gln	
[1021]	1	5 10 15
[1022]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[1023]		20 25
[1024]	<210>	65
[1025]	<211>	26
[1026]	<212>	PRT
[1027]	<213>	人工序列
[1028]	<220>	
[1029]	<223>	GIP类似物
[1030]	<220>	
[1031]	<221>	肽
[1032]	<222>	(1) .. (1)
[1033]	<223>	GIP类似物
[1034]	<400>	65
[1035]	Lys Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln	
[1036]	1	5 10 15
[1037]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1038]		20 25
[1039]	<210>	66
[1040]	<211>	26
[1041]	<212>	PRT
[1042]	<213>	人工序列
[1043]	<220>	
[1044]	<223>	GIP类似物
[1045]	<220>	
[1046]	<221>	肽
[1047]	<222>	(1) .. (1)
[1048]	<223>	GIP类似物
[1049]	<400>	66
[1050]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Met Asp Arg Ile His Gln Gln	
[1051]	1	5 10 15
[1052]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	

[1053]		20		25	
[1054]	<210>	67			
[1055]	<211>	26			
[1056]	<212>	PRT			
[1057]	<213>	人工序列			
[1058]	<220>				
[1059]	<223>	GIP类似物			
[1060]	<220>				
[1061]	<221>	肽			
[1062]	<222>	(1) .. (1)			
[1063]	<223>	GIP类似物			
[1064]	<400>	67			
[1065]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Leu Asp Arg Ile His Gln Gln				
[1066]	1	5	10	15	
[1067]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg				
[1068]		20	25		
[1069]	<210>	68			
[1070]	<211>	26			
[1071]	<212>	PRT			
[1072]	<213>	人工序列			
[1073]	<220>				
[1074]	<223>	GIP类似物			
[1075]	<220>				
[1076]	<221>	肽			
[1077]	<222>	(1) .. (1)			
[1078]	<223>	GIP类似物			
[1079]	<400>	68			
[1080]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Met Asp Arg Ile His Gln Gln				
[1081]	1	5	10	15	
[1082]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg				
[1083]		20	25		
[1084]	<210>	69			
[1085]	<211>	26			
[1086]	<212>	PRT			
[1087]	<213>	人工序列			
[1088]	<220>				
[1089]	<223>	GIP类似物			
[1090]	<220>				
[1091]	<221>	肽			

[1092]	<222>	(1) .. (1)
[1093]	<223>	GIP类似物
[1094]	<400>	69
[1095]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Arg Ile His Gln Gln	
[1096]	1	5 10 15
[1097]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[1098]		20 25
[1099]	<210>	70
[1100]	<211>	26
[1101]	<212>	PRT
[1102]	<213>	人工序列
[1103]	<220>	
[1104]	<223>	GIP类似物
[1105]	<220>	
[1106]	<221>	肽
[1107]	<222>	(1) .. (1)
[1108]	<223>	GIP类似物
[1109]	<400>	70
[1110]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Met Asp Arg Ile His Gln Gln	
[1111]	1	5 10 15
[1112]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[1113]		20 25
[1114]	<210>	71
[1115]	<211>	26
[1116]	<212>	PRT
[1117]	<213>	人工序列
[1118]	<220>	
[1119]	<223>	GIP类似物
[1120]	<220>	
[1121]	<221>	肽
[1122]	<222>	(1) .. (1)
[1123]	<223>	GIP类似物
[1124]	<400>	71
[1125]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Leu Asp Arg Ile His Gln Gln	
[1126]	1	5 10 15
[1127]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg	
[1128]		20 25
[1129]	<210>	72
[1130]	<211>	28

- [1131] <212> PRT  
 [1132] <213> 人工序列  
 [1133] <220>  
 [1134] <223> GIP类似物  
 [1135] <220>  
 [1136] <221> 肽  
 [1137] <222> (1) .. (1)  
 [1138] <223> GIP类似物  
 [1139] <400> 72  
 [1140] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile Lys  
 [1141] 1                    5                    10                    15  
 [1142] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg  
 [1143]                    20                    25  
 [1144] <210> 73  
 [1145] <211> 28  
 [1146] <212> PRT  
 [1147] <213> 人工序列  
 [1148] <220>  
 [1149] <223> GIP类似物  
 [1150] <220>  
 [1151] <221> 肽  
 [1152] <222> (1) .. (1)  
 [1153] <223> GIP类似物  
 [1154] <400> 73  
 [1155] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His  
 [1156] 1                    5                    10                    15  
 [1157] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg  
 [1158]                    20                    25  
 [1159] <210> 74  
 [1160] <211> 28  
 [1161] <212> PRT  
 [1162] <213> 人工序列  
 [1163] <220>  
 [1164] <223> GIP类似物  
 [1165] <220>  
 [1166] <221> 肽  
 [1167] <222> (1) .. (1)  
 [1168] <223> GIP类似物  
 [1169] <400> 74

[1170] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Ala  
 [1171] 1 5 10 15  
 [1172] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [1173] 20 25  
 [1174] <210> 75  
 [1175] <211> 28  
 [1176] <212> PRT  
 [1177] <213> 人工序列  
 [1178] <220>  
 [1179] <223> GIP类似物  
 [1180] <220>  
 [1181] <221> 肽  
 [1182] <222> (1) .. (1)  
 [1183] <223> GIP类似物  
 [1184] <400> 75  
 [1185] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Lys  
 [1186] 1 5 10 15  
 [1187] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [1188] 20 25  
 [1189] <210> 76  
 [1190] <211> 28  
 [1191] <212> PRT  
 [1192] <213> 人工序列  
 [1193] <220>  
 [1194] <223> GIP类似物  
 [1195] <220>  
 [1196] <221> 肽  
 [1197] <222> (1) .. (1)  
 [1198] <223> GIP类似物  
 [1199] <400> 76  
 [1200] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile Ala  
 [1201] 1 5 10 15  
 [1202] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [1203] 20 25  
 [1204] <210> 77  
 [1205] <211> 28  
 [1206] <212> PRT  
 [1207] <213> 人工序列  
 [1208] <220>

[1209]	<223>	GIP类似物
[1210]	<220>	
[1211]	<221>	肽
[1212]	<222>	(1) .. (1)
[1213]	<223>	GIP类似物
[1214]	<400>	77
[1215]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Ala Ile Ala	
[1216]	1	5 10 15
[1217]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1218]		20 25
[1219]	<210>	78
[1220]	<211>	28
[1221]	<212>	PRT
[1222]	<213>	人工序列
[1223]	<220>	
[1224]	<223>	GIP类似物
[1225]	<220>	
[1226]	<221>	肽
[1227]	<222>	(1) .. (1)
[1228]	<223>	GIP类似物
[1229]	<400>	78
[1230]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile His	
[1231]	1	5 10 15
[1232]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1233]		20 25
[1234]	<210>	79
[1235]	<211>	28
[1236]	<212>	PRT
[1237]	<213>	人工序列
[1238]	<220>	
[1239]	<223>	GIP类似物
[1240]	<220>	
[1241]	<221>	肽
[1242]	<222>	(1) .. (1)
[1243]	<223>	GIP类似物
[1244]	<400>	79
[1245]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asn Lys Ile His	
[1246]	1	5 10 15
[1247]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	

[1248]		20		25
[1249]	<210>	80		
[1250]	<211>	28		
[1251]	<212>	PRT		
[1252]	<213>	人工序列		
[1253]	<220>			
[1254]	<223>	GIP类似物		
[1255]	<220>			
[1256]	<221>	肽		
[1257]	<222>	(1) .. (1)		
[1258]	<223>	GIP类似物		
[1259]	<400>	80		
[1260]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Ala Ile His			
[1261]	1	5	10	15
[1262]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys			
[1263]		20	25	
[1264]	<210>	81		
[1265]	<211>	28		
[1266]	<212>	PRT		
[1267]	<213>	人工序列		
[1268]	<220>			
[1269]	<223>	GIP类似物		
[1270]	<220>			
[1271]	<221>	肽		
[1272]	<222>	(1) .. (1)		
[1273]	<223>	GIP类似物		
[1274]	<400>	81		
[1275]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp His Ile His			
[1276]	1	5	10	15
[1277]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys			
[1278]		20	25	
[1279]	<210>	82		
[1280]	<211>	28		
[1281]	<212>	PRT		
[1282]	<213>	人工序列		
[1283]	<220>			
[1284]	<223>	GIP类似物		
[1285]	<220>			
[1286]	<221>	肽		

- [1287] <222> (1) .. (1)
- [1288] <223> GIP类似物
- [1289] <400> 82
- [1290] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His
- [1291] 1 5 10 15
- [1292] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [1293] 20 25
- [1294] <210> 83
- [1295] <211> 28
- [1296] <212> PRT
- [1297] <213> 人工序列
- [1298] <220>
- [1299] <223> GIP类似物
- [1300] <220>
- [1301] <221> 肽
- [1302] <222> (1) .. (1)
- [1303] <223> GIP类似物
- [1304] <400> 83
- [1305] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Phe
- [1306] 1 5 10 15
- [1307] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [1308] 20 25
- [1309] <210> 84
- [1310] <211> 28
- [1311] <212> PRT
- [1312] <213> 人工序列
- [1313] <220>
- [1314] <223> GIP类似物
- [1315] <220>
- [1316] <221> 肽
- [1317] <222> (1) .. (1)
- [1318] <223> GIP类似物
- [1319] <400> 84
- [1320] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Trp
- [1321] 1 5 10 15
- [1322] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
- [1323] 20 25
- [1324] <210> 85
- [1325] <211> 28

- [1326] <212> PRT  
 [1327] <213> 人工序列  
 [1328] <220>  
 [1329] <223> GIP类似物  
 [1330] <220>  
 [1331] <221> 肽  
 [1332] <222> (1) .. (1)  
 [1333] <223> GIP类似物  
 [1334] <400> 85  
 [1335] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His  
 [1336] 1                    5                    10                    15  
 [1337] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg  
 [1338]                    20                    25  
 [1339] <210> 86  
 [1340] <211> 28  
 [1341] <212> PRT  
 [1342] <213> 人工序列  
 [1343] <220>  
 [1344] <223> GIP类似物  
 [1345] <220>  
 [1346] <221> 肽  
 [1347] <222> (1) .. (1)  
 [1348] <223> GIP类似物  
 [1349] <400> 86  
 [1350] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His  
 [1351] 1                    5                    10                    15  
 [1352] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln His  
 [1353]                    20                    25  
 [1354] <210> 87  
 [1355] <211> 28  
 [1356] <212> PRT  
 [1357] <213> 人工序列  
 [1358] <220>  
 [1359] <223> GIP类似物  
 [1360] <220>  
 [1361] <221> 肽  
 [1362] <222> (1) .. (1)  
 [1363] <223> GIP类似物  
 [1364] <400> 87





[1443]		20		25	
[1444]	<210>	93			
[1445]	<211>	28			
[1446]	<212>	PRT			
[1447]	<213>	人工序列			
[1448]	<220>				
[1449]	<223>	GIP类似物			
[1450]	<220>				
[1451]	<221>	肽			
[1452]	<222>	(1) .. (1)			
[1453]	<223>	GIP类似物			
[1454]	<400>	93			
[1455]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His				
[1456]	1	5	10	15	
[1457]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys				
[1458]		20	25		
[1459]	<210>	94			
[1460]	<211>	28			
[1461]	<212>	PRT			
[1462]	<213>	人工序列			
[1463]	<220>				
[1464]	<223>	GIP类似物			
[1465]	<220>				
[1466]	<221>	肽			
[1467]	<222>	(1) .. (1)			
[1468]	<223>	GIP类似物			
[1469]	<400>	94			
[1470]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Lys Ile Ala Met Asp Lys Ile His				
[1471]	1	5	10	15	
[1472]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys				
[1473]		20	25		
[1474]	<210>	95			
[1475]	<211>	28			
[1476]	<212>	PRT			
[1477]	<213>	人工序列			
[1478]	<220>				
[1479]	<223>	GIP类似物			
[1480]	<220>				
[1481]	<221>	肽			

[1482]	<222>	(1) .. (1)
[1483]	<223>	GIP类似物
[1484]	<400>	95
[1485]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Met Asp Lys Ile His	
[1486]	1	5 10 15
[1487]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1488]		20 25
[1489]	<210>	96
[1490]	<211>	28
[1491]	<212>	PRT
[1492]	<213>	人工序列
[1493]	<220>	
[1494]	<223>	GIP类似物
[1495]	<220>	
[1496]	<221>	肽
[1497]	<222>	(1) .. (1)
[1498]	<223>	GIP类似物
[1499]	<400>	96
[1500]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Met Asp Lys Ile His	
[1501]	1	5 10 15
[1502]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1503]		20 25
[1504]	<210>	97
[1505]	<211>	28
[1506]	<212>	PRT
[1507]	<213>	人工序列
[1508]	<220>	
[1509]	<223>	GIP类似物
[1510]	<220>	
[1511]	<221>	肽
[1512]	<222>	(1) .. (1)
[1513]	<223>	GIP类似物
[1514]	<400>	97
[1515]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Lys Asp Lys Ile His	
[1516]	1	5 10 15
[1517]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1518]		20 25
[1519]	<210>	98
[1520]	<211>	28

[1521] <212> PRT  
 [1522] <213> 人工序列  
 [1523] <220>  
 [1524] <223> GIP类似物  
 [1525] <220>  
 [1526] <221> 肽  
 [1527] <222> (1) .. (1)  
 [1528] <223> GIP类似物  
 [1529] <400> 98  
 [1530] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Lys Lys Ile His  
 [1531] 1 5 10 15  
 [1532] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [1533] 20 25  
 [1534] <210> 99  
 [1535] <211> 28  
 [1536] <212> PRT  
 [1537] <213> 人工序列  
 [1538] <220>  
 [1539] <223> GIP类似物  
 [1540] <220>  
 [1541] <221> 肽  
 [1542] <222> (1) .. (1)  
 [1543] <223> GIP类似物  
 [1544] <400> 99  
 [1545] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Lys His  
 [1546] 1 5 10 15  
 [1547] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [1548] 20 25  
 [1549] <210> 100  
 [1550] <211> 28  
 [1551] <212> PRT  
 [1552] <213> 人工序列  
 [1553] <220>  
 [1554] <223> GIP类似物  
 [1555] <220>  
 [1556] <221> 肽  
 [1557] <222> (1) .. (1)  
 [1558] <223> GIP类似物  
 [1559] <400> 100



[1599]	<223>	GIP类似物
[1600]	<220>	
[1601]	<221>	肽
[1602]	<222>	(1) .. (1)
[1603]	<223>	GIP类似物
[1604]	<400>	103
[1605]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His	
[1606]	1	5 10 15
[1607]	Gln Gln Asp Lys Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1608]		20 25
[1609]	<210>	104
[1610]	<211>	28
[1611]	<212>	PRT
[1612]	<213>	人工序列
[1613]	<220>	
[1614]	<223>	GIP类似物
[1615]	<220>	
[1616]	<221>	肽
[1617]	<222>	(1) .. (1)
[1618]	<223>	GIP类似物
[1619]	<400>	104
[1620]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His	
[1621]	1	5 10 15
[1622]	Gln Gln Asp Phe Lys Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1623]		20 25
[1624]	<210>	105
[1625]	<211>	28
[1626]	<212>	PRT
[1627]	<213>	人工序列
[1628]	<220>	
[1629]	<223>	GIP类似物
[1630]	<220>	
[1631]	<221>	肽
[1632]	<222>	(1) .. (1)
[1633]	<223>	GIP类似物
[1634]	<400>	105
[1635]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His	
[1636]	1	5 10 15
[1637]	Gln Gln Asp Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gln Lys	



- [1677] <222> (1) .. (1)
- [1678] <223> GIP类似物
- [1679] <400> 108
- [1680] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
- [1681] 1 5 10 15
- [1682] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Lys Ala Gln Lys
- [1683] 20 25
- [1684] <210> 109
- [1685] <211> 28
- [1686] <212> PRT
- [1687] <213> 人工序列
- [1688] <220>
- [1689] <223> GIP类似物
- [1690] <220>
- [1691] <221> 肽
- [1692] <222> (1) .. (1)
- [1693] <223> GIP类似物
- [1694] <400> 109
- [1695] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
- [1696] 1 5 10 15
- [1697] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Lys Gln Lys
- [1698] 20 25
- [1699] <210> 110
- [1700] <211> 28
- [1701] <212> PRT
- [1702] <213> 人工序列
- [1703] <220>
- [1704] <223> GIP类似物
- [1705] <220>
- [1706] <221> 肽
- [1707] <222> (1) .. (1)
- [1708] <223> GIP类似物
- [1709] <400> 110
- [1710] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
- [1711] 1 5 10 15
- [1712] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Lys Lys
- [1713] 20 25
- [1714] <210> 111
- [1715] <211> 28





[1794]	<223>	GIP类似物
[1795]	<220>	
[1796]	<221>	肽
[1797]	<222>	(1) .. (1)
[1798]	<223>	GIP类似物
[1799]	<400>	116
[1800]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Met Asp Lys Ile Ala	
[1801]	1	5 10 15
[1802]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1803]		20 25
[1804]	<210>	117
[1805]	<211>	28
[1806]	<212>	PRT
[1807]	<213>	人工序列
[1808]	<220>	
[1809]	<223>	GIP类似物
[1810]	<220>	
[1811]	<221>	肽
[1812]	<222>	(1) .. (1)
[1813]	<223>	GIP类似物
[1814]	<400>	117
[1815]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Met Asp Lys Ile Arg	
[1816]	1	5 10 15
[1817]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[1818]		20 25
[1819]	<210>	118
[1820]	<211>	28
[1821]	<212>	PRT
[1822]	<213>	人工序列
[1823]	<220>	
[1824]	<223>	GIP类似物
[1825]	<220>	
[1826]	<221>	肽
[1827]	<222>	(1) .. (1)
[1828]	<223>	GIP类似物
[1829]	<400>	118
[1830]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Met Glu Lys Ile His	
[1831]	1	5 10 15
[1832]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	

[1833]		20		25
[1834]	<210>	119		
[1835]	<211>	28		
[1836]	<212>	PRT		
[1837]	<213>	人工序列		
[1838]	<220>			
[1839]	<223>	GIP类似物		
[1840]	<220>			
[1841]	<221>	肽		
[1842]	<222>	(12) .. (12)		
[1843]	<223>	X=Nle		
[1844]	<400>	119		
[1845]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Xaa Asp Lys Ile His			
[1846]	1	5	10	15
[1847]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys			
[1848]		20	25	
[1849]	<210>	120		
[1850]	<211>	28		
[1851]	<212>	PRT		
[1852]	<213>	人工序列		
[1853]	<220>			
[1854]	<223>	GIP类似物		
[1855]	<220>			
[1856]	<221>	肽		
[1857]	<222>	(1) .. (1)		
[1858]	<223>	GIP类似物		
[1859]	<400>	120		
[1860]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Lys Ile His			
[1861]	1	5	10	15
[1862]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys			
[1863]		20	25	
[1864]	<210>	121		
[1865]	<211>	28		
[1866]	<212>	PRT		
[1867]	<213>	人工序列		
[1868]	<220>			
[1869]	<223>	GIP类似物		
[1870]	<220>			
[1871]	<221>	肽		









[2028]		20		25	
[2029]	<210>	132			
[2030]	<211>	28			
[2031]	<212>	PRT			
[2032]	<213>	人工序列			
[2033]	<220>				
[2034]	<223>	GIP类似物			
[2035]	<220>				
[2036]	<221>	肽			
[2037]	<222>	(1) .. (1)			
[2038]	<223>	GIP类似物			
[2039]	<400>	132			
[2040]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Arg Ile Lys				
[2041]	1	5	10	15	
[2042]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg				
[2043]		20	25		
[2044]	<210>	133			
[2045]	<211>	26			
[2046]	<212>	PRT			
[2047]	<213>	人工序列			
[2048]	<220>				
[2049]	<223>	GIP类似物			
[2050]	<220>				
[2051]	<221>	肽			
[2052]	<222>	(7) .. (7)			
[2053]	<223>	X=Orn			
[2054]	<400>	133			
[2055]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln				
[2056]	1	5	10	15	
[2057]	Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys				
[2058]		20	25		
[2059]	<210>	134			
[2060]	<211>	28			
[2061]	<212>	PRT			
[2062]	<213>	人工序列			
[2063]	<220>				
[2064]	<223>	GIP类似物			
[2065]	<220>				
[2066]	<221>	肽			

[2067] <222> (9) .. (9)  
 [2068] <223> X=Orn  
 [2069] <400> 134  
 [2070] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys Ile His  
 [2071] 1 5 10 15  
 [2072] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [2073] 20 25  
 [2074] <210> 135  
 [2075] <211> 26  
 [2076] <212> PRT  
 [2077] <213> 人工序列  
 [2078] <220>  
 [2079] <223> GIP类似物  
 [2080] <220>  
 [2081] <221> 肽  
 [2082] <222> (8) .. (8)  
 [2083] <223> X=Orn  
 [2084] <400> 135  
 [2085] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Xaa Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln  
 [2086] 1 5 10 15  
 [2087] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [2088] 20 25  
 [2089] <210> 136  
 [2090] <211> 28  
 [2091] <212> PRT  
 [2092] <213> 人工序列  
 [2093] <220>  
 [2094] <223> GIP类似物  
 [2095] <220>  
 [2096] <221> 肽  
 [2097] <222> (10) .. (10)  
 [2098] <223> X=Orn  
 [2099] <400> 136  
 [2100] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Xaa Ala Met Asp Lys Ile His  
 [2101] 1 5 10 15  
 [2102] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [2103] 20 25  
 [2104] <210> 137  
 [2105] <211> 26

[2106] <212> PRT  
 [2107] <213> 人工序列  
 [2108] <220>  
 [2109] <223> GIP类似物  
 [2110] <220>  
 [2111] <221> 肽  
 [2112] <222> (9) .. (9)  
 [2113] <223> X=Orn  
 [2114] <400> 137  
 [2115] Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys Ile His Gln Gln  
 [2116] 1                    5                    10                    15  
 [2117] Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [2118]                    20                    25  
 [2119] <210> 138  
 [2120] <211> 28  
 [2121] <212> PRT  
 [2122] <213> 人工序列  
 [2123] <220>  
 [2124] <223> GIP类似物  
 [2125] <220>  
 [2126] <221> 肽  
 [2127] <222> (11) .. (11)  
 [2128] <223> X=Orn  
 [2129] <400> 138  
 [2130] Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys Ile His  
 [2131] 1                    5                    10                    15  
 [2132] Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys  
 [2133]                    20                    25  
 [2134] <210> 139  
 [2135] <211> 26  
 [2136] <212> PRT  
 [2137] <213> 人工序列  
 [2138] <220>  
 [2139] <223> GIP类似物  
 [2140] <220>  
 [2141] <221> 肽  
 [2142] <222> (17) .. (17)  
 [2143] <223> X=Orn  
 [2144] <400> 139



[2184]	<223>	GIP类似物
[2185]	<220>	
[2186]	<221>	肽
[2187]	<222>	(13) .. (13)
[2188]	<223>	X=Orn
[2189]	<400>	142
[2190]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Xaa Lys Ile His	
[2191]	1	5 10 15
[2192]	Gln Gln Lys Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[2193]		20 25
[2194]	<210>	143
[2195]	<211>	28
[2196]	<212>	PRT
[2197]	<213>	人工序列
[2198]	<220>	
[2199]	<223>	GIP类似物
[2200]	<220>	
[2201]	<221>	肽
[2202]	<222>	(18) .. (18)
[2203]	<223>	X=Orn
[2204]	<400>	143
[2205]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His	
[2206]	1	5 10 15
[2207]	Gln Xaa Lys Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[2208]		20 25
[2209]	<210>	144
[2210]	<211>	28
[2211]	<212>	PRT
[2212]	<213>	人工序列
[2213]	<220>	
[2214]	<223>	GIP类似物
[2215]	<220>	
[2216]	<221>	肽
[2217]	<222>	(1) .. (1)
[2218]	<223>	GIP类似物
[2219]	<400>	144
[2220]	Glu Gly Trp Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile Ala	
[2221]	1	5 10 15
[2222]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	

[2223]		20		25
[2224]	<210>	145		
[2225]	<211>	26		
[2226]	<212>	PRT		
[2227]	<213>	人工序列		
[2228]	<220>			
[2229]	<223>	GIP类似物		
[2230]	<220>			
[2231]	<221>	肽		
[2232]	<222>	(1) .. (1)		
[2233]	<223>	GIP类似物		
[2234]	<400>	145		
[2235]	Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His Gln Gln			
[2236]	1	5	10	15
[2237]	Lys Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg			
[2238]		20	25	
[2239]	<210>	146		
[2240]	<211>	28		
[2241]	<212>	PRT		
[2242]	<213>	人工序列		
[2243]	<220>			
[2244]	<223>	GIP类似物		
[2245]	<220>			
[2246]	<221>	肽		
[2247]	<222>	(1) .. (1)		
[2248]	<223>	GIP类似物		
[2249]	<400>	146		
[2250]	Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Lys			
[2251]	1	5	10	15
[2252]	Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg			
[2253]		20	25	
[2254]	<210>	147		
[2255]	<211>	25		
[2256]	<212>	PRT		
[2257]	<213>	人工序列		
[2258]	<220>			
[2259]	<223>	hGIP6-30		
[2260]	<220>			
[2261]	<221>	肽		

[2262]	<222>	(1) .. (1)
[2263]	<223>	hGIP6-30
[2264]	<400>	147
[2265]	Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln Asp	
[2266]	1	5 10 15
[2267]	Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[2268]		20 25
[2269]	<210>	148
[2270]	<211>	27
[2271]	<212>	PRT
[2272]	<213>	人工序列
[2273]	<220>	
[2274]	<223>	hGIP4-30
[2275]	<220>	
[2276]	<221>	肽
[2277]	<222>	(1) .. (1)
[2278]	<223>	hGIP4-30
[2279]	<400>	148
[2280]	Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln	
[2281]	1	5 10 15
[2282]	Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys	
[2283]		20 25

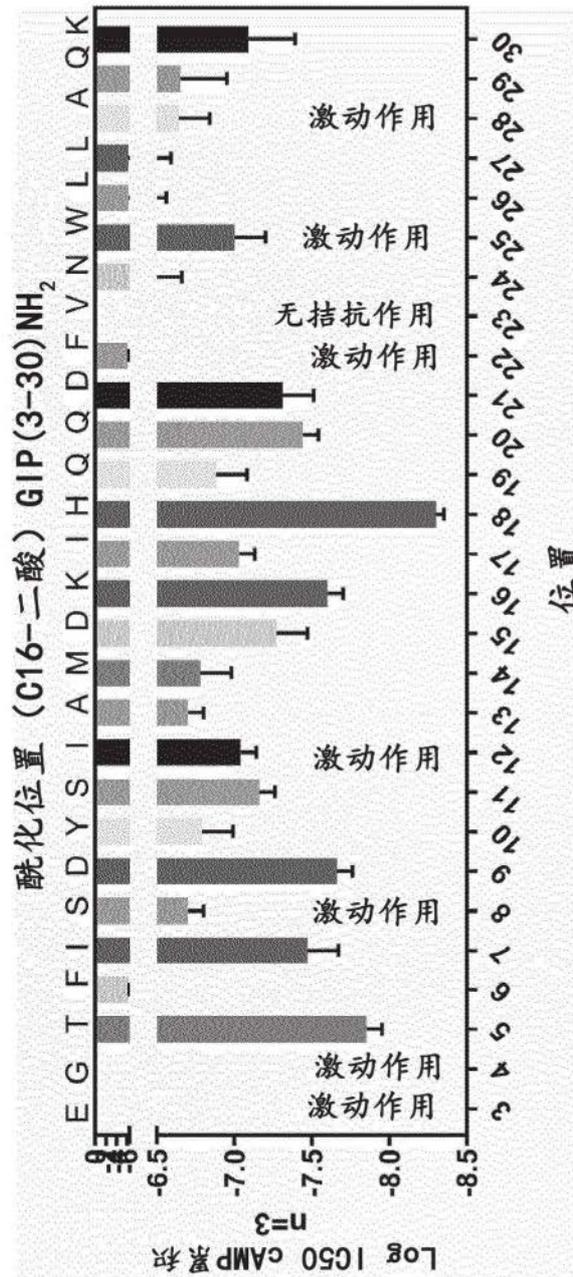
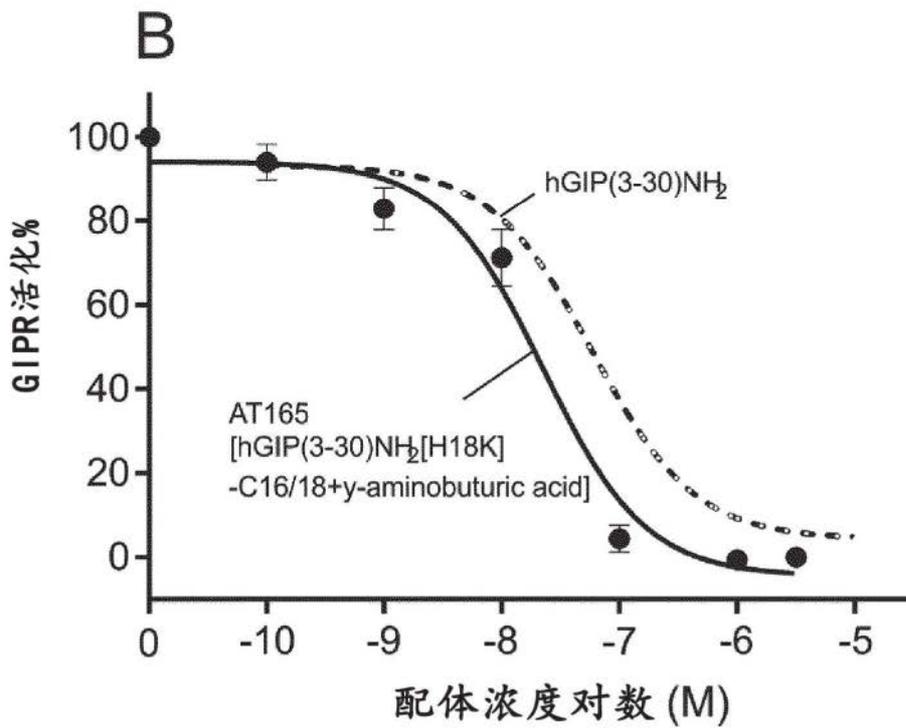
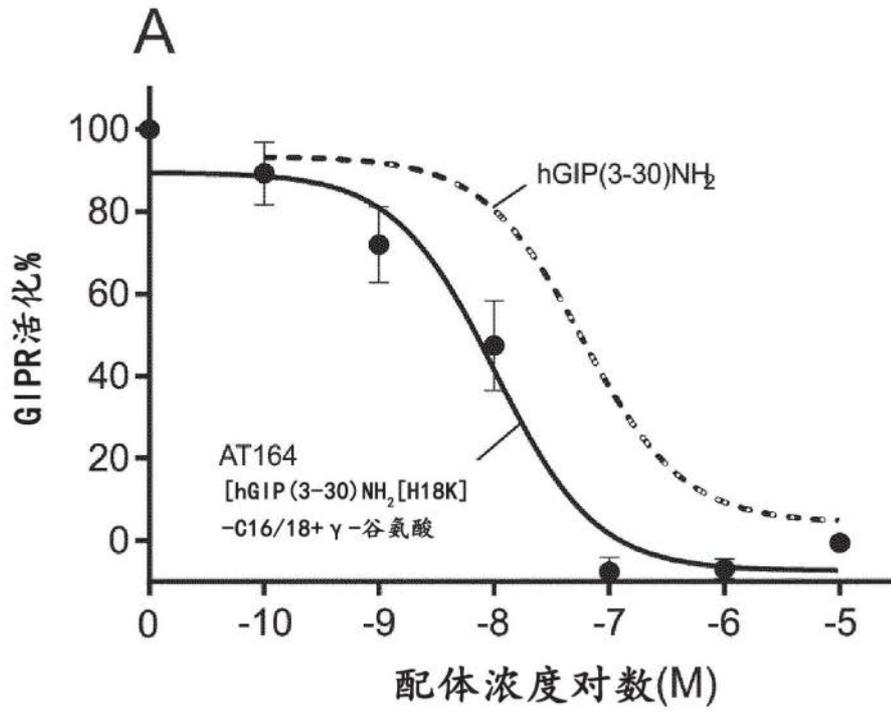


图1





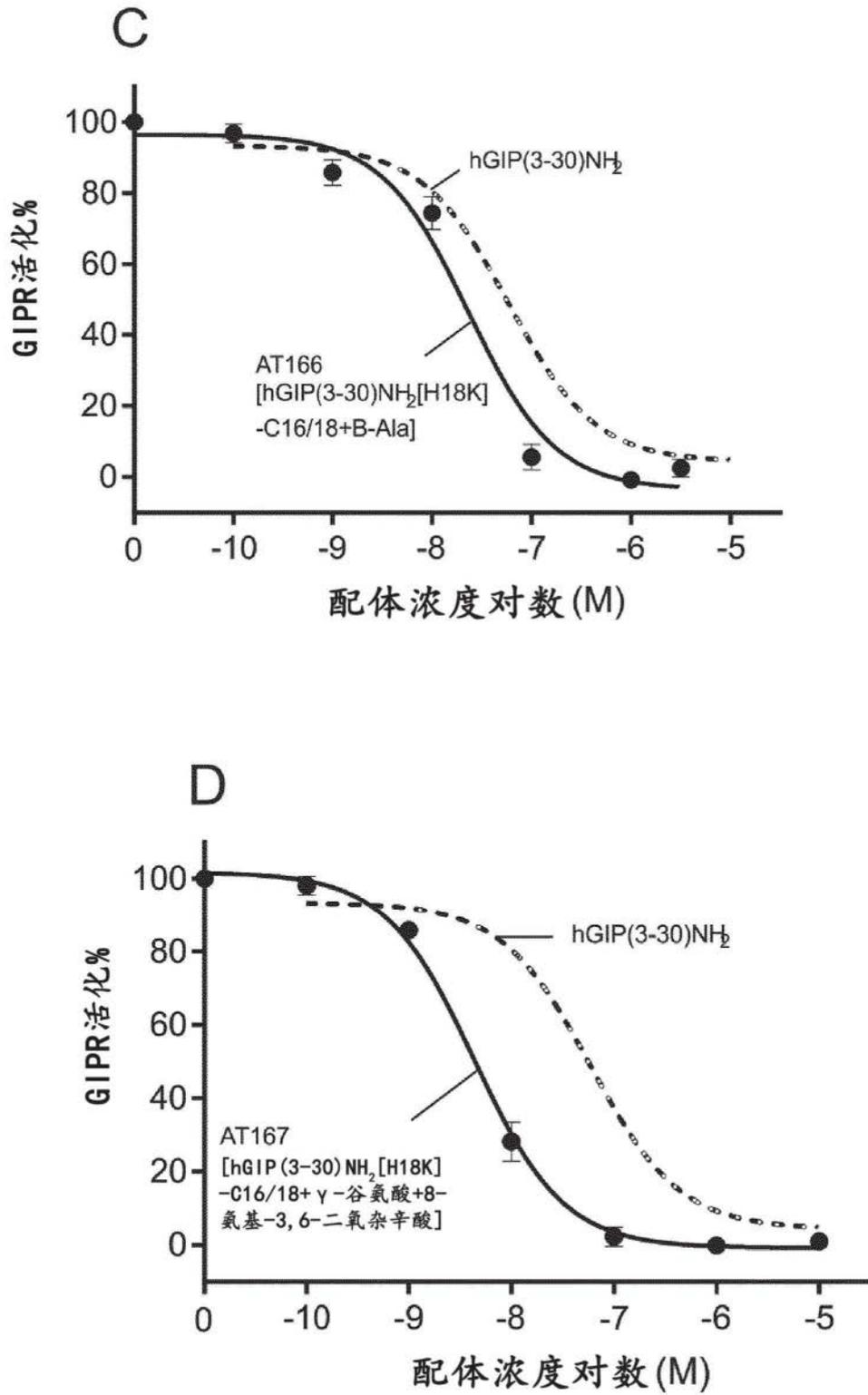


图3

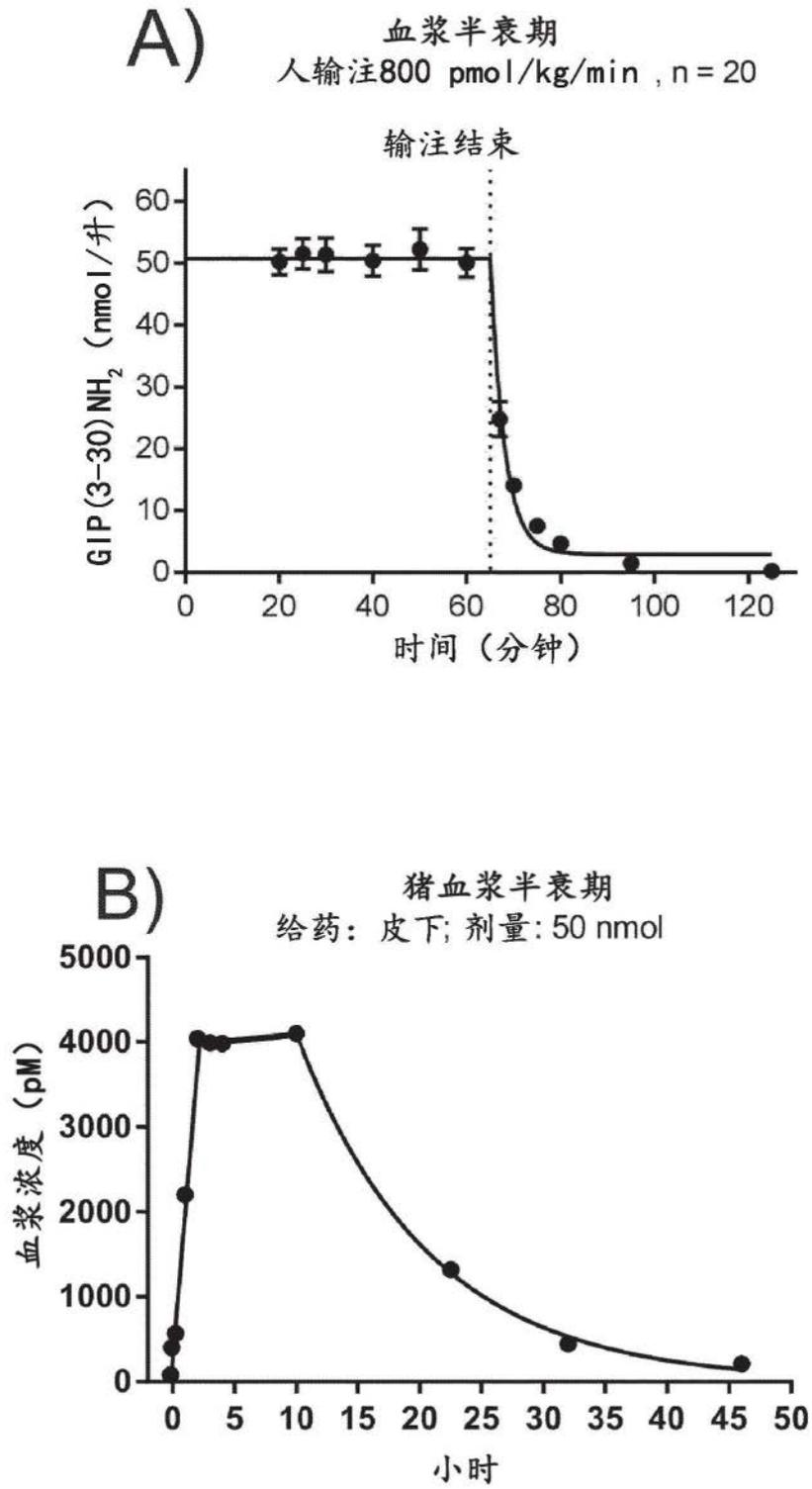


图4