



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111701028 A

(43)申请公布日 2020.09.25

(21)申请号 202010611969.8

*A61K 47/60*(2017.01)

(22)申请日 2012.05.17

*A61K 38/26*(2006.01)

(30)优先权数据

*A61P 5/50*(2006.01)

61/487,640 2011.05.18 US

*A61P 3/10*(2006.01)

61/543,716 2011.10.05 US

*A61P 3/04*(2006.01)*A61P 9/00*(2006.01)

(62)分案原申请数据

*A61P 9/10*(2006.01)

201280035629.9 2012.05.17

(71)申请人 梅德瑞斯糖尿病有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 约翰·J·内斯特

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

责任公司 11287

代理人 沈锦华

(51)Int.Cl.

*A61K 47/54*(2017.01)

权利要求书5页 说明书61页

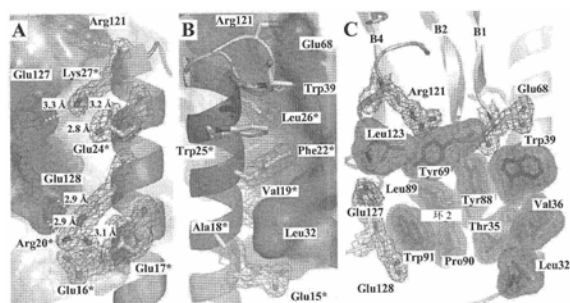
序列表274页 附图14页

(54)发明名称

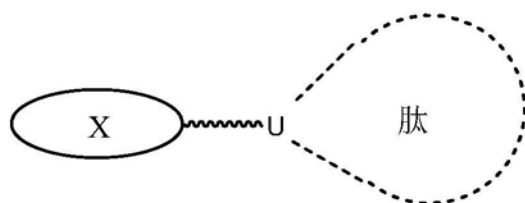
用于胰岛素抵抗的改进的肽医药

(57)摘要

本申请涉及用于胰岛素抵抗的改进的肽医药。本文阐述经共价修饰的肽和/或蛋白质的合成方法和治疗用途。所述经共价修饰的肽和/或蛋白质使得可改进基于肽和蛋白质的治疗剂的医药性质。

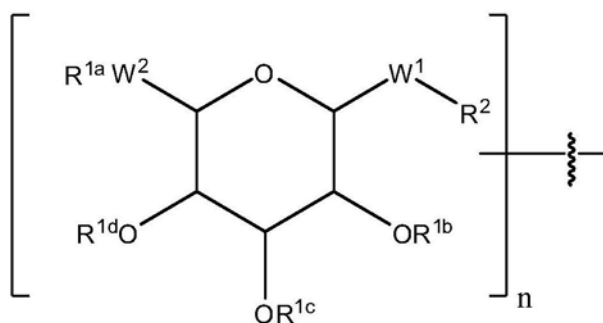


1. 一种肽产物, 其包含共价附着到肽的表面活性剂X, 所述肽包含连接体氨基酸U和SEQ. ID. NO. 1的至少氨基酸残基aa<sub>1</sub>到aa<sub>20</sub>:



式 I-A

其中所述表面活性剂X为式I基团:



式 I

其中:

R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地为键、H、经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基、经取代或未经取代的芳烷基或含甾核部分;

R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基;

W<sup>1</sup>在每次出现时独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-(C=O)、-(C=O)-O-、-(C=O)-NH-、-(C=S)-、-(C=S)-NH-或-CH<sub>2</sub>-S-;

W<sup>2</sup>为-O-、-CH<sub>2</sub>-或-S-;

R<sup>2</sup>为键结到U的键;

n为1、2或3; 且

SEQ. ID. NO: 1为:

aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-aa<sub>4</sub>-aa<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-aa<sub>7</sub>-aa<sub>8</sub>-aa<sub>9</sub>-aa<sub>10</sub>-aa<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-aa<sub>13</sub>-aa<sub>14</sub>-aa<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-aa<sub>18</sub>-  
aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-aa<sub>21</sub>-aa<sub>22</sub>-aa<sub>23</sub>-aa<sub>24</sub>-aa<sub>25</sub>-aa<sub>26</sub>-aa<sub>27</sub>-aa<sub>28</sub>-aa<sub>29</sub>-aa<sub>30</sub>-aa<sub>31</sub>-aa<sub>32</sub>-aa<sub>33</sub>-aa<sub>34</sub>-aa<sub>35</sub>-  
aa<sub>36</sub>-aa<sub>37</sub>-Z

式II (SEQ. ID. NO. 1)

其中:

Z为OH或-NH-R<sup>3</sup>, 其中R<sup>3</sup>为H或经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基或小于10Da的PEG链;

aa<sub>1</sub>为His、N-Ac-His、pGlu-His或N-R<sup>3</sup>-His;

aa<sub>2</sub>为Ser、Ala、Gly、Aib、Ac4c或Ac5c;

aa<sub>3</sub>为Gln或Cit;

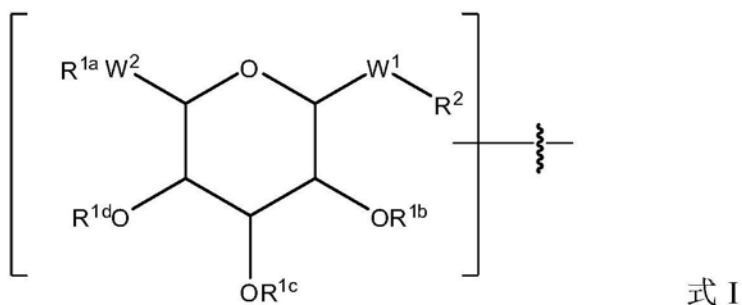
aa<sub>4</sub>为Gly或D-Ala;

aa<sub>5</sub>为Thr或Ser;

aa<sub>6</sub>为Phe、Trp、F2Phe、Me2Phe或Na12;

aa<sub>7</sub>为Thr或Ser;

- aa<sub>8</sub>为Ser或Asp;  
aa<sub>9</sub>为Asp或Glu;  
aa<sub>10</sub>为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip或Bip2EtMeO;  
aa<sub>11</sub>为Ser、Asn或U;  
aa<sub>12</sub>为Lys、Glu、Ser、Arg或U;  
aa<sub>13</sub>为Tyr、Gln、Cit或U;  
aa<sub>14</sub>为Leu、Met、Nle或U;  
aa<sub>15</sub>为Asp、Glu或U;  
aa<sub>16</sub>为Ser、Gly、Glu、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U;  
aa<sub>17</sub>为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>18</sub>为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>19</sub>为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>20</sub>为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>21</sub>不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>22</sub>不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>23</sub>不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>24</sub>不存在或为Gln、Ala、Glu、Cit或U;  
aa<sub>25</sub>不存在或为Trp、Nal2或U;  
aa<sub>26</sub>不存在或为Leu或U;  
aa<sub>27</sub>不存在或为Met、Val、Nle、Lys或U;  
aa<sub>28</sub>不存在或为Asn、Lys或U;  
aa<sub>29</sub>不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>30</sub>不存在或为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>31</sub>不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>32</sub>不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>33</sub>不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>34</sub>不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>35</sub>不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;  
aa<sub>36</sub>不存在或为Ile、Aib、Ac4c、Ac5C或U;  
aa<sub>36</sub>不存在或为Ala、Aib、Ac4c、Ac5C或U;  
aa<sub>37</sub>不存在或为U;  
U为天然或非天然氨基酸,其包含用于共价附着到所述表面活性剂X的官能团;  
其中aa<sub>1</sub>到aa<sub>37</sub>中的任何两个任选地通过其侧链环化以形成内酰胺键;且  
前提为aa<sub>11</sub>到aa<sub>37</sub>中的一个或至少一个为所述共价附着到X的连接体氨基酸U。
2. 根据权利要求1所述的肽产物,其中n为1。
3. 根据权利要求1所述的肽产物,其中X具有以下结构:



其中：

$R^{1a}$ 为H、保护基团、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基或含甾核部分；

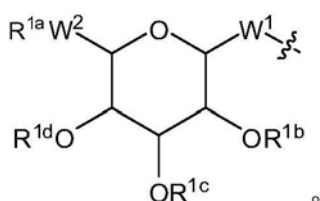
$R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为H、保护基团或经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基；

$W^1$ 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$ ；

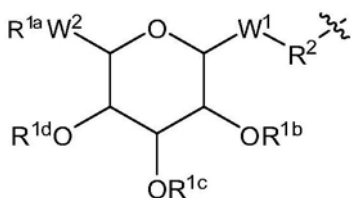
$W^2$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ ；且

$R^2$ 为键结到U的键。

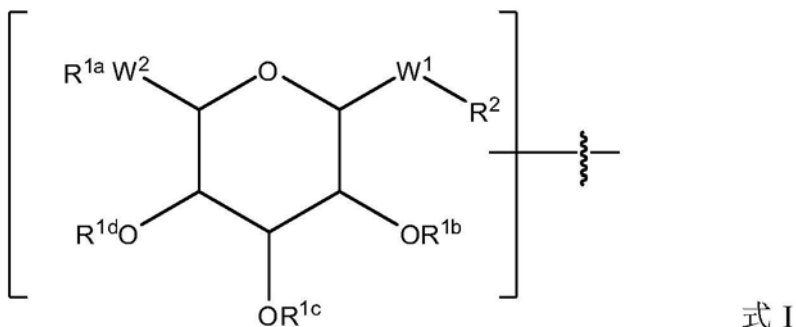
4. 根据权利要求3所述的肽产物，其中X具有以下结构：



5. 根据权利要求3所述的肽产物，其中X具有以下结构：



6. 根据权利要求3所述的肽产物，其中X具有以下结构：



其中：

$R^{1a}$ 为H、保护基团、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基或含甾核部分；

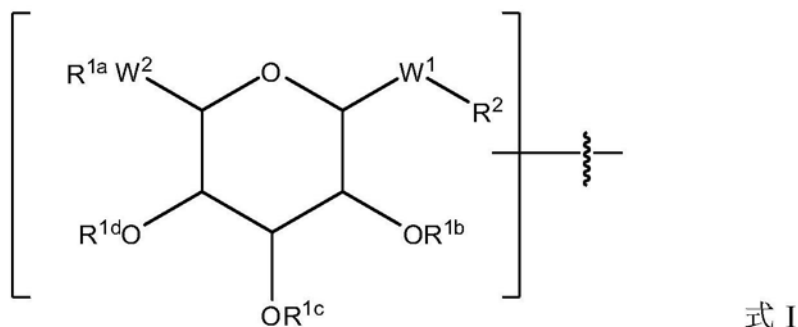
$R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为H、保护基团或经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基；

$W^1$ 为 $-(C=O)-NH-$ 或 $-(C=O)-$ ；

$W^2$ 为-O-;且

$R^2$ 为键结到U的键。

7. 根据权利要求3所述的肽产物,其中X具有以下结构:



其中:

$R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基;

$R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 为H;

$W^1$ 为-(C=O)-NH-或-(C=O);

$W^2$ 为-O-;且

$R^2$ 为键结到U的键。

8. 根据权利要求1或3所述的肽产物,其中 $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基。

9. 根据权利要求1或3所述的肽产物,其中 $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_6$ - $C_{20}$ 烷基。

10. 根据权利要求1或3所述的肽产物,其中 $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_{12}$ - $C_{20}$ 烷基。

11. 根据权利要求1或3所述的肽产物,其中所述表面活性剂X为1-烷基糖苷类表面活性剂。

12. 根据权利要求1或3所述的肽产物,其中X包括1-二十烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十八烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十六烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十四烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-癸基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-二十烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十八烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十六烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十四烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十二烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-癸基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-辛基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸或官能化1-二十烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十八烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十六烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十四烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-癸基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-二十烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-十八烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-十六烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-十二烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-癸基 $\beta$ -D-麦芽糖苷或1-辛基 $\beta$ -D-麦芽糖苷。

13. 根据权利要求1到12中任一权利要求所述的肽产物,其中U选自Lys、Cys、Orn或包含用于共价附着到所述表面活性剂X的官能团的非天然氨基酸。

14. 根据权利要求1所述的肽产物,其中 $aa_{17}$ 为U(X)。

15. 根据权利要求1所述的肽产物,其中 $aa_2$ 为Aib或Ac4c残基。

16. 根据权利要求1所述的肽产物,其中所述肽包含一个或一个以上Aib残基。

17. 根据权利要求1所述的肽产物,其中 $aa_{16}$ 和 $aa_{20}$ 经环化以形成内酰胺键。

18. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的肽产物,其中X包含十二烷基烷基链。

19. 一种医药组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1到18中任一权利要求所述的肽产物,或其可接受的盐,和至少一种医药上可接受的载剂或赋形剂。

20. 一种根据权利要求1到18中任一权利要求所述的肽产物,或其医药上可接受的盐在制备用于治疗与胰岛素抵抗相关的病况的药物中的用途。

21. 一种根据权利要求1到18中任一权利要求所述的肽产物,或其医药上可接受的盐在制备用于治疗有需要的个体的糖尿病的药物中的用途。

22. 根据权利要求20或21所述的用途,其中所述肽产物的投与引起体重减少。

23. 一种根据权利要求1到18中任一权利要求所述的肽产物,或其医药上可接受的盐在制备用于治疗有需要的个体的心血管疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述心血管疾病与缺血性事件相关。

## 用于胰岛素抵抗的改进的肽医药

[0001] 本申请是申请日为2012年5月17日、申请号为201280035629.9、发明名称为“用于胰岛素抵抗的改进的肽医药”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 交叉参考

[0003] 本申请案主张优先于2011年5月18日提出申请的美国临时专利申请案第61/487,640号和2011年10月5日提出申请的美国临时专利申请案第61/543,716号,其全文以引用方式并入本文中。

### 技术领域

[0004] 日益普遍的糖尿病是具有流行比例的世界性健康危机,这是造成患者发病和死亡的主要原因及主要经济负担。肥胖症是2型糖尿病的重要风险因素,并且约有90% 2型糖尿病患者超重或肥胖。肥胖症是快速增长的全世界问题并且目前在美国有超过65%成人超重(赫德利,A.A. (Hedley,A.A.) 等人(2004) 美国医学协会杂志(JAMA) 291:2847-2850)。人们需要研发安全且有效的用于肥胖症和糖尿病的医药治疗。

### 背景技术

### 发明内容

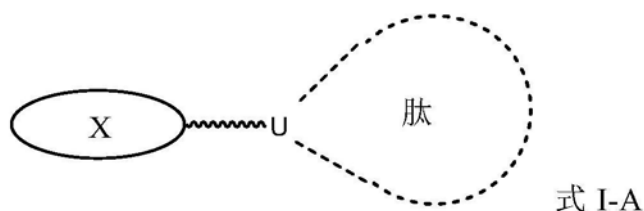
[0005] 本文阐述用于治疗或预防与胰岛素抵抗相关的病症的组合物和方法,所述病症包括且不限于肥胖症、代谢综合征、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等。在一些实施例中,所述方法包括利用肽和/或蛋白质进行预防性和/或治疗性治疗。肽和/或蛋白质医药在其用于医学中时经常会受到若干限制(内斯特,J.J., Jr. (Nestor,J.J., Jr.) (2007) 综合药物化学II (Comprehensive Medicinal Chemistry II) 2:573-601):作用持续时间短、生物利用度低和缺乏受体亚型选择性。另外,肽和/或蛋白质是不稳定的调配物,经常会发生聚集。

[0006] 本文阐述某些经共价修饰的肽和/或蛋白质(例如,GLP-1、胰高血糖素、有关类似物等),其允许在投与所述经修饰肽和/或蛋白质后使作用持续时间较长和/或改进生物利用度。所述经共价修饰的肽和/或蛋白质适于预防和/或治疗与肥胖症、代谢综合征、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等相关的病况。

[0007] 在一些实施例中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质附着到糖苷表面活性剂。在一个方面中,经共价修饰的肽和/或蛋白质附着到糖苷表面活性剂,其中所述肽和/或蛋白质附着到所述表面活性剂中的糖苷并且所述糖苷然后附着到疏水性基团。在一些实施例中,本文还提供通过纳入表面活性剂来合成经修饰的肽和/或蛋白质(例如,经修饰的GLP-1、胰高血糖素、胰高血糖素或GLP-1的类似物等)的试剂和中间体。

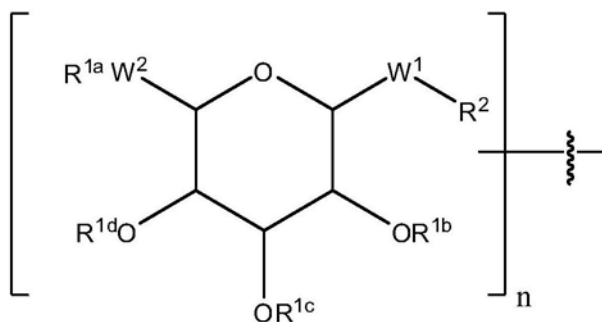
[0008] 在一些实施例中,本文提供包含共价附着到肽的表面活性剂X的肽产物,所述肽包含连接体氨基酸U和至少一种其它胺基酸:

[0009]



[0010] 其中所述表面活性剂X为式I基团：

[0011]



[0012] 其中：

[0013]  $R^{1a}$ 在每次出现时独立地为键、H、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基；[0014]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基；[0015]  $W^1$ 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$ ；[0016]  $W^2$ 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$ ；[0017]  $R^2$ 在每次出现时独立地为键、H、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_2$ - $C_4$ 烯烃、 $C_2$ - $C_4$ 炔烃、 $-NH(C=O)-CH_2-Br$ 、 $-(CH_2)_m$ -马来酰亚胺或 $-N_3$ ；[0018]  $n$ 为1、2或3；且[0019]  $m$ 为1到10；

[0020] 所述肽选自式II：

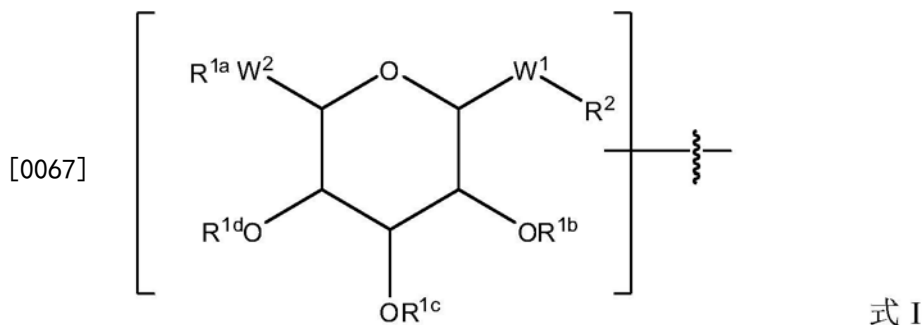
[0021]  $aa_1$ - $aa_2$ - $aa_3$ - $aa_4$ - $aa_5$ - $aa_6$ - $aa_7$ - $aa_8$ - $aa_9$ - $aa_{10}$ - $aa_{11}$ - $aa_{12}$ - $aa_{13}$ - $aa_{14}$ - $aa_{15}$ - $aa_{16}$ - $aa_{17}$ - $aa_{18}$ - $aa_{19}$ - $aa_{20}$ - $aa_{21}$ - $aa_{22}$ - $aa_{23}$ - $aa_{24}$ - $aa_{25}$ - $aa_{26}$ - $aa_{27}$ - $aa_{28}$ - $aa_{29}$ - $aa_{30}$ - $aa_{31}$ - $aa_{32}$ - $aa_{33}$ - $aa_{34}$ - $aa_{35}$ - $aa_{36}$ - $aa_{37}$ -Z 式II (SEQ. ID. NO. 1)

[0022] 其中：

[0023] Z为OH或 $-NH-R^3$ ，其中 $R^3$ 为H或经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或小于10Da的PEG链；[0024]  $aa_1$ 为His、N-Ac-His、pGlu-His或 $N-R^3$ -His；[0025]  $aa_2$ 为Ser、Ala、Gly、Aib、Ac4c或Ac5c；[0026]  $aa_3$ 为Gln或Cit；[0027]  $aa_4$ 为Gly或D-Ala；[0028]  $aa_5$ 为Thr或Ser；[0029]  $aa_6$ 为Phe、Trp、F2Phe、Me2Phe或Na12；[0030]  $aa_7$ 为Thr或Ser；

- [0031] aa<sub>8</sub>为Ser或Asp;
- [0032] aa<sub>9</sub>为Asp或Glu;
- [0033] aa<sub>10</sub>为Tyr、Leu、Met、Nal<sub>2</sub>、Bip或Bip2EtMeO;
- [0034] aa<sub>11</sub>为Ser、Asn或U;
- [0035] aa<sub>12</sub>为Lys、Glu、Ser、Arg或U;
- [0036] aa<sub>13</sub>不存在或为Tyr、Gln、Cit或U;
- [0037] aa<sub>14</sub>不存在或为Leu、Met、Nle或U;
- [0038] aa<sub>15</sub>不存在或为Asp、Glu或U;
- [0039] aa<sub>16</sub>不存在或为Ser、Gly、Glu、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U;
- [0040] aa<sub>17</sub>不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0041] aa<sub>18</sub>不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0042] aa<sub>19</sub>不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0043] aa<sub>20</sub>不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0044] aa<sub>21</sub>不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0045] aa<sub>22</sub>不存在或为Phe、Trp、Nal<sub>2</sub>、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0046] aa<sub>23</sub>不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0047] aa<sub>24</sub>不存在或为Gln、Ala、Glu、Cit或U;
- [0048] aa<sub>25</sub>不存在或为Trp、Nal<sub>2</sub>或U;
- [0049] aa<sub>26</sub>不存在或为Leu或U;
- [0050] aa<sub>27</sub>不存在或为Met、Val、Nle、Lys或U;
- [0051] aa<sub>28</sub>不存在或为Asn、Lys或U;
- [0052] aa<sub>29</sub>不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0053] aa<sub>30</sub>不存在或为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0054] aa<sub>31</sub>不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0055] aa<sub>32</sub>不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0056] aa<sub>33</sub>不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0057] aa<sub>34</sub>不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0058] aa<sub>35</sub>不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
- [0059] aa<sub>36</sub>不存在或为Ile、Aib、Ac4c、Ac5C或U;
- [0060] aa<sub>36</sub>不存在或为Ala、Aib、Ac4c、Ac5C或U;
- [0061] aa<sub>37</sub>不存在或为U;
- [0062] U为天然或非天然氨基酸,其包含用于共价附着到所述表面活性剂X的官能团;
- [0063] 其中aa<sub>1</sub>到aa<sub>37</sub>中的任何两个任选地通过其侧链环化以形成内酰胺键;且
- [0064] 前提为aa<sub>11</sub>到aa<sub>37</sub>中的一个或至少一个为所述共价附着到X的连接体氨基酸U。
- [0065] 在一些实施例中,n为1。在一些实施例中,n为2,且第一糖苷通过第一糖苷的W<sup>2</sup>与第二糖苷的OR<sup>1b</sup>、OR<sup>1c</sup>或OR<sup>1d</sup>中的任何一个之间的键附着到第二糖苷。在一些实施例中,n为3,且第一糖苷通过第一糖苷的W<sup>2</sup>与第二糖苷的OR<sup>1b</sup>、OR<sup>1c</sup>或OR<sup>1d</sup>中的任何一个之间的键附着到第二糖苷,且第二糖苷通过第二糖苷的W<sup>2</sup>与第三糖苷的OR<sup>1b</sup>、OR<sup>1c</sup>或OR<sup>1d</sup>中的任何一个之间的键附着到第三糖苷。

[0066] 在一个实施例中,式I-A化合物为X具有以下结构的化合物:



[0068] 其中:

[0069]  $R^{1a}$ 为H、保护基团、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基或含甾核部分;

[0070]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为H、保护基团或经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基;

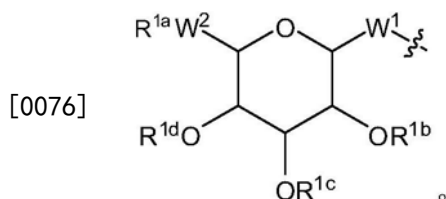
[0071]  $W^1$ 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$ ;

[0072]  $W^2$ 为 $-O-$ 、 $-S-$ ;

[0073]  $R^2$ 为键、 $C_2$ - $C_4$ -烯炔、 $C_2$ - $C_4$ -炔炔或 $-(CH_2)_m$ -马来酰亚胺;且

[0074]  $m$ 为1到10。

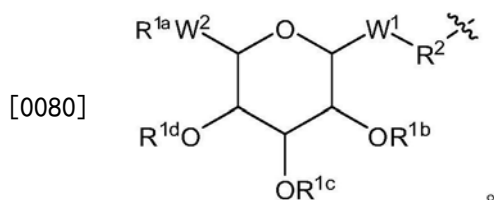
[0075] 在另一实施例中,式I-A化合物为X具有以下结构的化合物:



[0077] 因此,在上述实施例中, $R^2$ 为键。

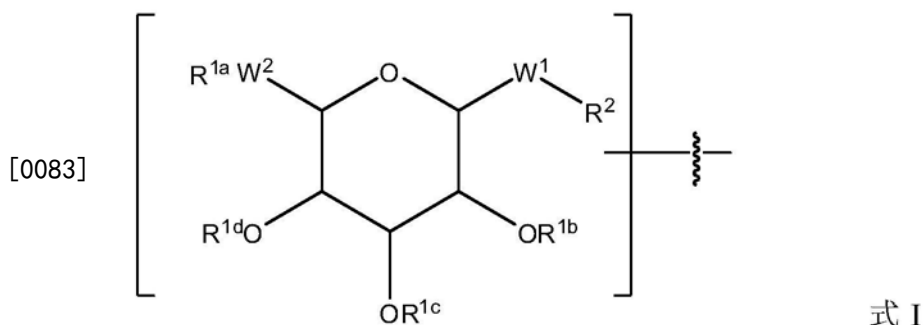
[0078] 例如,在上述X结构的实例性实施例中, $W^1$ 为 $-C(=O)NH-$ , $R^2$ 为 $W^1$ 与所述肽内氨基酸残基U(例如,存在于所述肽中的赖氨酸残基侧链中的氨基)之间的键。

[0079] 在又一实施例中,式I-A化合物是X具有以下结构的化合物:



[0081] 例如,在上述X结构的实例性实施例中, $W^1$ 为 $-CH_2-$ 且 $R^2$ 为X上的烷基连接的马来酰亚胺官能团且 $R^2$ 附着到所述肽内氨基酸残基U的适宜部分(例如,所述肽的半胱氨酸残基中的硫醇基与X上的马来酰亚胺形成硫醚)。

[0082] 在再一实施例中,式I-A化合物为X具有以下结构的化合物:



[0084] 其中：

[0085]  $R^{1a}$ 为H、保护基团、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基或含甾核部分；

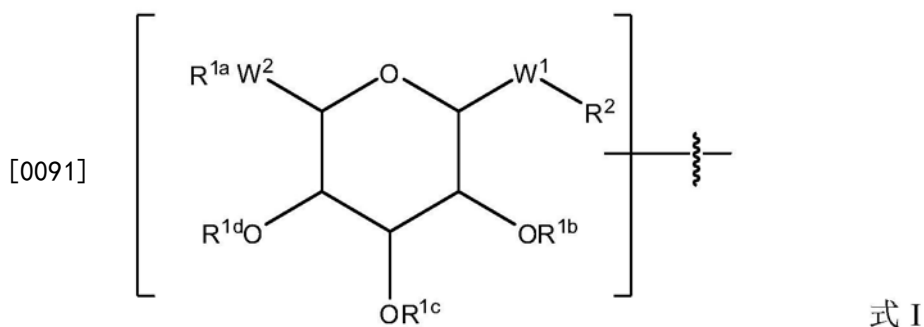
[0086]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为H、保护基团或经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基；

[0087]  $W^1$ 为 $-(C=O)-NH-$ ；

[0088]  $W^2$ 为 $-O-$ ；

[0089]  $R^2$ 为键。

[0090] 在又一实施例中，式I-A化合物为X具有以下结构的化合物：



[0092] 其中：

[0093]  $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基；

[0094]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 为H；

[0095]  $W^1$ 为 $-(C=O)-NH-$ ；

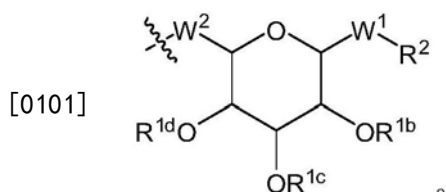
[0096]  $W^2$ 为 $-O-$ ；且

[0097]  $R^2$ 为键。

[0098] 在上文和本文所述的一些实施例中， $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基。

[0099] 在上文和本文所述的一些实施例中， $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_6$ - $C_{20}$ 烷基。

[0100] 本文也涵盖式I-A中的X具有以下结构的替代实施例：



[0102] 例如，在上述X结构的实例性实施例中， $W^1$ 为 $-S-$ ， $R^2$ 为 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基， $W^2$ 为S， $R^{1a}$ 为 $W^2$ 与所述肽内氨基酸残基U的适宜部分之间的键（例如，所述肽的半胱氨酸残基中的硫醇基与X形成硫醚）。

[0103] 在上述X结构的另一实例性实施例中, $W^1$ 为-O-, $R^2$ 为 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基, $W^2$ 为O, $R^{1a}$ 为 $W^2$ 与所述肽内氨基酸残基U的适宜部分之间的键(例如,所述肽的半胱氨酸残基中的硫醇基与X形成硫醚)。

[0104] 在一些实施例中,U用于共价附着到X且为二元天然或非天然氨基酸、包含硫醇的天然或非天然氨基酸、包含 $-N_3$ 基团的非天然氨基酸、包含炔基基团的非天然氨基酸或包含 $-NH-C(=O)-CH_2-Br$ 或 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺的非天然氨基酸,其中m为1到10。

[0105] 在所述肽产物的一些实施例中,表面活性剂为1-烷基糖苷类表面活性剂。在所述肽产物的一些实施例中,表面活性剂通过酰胺键附着到所述肽。

[0106] 在所述肽产物的一些实施例中,表面活性剂X包括1-二十烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十八烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十六烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十四烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-癸基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-二十烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十八烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十六烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十四烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-十二烷基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-癸基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸、1-辛基 $\beta$ -D-二葡萄糖醛酸或官能化1-二十烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十八烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十六烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十四烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-癸基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖、1-二十烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-十八烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-十六烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-十二烷基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-癸基 $\beta$ -D-麦芽糖苷、1-辛基 $\beta$ -D-麦芽糖苷等,且所述肽产物通过在上述基团与所述肽上的基团之间形成连接(例如,上述基团中的 $-COOH$ 基团与所述肽的氨基)来制备。

[0107] 在所述肽产物的一些实施例中,U为所述肽的末端氨基酸。在所述肽产物的一些实施例中,U为所述肽的非末端氨基酸。在所述肽产物的一些实施例中,U为天然D-或L-氨基酸。在所述肽产物的一些实施例中,U为非天然氨基酸。在所述肽产物的一些实施例中,U选自Lys、Cys、Orn或非天然氨基酸,其包含用于共价附着到表面活性剂X的官能团。

[0108] 在所述肽产物的一些实施例中,用于将所述肽共价附着到表面活性剂X的官能团为 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、卤代乙酰基、 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺(其中m为1-10)或炔基基团。

[0109] 在一些实施例中,两种不同氨基酸残基的侧链官能团经连接以形成环内酰胺。例如,在一些实施例中,Lys侧链与Glu侧链形成环内酰胺。在一些实施例中,颠倒所述内酰胺结构且其由Glu和Lys形成。在一些情形下,已知所述内酰胺键稳定肽中的 $\alpha$ 螺旋结构(康登,S.M. (Condon,S.M.) 等人(2002)生物有机及药物化学(Bioorg Med Chem) 10:731-736;穆拉格,E.N. (Murage,E.N.) 等人(2008)生物有机及药物化学16:10106-12;穆拉格,E.N. 等人(2010)药物化学杂志(J Med Chem) 53:6412-20)。在一些实施例中,半胱氨酸残基可通过形成二硫化物来连接,以便实现类似形式的构象限制并且有助于形成螺旋结构(李,Y. (Li,Y.) 等人(2011)肽(Peptides) 32:1400-1407。在一些实施例中,两种不同氨基酸残基的侧链官能团经连接以形成通过侧链叠氮化物与炔基官能团之间的“点击反应(click reaction)”生成的杂环以便实现类似形式的构象限制和稳定的螺旋构象(舍瓦利耶艾萨克 A. (Le Chevalier Isaad A.) 等人(2009)肽科学杂志(J Peptide Sci) 15:451-4)。

[0110] 在一些实施例中,包含共价附着的烷基糖苷的肽产物为经共价修饰的胰高血糖素或其类似物。在一些所述实施例中,肽产物含有共价附着的1-O-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸且所述肽为胰高血糖素的类似物。

[0111] 在一些实施例中,包含共价附着的烷基糖苷的肽产物为经共价修饰的GLP-1或其类似物。在一些所述实施例中,肽产物包含共价附着的1-O-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸且所述肽为GLP-1的类似物。

[0112] 在一些实施例中,式I-A肽产物具有式III-A结构:

[0113] aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-aa<sub>4</sub>-aa<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-aa<sub>7</sub>-aa<sub>8</sub>-aa<sub>9</sub>-aa<sub>10</sub>-aa<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-aa<sub>13</sub>-aa<sub>14</sub>-aa<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-aa<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-

[0114] aa<sub>21</sub>-aa<sub>22</sub>-aa<sub>23</sub>-aa<sub>24</sub>-aa<sub>25</sub>-aa<sub>26</sub>-aa<sub>27</sub>-aa<sub>28</sub>-aa<sub>29</sub>-Z 式III-A (SEQ. ID. NO. 2)

[0115] 其中:

[0116] Z为OH或-NH-R<sup>3</sup>,其中R<sup>3</sup>为H或经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基或小于10Da的PEG链;

[0117] aa<sub>1</sub>为His、N-Ac-His、pGlu-His或N-R<sup>3</sup>-His;

[0118] aa<sub>2</sub>为Ser、Ala、Gly、Aib、Ac4c或Ac5c;

[0119] aa<sub>3</sub>为Gln或Cit;

[0120] aa<sub>4</sub>为Gly或D-Ala;

[0121] aa<sub>5</sub>为Thr或Ser;

[0122] aa<sub>6</sub>为Phe、Trp、F2Phe、Me2Phe或Nal2;

[0123] aa<sub>7</sub>为Thr或Ser;

[0124] aa<sub>8</sub>为Ser或Asp;

[0125] aa<sub>9</sub>为Asp或Glu;

[0126] aa<sub>10</sub>为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip或Bip2EtMeO;

[0127] aa<sub>11</sub>为Ser、Asn或U;

[0128] aa<sub>12</sub>为Lys、Glu、Ser、Arg或U(X);

[0129] aa<sub>13</sub>不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);

[0130] aa<sub>14</sub>不存在或为Leu、Met、Nle或U(X);

[0131] aa<sub>15</sub>不存在或为Asp、Glu或U(X);

[0132] aa<sub>16</sub>不存在或为Ser、Gly、Glu、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U(X);

[0133] aa<sub>17</sub>不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0134] aa<sub>18</sub>不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0135] aa<sub>19</sub>不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0136] aa<sub>20</sub>不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0137] aa<sub>21</sub>不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0138] aa<sub>22</sub>不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0139] aa<sub>23</sub>不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0140] aa<sub>24</sub>不存在或为Gln、Ala、Glu、Cit或U(X);

[0141] aa<sub>25</sub>不存在或为Trp、Nal2或U(X);

[0142] aa<sub>26</sub>不存在或为Leu或U(X);

[0143] aa<sub>27</sub>不存在或为Met、Val、Nle、Lys或U(X);

[0144] aa<sub>28</sub>不存在或为Asn、Lys或U(X);

[0145] aa<sub>29</sub>不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0146] 其中aa<sub>1</sub>到aa<sub>29</sub>中的任何两个任选地通过其侧链环化以形成内酰胺键;且

[0147] 前提为aa<sub>16</sub>、aa<sub>17</sub>、aa<sub>18</sub>、aa<sub>19</sub>、aa<sub>20</sub>、aa<sub>21</sub>、aa<sub>22</sub>、aa<sub>23</sub>、aa<sub>24</sub>、aa<sub>25</sub>、aa<sub>26</sub>、aa<sub>27</sub>、aa<sub>28</sub>或aa<sub>29</sub>中的一个或至少一个为所述共价附着到X的天然或非天然氨基酸U。

[0148] 在一些实施例中,式I-A肽产物具有式III-B结构:

[0149] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-aa<sub>10</sub>-aa<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-aa<sub>13</sub>-aa<sub>14</sub>-aa<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-aa<sub>18</sub>-

[0150] aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-aa<sub>21</sub>-aa<sub>22</sub>-aa<sub>23</sub>-Z 式III-B (SEQ. ID. NO. 3)

[0151] 其中:

[0152] Z为OH或-NH-R<sup>3</sup>,其中R<sup>3</sup>为H或经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基;或小于10Da的PEG链;

[0153] aa<sub>2</sub>为Ser、Ala、Gly、Aib、Ac4c或Ac5c;

[0154] aa<sub>3</sub>为Gln或Cit;

[0155] aa<sub>6</sub>为Phe、Trp、F2Phe、Me2Phe、MePhe或Nal2;

[0156] aa<sub>10</sub>为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip或Bip2EtMe0;

[0157] aa<sub>11</sub>为Ser、Asn或U(X);

[0158] aa<sub>12</sub>为Lys、Glu、Ser或U(X);

[0159] aa<sub>13</sub>不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);

[0160] aa<sub>14</sub>不存在或为Leu、Met、Nle或U(X);

[0161] aa<sub>15</sub>不存在或为Asp、Glu或U(X);

[0162] aa<sub>16</sub>不存在或为Ser、Gly、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c、Lys、R或U(X);

[0163] aa<sub>17</sub>不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0164] aa<sub>18</sub>不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0165] aa<sub>19</sub>不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0166] aa<sub>20</sub>不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0167] aa<sub>21</sub>不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0168] aa<sub>22</sub>不存在或为Phe、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X)

[0169] aa<sub>23</sub>不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0170] 其中aa<sub>1</sub>到aa<sub>23</sub>中的任何两个任选地通过其侧链环化以形成内酰胺键;且

[0171] 前提为aa<sub>16</sub>、aa<sub>17</sub>、aa<sub>18</sub>、aa<sub>19</sub>、aa<sub>20</sub>、aa<sub>21</sub>、aa<sub>22</sub>、aa<sub>23</sub>或aa<sub>24</sub>中的一个或至少一个为所述共价附着到X的天然或非天然氨基酸U。

[0172] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,U为本文所述的任何连接体氨基酸。

[0173] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>12</sub>为赖氨酸。在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>14</sub>为亮氨酸。

[0174] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>18</sub>为附着到X的赖氨酸残基。

[0175] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>17</sub>为高精氨酸(hArg)残基。

[0176] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>17</sub>为甘氨酸残基。

[0177] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c残基。

[0178] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,所述肽包含一个或一个以上Aib残基。

[0179] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,所述肽在C末端处包含一个或一个

以上Aib残基。

[0180] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0181] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Aib<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 318), 其中

[0182] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c;

[0183] aa<sub>17</sub>为Arg、hArg或Gln;

[0184] aa<sub>19</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c; 且

[0185] 烷基为C<sub>8</sub>到C<sub>20</sub>直链烷基链。

[0186] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0187] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Aib<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 319), 其中

[0188] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c,

[0189] aa<sub>17</sub>为Arg、hArg或Gln,

[0190] aa<sub>19</sub>和aa<sub>20</sub>个别地为Aib、Ac4c或Ac5c; 且

[0191] 烷基为C<sub>8</sub>到C<sub>20</sub>直链烷基链。

[0192] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0193] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 320), 其中

[0194] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c;

[0195] aa<sub>16</sub>为Aib或Ac4c;

[0196] aa<sub>17</sub>为Arg、hArg或Gln;

[0197] aa<sub>19</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c; 且

[0198] 烷基为C<sub>8</sub>到C<sub>20</sub>直链烷基链。

[0199] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>16</sub>和aa<sub>20</sub>经环化以形成内酰胺键。

[0200] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0201] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Ala<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-Glu<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-Ile<sub>23</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>24</sub>-Trp<sub>25</sub>-Leu<sub>26</sub>-aa<sub>27</sub>-Asn<sub>28</sub>-Thr<sub>29</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 321), 其中

[0202] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c;

[0203] aa<sub>16</sub>和aa<sub>20</sub>各自个别地为Lys或Glu且通过其侧链环化以形成内酰胺键;

[0204] aa<sub>17</sub>为Arg、hArg或Gln;

[0205] aa<sub>27</sub>为Met或Nle; 且

[0206] 烷基为C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>直链烷基链。

[0207] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0208] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-环(Glu<sub>16</sub>-Gln<sub>17</sub>-Ala<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-Lys<sub>20</sub>)-Glu<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-Ile<sub>23</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>24</sub>-Trp<sub>25</sub>-Leu<sub>26</sub>-Met<sub>27</sub>-Asn<sub>28</sub>-aa<sub>29</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 322), 其中aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c,

aa29为Thr、Aib、Ac4c或Ac5c,且1'-烷基选自十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基;且16位和20位中的氨基酸上的侧链经环化以形成侧链内酰胺。

[0209] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>经环化以形成内酰胺键。

[0210] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0211] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 323), 其中

[0212] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c;

[0213] aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>各自个别地为Lys或Glu且通过其侧链环化以形成内酰胺键;

[0214] aa<sub>17</sub>为Arg、hArg;

[0215] aa<sub>19</sub>和aa<sub>20</sub>个别地为Aib、Ac4c或Ac5c;且

[0216] 烷基为C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>直链烷基链。

[0217] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0218] His<sub>1</sub>-Ac4c<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-环(Glu<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Lys<sub>16</sub>)-aa<sub>17</sub>-Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-Aib<sub>19</sub>-Aib<sub>20</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 324), 其中

[0219] aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>通过其侧链环化以形成内酰胺键;

[0220] aa<sub>17</sub>为Arg或hArg;且

[0221] 烷基为C<sub>12</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>16</sub>或C<sub>18</sub>直链烷基链。

[0222] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0223] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 325)

[0224] 其中

[0225] aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>各自个别地为Lys或Glu

[0226] 且aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>通过其侧链环化以形成内酰胺键;aa<sub>17</sub>为Arg或hArg;aa<sub>19</sub>和aa<sub>20</sub>个别地为Aib、Ac4c或Ac5c;且1'-烷基选自十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基。

[0227] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0228] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Aib<sub>17</sub>-Lys(N-ω-1'-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 326), 其中aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c,aa<sub>6</sub>为Me2Phe、MePhe或Phe;且aa<sub>19</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c。

[0229] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0230] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys(N-ω-1'-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 327), 其中aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c,aa<sub>6</sub>为Me2Phe、MePhe或Phe;aa<sub>17</sub>为Arg或hArg,且aa<sub>19</sub>或aa<sub>20</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c。

[0231] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中,肽产物具有以下结构:

[0232] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-环(Glu<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Ala<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-Lys<sub>20</sub>)-Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-

aa<sub>23</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 328), 其中aa<sub>23</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c且1'-烷基选自十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基。

[0233] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中, 肽产物具有以下结构:

[0234] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-

[0235] aa<sub>17</sub>-aa<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-aa<sub>23</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 329)

[0236] 其中

[0237] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c;

[0238] aa<sub>6</sub>为Me2Phe、MePhe或Phe;

[0239] aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>各自个别地为Lys或Glu;

[0240] 且aa<sub>16</sub>和aa<sub>20</sub>通过其侧链环化以形成内酰胺键;

[0241] aa<sub>17</sub>为Arg、hArg或Gln;

[0242] aa<sub>18</sub>为Aib或Ala;

[0243] aa<sub>23</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c且1'-烷基选自十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基。

[0244] 在式I-A、III-A、III-B或式V的一些实施例中, 肽产物具有以下结构:

[0245] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-Lys (N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-NH<sub>2</sub>; (SEQ. ID. NO. 330)

[0246] 其中

[0247] aa<sub>2</sub>为Aib或Ac4c;

[0248] aa<sub>6</sub>为Phe;

[0249] aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>各自个别地为Lys或Glu; 且aa<sub>12</sub>和aa<sub>16</sub>通过其侧链环化以形成内酰胺键;

[0250] aa<sub>17</sub>为Arg或hArg;

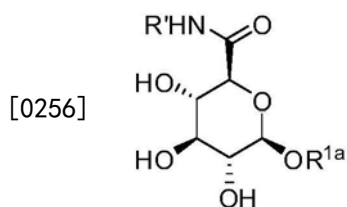
[0251] aa<sub>19</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c;

[0252] aa<sub>20</sub>为Aib、Ac4c或Ac5c且1'-烷基选自十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基。

[0253] 在一些实施例中, 对于式I-A、式III-A、式III-B或式V的任何化合物, X包括十二烷基烷基链。

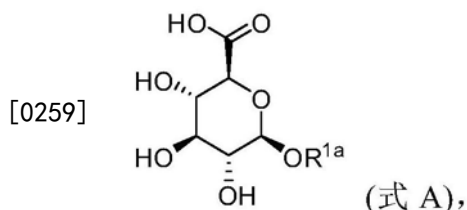
[0254] 在一些实施例中, 肽产物是结合到GLP1R和/或GLCR的生物活性肽产物。

[0255] 在具体实施例中, 上文及本文所述的式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物具有以下结构:



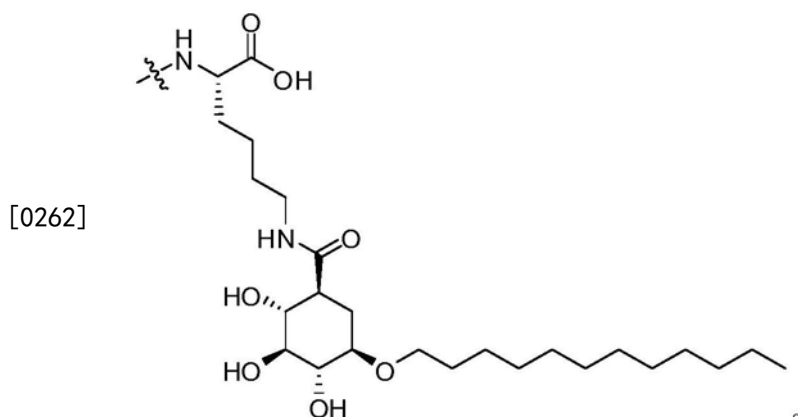
[0257] 其中R<sup>1a</sup>为如图1的表1中所述的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基链, R'为如图1的表1和图2的表2中所述的肽, 式I-A的W<sup>2</sup>为-O-且式I-A的W<sup>1</sup>为-(C=O)NH-且为到肽R'的酰胺连接的一部分。在一些所述实施例中, R<sup>1a</sup>为C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>烷基链。在一些所述实施例中, R<sup>1a</sup>为C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>烷基链。在一些所述实施例中, R<sup>1a</sup>为C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>烷基链。在一些所述实施例中, R<sup>1a</sup>为C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>烷基链。

[0258] 在上述实施例中,氨基酸和/或肽R'的氨基部分(例如,例如赖氨酸等氨基酸残基或肽R'内的赖氨酸残基的氨基)用于与以下结构的化合物形成共价连接:

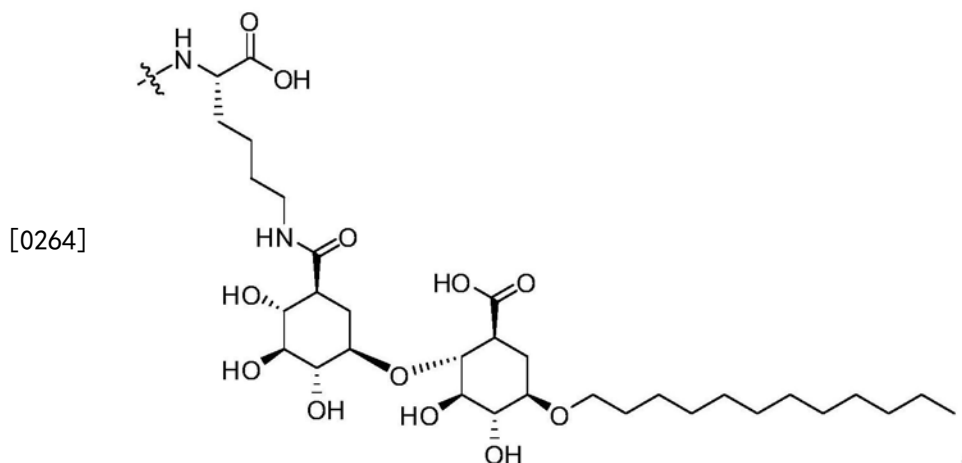


[0260] 其中R<sup>1a</sup>为如上文及图1的表1和图2的表2中所述的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基链。

[0261] 在所述情况下,用于与上述化合物A形成共价连接的具有氨基部分的氨基酸残基(例如,肽R'内的赖氨酸)为附着到具有式A结构的表面活性剂X的连接体氨基酸U。因此,作为一个实例,图1的表1或图2的表2中的Lys (C12) 具有以下结构:



[0263] 在本文所呈现的实施例的范围内也涵盖通过结合任一个或两个羧酸官能团而衍生自基于麦芽糖醛酸(maltouronic acid)的表面活性剂的式I-A肽产物。因此,作为一个实例,图1的表1或图2的表2中的肽包含键结到基于麦芽糖醛酸的表面活性剂X且具有结构的赖氨酸连接体氨基酸:



[0265] 应理解,在一个实施例中,通过以下方式制备式I-A化合物:将赖氨酸附着到基团X,随后将额外氨基酸残基和/或肽附着到赖氨酸-X化合物以获得式I-A化合物。应理解,本文所述其它天然或非天然氨基酸也适于附着到表面活性剂X且适于附着额外氨基酸/肽以获得式I-A化合物。应理解,在另一实施例中,通过以下方式制备式I-A化合物:将全长或部分长度肽附着到基团X,随后任选附着额外氨基酸残基和/或肽以获得式I-A化合物。

[0266] 在具体实施例中,本文提供选自图1的表1或图2的表2的化合物的化合物。

[0267] 本文还提供医药组合物,其包含治疗有效量的上述肽产物或其可接受的盐和至少一种医药上可接受的载剂或赋形剂。

[0268] 在医药组合物的一些实施例中,载剂为水基载剂。在医药组合物的一些实施例中,载剂为非水基载剂。在医药组合物的一些实施例中,非水基载剂为氢氟烷烃样溶剂,其可包含亚微米无水 $\alpha$ -乳糖或其它赋形剂。

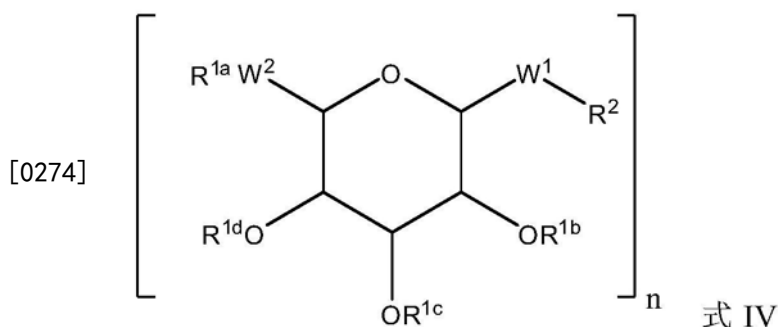
[0269] 在本文所呈现的实施例的范围内涵盖包含带有亲核体的连接体氨基酸U的氨基酸和/或肽与包含离去基团或可经活化而含有离去基团的官能团(例如羧酸)或任何其他反应基团的基团X的反应,由此允许通过所述连接体氨基酸U将所述氨基酸和/或肽共价连接到所述表面活性剂X以提供式I-A肽产物。

[0270] 在本文所呈现的实施例的范围内也涵盖包含带有离去基团或可经活化而含有离去基团的官能团(例如羧酸)或任何其他反应基团的连接体氨基酸U的氨基酸和/或肽与包含亲核基团的基团X的反应,由此允许通过所述连接体氨基酸U将所述氨基酸和/或肽共价连接到所述表面活性剂X以提供式I-A肽产物。

[0271] 应理解,在一个实施例中,通过以下方式制备式I-A化合物:使连接体氨基酸U与X反应,随后将其它残基添加到U以获得式I-A肽产物。应理解,在替代实施例中,通过以下方式制备式I-A化合物:使包含连接体氨基酸U的适宜肽与X反应,随后将其它残基任选添加到U以获得式I-A肽产物。

[0272] 本文进一步提供合成上述肽产物的方法,其包含以下连续步骤:

[0273] (a) 使肽与中间体(即,式IV化合物)偶合:



[0275] 其中:

[0276]  $R^{1a}$ 在每次出现时独立地为键、H、离去基团、保护基团、天然或非天然氨基酸、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基;

[0277]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为键、H、离去基团、保护基团、经可逆保护的天然或非天然氨基酸、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基;

[0278]  $W^1$ 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ;

[0279]  $W^2$ 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S}-$ ;

[0280]  $R^2$ 在每次出现时独立地为键、H、离去基团、保护基团、经可逆保护的天然或非天然氨基酸、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经

取代的芳烷基、-NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯烃、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔烃、-NH(C=O)-CH<sub>2</sub>-Br、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-马来酰亚胺或-N<sub>3</sub>;

[0281] n为1、2或3;

[0282] m为1到10;

[0283] 且

[0284] (b) 任选地将步骤(a)的经偶合肽脱除保护。

[0285] 在所述方法的一些实施例,每一天然或非天然氨基酸在每次出现时独立地为经可逆保护的连接体氨基酸。在所述方法的一些实施例中,每一天然或非天然氨基酸在每次出现时独立地为经可逆保护的赖氨酸或游离赖氨酸。

[0286] 在所述方法的一些实施例中,所述肽为如上文所述的式II肽。

[0287] 在所述方法的一些实施例中,

[0288] n为1;

[0289] W<sup>1</sup>为-(C=O)-;

[0290] R<sup>1a</sup>为经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基或经取代或未经取代的1-芳烷基,

[0291] R<sup>2</sup>为经可逆保护的D-或L-构型的赖氨酸。

[0292] 在所述方法的一些实施例中,

[0293] n为1;

[0294] W<sup>1</sup>为-(C=O)-;

[0295] R<sup>1a</sup>为经取代或未经取代的C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基或经取代或未经取代的1-芳烷基,

[0296] R<sup>2</sup>为经可逆保护的D-或L-构型的赖氨酸。

[0297] 在所述方法的一些实施例中,R<sup>1a</sup>为辛基、癸基、十二烷基、十四烷基或十六烷基。

[0298] 在所述方法的一些实施例中,

[0299] n为1;

[0300] W<sup>1</sup>为-(C=O)-NH-或-(C=O)-O-;

[0301] R<sup>2</sup>为经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基疏水性基团、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基或经取代或未经取代的1-芳烷基,

[0302] R<sup>1a</sup>为经可逆保护的D-或L-构型的丝氨酸或苏氨酸。

[0303] 在所述方法的一些实施例中,R<sup>2</sup>为辛基、癸基、十二烷基、十四烷基或十六烷基。

[0304] 在所述方法的一些实施例中,

[0305] n为1;

[0306] m为1到6;

[0307] W<sup>1</sup>为-CH<sub>2</sub>-;

[0308] R<sup>1a</sup>为经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基疏水性基团、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基或经取代或未经取代的1-芳烷基,

[0309] R<sup>2</sup>为-N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、-C<sub>2</sub>-炔烃、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-马来酰亚胺、NH-(C=O)-CH<sub>2</sub>-Br或NH-(C=O)-CH<sub>2</sub>-I。

[0310] 在式IV的一些实施例中,

[0311] n为1;

[0312]  $W^1$ 为 $-(C=O)-O-$ ;

[0313]  $R^2$ 为H,

[0314]  $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1-C_{30}$ 烷基疏水性基团。

[0315] 在所述方法的一些实施例中, $W^1$ 为 $-(CH_2)_0$ 。在所述方法的一些实施例中,n为1。在所述方法的一些实施例中,n为2,且第一糖苷通过第一糖苷的 $W^2$ 与第二糖苷的 $OR^{1b}$ 、 $OR^{1c}$ 或 $OR^{1d}$ 中的任何一个之间的键附着到第二糖苷。

[0316] 在所述方法的一些实施例中,n为3,且第一糖苷通过第一糖苷的 $W^2$ 与第二糖苷的 $OR^{1b}$ 、 $OR^{1c}$ 或 $OR^{1d}$ 中的任何一个之间的键附着到第二糖苷,且第二糖苷通过第二糖苷的 $W^2$ 与第三糖苷的 $OR^{1b}$ 、 $OR^{1c}$ 或 $OR^{1d}$ 中的任何一个之间的键附着到第三糖苷。

[0317] 在所述方法的一些实施例中,式IV化合物为经可逆保护的D-或L-构型的N- $\epsilon$ -(1'-烷基葡萄糖醛酸基)-赖氨酸,其中 $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1-C_{20}$ 烷基链、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基或经取代或未经取代的1-芳烷基。

[0318] 在所述方法的一些实施例中,式IV化合物为经可逆保护的D-或L-构型的N- $\epsilon$ -(1'-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)-赖氨酸。

[0319] 在所述方法的一些实施例中,脱除保护包含使用弱酸和或弱碱处理。在所述方法的一些实施例中,脱除保护包含使用强酸。

[0320] 在一些实施例中,所述方法进一步包含通过中间体的反相高效液相色谱或离子交换色谱将中间体色谱脱盐的步骤。

[0321] 医药组合物,其包含治疗有效量的上文和本文所述的肽产物或其可接受的盐和至少一种医药上可接受的载剂或赋形剂。

[0322] 本文提供治疗与胰岛素抵抗相关的病况的方法,其包含向有需要的个体投与本文所述的任何化合物。

[0323] 本文提供治疗以下疾病的方法:糖尿病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病、伤口愈合、胰岛素抵抗、高糖血症、高胰岛素血症、代谢综合征、糖尿病性并发症、游离脂肪酸或甘油血液水平升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、急性心血管综合征、梗塞、缺血性再灌注或高血压,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的上文和本文所述的肽产物。

[0324] 本文提供减少体重增加或诱导体重减少的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的上文和本文所述的肽产物。

[0325] 本文提供治疗特征在于肥胖症关联性胰岛素抵抗或代谢综合征的哺乳动物病况的方法,其包含向有需要的个体投与诱导体重减少或胰岛素敏感量的上文和本文所述的肽产物。

[0326] 在一些实施例中,待治疗的病况为代谢综合征(综合征X)。在一些实施例中,待治疗的病况为糖尿病。在一些实施例中,待治疗的病况为高脂血症。在一些实施例中,待治疗的病况为高血压。在一些实施例中,待治疗的病况为血管疾病(包括动脉粥样硬化)或特征在于C反应性蛋白质升高的全身性炎症。

[0327] 在所述方法的一些实施例中,肽产物的有效投与量为约 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 到约 $100.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 或 $0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 到约 $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 或 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 到约 $50\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 。在一些实施例中,

不经肠投与肽产物。在一些实施例中,经皮下投与肽产物。在一些实施例中,投与肽产物的方法为鼻吸入。

[0328] 然而,应理解,对于需要治疗的任一特定个体,具体剂量水平和给药频率可有所不同且应取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用持续时间、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、投与模式和时间、排泄速率、药物组合、特定病况的严重程度和接受治疗的主体。

[0329] 本文提供治疗代谢综合征或其组成疾病(component disease)的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的上述肽产物。在一些实施例中,代谢综合征病况已恶化成糖尿病。

[0330] 本文还提供经共价修饰的GLCR和/或GLP1R结合肽或其类似物,其包含如本文所述的亲水性基团和共价附着到所述亲水性基团的疏水性基团。在具体实施例中,经共价修饰的肽和/或蛋白质产物包含为糖的亲水性基团和为C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基链或芳烷基链的疏水性基团。

[0331] 在一个实施例中,提供通过共价连接到表面活性剂来化学修饰分子以增加或维持组合物或分子的生物作用(例如,受体结合或酶促活性)的方法。在一些实施例中,分子为肽。所述方法另外可包括进一步修饰,包含将组合物中的分子共价附着到例如聚乙二醇等聚合物。

[0332] 在另一实施例中,提供通过将肽链共价附着到至少一个其中烷基具有1到30个碳原子的烷基糖苷来降低或消除肽和/或蛋白质药物的免疫原性的方法。

[0333] 还提供治疗与胰岛素抵抗相关的病况的方法,所述病况包括且不限于肥胖症、代谢综合征、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等,其包含投与包含共价附着到至少一个烷基糖苷的肽的药物组合物并递送到脊椎动物,其中所述烷基具有1到30个碳原子、1到20个碳或进一步在6到16个碳原子或6到18个碳范围内,且其中所述烷基糖苷共价连接到肽增加药物的稳定性、生物利用度和/或作用持续时间。

[0334] 本文进一步提供本文所述肽产物(例如,式I-A、式III-A、式III-B或式V肽产物)用于制造用以治疗上文和本文所述的任何病况的药剂的用途。

## 附图说明

[0335] 图1图1中的表1绘示通过本文所述方法制备的化合物。本说明书提供SEQ.ID.No.1-3和SEQ.ID.No.318-343的序列。另外,图1的表1提供如图1的表1中所示分别具有SEQ.ID.NO.4-129的化合物EU-A300到EU-A425的SEQ.ID编号。图1的表1中的化合物和其在图1的表1中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所申请的说明书中。

[0336] 图2图2中的表2绘示通过本文所述方法制备的化合物。本说明书提供SEQ.ID.No.1-3和SEQ.ID.No.318-343。另外,图2的表2提供如图2的表2中所示分别具有SEQ.ID.NO.130-317的化合物EU-A426到EU-599的SEQ.ID编号。图2的表2中的化合物和其在图2的表2中所示的相应SEQ.ID.NO由此并入所申请的说明书中。

[0337] 图3图3图解说明GLP-1受体的细胞外结构域的结合位点的x射线晶体结构(朗格, S. (Runge, S.) 等人(2008)生物化学杂志(J Biol Chem) 283:11340-7)并且图解说明所述受体和配体醋酸艾塞那肽(exendin-4)的关键疏水性结合元件(Val<sup>19\*</sup>、Phe<sup>22\*</sup>、Trp<sup>25\*</sup>、Leu<sup>26\*</sup>), 由本发明肽上的表面活性剂的疏水性1'-烷基部分模拟并替代所述结合元件。

## 具体实施方式

[0338] 本文阐述某些具有经改进医药性质的经共价修饰的肽和/或蛋白质。本文还提供使用经共价修饰的肽和/或蛋白质治疗与肥胖症和代谢综合征相关的病症的方法。

[0339] 在一些实施例中,经修饰的肽和/或蛋白质包含共价附着到亲水性基团“头”(例如,多元醇(例如,糖))的肽和/或蛋白质;亲水性基团共价附着到疏水性基团“尾”,由此生成表面活性剂。在一些实施例中,使用疏水基连接的糖苷表面活性剂(例如,烷基糖苷)部分共价修饰肽或蛋白质(例如,胰高血糖素或GLP-1相关肽等)通过多种机制延长所述肽和/或蛋白质的作用持续时间,所述机制包括在机体内的投与部位形成药物储库(depot)并结合到疏水性载体蛋白质。在一些实施例中,将位阻纳入肽和/或蛋白质结构中可防止蛋白酶靠近所述肽和/或蛋白质产物且由此防止蛋白质水解。在一些实施例中,对如本文所述肽和/或蛋白质的表面活性剂修饰(例如,共价附着烷基糖苷类表面活性剂)可增加跨粘膜屏障输送。因此,对本文所述的肽和/或蛋白质的修饰提供合意益处,包括且不限于保护免受蛋白质水解和减缓从投与位点的移动,由此延长药代动力学行为(例如,延长循环 $t_{1/2}$ )并且改进跨粘膜生物利用度。

[0340] 在一些实施例中,以有益方式通过截短序列、引入限制和/或纳入位阻修改改进的肽和/或蛋白质与其受体的相互作用。本文阐述允许在经修饰的肽和/或蛋白质中纳入刚度与位阻二者的新颖烷基糖苷试剂。在一些实施例中,位阻使本文所述经修饰的肽和/或蛋白质具有受体选择性。在一些实施例中,位阻提供免受蛋白质水解的保护。

[0341] 蛋白质和肽经历众多可影响效能和安全性的物理和化学变化。其中有聚集,其包括二聚化、三聚化和形成更高级的聚集体,例如淀粉样蛋白。聚集为基于肽和/或蛋白质的治疗剂的多种可能有害作用的潜在关键问题,所述有害作用包括功效损失、药代动力学改变、稳定性降低或产品贮存期缩短和诱导不合意的免疫原性。自缔合肽的生物利用度和药代动力学可能受到聚焦体大小和皮下部位处非共价分子间相互作用的易破坏性的影响(马路,S.K. (Maji, S.K.) 等人(2008)科学公共图书馆-生物(PLoS Biol)6:e17)。在一些情形下,肽可聚集成以30天或30天以上的 $t_{1/2}$ 解离的皮下储库。所述缓慢溶解可产生有利作用,例如从单一皮下注射递送一个月引起使所述肽在活体内表现无活性的低血液浓度。因此,在一些情形下,疏水性聚集妨碍肽的生物利用度和有效性(克劳德菲特,D.K. (Clodfelter, D.K.) 等人(1998)医药研究(Pharm Res)15:254-262)。本文所述的经修饰的肽产物与表面活性剂连接并且任选地经设计以允许根据需要干扰聚集或增强聚集。

[0342] 共价附着到蛋白质的天然寡糖经常不具有表面活性剂特性。在一些实施例中,本文所述的肽和/或蛋白质产物具有共价附着的糖和额外的疏水性基团,所述基团使经修饰的肽具有表面活性剂特性,由此允许调谐表面活性剂修饰的肽的生物利用度、免疫原性和/或药代动力学行为。

[0343] 经寡糖修饰的蛋白质和肽阐述于(例如)詹森,K.J. (Jensen, K.J.) 和布拉斯克,J. (Brask, J.) (2005)生物聚合物(Biopolymers)80:747-761中,其中使用酶促方法(吉森,H.J. (Gijzen, H.J.) 等人(1996)化学评论(Chem Rev)96:443-474;西尔斯,P. (Sears, P.) 和王,C.H. (Wong, C.H.) (1998)细胞与分子生命科学(Cell Mol Life Sci)54:223-252;郭,Z. (Guo, Z.) 和邵,N. (Shao, N.) (2005)医学研究评论(Med Res Rev)25:655-678)或化学方法(俄吉,L. (Urge, L.) 等人(1992)生物化学与生物物理研究通讯(Biochem Biophys Res

Commun) 184:1125-1132; 萨尔瓦多, L.A. (Salvador, L.A.) 等人 (1995) 四面体 (Tetrahedron) 51:5643-5656; 奇赫博格, J. (Kihlberg, J.) 等人 (1997) 酶学方法 (Methods Enzymol) 289:221-245; 格里戈瑞德斯, G. (Gregoriadis, G.) 等人 (2000) 细胞与分子生命科学 57:1964-1969; 查克拉博蒂, T.K. (Chakraborty, T.K.) 等人 (2005) 糖偶联物杂志 (Glycoconj J) 22:83-93; 刘, M. (Liu, M.) 等人 (2005) 碳水化合物研究 (Carbohydr Res) 340:2111-2122; 佩恩, R.J. (Payne, R.J.) 等人 (2007) 美国化学会志 (J Am Chem Soc) 129:13527-13536; 佩德森, S.L. (Pedersen, S.L.) 等人 (2010) 化学生物学与生物化学 (Chembiochem) 11:366-374) 纳入糖或寡糖结构。肽以及蛋白质已经糖基化修饰 (费莉娜, F. (Filira, F.) 等人 (2003) 有机与生物分子化学 (Org Biomol Chem) 1:3059-3063); (内格里, L. (Negri, L.) 等人 (1999) 药物化学杂志 42:400-404); (内格里, L. 等人 (1998) 英国药理学杂志 (Br J Pharmacol) 124:1516-1522); 罗基, R. (Rocchi, R.) 等人 (1987) 国际肽与蛋白质研究杂志 (Int J Pept Protein Res) 29:250-261; 费莉娜, F. 等人 (1990) 国际生物大分子杂志 (Int J Biol Macromol) 12:41-49; 戈博, M. (Gobbo, M.) 等人 (1992) 国际肽与蛋白质研究杂志 40:54-61; 俄吉, L. 等人 (1992) 生物化学与生物物理研究通讯 184:1125-1132; 德戴尼-皮拉德, F. (Djedaini-Pilard, F.) 等人 (1993) 四面体通讯 (Tetrahedron Lett) 34:2457-2460; 德鲁亚, B. (Drouillat, B.) 等人 (1997) 生物有机及药物化学通讯 (Bioorg Med Chem Lett) 7:2247-2250; 洛霍夫, E. (Lohof, E.) 等人 (2000) 德国应用化学国际英文版 (Angew Chem Int Ed Engl) 39:2761-2764; 格鲁纳, S.A. (Gruner, S.A.) 等人 (2001) 有机化学通讯 (Org Lett) 3:3723-3725; 平, C. (Pean, C.) 等人 (2001) 生物化学与生物物理学学报 (Biochim Biophys Acta) 1541:150-160; 费莉娜, F. 等人 (2003) 有机与生物分子化学 1:3059-3063; 格洛丁伯格, G.M. (Grotenbreg, G.M.) 等人 (2004) 有机化学杂志 (J Org Chem) 69:7851-7859; 比昂迪, L. (Biondi, L.) 等人 (2007) 肽科学杂志 (J Pept Sci) 13:179-189; 科达, Y. (Koda, Y.) 等人 (2008) 生物有机及药物化学 16:6286-6296; 山本, T. (Yamamoto, T.) 等人 (2009) 药物化学杂志 52:5164-5175)。

[0344] 然而, 上述尝试并未阐述附着到肽连接的寡糖的额外疏水性基团。因此, 本文提供经修饰的肽和/或蛋白质, 其纳入附着到共价附着到所述肽和/或蛋白质的糖和/或寡糖的疏水性基团并且允许调谐生物利用度、免疫原性和药代动力学行为。因此, 本文还提供包含寡糖和疏水性基团的表面活性剂试剂, 其允许共价修饰肽和/或蛋白质, 例如, 胰高血糖素和/或GLP-1和/或其类似物。

[0345] 本文提供共价连接到肽的基于糖的表面活性剂用于改进肽和/或蛋白质性质的用途。在一些实施例中, 对如本文所述肽和/或蛋白质的表面活性剂修饰 (例如, 共价附着烷基糖苷类表面活性剂) 可增加跨粘膜屏障输送。在一些实施例中, 表面活性剂共价附着到肽和/或蛋白质产物可减少或防止所述肽和/或蛋白质聚集。在一些实施例中, 经共价修饰的肽和/或蛋白质为经共价修饰的胰高血糖素或GLP-1肽或其类似物, 其通过用烷基糖苷表面活性剂部分共价修饰而修饰以改进其医药和医学性质。这些经表面活性剂修饰的类似物具有增加的位阻, 此可阻碍蛋白质水解, 减缓摄取并且减缓从机体内的清除。

[0346] 在某些情形下, 表面活性剂对于医药调配物的物理性质或性能的作用是有利的, 但会刺激皮肤和/或其它组织并且尤其刺激粘膜, 例如那些发现于鼻、嘴、眼、阴道、直肠、颊或舌下区域中的粘膜。另外, 在一些情形下, 表面活性剂使蛋白质变性, 由此破坏其生物学

功能。由于表面活性剂在高于临界微团浓度(CMC)时施加其作用,因此具有低CMC的表面活性剂是合意的,以便其以低浓度或以少量有效地用于医药调配物中。因此,在一些实施例中,适于本文所述肽修饰的表面活性剂(例如,烷基糖苷)在纯水中或在水溶液中的CMC小于约1mM。仅举例来说,烷基糖苷在水中的某些CMC值为:辛基麦芽糖苷19.5mM;癸基麦芽糖苷1.8mM;十二烷基- $\beta$ -D-麦芽糖苷0.17mM;十三烷基麦芽糖苷0.03mM;十四烷基麦芽糖苷0.01mM;蔗糖十二烷酸酯0.3mM。应了解,适宜表面活性剂可根据经修饰的肽和/或蛋白质而具有更高或更低的CMC。如本文所使用,“临界微团浓度”或“CMC”为溶液中的两亲性组分(烷基糖苷)的浓度,在此浓度下溶液中开始形成微团(球形微团、圆形棒状物、层状结构等)。在某些实施例中,烷基糖苷二烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷、十三烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷和十四烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷以及蔗糖十二烷酸酯、蔗糖十三烷酸酯和蔗糖十四烷酸酯具有较低CMC并且适于本文所述的肽和/或蛋白质修饰。

#### [0347] 胰岛素抵抗

[0348] 与高糖血症延长相关的风险包括微血管并发症、感觉神经病变、心肌梗塞、中风、大血管死亡率和所有原因的死亡率的风险增加。2型糖尿病也与另一全球性流行病肥胖症有因果联系。2007年全世界在糖尿病的治疗和预防上花费至少2320亿美元,其中所述金额中的3/4花费在工业化国家对于长期并发症的治疗和一般护理,例如预防微血管和大血管并发症的努力。2007年,估计糖尿病对美国造成的间接成本(因糖尿病所致的残疾、劳动能力丧失和过早死亡)为580亿美元。

[0349] 肥胖症导致胰岛素抵抗,即通过胰岛素受体数量减少和这些受体对关键细胞内信号传导系统的偶合降低而导致机体内细胞对胰岛素刺激反应能力降低。肥胖状态进一步导致“代谢综合征”,即一群具有极大健康护理后果的疾病(胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化等)。如果足够早地诊断出胰岛素抵抗,则可通过目的在于降低卡路里摄入和体脂的生活方式干预并且通过药物治疗以归一化血糖控制来预防或延迟明显的2型糖尿病。尽管治疗方针在早期推荐侵袭性干预,但许多患者不能达到血糖控制目标。许多因素导致不能成功地管控2型糖尿病,包括可用抗糖尿病药物的社会心理和经济影响以及功效、便利性和耐受性特性的缺点。本文所述的肽和/或蛋白质产物经设计以克服这些缺点。

#### [0350] 肠降血糖素作用

[0351] “肠降血糖素作用”用于描述以下现象:经口递送的葡萄糖负荷产生远远大于经静脉内投与的相同葡萄糖负荷的胰岛素分泌。这种作用由至少两种由肠道L细胞分泌的肠降血糖素激素介导。将葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样肽1(GLP-1)鉴别为肠降血糖素且认为健康个体可由肠降血糖素作用产生其高达70%的膳食性胰岛素分泌反应。

[0352] 通常肠降血糖素肽根据需要响应所摄入的营养素而分泌,并且由于二肽基肽酶IV(DPP-4)的降解而具有短血浆半衰期。在2型糖尿病患者中,胰腺对GLP-1的响应性受到损害,但胰岛素分泌响应可利用药理学剂量的人类GLP-1恢复(基弗,T.J. (Kieffer,T.J.)等人(1995)内分泌学(Endocrinology)136:3585-3596)。另外,GLP-1促进 $\beta$ 细胞新生和保存(阿博,K. (Aaboe,K.)等人(2008)糖尿病、肥胖症和代谢(Diabetes Obes Metab)10:994-1003)。GLP-1对例如心脏功能具有额外的有益作用:例如其改进人类个体的左心室功能(索科斯,G.G. (Sokos,G.G.)等人(2006)心脏衰竭杂志(J Card Fail)12:694-699)。GLP-1也减

缓人类的胃排空并且降低食欲(托夫特-尼耳森,M.B. (Toft-Nielsen,M.B.) 等人(1999) 糖尿病护理(Diabetes Care) 22:1137-1143)。

[0353] 用代谢稳定且长效的GLP-1类似物治疗糖尿病患者阐述于(例如)德拉布,S.R. (Drab,S.R.) (2010) 医药疗法(Pharmacotherapy) 30:609-624中,其面临与使用便利性和副作用(例如恶心、胰腺炎和甲状腺癌风险)有关的问题。GLP-1类似物提供胰岛素分泌的葡萄糖依赖性刺激并且可降低低血糖症风险。另外,尽管许多现行糖尿病治疗引起体重增加,如下文所述,但GLP-1类似物诱导饱腹感和轻微的体重减少。因此,在一些实施例中,本文提供长效且以低剂量投与的GLP-1类似物,由此降低与现行治疗相关的副作用。

[0354] 已知许多肽肠激素调节食欲(桑格,G.J. (Sanger,G.J.) 和李,K. (Lee,K.) (2008) 自然评价药物发现(Nat Rev Drug Discov) 7:241-254)。若干肽源自对前胰高血糖素原基因产物的组织特异性酶促处理(激素原转化酶;PC):例如胰高血糖素、GLP-1、胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)、肠高血糖素和胃泌酸调节素(OXM) (德鲁克,D.J. (Drucker,D.J.) (2005) 自然临床实践内分泌学和代谢(Nat Clin Pract Endocrinol Metab) 1:22-31;辛克莱,E.M. (Sinclair,E.M.) 和德鲁克,D.J. (2005) 生理学(毕士达(Bethesda)) 20:357-365)。GLP-1、GLP-2、肠高血糖素和OXM由肠中的L细胞响应进食而共分泌。或者,前胰高血糖素原经处理(PC2)以在胰岛中的 $\alpha$ 细胞中产生胰高血糖素。OXM的结构基本上为具有8个残基的C末端延伸的胰高血糖素。

[0355] 除了刺激胰岛素生物合成和葡萄糖依赖性胰岛素分泌外,GLP-1和其稳定模拟物(例如百泌达(Byetta))还在动物模型(马克,C.M. (Mack,C.M.) 等人(2006) 国际肥胖症杂志(Int J Obes) (伦敦) 30:1332-1340)和2型糖尿病患者(德弗龙佐,R.A. (DeFronzo,R.A.) 等人(2005) 糖尿病护理28:1092-1100;布斯,J.B. (Buse,J.B.) 等人(2010) 糖尿病护理33:1255-1261)中引起适度体重减少。胰高血糖素输注减少人的食物摄入(吉尔里,N. (Geary,N.) 等人(1992) 美国生理学杂志(Am J Physiol) 262:R975-980),同时对脂肪组织进行连续胰高血糖素处理还促进脂解(赫克美亚,C.M. (Heckemeyer,C.M.) 等人(1983) 内分泌学113:270-276)和体重减少(索尔特,J.M. (Salter,J.M.) 等人(1960) 代谢9:753-768;尚,E.K. (Chan,E.K.) 等人(1984) 实验与分子病理学(Exp Mol Pathol) 40:320-327)。胰高血糖素具有对能量代谢广泛作用(海普纳,K.M. (Heppner,K.M.) 等人(2010) 生理学和行为(Physiol Behav))。胰高血糖素或类似物可用于肠道暂时性麻痹的诊断模式。因此,至少两种来自前胰高血糖素原蛋白质的PC处理产物与饱腹感和代谢作用关联。

[0356] 在啮齿动物中,与对照相比,经腹腔内重复投与前胰高血糖素原的第三种产物OXM与白色脂肪组织减少和体重减少相关(戴金,C.L. (Dakin,C.L.) 等人(2004) 内分泌学145:2687-2695)。Oxm在静脉内输注投与正常体重人类期间将食物摄入减少19.3%并且这种作用在输注后持续12hr以上(科恩,M.A. (Cohen,M.A.) 等人(2003) 临床内分泌学和代谢杂志(J Clin Endocrinol Metab) 88:4696-4701)。对志愿者治疗4周时间以上产生反映体脂降低的持续性饱腹感作用和体重减少(魏恩,K. (Wynne,K.) 等人(2005) 糖尿病54:2390-2395)。

[0357] OXM在结构上与GLP-1和胰高血糖素同源,并且活化胰高血糖素受体(GCGR)与GLP-1受体(GLP1R)二者,但效能为同名配体的1/10到1/100。另外,对OXM与GLP1R的相互作用的研究表明,其与GLP-1相比可能对 $\beta$ -抑制蛋白募集具有不同作用(乔根森,R. (Jorgensen,

R.) 等人 (2007) 药理学与实验治疗学杂志 (J Pharmacol Exp Ther) 322:148-154), 因此用作“偏向”配体。人们已对 OXM 的独特受体寻找多年, 但还没有将其阐明并且假定其通过 GLP1R 和 GCGR 途径起作用。因此, 本文提供对肠肽进行表面活性剂修饰的方法, 所述肠肽允许诱导饱腹感、体重减少、缓和胰岛素抵抗和/或延迟糖尿病前期恶化成糖尿病。

#### [0358] GLP-1

[0359] 考虑到前胰高血糖素原蛋白质产物对上述饱腹感和代谢的复杂且相互作用的行, 多组研究人员已对 GLP-1 和胰高血糖素结构的关系进行了研究。整个序列内的残基均显示接受替代。例如, 广泛接受在 GLP-1 的 N 末端区、尤其在 2、3、5、8、11 和 12 处用 Ala 进行替代 (阿德霍斯特, K. (Adelhorst, K.) 等人 (1994) 生物化学杂志 269:6275-6278)。

[0360] 已显示, 能够结合到 GLP1R 和 GLCR 的嵌合类似物可通过将 GLP-1 的 C 末端残基移植到胰高血糖素的 N 末端来完成 (约尔特, S.A. (Hjorth, S.A.) 等人 (1994) 生物化学杂志 269:30121-30124)。3 位残基 (GLP1 中的酸性 Glu 或胰高血糖素或 OXM 中的中性 Gln) 降低胰高血糖素 (朗格, S. 等人 (2003) 生物化学杂志 278:28005-28010) 或 OXM (波卡伊, A. (Pocai, A.) 等人 (2009) 糖尿病 58:2258-2266) 与 GLP1R 的亲和力。对用 GLP-1 或胰高血糖素或 OXM 在 3 位具有 Gln 的经稳定类似物治疗的动物的代谢特征的作用进行了研究 (戴, J.W. (Day, J.W.) 等人 (2009) 自然化学生物学 (Nat Chem Biol) 5:749-757; 德鲁斯, M.R. (Druce, M.R.) 等人 (2009) 内分泌学 150:1712-1722; 波卡伊, A. 等人 (2009) 糖尿病 58:2258-2266)。这些类似物经设计以对 GLP1R 与 GCGR 二者具有激动作用 (戴, J.W. 等人 US 2010/0190701A1)。

[0361] 嵌合类似物应具有母体激素作用于其受体的合意作用, 且因此类似于 OXM 的作用, 所述 OXM 明显地作用于 GLP-1R 与 GLCR 二者: 葡萄糖依赖性胰岛素分泌和饱腹感, 以及因胰高血糖素所致的脂解和脂肪燃烧增加。所述类似物显示引起体重减少和脂肪燃烧增加的期望作用。所述特征可在肥胖症治疗上具有吸引力, 但肥胖症治疗的主要难题为顺应性。尽管胰高血糖素和 OXM 目前已知的分别对 GLP-1R 与 GLCR 二者具有亲和力的全长类似物可导致体重减少, 但这些类似物并未针对最佳药物治疗方案所必需的高度生物利用度、医药性质和到患者的便利递送进行优化。因此, 本文提供肠肽 (例如, GLP、OXM、胰高血糖素等) 类似物, 其允许高度生物利用度和/或长持续作用, 从而可改进在例如肥胖症和/或糖尿病和/或代谢综合征等病况的治疗中的治疗结果。

[0362] 用 OXM 样分子优化代谢综合征和糖尿病治疗的其它因素涉及治疗持续时间和胰高血糖素作用量。例如, 用活化 GLP-1 和胰高血糖素受体的类似物 (OXM 药理学特征) 进行连续治疗可产生极大且快速的脂肪量损失 (戴, J.W. 等人 (2009) 自然化学生物学 5:749-757), 但其也可引起瘦肉量损失 (科辛斯基, J.R. (Kosinski, J.R.) 等人 (2012) 肥胖症 (银泉 (Silver Spring)): doi:10.1038/oby.2012.67), 这不利于此类医药。例如, 在科辛斯基, J.R. 等人的研究文章中, 由阿尔泽特 (Alzet) 微泵将天然激素 Oxm 连续投与 14 天并且导致脂肪量降低 30%, 而且引起瘦肉量 (肌肉) 降低 7%。

[0363] 已知胰高血糖素作用刺激糖原分解、脂解和脂肪燃烧增加, 但也可对肌肉具有分解代谢作用。使用组合 GLP-1 与胰高血糖素作用的药剂 (OXM 特征) 进行成功治疗将需要利用合理量的胰高血糖素作用 (脂肪燃烧) 以最佳方式引起饱腹感和 GLP-1 类似物的增强的葡萄糖依赖性胰岛素分泌。另外, 间歇性使用所述药剂将通过损失脂肪量和最低限度地损失瘦肉量来提供中度连续体重减少的期望临床特征。本文提供具有 GLP-1 与 OXM 作用的合意组合

以及可调谐药代动力学/药效动力学特征的分子以允许最佳地用于疗法(例如在代谢综合征、糖尿病、肥胖症等中)。

[0364] 在一个实施例中,式I-A、III-A、III-B和式V化合物经设计以提供胰高血糖素样活性或GLP-1样活性。在又一实施例中,式I-A、III-A、III-B和式V化合物提供可调谐活性。例如,在一种情形下,本文所述的肽产物(例如,图1的表1和图2的表2中的化合物)对胰高血糖素与GLP-1二者的受体的EC<sub>50</sub>小于约500nM、优选小于约50nM、更优选小于约20nM。在另一情形下,本文所述的肽产物(例如,图1的表1和图2的表2中的化合物)对GLP-1受体的效能更大(例如,EC<sub>50</sub>小于10nM、优选小于5nM,更优选为约1nM)并且对胰高血糖素受体的效能更小(例如,EC<sub>50</sub>小于50nM、优选小于约20nM、更优选为约5nM)。生物活性的这种可调谐性允许部分保留合理量的胰高血糖素作用,由此允许发生脂肪燃烧,同时还保持增强的葡萄糖依赖性胰岛素分泌的有益作用。OXM在结构上与GLP-1和胰高血糖素同源,并且活化胰高血糖素受体(GCGR)与GLP-1受体(GLP1R)二者。因此,在一些实施例中,式I-A、式III-A、式III-B和式V化合物提供可调谐的OXM样生物活性。在一些具体实施例中,本文所述的肽产物包含具有GLP-1的氨基酸残基1-17的肽和/或其类似物(例如,包含如本文所述的经修饰的非天然氨基酸替代、如本文所述的环化内酰胺键、如本文所述的表面活性剂修饰或其组合的类似物)。在一些其它实施例中,本文所述的肽产物包含具有GLP-1的氨基酸残基1-16的肽和/或其类似物(例如,包含如本文所述的经修饰的非天然氨基酸替代、如本文所述的环化内酰胺键、如本文所述的表面活性剂修饰或其组合的类似物)。在其它实施例中,本文所述的肽产物包含具有GLP-1的氨基酸残基1-18的肽和/或其类似物(例如,包含如本文所述的经修饰的非天然氨基酸替代、如本文所述的环化内酰胺键、如本文所述的表面活性剂修饰或其组合的类似物)。另外,本文所述的肽产物包含一个或一个以上残基(例如,Aib、Ac4C),所述残基提供经设计的式I-A、式III-A、式III-B、式V化合物以及图1的表1和图2的表2中的化合物的螺旋稳定。

[0365] 相信胰高血糖素亚族配体以与许多B类受体(分泌素类别、G蛋白质偶合受体(GPCR))所共有的双结构域模式结合到其受体。对于GLP-1来说,认为存在结合到跨膜螺旋顶部的从残基1到约残基16的N末端区(近膜区)和结合到受体的细胞外大N末端延伸(ECD)的从残基17到残基31的螺旋C末端区。这些配体的结合集中于以下事实:这些肽配体的N末端截短类似物仍然可以保持仅对于受体的经分离ECD区的显著结合亲和力和选择性。因此,已表明,N末端区负责受体活化,而C末端区负责结合。最近已显示,GLP-1的短N末端类似物可同时为有效结合剂以及受体活化剂(马佩利,C. (Mapelli, C.) 等人(2009) 药物化学杂志 52:7788-7799; 哈克, T.S. (Haque, T.S.) 等人(2010) 肽 31:950-955; 哈克, T.S. 等人(2010) 肽 31:1353-1360)。

[0366] 另外,利用结合于GLP1R的N末端区中的GLP-1模拟物醋酸艾塞那肽(百泌达)的经截短拮抗剂类似物对此区的x射线晶体结构的研究(朗格, S. 等人(2008) 生物化学杂志 283:11340-7)显示ECD中的关键配体结合区具有高度疏水性(图3)。醋酸艾塞那肽除Glu15以外的序列作为两亲性螺旋与此极疏水区(Val<sup>19\*</sup>、Phe<sup>22\*</sup>、Trp<sup>25\*</sup>、Leu<sup>26\*</sup>)相互作用。在一个实施例中,GLP-1或胰高血糖素的经截短的N末端片段经修饰以结合到GLCR并且共价连接到表面活性剂。表面活性剂的疏水性1'-烷基部分模拟并且替代天然激素配体的C末端区并且增加肽效能、功效和作用持续时间。另外,所述类似物因其尺寸较小而具有主要优点,此可降低

其复杂性、合成成本和对蛋白质水解的敏感性。另外,较小肽更易于通过鼻粘膜或肠上皮细胞屏障吸收。

[0367] 低血糖症是可能威胁生命的低血糖病况并且被发现得越来越多,因为在更多患者中使用通过强化胰岛素治疗对血糖升高进行的更具侵袭性的治疗。当血糖水平下降太低而不能向脑和肌肉提供用于机体活动的足够能量时,视为低血糖症。可使用胰高血糖素来治疗此病况并且通过刺激肝分解糖原以生成葡萄糖并使血糖水平朝向正常值上升来达成此目的。可使用保持活化GLCR的能力的胰高血糖素类似物来实现这种对血糖水平的合意作用。

[0368] 活化GLP1R的GLP-1类似物刺激胰腺产生且在升高血糖水平存在下释放胰岛素。此作用可有效地控制和归一化血糖水平,如利用例如依西奈肽(exenatide)(百泌达®)等现行产品所发现。另外,所述产品似乎可降低食欲并且减缓胃中的食物移动。因此其可通过多种机制有效地治疗糖尿病。活化GLCR与GLP1R二者的组合胰高血糖素与GLP-1的作用的类似物可提供治疗糖尿病的益处,所述益处通过协调作用以抑制食欲、以葡萄糖依赖性方式释放胰岛素、有助于防止低血糖症并且加速脂肪燃烧来实现。

[0369] 预计所述治疗高糖血症(包括胰岛素依赖性或非胰岛素依赖性糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病)的方法可用于减少糖尿病的并发症,包括肾病、视网膜病变和血管病。在心血管疾病中的应用涵盖微血管以及大血管疾病(戴维森,M.H. (Davidson, M.H.) (2011) 美国心脏病学杂志(Am J Cardiol) 108[增刊]:33B-41B;格济,M. (Gejl, M.) 等人(2012) 临床内分泌学和代谢杂志97:doi:10.1210/jc.2011-3456),且包括心肌梗塞的治疗。预计所述减少食欲或促进体重损失的方法可用于减少体重、预防体重增加或治疗各种原因的肥胖症(包括药物诱导的肥胖症)和减少与肥胖症相关的并发症,包括血管疾病(冠状动脉疾病、中风、外周血管病、缺血性再灌注等)、高血压、II型糖尿病的发作、高脂血症和肌骨骼病。

[0370] 如本文所使用,术语胰高血糖素或GLP-1类似物包括所有医药上可接受的盐或其酯。

[0371] 肽和其类似物

[0372] 在一个方面中,经共价修饰且适于本文所述方法的肽为胰高血糖素和/或相关激素GLP-1的经截短类似物,包括且不限于:

[0373] 胰高血糖素:

[0374] His<sub>1</sub>-Ser<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Arg<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-Gln<sub>20</sub>-Asp<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-Val<sub>23</sub>-Gln<sub>24</sub>-Trp<sub>25</sub>-Leu<sub>26</sub>-Met<sub>27</sub>-Asn<sub>28</sub>-Thr<sub>29</sub>(SEQ. ID. NO. 331)

[0375] 胃泌酸调节素:

[0376] His<sub>1</sub>-Ser<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Arg<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-Gln<sub>20</sub>-Asp<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-Val<sub>23</sub>-Gln<sub>24</sub>-Trp<sub>25</sub>-Leu<sub>26</sub>-Met<sub>27</sub>-Asn<sub>28</sub>-Thr<sub>29</sub>-Lys<sub>30</sub>-Arg<sub>31</sub>-Asn<sub>32</sub>-Arg<sub>33</sub>-Asn<sub>34</sub>-Asn<sub>35</sub>-Ile<sub>36</sub>-Ala<sub>37</sub>(SEQ. ID. NO. 332)

[0377] GLP-1(使用胰高血糖素编号):

[0378] His<sub>1</sub>-Ala<sub>2</sub>-Glu<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Val<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Ser<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Glu<sub>15</sub>-Gly<sub>16</sub>-Gln<sub>17</sub>-Ala<sub>18</sub>-Ala<sub>19</sub>-Lys<sub>20</sub>-Glu<sub>21</sub>-Phe<sub>22</sub>-Ile<sub>23</sub>-Ala<sub>24</sub>-Trp<sub>25</sub>-Leu<sub>26</sub>-Val<sub>27</sub>-Lys<sub>28</sub>-

Gly<sub>29</sub>-Arg<sub>30</sub> (SEQ. ID. NO. 333)

[0379] 在一些实施例中,本文所述的肽产物具有以下式V结构:

[0380] aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-aa<sub>4</sub>-aa<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-aa<sub>7</sub>-aa<sub>8</sub>-aa<sub>9</sub>-aa<sub>10</sub>-aa<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-aa<sub>13</sub>-aa<sub>14</sub>-aa<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-aa<sub>18</sub>-aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-aa<sub>21</sub>-aa<sub>22</sub>-aa<sub>23</sub>-aa<sub>24</sub>-aa<sub>25</sub>-aa<sub>26</sub>-aa<sub>27</sub>-aa<sub>28</sub>-aa<sub>29</sub>-aa<sub>30</sub>-aa<sub>31</sub>-aa<sub>32</sub>-aa<sub>33</sub>-aa<sub>34</sub>-aa<sub>35</sub>-aa<sub>36</sub>-aa<sub>37</sub>-Z 式V (SEQ. ID. NO. 334)

[0381] 其中:

[0382] U为连接氨基酸;

[0383] X为连接到U侧链的表面活性剂;

[0384] Z为OH或-NH-R<sup>3</sup>,其中R<sup>3</sup>为H或经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基;

[0385] aa<sub>1</sub>为His、N-Ac-His、pGlu-His或N-R<sup>3</sup>-His;

[0386] aa<sub>2</sub>为Ser、Ala、Gly、Aib、Ac4c或Ac5c;

[0387] aa<sub>3</sub>为Gln或Cit;

[0388] aa<sub>4</sub>为Gly或D-Ala;

[0389] aa<sub>5</sub>为Thr或Ser;

[0390] aa<sub>6</sub>为Phe、Trp、F2Phe、Me2Phe或Nal (2);

[0391] aa<sub>7</sub>为Thr或Ser;

[0392] aa<sub>8</sub>为Ser或Asp;

[0393] aa<sub>9</sub>为Asp或Glu;

[0394] aa<sub>10</sub>为Tyr、Leu、Met、Nal (2)、Bip或Bip2EtMeO;

[0395] aa<sub>11</sub>为Ser、Asn或U (X);

[0396] aa<sub>12</sub>为Lys、Glu、Ser、Arg或U (X);

[0397] aa<sub>13</sub>不存在,为Tyr、Gln、Cit或U (X);

[0398] aa<sub>14</sub>不存在,为Leu、Met、Nle或U (X);

[0399] aa<sub>15</sub>不存在,为Asp、Glu或U (X);

[0400] aa<sub>16</sub>不存在,为Ser、Gly、Glu、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U (X);

[0401] aa<sub>17</sub>不存在,为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0402] aa<sub>18</sub>不存在,为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0403] aa<sub>19</sub>不存在,为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0404] aa<sub>20</sub>不存在,为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0405] aa<sub>21</sub>不存在,为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0406] aa<sub>22</sub>不存在,为Phe、Trp、Nal (2)、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0407] aa<sub>23</sub>不存在,为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0408] aa<sub>24</sub>不存在,为Gln、Ala、Glu、Cit或U (X);

[0409] aa<sub>25</sub>不存在,为Trp、Nal (2) 或U (X);

[0410] aa<sub>26</sub>不存在,为Leu、U (X);

[0411] aa<sub>27</sub>不存在,为Met、Val、Nle、Lys或U (X);

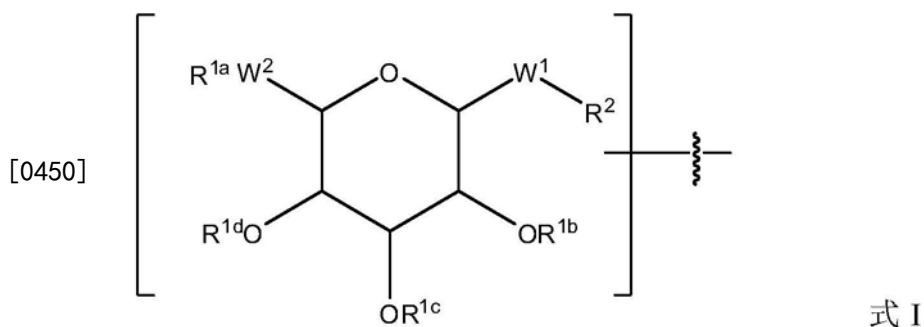
[0412] aa<sub>28</sub>不存在,为Asn、Lys或U (X);

[0413] aa<sub>29</sub>不存在,为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

[0414] aa<sub>30</sub>不存在,为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c或U (X);

- [0415] aa<sub>31</sub>不存在,为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0416] aa<sub>32</sub>不存在,为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0417] aa<sub>33</sub>不存在,为Arg、Aib、Ac5c或U(X);
- [0418] aa<sub>34</sub>不存在,为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0419] aa<sub>35</sub>不存在,为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0420] aa<sub>36</sub>不存在,为Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0421] aa<sub>36</sub>不存在,为Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0422] aa<sub>37</sub>不存在或为U(X);
- [0423] 前提为aa<sub>11</sub>到aa<sub>37</sub>中的一个或至少一个为U(X)。
- [0424] 在具体实施例中,连接氨基酸U为二氨基酸,如Lys或Orn,X为连接到U的来自1-烷基糖苷类的经修饰的表面活性剂,且Z为OH或-NH-R<sup>3</sup>,其中R<sup>3</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>;或小于10Da的PEG链。
- [0425] 在一些实施例中,本文所述的肽产物具有以下式III-B结构:
- [0426] His<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-aa<sub>10</sub>-aa<sub>11</sub>-aa<sub>12</sub>-aa<sub>13</sub>-aa<sub>14</sub>-aa<sub>15</sub>-aa<sub>16</sub>-aa<sub>17</sub>-aa<sub>18</sub>-
- [0427] aa<sub>19</sub>-aa<sub>20</sub>-aa<sub>21</sub>-aa<sub>22</sub>-aa<sub>23</sub>-Z 式III-B (SEQ. ID. NO. 3)
- [0428] 其中:
- [0429] Z为OH或-NH-R<sup>3</sup>,其中R<sup>3</sup>为H或经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基;或小于10Da的PEG链;
- [0430] aa<sub>2</sub>为Ser、Ala、Gly、Aib、Ac4c或Ac5c;
- [0431] aa<sub>3</sub>为Gln或Cit;
- [0432] aa<sub>6</sub>为Phe、Trp、F2Phe、Me2Phe、MePhe或Nal2;
- [0433] aa<sub>10</sub>为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip或Bip2EtMe0;
- [0434] aa<sub>11</sub>为Ser、Asn或U;
- [0435] aa<sub>12</sub>为Lys、Glu、Ser或U(X);
- [0436] aa<sub>13</sub>不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);
- [0437] aa<sub>14</sub>不存在或为Leu、Met、Nle或U(X);
- [0438] aa<sub>15</sub>不存在或为Asp、Glu或U(X);
- [0439] aa<sub>16</sub>不存在或为Ser、Gly、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c、Lys、R或U(X);
- [0440] aa<sub>17</sub>不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0441] aa<sub>18</sub>不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0442] aa<sub>19</sub>不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0443] aa<sub>20</sub>不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0444] aa<sub>21</sub>不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0445] aa<sub>22</sub>不存在或为Phe、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X)
- [0446] aa<sub>23</sub>不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0447] 其中aa<sub>1</sub>到aa<sub>23</sub>中的任何两个任选地通过其侧链环化以形成内酰胺键;且
- [0448] 前提为aa<sub>16</sub>、aa<sub>17</sub>、aa<sub>18</sub>、aa<sub>19</sub>、aa<sub>20</sub>、aa<sub>21</sub>、aa<sub>22</sub>、aa<sub>23</sub>或aa<sub>24</sub>中的一个或至少一个为所述共价附着到X的天然或非天然氨基酸U。

[0449] 在式III-A、式III-B和式V的一些具体实施例中,X具有以下结构:



[0451] 其中:

[0452]  $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基;

[0453]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 为H;

[0454]  $W^1$ 为 $-(C=O)-NH-$ ;

[0455]  $W^2$ 为 $-O-$ ;且

[0456]  $R^2$ 为键。

[0457] 在一些上述实施例中, $R^{1a}$ 为 $C_1$ - $C_{20}$ 烷基、 $C_8$ - $C_{20}$ 烷基、 $C_{12}$ -18烷基或 $C_{14}$ - $C_{18}$ 烷基。

[0458] 在式III-B的一些实施例中,U为本文所述的任何连接体氨基酸。图1中的表1和图2中的表2图解说明与如本文所述的表面活性剂共价附着的肽的某些实例。

[0459] 本文所呈现的实施例范围内涵盖式I-A、式III-A、式III-B或式V的肽产物,其中肽产物包含一种或一种以上表面活性剂基团(例如,具有式I结构的基团X)。在一个实施例中,式I-A、式III-A、式III-B或式V的肽产物包含一种表面活性剂基团。在另一实施例中,式I-A、式III-A、式III-B或式V的肽产物包含两种表面活性剂基团。在再一实施例中,式I-A、式III-A、式III-B或式V的肽产物包含三种表面活性剂基团。

[0460] 本文认识到SEQ.ID.NO.331的某些部分用于治疗与胰岛素抵抗相关的病况和/或心血管病况的重要性。因此,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa17的胰高血糖素类似物。

[0461] 在又一实施例中,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa18的胰高血糖素类似物。

[0462] 在另一实施例中,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa19的胰高血糖素类似物。

[0463] 在另一实施例中,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa20的胰高血糖素类似物。

[0464] 在另一实施例中,投与上述所述胰高血糖素类似物引起体重减少。

[0465] 本文认识到SEQ.ID.NO.1的某些部分用于治疗与胰岛素抵抗相关的病况和/或心血管病况的重要性。因此,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa1到aa17的胰高血糖素类似物。

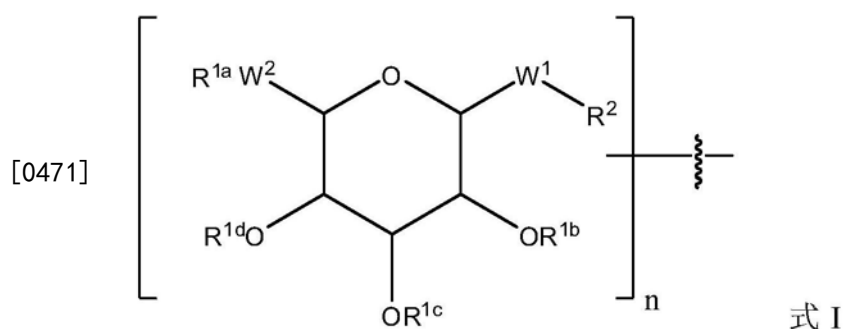
[0466] 在又一实施例中,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa<sub>1</sub>到aa<sub>18</sub>的胰高血糖素类似物。

[0467] 在另一实施例中,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa<sub>1</sub>到aa<sub>19</sub>的胰高血糖素类似物。

[0468] 在另一实施例中,本文提供治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa<sub>1</sub>到aa<sub>20</sub>的胰高血糖素类似物。

[0469] 在另一实施例中,投与上述所述胰高血糖素类似物引起体重减少。

[0470] 在任一上述实施例中,所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[0472] 其中:

[0473] R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地为键、H、经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基、经取代或未经取代的芳烷基或含甾核部分;

[0474] R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基;

[0475] W<sup>1</sup>在每次出现时独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-(C=O)、-(C=O)-O-、-(C=O)-NH-、-(C=S)-、-(C=S)-NH-或-CH<sub>2</sub>-S-;

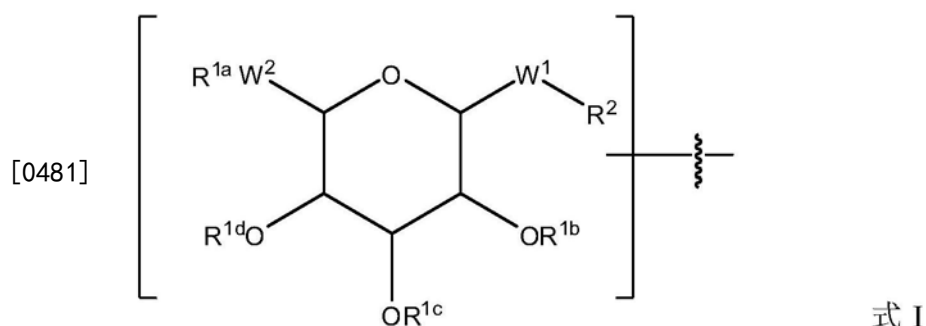
[0476] W<sup>2</sup>为-O-、-CH<sub>2</sub>-或-S-;

[0477] R<sup>2</sup>在每次出现时独立地为键结到U的键、H、经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基、-NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯烃、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔烃、-NH(C=O)-CH<sub>2</sub>-Br、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-马来酰亚胺或-N<sub>3</sub>;

[0478] n为1、2或3;且

[0479] m为1到10。

[0480] 在具体实施例中,所述胰高血糖素类似物经具有以下结构的表面活性剂X修饰:



[0482] 其中:

[0483] R<sup>1a</sup>为经取代或未经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基;

[0484] R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>为H;

[0485]  $W^1$ 为 $-(C=O)-NH-$ ;

[0486]  $W^2$ 为 $-O-$ ;且

[0487]  $R^2$ 为键。

[0488] 在一些上述实施例中, $R^{1a}$ 为 $C_1-C_{20}$ 烷基、 $C_8-C_{20}$ 烷基、 $C_{12}-C_{18}$ 烷基或 $C_{14}-C_{18}$ 烷基。

[0489] 如本文所使用,术语糖尿病包括1型和2型糖尿病。因此,在一些实施例中,本文所述的方法包含向患有1型糖尿病的个体投与本文所述的任何化合物,包括式II、III-A、III-B和/或式V化合物和/或图1的表1和图2的表2中所述的化合物。在一些其它实施例中,本文所述的方法包含向患有1型糖尿病的个体投与本文所述的任何化合物,包括式II、III-A、III-B和/或式V化合物和/或图1的表2和图2的表2中所述的化合物。

[0490] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa17的胰高血糖素类似物。

[0491] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa18的胰高血糖素类似物。

[0492] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa19的胰高血糖素类似物。

[0493] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.331的氨基酸残基aa1到aa20的胰高血糖素类似物。

[0494] 在上述实施例的一些情况下,当心血管疾病与缺血性事件相关时投与所述胰高血糖素类似物。

[0495] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa1到aa17的胰高血糖素类似物。

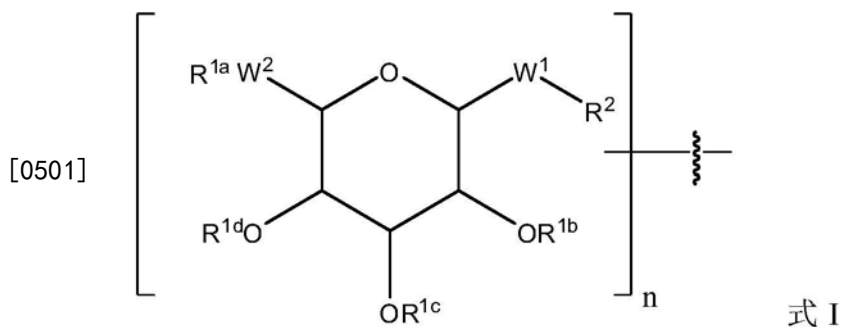
[0496] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa1到aa18的胰高血糖素类似物。

[0497] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa1到aa19的胰高血糖素类似物。

[0498] 本文还提供治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa1到aa20的胰高血糖素类似物。

[0499] 在上述实施例的一些情况下,当心血管疾病与缺血性事件相关时投与所述胰高血糖素类似物。

[0500] 在任一上述实施例中,所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[0502] 其中:

[0503]  $R^{1a}$ 在每次出现时独立地为键、H、经取代或未经取代的 $C_1-C_{30}$ 烷基、经取代或未经取

代的烷氧基芳基、经取代或未经取代的芳烷基或含甾核部分；

[0504]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基；

[0505]  $W^1$ 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$ ；

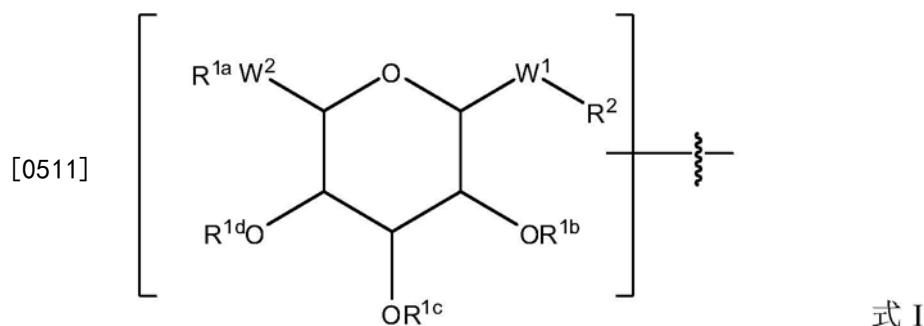
[0506]  $W^2$ 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$ ；

[0507]  $R^2$ 在每次出现时独立地为键结到U的键、H、经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、经取代或未经取代的烷氧基芳基或经取代或未经取代的芳烷基、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $C_2$ - $C_4$ -烯烃、 $C_2$ - $C_4$ -炔烃、 $-NH(C=O)-CH_2-Br$ 、 $-(CH_2)_m$ -马来酰亚胺或 $-N_3$ ；

[0508]  $n$ 为1、2或3；且

[0509]  $m$ 为1到10。

[0510] 在具体实施例中，所述胰高血糖素类似物经具有以下结构的表面活性剂X修饰：



[0512] 其中：

[0513]  $R^{1a}$ 为经取代或未经取代的 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基；

[0514]  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 为H；

[0515]  $W^1$ 为 $-(C=O)-NH-$ ；

[0516]  $W^2$ 为 $-O-$ ；且

[0517]  $R^2$ 为键。

[0518] 在一些上述实施例中， $R^{1a}$ 为 $C_1$ - $C_{20}$ 烷基、 $C_8$ - $C_{20}$ 烷基、 $C_{12}$ - $C_{18}$ 烷基或 $C_{14}$ - $C_{18}$ 烷基。

[0519] 可任选地将氨基或羧基末端处的修饰引入所述肽（例如，胰高血糖素或GLP-1）中（内斯特，J.J., Jr. (2009) 当代医药化学 (Current Medicinal Chemistry) 16:4399-4418）。例如，所述肽可在N末端上经截短或酰化以获得展现低功效、部分激动剂和拮抗剂活性的肽类似物，如对一些肽所发现（古尔莱，P. (Gourlet, P.) 等人 (1998) 欧洲药理学杂志 (Eur J Pharmacol) 354:105-111；高茨，I. (Gozes, I.) 和弗曼，S. (Furman, S.) (2003) 当代医药设计 (Curr Pharm Des) 9:483-494），其内容以引用方式并入本文中）。例如，bPTH缺失前6个残基获得拮抗性类似物（马哈菲，J.E. (Mahaffey, J.E.) 等人 (1979) 生物化学杂志 254:6496-6498；高曼，M.E. (Goldman, M.E.) 等人 (1988) 内分泌学 123:2597-2599）并且对本文所述肽进行类似操作生成有效的拮抗性类似物。当经本文所述的修饰（例如长链烷基糖苷）取代时，对肽的N末端的其它修饰（例如缺失或纳入D-氨基酸，例如D-Phe）也可得到有效且长效的激动剂或拮抗剂。所述激动剂和拮抗剂还具有商业实用性并且在本文所述的所涵盖实施例的范围内。

[0520] 在本文阐述的实施例范围内也涵盖共价附着到肽类似物的表面活性剂，其中天然

肽通过以下方式进行修饰:乙酰化、酰化、聚乙二醇化、ADP-核糖基化、酰胺化、共价附着脂质或脂质衍生物、共价附着磷脂酰肌醇、交联、环化、二硫键形成、脱甲基化、形成共价交联、形成半胱氨酸、形成焦谷氨酸、甲酰化、 $\gamma$  羧化、糖基化、GPI锚形成、羟基化、碘化、甲基化、豆蔻酰化、氧化、蛋白质水解处理、磷酸化、异戊烯化、外消旋化、糖基化、脂质连接、硫酸化、谷氨酸残基的 $\gamma$  羧化、羟基化和ADP-核糖基化、硒化(selenoylation)、转移RNA介导的氨基酸向蛋白质的添加(例如精氨酰化)和泛素化。例如,参见(内斯特,J.J., Jr. (2007) 综合药物化学II 2:573-601;内斯特,J.J., Jr. (2009) 当代医药化学16:4399-4418;克赖顿,T.E. (Creighton, T.E.) (1993, 沃尔德,F. (Wold, F.) (1983) 蛋白质的翻译后共价修饰(Posttranslational Covalent Modification of Proteins) 1-12;赛夫特,S. (Seifter, S.) 和昂格拉尔,S. (Englard, S.) (1990) 酶学方法182:626-646;拉坦,S.I. (Rattan, S.I.) 等人(1992) 纽约科学院年鉴(Ann N Y Acad Sci) 663:48-62)。在本文所述的实施例范围内也涵盖具支链肽或具有或不具有支链的环状肽。环状肽、具支链肽和具支链环肽由翻译后自然过程产生并且也通过适宜合成方法制得。在一些实施例中,任何本文所述的肽产物包含随后共价附着到烷基-糖苷表面活性剂部分的上述肽类似物。

[0521] 在本文所呈现的实施例范围内也涵盖在适宜位置经取代的肽链,所述取代是通过以下方式来实现:通过对本文所主张的类似物的取代通过用具有饱和或不饱和烷基链的脂肪酸(例如辛酸、癸酸、十二酸、十四酸、十六酸、十八酸、3-苯基丙酸等)在连接体氨基酸(例如在Lys的 $\epsilon$ 位)上进行酰化(张,L. (Zhang, L.) 和布拉吉,G. (Bulaj, G.) (2012) 当代医药化学(Curr Med Chem) 19:1602-1618)。所述类似物的非限制性说明性实例为:

[0522] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -十二烷酰基)<sub>18</sub>-Aib<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 335)

[0523] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -十四烷酰基)<sub>18</sub>-Ac<sub>4</sub>C<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 336)

[0524] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -十六烷酰基)<sub>18</sub>-Aib<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 337)

[0525] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Aib<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -十二烷酰基)<sub>18</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 338)

[0526] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Aib<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -十四烷酰基)<sub>18</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 339)

[0527] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Aib<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -十六烷酰基)<sub>18</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 340)

[0528] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Ser<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Lys (N- $\epsilon$ -( $\gamma$ -谷酰基)-N- $\alpha$ -十四烷酰基)<sub>18</sub>-Aib<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 341) 等。

[0529] 在其它实施例中,肽链任选地在适宜位置经取代,所述取代通过连接体氨基酸(例如Cys的巯基)上与间隔子和疏水性部分(例如甾核,例如胆固醇部分)的反应来实现。在一些所述实施例中,经修饰的肽进一步包含一条或一条以上PEG链。所述分子的非限制性实例为:

[0530] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-Lys<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-

Asp<sub>15</sub>-Aib<sub>16</sub>-Arg<sub>17</sub>-Cys (S- (3- (PEG4-氨基乙基乙酰胺-胆固醇)))<sub>18</sub>-Aib<sub>19</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ.ID.NO.342)

[0531] His<sub>1</sub>-Aib<sub>2</sub>-Gln<sub>3</sub>-Gly<sub>4</sub>-Thr<sub>5</sub>-Phe<sub>6</sub>-Thr<sub>7</sub>-Ser<sub>8</sub>-Asp<sub>9</sub>-Tyr<sub>10</sub>-Ser<sub>11</sub>-环 (Glu<sub>12</sub>-Tyr<sub>13</sub>-Leu<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Lys<sub>16</sub>)-Arg<sub>17</sub>-Cys (S- (3- (PEG4-氨基乙基乙酰胺-胆固醇)))<sub>18</sub>-NH<sub>2</sub> (SEQ.ID.NO.343)。

[0532] 除20种标准氨基酸以外,还存在所属领域内已知并且可纳入本文所述化合物中的大量“非标准氨基酸”或非天然氨基酸,如上文所述。其它非标准氨基酸经反应性侧链修饰用于偶联(戈捷,M.A. (Gauthier,M.A.) 和克洛克,H.A. (Klok,H.A.) (2008) 化学通讯 (Chem Commun) (剑桥) 2591-2611;德葛拉夫,A.J. (de Graaf,A.J.) 等人 (2009) 生物偶联物化学 (Bioconjug Chem) 20:1281-1295)。在一种方法中,演化的tRNA/tRNA合成酶对在表达质粒中由琥珀抑制子密码子编码(戴特斯,A (Deiters,A) 等人 (2004) 生物有机和医药化学通报 (Bio-org.Med.Chem.Lett.) 14,5743-5)。例如,将对叠氮基苯丙氨酸纳入肽中并且然后与官能化表面活性剂或具有乙炔部分的PEG聚合物在促进称作“胡伊斯根 (Huisgen) [3+2] 环加成”的有机反应的还原剂和铜离子存在下反应。使用本文所述含有乙炔修饰的烷基糖苷或PEG修饰的糖苷的试剂的类似反应次序可产生聚乙二醇化肽或烷基糖苷修饰的肽。对于小于约50个残基的肽而言,使用标准固相合成在链中的期望位置纳入所述反应性氨基酸残基。所述经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质提供不同于通过单独纳入PEG所修饰的肽的药理学和医学性质谱。

[0533] 所属领域的技术人员应了解,肽类似物可进行许多排列,并且前提为氨基酸序列具有所纳入的表面活性剂部分,将具有本文所述经表面活性剂修饰的肽产物的合意属性。

[0534] 某些定义

[0535] 如说明书中所使用,“一 (a或an)”意指一或一以上。如权利要求书中所使用,当结合词语“包含”使用时,词语“一 (a或an)”意指一或一以上。如本文所使用,“另一”意指至少第二或更多。

[0536] 如本文所使用,各种常见氨基酸的单字母和三字母缩写如纯粹与应用化学 (Pure Appl.Chem.) 31,639-645 (1972) 和40,277-290 (1974) 中所推荐并且符合37CFR§1.822 (55FR 18245,1990年5月1日)。除非另外指定为D-或DL,否则缩写代表L-氨基酸。某些天然和非天然氨基酸为非手性,例如,甘氨酸、Ca-二乙基甘氨酸 (Deg)、α-氨基-异丁酸 (Aib)、1-氨基环丁烷-1-甲酸 (Ac4c)、1-氨基环戊烷-1-甲酸 (Ac5c)、1-氨基环己烷-1-甲酸 (Ac6c)。谷氨酰胺的类似物包括瓜氨酸 (Cit)。所有肽序列均在左侧具有N末端氨基酸并且在右侧具有C末端氨基酸。

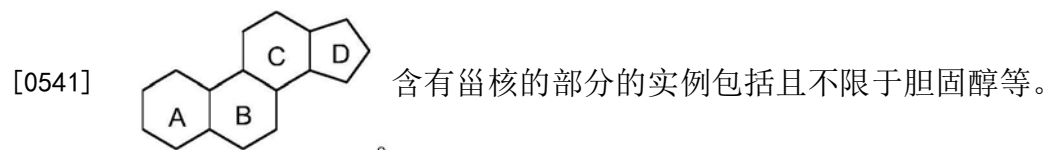
[0537] “烷基”是指脂肪族烃基。提及烷基时包括“饱和烷基”和/或“不饱和烷基”。无论饱和还是不饱和,烷基均包括具支链、直链或环状基团。“经取代”烷基经一个或一个以上其它基团取代。在某些实施例中,一个或一个以上其它基团个别地并且独立地选自酰胺、酯、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、酯、烷基砜、芳基砜、氰基、卤素、烷酰基、烷酰基氧代、异氰酸基、氰硫基、异氰硫基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氟烷基、氨基、烷基-氨基、二烷基-氨基、酰胺基、氧代、疏水性天然产物 (例如甾类)、芳烷基链 (包括烷氧基芳基)、含有酰基部分的烷基链等。在一些实施例中,烷基连接到肽中的残基 (例如,Tyr或Dmt) 的Nα位。此类称为N-烷基并且包

含直链或具支链 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基或经芳基取代的烷基,例如苄基、苯乙基等。在一些实施例中,烷基部分为以糖苷连接(通常连接到例如葡萄糖的1位)到糖部分的1-烷基。所述1-烷基为 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基。

[0538] “芳基”是指其中每一形成环的原子为碳原子的芳族环。本文所述的芳基环包括具有5个、6个、7个、8个、9个或9个以上碳原子的环。芳基任选地经选自以下的取代取代基:卤素、烷基、酰基、烷氧基、烷基硫基、磺酰基、二烷基-氨基、羧基酯、氰基等。芳基的实例包括(但不限于)苯基和萘基。

[0539] 术语“酰基”是指 $C_1$ - $C_{20}$ 酰基链。此链可包含直链脂肪族链、具支链脂肪族链、含有环烷基部分的链、疏水性天然产物(例如甾)、芳烷基链或含有酰基部分的烷基链。

[0540] 术语“甾核”是指如下文所示包含4个指定为A、B、C和D的稠环的布置的甾核心:



[0542] 如本文所使用,“治疗组合物”可包含与水性或有机载剂或赋形剂的混合物,并且可例如与常用的医药上可接受的无毒载剂复合成片剂、颗粒剂、胶囊、冻干物、栓剂、溶液、乳酸、悬浮液或其它适用形式。除上文所揭示的那些外,载剂还可包括海藻酸盐、胶原、葡萄糖、乳糖、甘露糖、阿拉伯胶(gum acacia)、明胶、甘露醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石粉、玉米淀粉、角蛋白、胶体二氧化硅、马铃薯淀粉、脲、中链长度三酸甘油酯、葡聚糖和其它适用于以固体、半固体或液体形式制造制剂的载剂。另外,可使用辅助性稳定剂、增稠剂或着色剂,例如稳定干燥剂,例如丙酮糖(triulose)。

[0543] 如本文所使用,“医药上可接受的载剂”或“治疗有效载剂”为水性或非水性(固体),例如醇性或油性,或其混合物,并且可含有表面活性剂、软化剂、润滑剂、稳定剂、染料、香料、防腐剂、用于调节pH的酸或碱、溶剂、乳化剂、胶凝剂、增湿剂、稳定剂、湿润剂、延时释放剂、保湿剂或通常包括在特定形式的医药组合物中的其它组分。医药上可接受的载剂在所属领域内众所周知,并且包括(例如)水溶液(例如水或生理缓冲盐水或其它溶剂)或媒剂(例如二醇、甘油、油(例如橄榄油)或可注射有机酯)。医药上可接受的载剂可含有作用以例如稳定或增加特定抑制剂吸收的生理上可接受的化合物,例如,碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(例如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。

[0544] 如本文所使用,肽产物的“胰岛素复敏”量是增加有需要的个体的机体对内源性或外源性投与的胰岛素的响应(通常同时减少体重)的量,如通过例如口服葡萄糖负荷测试(oral glucose challenge)或血糖正常钳测试(euglycemic clamp test)所证明。

[0545] 医药组合物还可根据需要含有其它医药上可接受的辅助性物质以接近生理条件,所述“物质”包括(但不限于)pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂等,例如,乙酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙等。另外,所述肽或其变体的悬浮液可包括在存储时保护脂质免受自由基和脂质过氧化损害的脂质保护剂。亲脂性自由基淬灭剂(例如 $\alpha$ -生育酚)和水溶性铁特异性螯合剂(例如铁草胺)是合适的。

[0546] 如本文所使用,“表面活性剂”为修改水的界面张力的表面活性剂。通常,表面活性

剂在所述分子中具有一个亲脂性基团或区和一个亲水性基团或区。宽泛地说,所述基团包括肥皂、洗涤剂、乳化剂、分散剂和湿润剂以及若干组杀菌剂。更具体来说,表面活性剂包括硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸钠、牛磺胆酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、苄索氯铵(benzethonium chloride)和单硬脂酸甘油酯;和亲水性聚合物,例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维或烷基糖苷。在一些实施例中,表面活性剂是非离子型表面活性剂(例如,烷基糖苷表面活性剂)。在一些实施例中,表面活性剂是离子型表面活性剂。

[0547] 如本文所使用,“烷基糖苷”是指通过连接接合到任何疏水性烷基的任何糖,如所属领域内已知。可根据糖部分的期望疏水性和亲水性来选择具有任何期望大小的疏水性烷基。在一个方面中,烷基链的范围为1到30个碳原子;或6到16个碳原子。

[0548] 如本文所使用,“糖”包括呈直链或环形式的单糖、寡糖或多糖。寡糖为具有两个或两个以上单糖残基的糖。许多适于以官能化形式使用的可能糖的一些实例包括葡萄糖、半乳糖、麦芽糖、麦芽三糖、麦芽四糖、蔗糖、海藻糖等。

[0549] 如本文所使用,“蔗糖酯”为脂肪酸蔗糖酯。蔗糖酯可因以下原因而呈许多形式:蔗糖中可用于反应的8个羟基和可与蔗糖反应的从乙酸开始一起到最多体积更大的更大脂肪的许多脂肪酸基团。此灵活性意指可根据所用脂肪酸部分来调整许多产物和官能团。蔗糖酯具有食物和非食物用途,尤其作为表面活性剂和乳化剂,并且在医药、化妆品、洗涤剂和食物添加剂中的应用越来越多。其对于皮肤是生物可降解的、无毒的并且和缓的。

[0550] 如本文所使用,“适宜”烷基糖苷意指无毒的非离子糖苷。在一些情形下,当通过眼、鼻、鼻泪、舌下、颊、吸入途径或通过注射途径(例如皮下、肌肉内或静脉内途径)将适宜烷基糖苷与化合物一起投与时,所述适宜烷基糖苷可降低所述化合物的免疫原性或聚集并且增加其生物利用度。

[0551] “连接体氨基酸”是包含用于与官能化表面活性剂共价连接的反应性官能团的任何天然或非天然氨基酸(德葛拉夫, A. J. 等人(2009)生物偶联物化学20:1281-1295)。举例来说,在一些实施例中,连接体氨基酸为具有反应性官能团-NH<sub>2</sub>的Lys或Orn;或具有反应性官能团-SH的Cys;或具有反应性官能团-C(=O)-OH的Asp或Glu。举例来说,在一些其它实施例中,连接体氨基酸为具有用于与适宜官能化的表面活性剂形成共价连接的例如-OH、-N<sub>3</sub>、卤代乙酰基或炔基等反应性官能团的任何氨基酸。

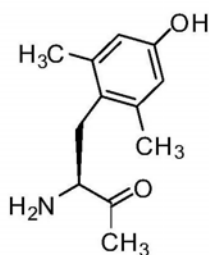
[0552] 如本文所使用,“官能化表面活性剂”为包含适于与连接体氨基酸共价连接的反应性基团的表面活性剂。举例来说,在一些实施例中,官能化表面活性剂包含羧酸基(例如,于单糖的6位)作为适于与连接体氨基酸共价连接的反应性基团。举例来说,在一些实施例中,官能化表面活性剂例如于单糖的6位(如反应图6中所示)包含允许与适宜连接体氨基酸共价连接的-NH<sub>2</sub>基团、-N<sub>3</sub>基团、炔基、卤代乙酰基、-O-NH<sub>2</sub>基团或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-马来酰亚胺基团。在一些实施例中,官能化表面活性剂为如本文所述的式II化合物。任选地,在一些具体实施例中,官能化表面活性剂包含共价附着的连接体氨基酸;随后通过将一个或一个以上氨基酸依序添加到连接体氨基酸形成表面活性剂修饰的肽。

[0553] 如本文所使用,术语“肽”为包含两个或两个以上氨基酸的任何肽。术语肽包括多肽、短肽(例如,包含介于2-14之间个氨基酸的肽)、中长肽(15-50)或长链肽(例如,蛋白

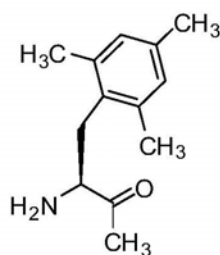
质)。术语肽、多肽、中长肽和蛋白质在本文中可互换使用。如本文所使用,术语“肽”应理解为意指通过肽键连接的氨基酸残基、其相关的天然结构变体和合成的非天然类似物构成的聚合物、其相关的天然结构变体和合成的非天然类似物。可例如使用自动化肽合成器合成合成肽。

[0554] 肽可含有除20种经基团编码的氨基酸以外的氨基酸。“肽”包括通过自然过程(例如处理和其它翻译后修饰)而且通过化学修饰技术修饰的那些。所述修饰充分地阐述于基础教材中并且更详细地阐述于专著中,并且所属领域技术人员众所周知。应了解,在一些实施例中,相同类型的修饰以相同或不同程度存在于给定肽的若干位点。此外,在一些实施例中,给定肽含有一种类型以上的修饰。修饰发生于肽中的任何地方,包括肽骨架、氨基酸侧链和氨基或羧基末端。

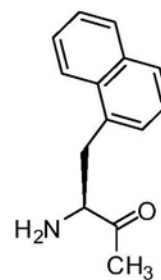
[0555] 术语肽包括含有天然和非天然氨基酸或天然氨基酸的类似物的肽或蛋白质。如本文所使用,肽和/或蛋白质“类似物”包含基于天然氨基酸的非天然氨基酸,例如酪氨酸类似物,所述酪氨酸类似物包括对位经取代的酪氨酸、邻位经取代的酪氨酸和间位经取代的酪氨酸,其中酪氨酸上的取代基包含乙酰基、苄酰基、氨基、胍基、羟氨基、硫醇基、羧基、甲基、异丙基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>直链或具支链烃、饱和或不饱和烃、O-甲基、聚醚基、卤素、硝基等。Tyr类似物的实例包括2,4-二甲基-酪氨酸(Dmt)、2,4-二乙基-酪氨酸、O-4-烯丙基-酪氨酸、4-丙基-酪氨酸、C $\alpha$ -甲基-酪氨酸等。赖氨酸类似物的实例包括鸟氨酸(Orn)、高赖氨酸、C $\alpha$ -甲基-赖氨酸(CMeLys)等。苯丙氨酸类似物的实例包括(但不限于)间位经取代的苯丙氨酸,其中所述取代基包含甲氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基(例如甲基)、烯丙基、乙酰基等。具体实例包括(但不限于)2,4,6-三甲基-L-苯丙氨酸(Tmt)、O-甲基-酪氨酸、3-(2-萘基)丙氨酸(Nal(2))、3-(1-萘基)丙氨酸(Nal(1))、3-甲基-苯丙氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(Tic)、氟化苯丙氨酸、异丙基-苯丙氨酸、对叠氨基-苯丙氨酸、对酰基-苯丙氨酸、对苄酰基-苯丙氨酸、对碘-苯丙氨酸、对溴苯丙氨酸、对氨基-苯丙氨酸和异丙基-苯丙氨酸等。用于肽类似物设计中的其它非标准或非天然氨基酸包括且不限于C- $\alpha$ -经二取代的氨基酸,例如Aib、C $\alpha$ -二乙基甘氨酸(Deg)、氨基环戊烷-1-甲酸(Ac5c)等。所述氨基酸频繁地产生经常偏向 $\alpha$ 螺旋结构的受限结构(考尔,R. (Kaul,R.)和巴拉拉姆,P. (Balaram,P.) (1999)生物有机及药物化学7:105-117)。所述可用于类似物设计中的非天然氨基酸的其它实例为高精氨酸(Har)等。还原的酰胺键在某些情形下的取代可改进对于酶促破坏的保护或改变受体结合。举例来说,在残基之间纳入具有还原的酰胺键的Tic-Phe二肽单元(指定为Tic- $\psi$ [CH<sub>2</sub>-NH]- $\psi$ -Phe)减少酶促降解。因此,在本文所述的实施例范围内也涵盖共价附着到包含上述经修饰的氨基酸的肽和/或肽类似物的表面活性剂。某些非天然氨基酸如下所示。



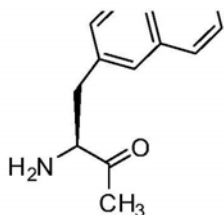
2,6-二甲基-L-酪氨酸  
(Dmt)



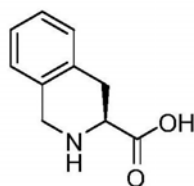
2,4,6-三甲基-L-苯丙氨酸  
(Tmp)



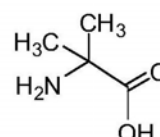
2-(1-萘基)-L-丙氨酸  
(Nal(1))



2-(2-萘基)-L-丙氨酸  
(Nal(2))

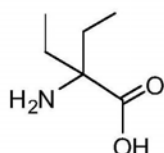


1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸  
(Tic)

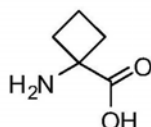


$\alpha$ -氨基异丁酸  
(Aib)

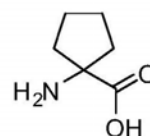
[0556]



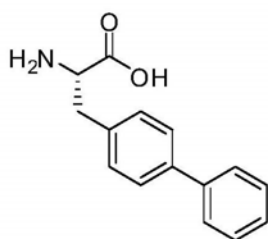
2,2-二乙基甘氨酸  
(Deg)



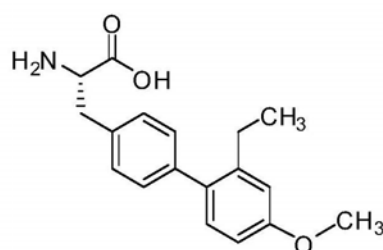
2-氨基环丁烷-1-甲酸  
(Ac4c)



氨基环戊烷-1-甲酸  
(Ac5c)

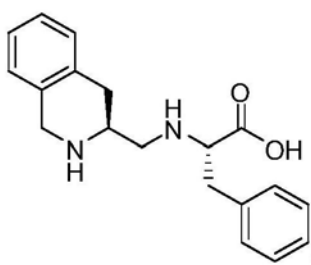


2-L-联苯基-丙氨酸  
(Bip)



2-L-(2'-乙基,4'-甲氧基)  
-联苯基-丙氨酸  
(Bip2EtMeO)

[0557]



(Tic- $\psi$  [CH<sub>2</sub>-NH]- $\psi$ -Phe)。

[0558] 如本文所使用,术语“变体”应理解为意指不同于参考肽但保持基本性质的肽。典

型肽变体的氨基酸序列与另一参考肽不同。一般来说,差异是有限的,从而使得参考肽和变体的序列在总体上密切类似并且在许多区中相同。变体和参考肽的氨基酸序列可能因一个或一个以上任何组合的取代、添加、缺失而不同。经取代或插入的氨基酸残基可能是或可能不是由遗传密码编码。非天然肽变体可通过诱变技术、通过直接合成和通过其它适宜重组方法制得。

[0559] 方法

[0560] 在一些实施例中,本文提供预防和/或治疗与胰岛素敏感性降低相关的病况的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)。在一些实施例中,特征在于胰岛素敏感性病原体降低的病况包括且不限于代谢综合征、肥胖症相关胰岛素抵抗、高血压、与高C反应性蛋白质相关的全身性炎症、糖尿病等。

[0561] 本文还提供治疗胰岛素抵抗的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)。在一些实施例中,胰岛素抵抗与代谢综合征(综合征X)和/或糖尿病相关。

[0562] 本文进一步提供刺激机体对胰岛素复敏的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)。

[0563] 在又一实施例中,本文提供通过体重减少增加胰岛素敏感性的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如式I-A、III-A、III-B或式V以及图1的表1和图2的表2中的肽产物)。

[0564] 本文还提供治疗糖尿病或糖尿病前期的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的上文和本文以及图1的表1和图2的表2中所述的肽产物。

[0565] 本文提供治疗或延迟选自以下的病况恶化或发作的方法:糖尿病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病、胰岛素抵抗、高糖血症、高胰岛素血症、代谢综合征、糖尿病性并发症、游离脂肪酸或甘油血液水平升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、急性心血管综合征、梗塞、缺血性再灌注高血压,所述方法包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文和图1的表1和图2的表2中所述的肽产物。在另一实施例中,本文提供治疗伤口愈合延迟的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文和图1的表1和图2的表2中所述的肽产物。

[0566] 在一个实施例中,所述待治疗的病况为糖尿病。在一个实施例中,所述待治疗的病况为胰岛素抵抗。在一个实施例中,所述待治疗的病况为代谢综合征。在一个实施例中,所述肽的所述有效量为约0.1 $\mu$ g/kg/日到约100.0 $\mu$ g/kg/日。

[0567] 在一个实施例中,投与方法为不经肠投与。在一个实施例中,投与方法为经口投与。在一个实施例中,投与方法为皮下投与。在一个实施例中,投与方法为鼻吸入。

[0568] 本文进一步提供减少体重增加或诱导体重减少的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文和图1的表1和图2的表2中所述的肽产物。在一些实施例中,体重增加与代谢综合征相关。

[0569] 本文提供治疗低血糖症的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文和图1的表1和图2的表2中所述的肽产物。

[0570] 本文还提供治疗糖尿病的方法,其包含向有需要的个体投与治疗有效量的本文和图1的表1和图2的表2中所述的肽产物和至少一种额外治疗剂;其中所述治疗剂选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、饱腹剂、抗炎剂、抗高血压剂、抗动脉粥样硬化剂和降脂剂。

[0571] 在上述方法的一些实施例中,共价附着到表面活性剂的肽和/或蛋白质为胰高血糖素或GLP-1肽或其类似物。在一些实施例中,预防性地投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)并且其延迟与胰岛素抵抗相关的任何病况的出现,所述病况包括且不限于代谢综合征、高血压、糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、全身性炎症等。在一些实施例中,治疗性地投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)并且其延迟与以下相关的任何病况的恶化:代谢综合征、高血压、糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、全身性炎症等。在一些实施例中,预防性地和/或治疗性地投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)并且其延迟胰岛素抵抗恶化成糖尿病。在一些实施例中,预防性地和/或治疗性地投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)并且其减少或停止胰岛素抵抗的进一步损失,由此稳定疾病。

[0572] 在一些实施例中,不经肠投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)。在一些实施例中,经皮下投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)。在一些实施例中,通过鼻吸入投与经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)。

[0573] 在上述方法的一些实施例中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)相较于包含目前已知的治疗剂(例如,依西奈肽、二甲双胍(metformin)等)的医药具有更长的作用持续时间。

[0574] 组合法

[0575] 在上述方法的一些实施例中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)与治疗选自包含以下的群组的代谢综合征的其它方法组合投与:抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、抗动脉粥样硬化剂和降脂剂。举例来说,适于与本文所述经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物组合投与的有效抗糖尿病剂包括双胍、磺酰基脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR $\gamma$ 激动剂、PPAR $\alpha/\gamma$ 双重激动剂、aP2抑制剂、DPP4抑制剂、胰岛素敏化剂、GLP-1类似物、胰岛素和氯茴苯酸(meglitinide)。其它实例包括二甲双胍、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡啶(glipizide)、格列吡嗪(glipizide)、氯磺丙脲、格列齐特(gliclazide)、阿卡波糖(carbose)、米格列醇(miglitol)、吡格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、莫格列他(muraglitazar)、胰岛素、G1-262570、伊沙列酮(isaglitazone)、JTT-501、NN-2344、L895 645、YM-440、R-119702、A19677、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、KAD 1129、AR-HO 39242、GW-40I 5 44、KRP2I 7、AC2993、LY3I 5902、NV-DP-728A和沙格列汀(saxagliptin)。

[0576] 在上述方法的一些实施例中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)与治疗选自有效抗肥胖剂的群组的代谢综合征的其它方法组合投与。举例来说,适于与本文所述的肽产物一起投与的有效抗肥胖剂包括 $\beta$ 3肾上腺素能

激动剂、脂肪酶抑制剂、血清素(和多巴胺)再摄取抑制剂、甲状腺受体 $\beta$ 化合物、CB-1拮抗剂、NPY-Y2和NPY-Y4受体激动剂和厌食剂。这些类别的具体成员包含奥利司他(orlistat)、Afl-962、A19671、L750355、CP331648、西布曲明(sibutramine)、托吡酯(topiramate)、阿索开(axokine)、右旋安非他命(dexamphetamine)、芬特明(phentermine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、利莫那班(rimonabant)(SR1 417164)和马吡啶(mazindol)。

[0577] 在上述方法的一些实施例中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)与治疗选自有效降脂剂的群组的代谢综合征的其它方法组合投与。举例来说,适于与本文所述的肽产物一起投与的有效降脂剂包括选自由以下组成的群组的药剂:MTP抑制剂、胆固醇酯转移蛋白质、HMG CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、LDL受体活性上调剂、脂氧合酶抑制剂和ACAT抑制剂。来自这些类别的具体实例包含普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)、维沙他汀(visastatin)、非诺贝特(fenofibrate)、吉非贝齐(gemfibrozil)、氯贝丁酯(clofibrate)、阿伐麦布(avasimibe)、TS-962、MD-700、CP-52941 4和LY295 427。

[0578] 在上述方法的一些实施例中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A、III-B或式V的肽产物)与已知在动物模型和人类中展现促饱腹感作用的肽激素和其类似物组合投与。在本文所呈现的实施例范围内涵盖用于治疗肥胖症的本文所述的肽产物与长效饱腹剂的组合。所述肽饱腹剂的实例包括GLP-1、胰腺多肽(PP)、胆囊收缩素(CCK)、肽YY(PYY)、淀粉不溶素、降钙素、OXM、神经肽Y(NPY)和其类似物(布鲁姆,S.R. (Bloom, S.R.) 等人(2008) 分子干预(Mol Interv) 8:82-98;菲尔德,B.C. (Field,B.C.) 等人(2009) 英国临床药理学杂志(Br J Clin Pharmacol) 68:830-843)。

[0579] 在本文所呈现的实施例范围内也涵盖治疗肥胖症的方法,其包含投与本文所述的肽产物与肽激素的组合,所述肽激素包括且不限于瘦素、葛瑞林(ghrelin)和CART(可卡因(cocaine)和安非他命(amphetamine)调节的转录物)类似物和拮抗剂。

[0580] 机体内的其它肽产物与脂肪细胞或肥胖状态(脂肪因子)并且已知具有促炎作用(冈萨雷斯-佩里兹,A (Gonzalez-Periz,A) 和科莱恩,J. (Claria,J.) (2010) 世界科学杂志(ScientificWorldJournal) 10:832-856)。当与本文所述的肽产物组合使用时,所述药剂将具有其它有利作用。当与本文所述的肽产物组合使用时提供有益作用的药剂的实例包括以下的类似物和拮抗剂:脂联素(adiponectin)、趋化素(chemerin)、内脏脂肪素(visfatin)、新脂肪素(nesfatin)、网膜素(omentin)、抵抗素(resistin)、TNF $\alpha$ 、IL-6和肥胖抑制素(obestatin)。

[0581] 中间体

[0582] 在一个实施例中,本文提供包含表面活性剂部分和反应性官能团的中间体和/或试剂,所述表面活性剂部分能够与天然或非天然氨基酸上的反应性官能团形成键。这些中间体和/或试剂可改进用于人类和动物疾病中的肽和/或蛋白质的生物利用度和医药、药代动力学和/或药效动力学行为。所述中间体和/或试剂通过氨基酸侧链上的官能团(例如Lys的 $\epsilon$ -氨基官能团上)、Cys的巯基或肽和/或蛋白质靶标的氨基或羧基末端进行共价附着允许合成本文所述的肽产物。在具体实施例中,非离子型表面活性剂部分为具有O-烷基糖苷

取代的单糖或二糖,所述糖苷连接具有 $\alpha$ 或 $\beta$ 构型。在具体实施例中,0-烷基链来自 $C_1$ - $C_{20}$ 或 $C_6$ - $C_{16}$ 烷基链。

[0583] 在另一实施例中,本文提供包含具有某些模拟0-烷基糖苷连接的烷基糖苷连接的非离子型表面活性剂部分和能够与天然或非天然氨基酸上的反应性官能团形成键的反应性官能团的中间体和/或试剂。所述中间体和/或试剂含有S-连接的烷基链或N-连接的烷基链并且相较于0-连接的烷基糖苷连接产物已改变化学和/或酶促稳定性。

[0584] 在一些实施例中,本文所提供的中间体和/或试剂为以下化合物:其中亲水性基团为经修饰的葡萄糖、半乳糖、麦芽糖、葡萄糖醛酸、二葡萄糖醛酸等。在一些实施例中,亲水性基团为葡萄糖、麦芽糖、葡萄糖醛酸或二葡萄糖醛酸并且疏水性基团为 $C_1$ - $C_{20}$ 烷基链或芳烷基链。在一些实施例中,与疏水性基团的糖苷连接具有 $\alpha$ 构型,且在一些实施例中,连接在所述糖上的异头中心为 $\beta$ 构型。

[0585] 在一些实施例中,亲水性基团为葡萄糖、麦芽糖、葡萄糖醛酸或二葡萄糖醛酸并且疏水性基团为 $C_1$ - $C_{20}$ 烷基或芳烷基链。

[0586] 在一些实施例中,本文所提供的中间体和/或试剂包含含有反应性官能团的表面活性剂,所述反应性官能团为甲酸基、氨基、叠氮基、醛基、马来酰亚胺基、巯基、羟基氨基、炔烃基等。

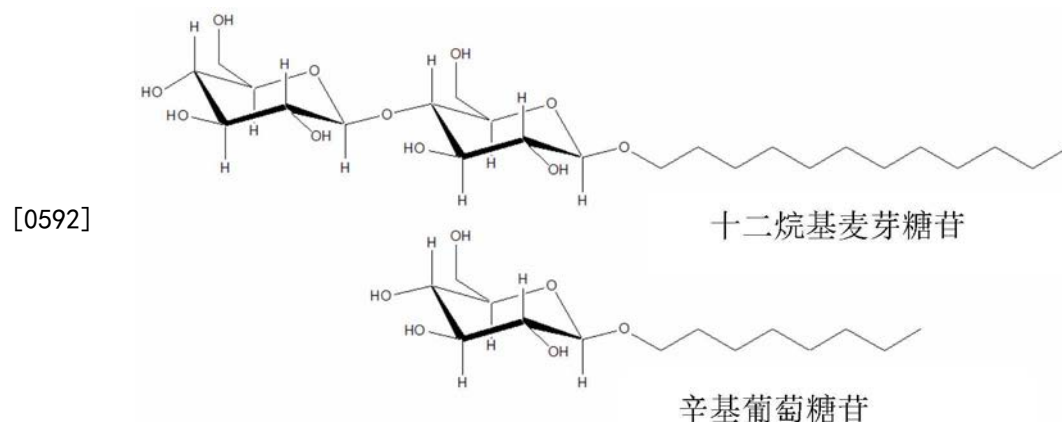
[0587] 在一些实施例中,中间体和/或试剂为其中一个羟基官能团修改成羧酸或氨基官能团的0-连接的烷基糖苷。在一些实施例中,试剂为 $\alpha$ 或 $\beta$ 构型的1-0-烷基葡萄糖醛酸并且烷基链的长度为 $C_1$ 到 $C_{20}$ 。在一些所述实施例中,烷基的长度为 $C_6$ 到 $C_{16}$ 。

[0588] 在一些实施例中,试剂包含 $\alpha$ 或 $\beta$ 构型的1-0-烷基二葡萄糖醛酸并且烷基链的长度为 $C_1$ 到 $C_{20}$ 。在一些所述实施例中,烷基的长度为 $C_6$ 到 $C_{16}$ 。

[0589] 在一些实施例中,试剂为其中一个羟基官能团修改成羧酸或氨基官能团的 $\alpha$ 或 $\beta$ 构型的S-连接的烷基糖苷。

[0590] 在一些实施例中,试剂为其中一个羟基官能团修改成羧酸或氨基官能团的 $\alpha$ 或 $\beta$ 构型的N-连接的烷基糖苷。

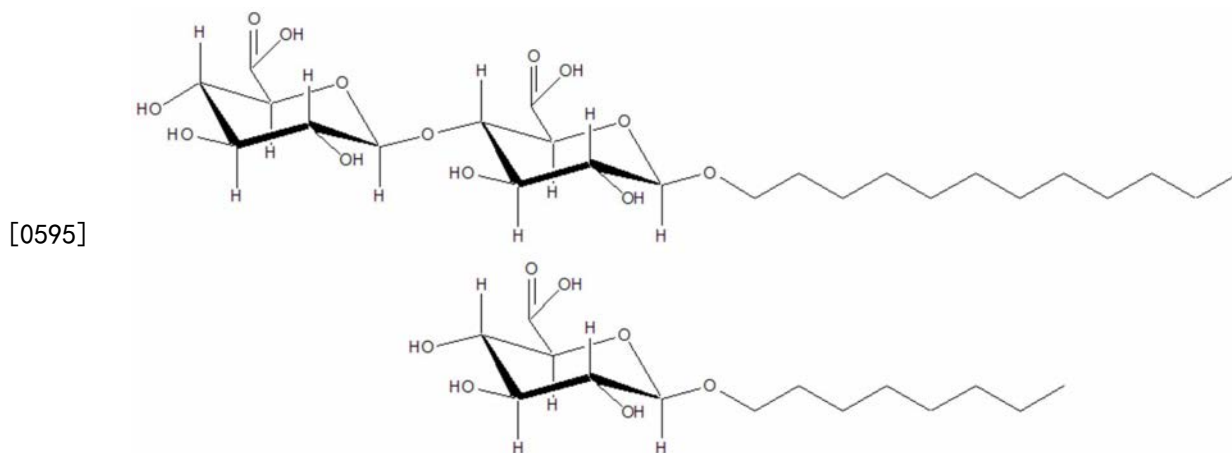
[0591] 在再一实施例中,本文提供含有共价附着的烷基糖苷的肽和/或蛋白质产物,其具有可接受用于人类和动物疾病中的性质。反应图1列示实例性非离子型表面活性剂,其可经修饰而获得可用于合成本文所述的经表面活性剂修饰的肽产物的试剂和/或中间体。



[0593] 反应图1. 市售烷基糖苷类别的非离子型表面活性剂的实例

[0594] 在一些实施例中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质将表面活性剂部分纳入

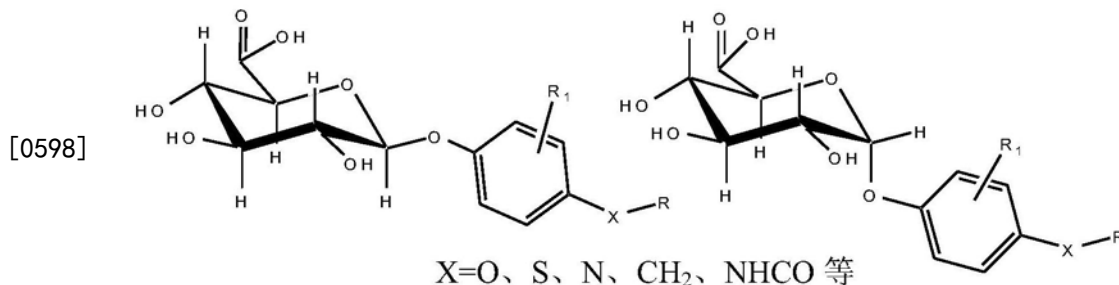
到肽结构中。在具体实施例中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质纳入烷基、烷氧基芳基或芳烷基糖苷类别的非离子型表面活性剂。烷基糖苷是重要的商品并且广泛地用于食品、服务和清洁行业。因此其以商业上显著的规模的产生已成为广泛研究的主题。酶促方法与化学方法二者均可以极低成本用于其产生(帕克,D.W. (Park,D.W.) 等人(2000) 生物技术快报(Biotechnology Letters) 22:951-956)。这些烷基糖苷可经进一步修饰以生成用于合成本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的中间体。因此,已知当在氧存在下使用未经保护的材料和铂黑催化剂时,1-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖苷优先在6位氧化而以高产率获得相应葡萄糖醛酸类似物(范贝克福姆,H. (van Bekkum,H.) (1990) 作为有机原材料的碳水化合物(Carbohydrates as Organic Raw Materials) 289-310)。可使用氧化烷基葡萄糖苷6位的伯醇的其它化学选择性方法。例如,使用催化量的2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO) 与化学计量的有机氧化剂[双(乙酰氧基)碘]苯(BAIB)(德米克,A. (De Mico,A.) 等人(1997) 有机化学杂志1997:6974-6977)通过伯羟基的氧化得到突出产量的核苷-5'-甲酸(埃普,J.B. (Epp,J.B.) 和怀德兰斯基,T.S. (Widlanski,T.S.) (1999) 有机化学杂志64: 293-295)。甚至当其它叔羟基未经保护时,此氧化仍对伯羟基具有化学选择性(科德尔,J.D. (Codee,J.D.) 等人(2005) 美国化学会志127:3767-3773)。以类似方式,通过利用TEMPO使用KBr和次氯酸钠作为化学计量氧化剂(米尔克赖特,G. (Milkereit,G.) 等人(2004) 脂质的化学与物理学(Chem Phys Lipids) 127:47-63)在水中将1-十二烷基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、1-十四烷基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、1-十六烷基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、1-十八烷基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷和1-二十烷基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷氧化成相应糖醛酸(1-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十四烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十六烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-十八烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1-二十烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸)。实例中给出了使用(二乙酰氧基碘)苯(DAIB,也称为BAIB)的和缓氧化程序。这些葡萄糖醛酸中间体中的某些在市面上有售(例如辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸;卡博森斯,M0 (Carbosynth,M0) 07928)并且如所指示,通过常规方法制备宽范围的中间体(沙曼,M. (Schamann,M.) 和谢弗,H.J. (Schafer,H.J.) (2003) 欧洲有机化学杂志(Eur J Org Chem) 351-358;范登堡斯,L.J. (Van den Bos,L.J.) 等人(2007) 欧洲有机化学杂志3963-3976),或在请求后从商业来源获得。反应图2作为实例图说明某些用于制备本文所述中间体和/或试剂的包含-COOH基团作为反应性官能团的官能化表面活性剂中间体。



[0596] 反应图2. 烷基葡萄糖醛酸和葡萄糖醛酸类试剂的实例。

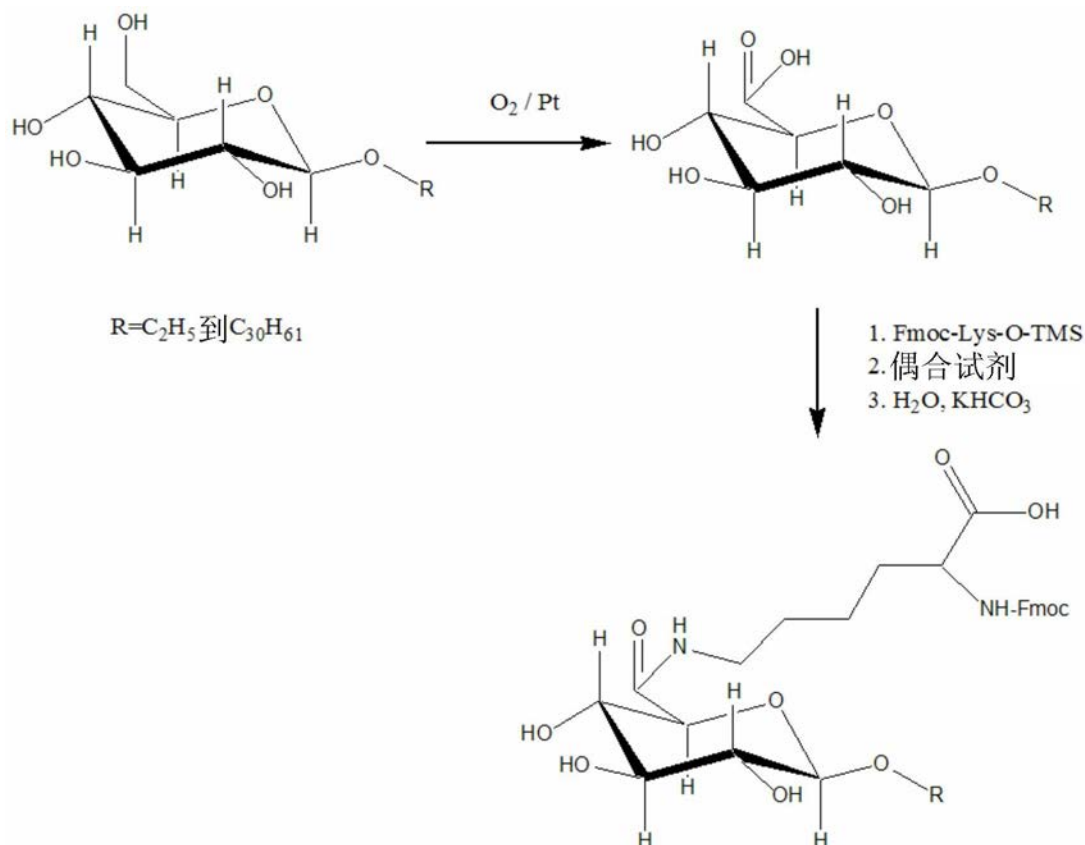
[0597] 类似地,芳烷基糖苷(包括烷氧基芳基)可构成紧密相关非离子型表面活性剂试剂

的基础。例如,通过在三氟化硼醚合物存在下使4-烷基氧基苯酚与五-O-乙酰基 $\beta$ -D-葡萄糖反应来容易地合成4-烷氧基苯基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷。如上文和实例中所述的后续脱乙酰化(使用存于甲醇/水中的三甲胺)和选择性氧化获得适于形成本文所述的试剂和肽的烷氧基芳基葡萄糖醛酸试剂((史密兹,E. (Smits,E.) 等人(1996) 化学会志普尔金会刊(J Chem Soc,Perkin Trans) I 2873-2877;史密兹,E.等人(1997) 液晶(Liquid Crystals) 23:481-488)。



[0599] 反应图3. 芳烷基或烷氧基芳基表面活性剂部分的说明性成员。

[0600] 葡萄糖醛酸类中间体可通过标准偶合剂容易地活化用于连接到氨基酸侧链,例如 Lys 侧链。因此, Fmoc-Lys-O-TMS (三甲基硅烷基=TMS) 可在偶合剂存在下与辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸反应并且 O-TMS 保护基团然后可通过水溶液处理进行水解以获得 Fmoc-Lys (1-辛基 $\beta$ -D-葡罗酰胺), 如反应图4中所示。当需要在分子的 N 末端区附近纳入表面活性剂部分时, 可使用标准偶合方案将此试剂纳入到肽的固相合成中。叔羟基可因 Lys 氨基官能团的反应性高得多而未经保护, 或其可通过全乙酰化保护。如果使用乙酰基保护形式, 可通过用 MeOH/NaOMe 或通过 MeOH/Et<sub>3</sub>N 处理以高产率去除乙酰基保护基团。反应图4图解说明本文所述试剂的制备。



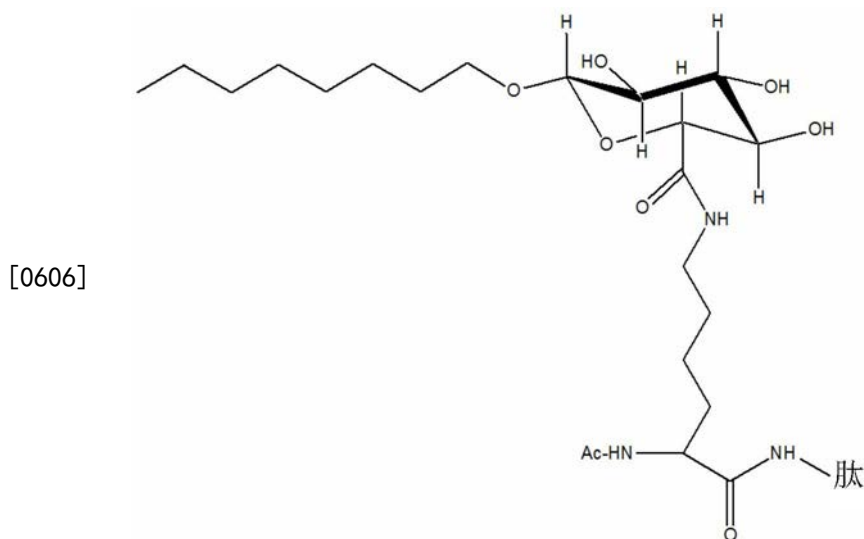
[0602] 反应图4. 制备试剂的实例。

[0603] 在一些实施例中,用于制备本文所述的生物活性肽产物的试剂和/或中间体包含纳入合成肽产物中的经表面活性剂修饰的连接体氨基酸家族。因此在一个实施例中,以线性方式合成本文所述的肽产物,其中官能化表面活性剂通过连接体氨基酸侧链上的官能团(例如,赖氨酸残基的氨基)连接到经可逆保护的连接体氨基酸以获得可纳入生长肽链中的专有试剂(如反应图4中所示),并且随后通过将其余氨基酸附着到半胱氨酸残基来合成其余肽。适于合成本文所述的经修饰肽和/或蛋白质的保护基团阐述于(例如)T.W. 格林(Green)、P.G.M. 伍兹(Wuts),有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),威利科学在线(Wiley-Interscience),纽约,1999,503-507,736-739中,其揭示内容以引用方式并入本文中。

[0604] 在另一实施例中,通过肽链中的连接体氨基酸上的适宜官能团将官能化表面活性剂共价附着到全长肽来合成本文所述的肽产物。

[0605] 或者,可在肽的固相合成进程期间将官能化表面活性剂添加到已脱除保护的连接体氨基酸侧链。作为实例,可在肽的固相合成期间将烷基葡萄糖醛酸基直接添加到连接体氨基酸侧链(例如,脱除保护的Lys侧链)。例如,使用Fmoc-Lys(Alloc)-OH作为亚单位提供当肽仍在树脂上时可去除的正交保护。因此使用Pd/硫巴比妥(thiobarbital)或其它Alloc脱除保护方案将Lys侧链脱除保护允许暴露氨基以供与酰基经保护或未经保护的1-辛基β-D-葡萄糖醛酸单元偶合。然后,用低%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(TFA)裂解混合剂进行最终脱除保护将递送期望产物。尽管糖苷连接对强酸不稳定,但本发明和他人的经验是其对低%TFA裂解条件相对稳定。或者,可使用糖OH官能团上的酰基保护(例如乙酰基,Ac;苄酰基,Bz)或三烷基硅烷基保护来增加对糖苷连接的保护。随后由碱(NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/MeOH;NH<sub>3</sub>/MeOH;NaOMe/MeOH)脱除保护,

获得脱除保护的期望产物。反应图4图解说明本文所述的试剂。反应图5图解说明本文所述肽中间体的非限制性实例。尽管此实例说明在肽的N末端具有表面活性剂连接的肽,但本文所述的方法适于合成在肽的中间区、C末端区或肽内的任何位置具有与表面活性剂的连接的肽中间体。



[0607] 反应图5. 肽中间体的说明性实例。

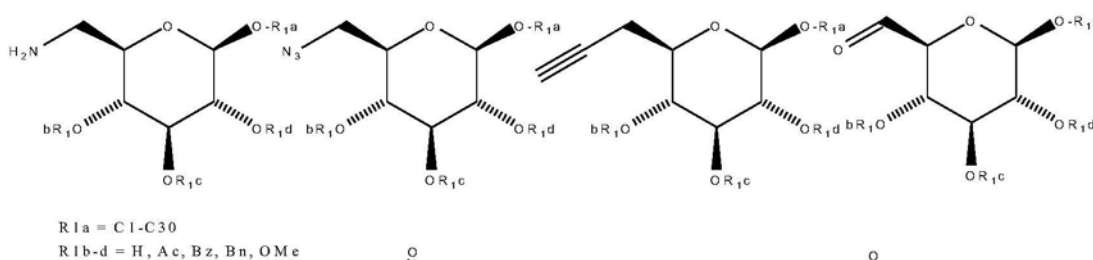
[0608] 通过对6位官能团的修饰得到与氨基酸侧链官能团的不同方式的连接来生成其它试剂,如以下反应图6中所示。因此氨基取代可用于连接到Asp或Glu侧链。叠氮基或炔基取代可连接到含有用于胡伊斯根3+2环加成的互补受体的非天然氨基酸(戈捷, M. A. 和克洛克, H. A. (2008) 化学通讯(剑桥) 2591-2611)。氨基或醛官能团可分别用于连接到醛(即肟连接)或氨基官能团(即还原性烷基化)。马来酰亚胺或-NH-(C=O)-CH<sub>2</sub>-Br官能团可与Cys或另一SH官能团化学选择性地结合。当结合本文所述的试剂使用时,这些类型的连接策略是有利的。官能团的相互转化广泛实践于有机合成中并且可利用实现本文所列示的每一官能团修饰的多种途径的综合列表(拉洛克, R. C. (Larock, R. C.) (1999))“综合有机转换(Comprehensive Organic Transformations)”, VCH出版社, 纽约。

[0609] 因此,例如,通过用叠氮阴离子活化和置换进行反应(例如用于碳水化合物化学的反应)(例如依次通过甲苯磺酰化和NaN<sub>3</sub>)将辛基1-β-D-葡萄糖苷的6位上的伯羟基转化成叠氮基。通过用吡啶中的硫脲乙酸还原(埃洛夫松, M. (Elofsson, M.) 等人(1997)四面体53: 369-390)或通过类似的氨基生成方法(史唐基(Stangier, P.) 等人(1994)液晶17: 589-595)将相应的叠氮基还原成氨基官能团。最好对三乙酰氧基形式实施实现乙炔、氨基和醛部分的方法,所述三乙酰氧基是通过用Ac<sub>2</sub>O处理、之后对伯胺进行和缓慢水解从市售葡萄糖苷获得。可将此6-羟基形式选择性地氧化成醛或作为甲苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐活化并且由NH<sub>2</sub>OH或乙炔化钠置换。马来酰亚胺连接可通过如所示的碳连接实现,或优选地通过O或酰胺连接实现,再次通过经活化羟基的置换或葡萄糖醛酸衍生物偶合到所属领域内众所周知的氨基连接的马来酰亚胺试剂实现。其它官能团相互转化为医药化学领域内众所周知并且在本文所述实施例的范围内。

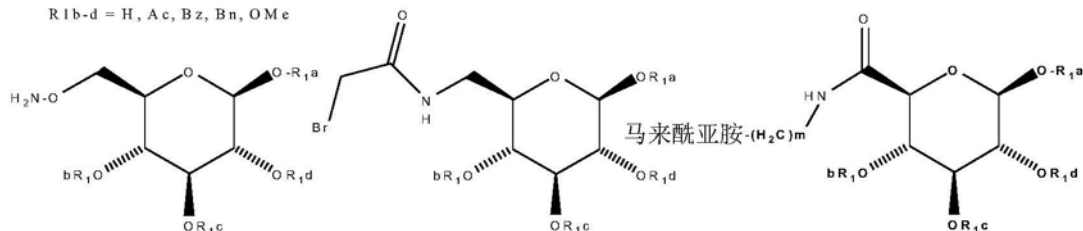
[0610] 在本文所述合成方法的范围内也涵盖糖和疏水链通过α糖苷连接共价附着的表面活性剂。实现主要为α-连接糖苷的合成途径为所属领域内众所周知并且通常始于全乙酰基

糖且使用酸性催化(例如 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{BF}_3$ 或 $\text{HCl}$ )来实现 $\alpha$ -糖基化(丘迪奇,M. (Cudic,M.)和伯斯坦,G.D. (Burstein,G.D.) (2008) 分子生物学方法 (Methods Mol Biol) 494:187-208;维尔,V. (Vill,V.)等人(2000) 脂质的化学与物理学104:75-91,其所述揭示内容以引用方式并入本文中)。二糖糖苷存在类似合成途径(冯明登,H.M. (von Minden,H.M.)等人(2000) 脂质的化学与物理学106:157-179,其所述揭示内容以引用方式并入本文中)。然后如上文进行官能团相互转化以产生用于生成相应的 $\alpha$ -连接试剂的6-甲酸等。

[0611] 反应图6列示可用于合成本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的某些化合物和试剂。使用利用单字母氨基酸缩写的标准命名。

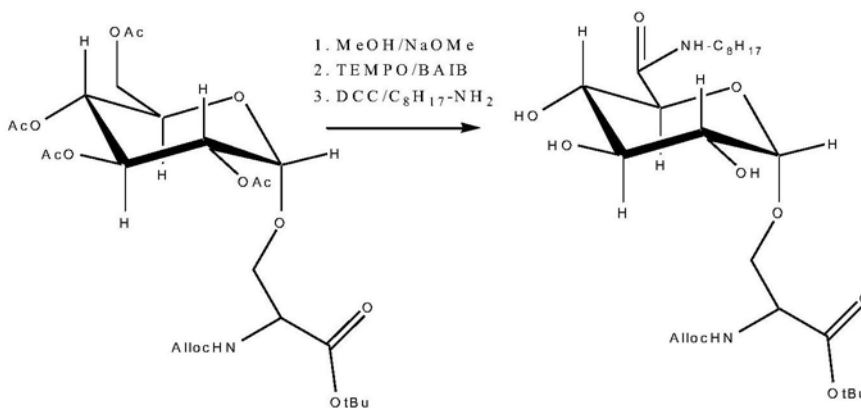


[0612]



[0613] 反应图6.其它试剂实例。

[0614] 许多烷基糖苷可通过如(例如)(罗斯维尔,P. (Rosevear,P.)等人(1980) 生物化学 (Biochemistry) 19:4108-4115;李,Y.T. (Li,Y.T.)等人(1991) 生物化学杂志266:10723-10726)或科尔特遭 (Koeltzow)和乌费尔 (Urfer),美国油脂化学家会志 (J. Am. Oil Chem. Soc.), 61:1651-1655 (1984);美国专利第3,219,656号和美国专利第3,839,318号)中所述的已知程序或以如(例如)(李,Y.T.等人(1991) 生物化学杂志266:10723-10726;高普兰,V. (Gopalan,V.)等人(1992) 生物化学杂志267:9629-9638)中所述的酶促方式合成。可使用全乙酰基葡萄糖对Fmoc-Ser-OH实施与天然氨基酸(例如Ser)的O-烷基连接以获得Na-Fmoc-4-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-L-丝氨酸。此材料于伯碳原子(6位)选择性地脱除保护并且使用如上文所述的TEMPO/BAIB选择性地氧化以获得相应的6-羧基官能团,所述6-羧基官能团可偶合到亲脂性胺以生成新类别的非离子型表面活性剂和试剂(反应图7)。



[0615]

[0616] 反应图7.非离子型表面活性剂试剂的替代实例。

[0617] 疏水性烷基与亲水性糖之间的连接可尤其包括糖苷连接、硫代糖苷连接、酰胺连接(作为有机原材料的碳水化合物,F.W.利兹坦赛尔(Lichtenthaler)编辑,VCH出版社,纽约,1991)、脲基连接(奥地利专利386,414(1988);化学文摘(Chem.Abstr.)110:137536p(1989);参见格鲁伯,H.(Gruber,H.)和格雷贝尔,G.(Greber,G.),作为有机原材料的碳水化合物中的“反应性蔗糖衍生物(Reactive Sucrose Derivatives)”,第95-116页)或酯连接(糖酯:制备和应用(Sugar Esters:Preparation and Application),J.C.科尔伯特(Colbert)编辑,(诺伊斯数据公司(Noyes Data Corp.),新泽西),(1974))。

[0618] 可从中选择可用烷基糖苷以对试剂进行修饰或调配本文所述的产物的实例包括:烷基糖苷,例如辛基-、壬基-、癸基-、十一烷基-、十二烷基-、十三烷基-、十四烷基-、十五烷基-、十六烷基-、十七烷基-和十八烷基-D-麦芽糖苷、-葡萄糖苷或-蔗糖苷(即,蔗糖酯)(根据以下中所述合成:科尔特遭和乌费尔;阿纳塔克(Anatrack)公司,莫米(Maumee),俄亥俄;卡百科(Calbiochem),圣地亚哥,加利福尼亚州;弗鲁卡科米(Fluka Chemie),瑞士);烷基硫代麦芽糖苷,例如庚基-、辛基-、十二烷基-、十三烷基-和十四烷基- $\beta$ -D-硫代麦芽糖苷(根据以下中所述合成:德费,J.(Defaye,J.)和佩德森,C.(Pederson,C.),作为有机原材料的碳水化合物中的“用于碳水化合物转化技术的氟化氢、溶剂和试剂(Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology)”,247-265(F.W.利兹坦赛尔编辑)VCH出版社,纽约(1991);费伦齐,T.(Ferenci,T.),细菌学杂志(J.Bacteriol),144:7-11(1980));烷基硫基葡萄糖苷,例如1-十二烷基-或1-辛基-硫代 $\alpha$ -或 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(阿纳塔克公司,莫米,俄亥俄;参见西户,S.(Saito,S.)和土屋(Tsuchiya,T.),化学与医药通报(Chem.Pharm.Bull.)33:503-508(1985));烷基硫基蔗糖(根据例如以下中所述合成:宾德,T.P.(Binder,T.P.)和罗比特,J.F.(Robyt,J.F.),碳水化合物研究(Carbohydr.Res.)140:9-20(1985));烷基麦芽三糖苷(合成根据科尔特遭和乌费尔);蔗糖氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据以下中所述合成:奥地利专利382,381(1987);化学文摘,108:114719(1988)和格鲁伯和格雷贝尔,第95-116页);通过酰胺连接连接到烷基链的帕拉金糖(palatinose)和异麦芽胺(isomaltamine)的衍生物(根据以下中所述合成:孔兹,M.(Kunz,M.),作为有机原材料的碳水化合物中的“作为用于合成表面活性剂和聚合物的中间体的基于蔗糖的亲水结构单元”,127-153);通过脲连接到烷基链的异麦芽胺的衍生物(根据孔兹合成);蔗糖氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰脲(根据格鲁伯和格雷贝尔,第95-116页合成);和蔗糖氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据以下中所述合成:奥地利专利382,381(1987);化学文摘,108:114719(1988)以及格鲁伯和格雷贝尔,第95-116页)。

[0619] 可经进一步修饰以纳入用于连接到所述肽的反应性官能团的一些优选糖苷包括通过糖苷连接或酯连接连接到6个、8个、10个、12个、14个或16个碳原子的烷基链的麦芽糖、蔗糖、葡萄糖和半乳糖,例如,己基-、辛基-、癸基-、十二烷基-、十四烷基-和十六烷基-麦芽糖苷、蔗糖苷、葡萄糖苷和半乳糖苷。在机体中,这些糖苷降解成无毒的醇或脂肪酸和寡糖或糖。上述实例用于说明将用于本文所主张的方法中的烷基糖苷的类型,然而所述列表并不打算具有穷尽性。

[0620] 一般来说,这些表面活性剂(例如,烷基糖苷)任选地经设计或选择以修改所述肽

的生物性质,例如用以调节生物利用度、半衰期、受体选择性、毒性、生物分布、溶解性、稳定性(例如热、水解、氧化、抗酶促降解等)、纯化和处理的便利性、结构性质、光谱性质、化学和/或光化学性质、催化活性、氧化还原电位、与其它分子反应的能力(例如,共价地或非共价地)等。

[0621] 表面活性剂

[0622] 术语“表面活性剂(surfactant)”来自短语“表面活性剂(surface active agent)”的缩短。在医药应用中,表面活性剂可用于液体医药调配物,其中其用于许多目的,用作乳化剂、增溶剂和湿润剂。乳化剂稳定亲脂性或部分亲脂性物质的水溶液。增溶剂增加医药组合物组分的溶解度,从而增加可实现的浓度。湿润剂为降低流体表面张力从而诱导所述流体在施加所述流体的表面上容易地扩散由此甚至使所述流体“湿润”所述表面的化学添加剂。湿润剂向液体调配物提供实现与医药调配物所接触的粘膜或其它表面区域密切接触的方式。因此表面活性剂可为用于稳定本文所述的肽产物调配物以及用于修饰肽本身的性质的有用添加剂。

[0623] 在具体实施例中,可以合成方式获得的烷基糖苷(例如,烷基糖苷十二烷基、十三烷基和十四烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷)以及蔗糖十二烷酸酯、十三烷酸酯和十四烷酸酯适于共价附着到如本文所述的肽。类似地,相应的烷基硫代糖苷是可以合成方式获得的可接受用于调配物研发的稳定表面活性剂。

[0624] 可通过对表面活性剂(例如,烷基糖苷)的疏水区或亲水区进行合适修饰来实现宽范围的物理和表面活性剂性质。例如,对十二烷基麦芽糖苷(DM)与十二烷基葡萄糖苷(DG)的双层活性的比较研究发现尽管具有相同长度的疏水性尾但DM的双层活性为DG的3倍以上(洛佩兹,0. (Lopez,0.) 等人(2002) 胶体和聚合物科学(Colloid Polym Sci) 280:352-357)。在此特定情形下,极性区(二糖对单糖)的特性影响表面活性剂行为。在连接到肽(例如本文所述的肽产物)的表面活性剂的情况下,肽区也可促成总体分子的疏水或亲水特性。因此对物理和表面活性剂性质的调节可用于实现适于个别肽靶标的特定物理和医药性质。

[0625] PEG修饰

[0626] 在一些实施例中,本文所述经表面活性剂修饰的肽产物经进一步修饰以纳入一个或一个以上PEG部分(威罗尼,F.M. (Veronese,F.M.) 和梅罗,A. (Mero,A.) (2008) 生物药物(BioDrugs) 22:315-329)。在一些情形下,大PEG链的纳入防止肾脏中肾小球中的肽过滤到那里形成的稀尿中(内斯特,J.J., Jr. (2009) 当代医药化学16:4399-4418; 卡里西提,P. (Caliceti,P.) 和威罗尼,F.M. (2003) 先进药物递送评论(Adv Drug Deliv Rev) 55:1261-1277)。在一些实施例中,任选的PEG亲水链允许平衡已通过纳入较长链烷基糖苷部分赋予疏水性的肽或蛋白质的溶解性和物理性质。

[0627] 蛋白质的聚乙二醇化也可能具有潜在负作用。因此聚乙二醇化可引起一些蛋白质生物活性的实质性损失并且这可能涉及特定类别的受体的配体。在所述情形下,可逆聚乙二醇化可能有益(皮莱格-舒尔曼(Peleg-Shulman,T.) 等人(2004) 药物化学杂志47:4897-4904; 格林沃尔德,R.B. (Greenwald,R.B.) 等人(2003) 先进药物递送评论55:217-250; 罗伯茨,M.J. (Roberts,M.J.) 和哈里斯,J.M. (Harris,J.M.) (1998) 医药科学杂志(J Pharm Sci) 87:1440-1445)。

[0628] 另外,增加的分子质量可防止透过除肾小球膜屏障以外的生理屏障。例如,已表明

高分子量形式的聚乙二醇化可防止透过到一些组织并且由此降低治疗功效。另外,高分子量可防止穿过粘膜屏障摄取(鼻、颊、阴道、口、直肠、肺递送)。然而延迟的摄取可高度有利于将稳定分子投与肺,从而显著延长作用的持续时间。本文所述的肽和/或蛋白质产物具有增加的透粘膜生物利用度,并且这将允许结合表面活性剂修饰使用较长链的PEG修饰,并实现遵循鼻内或其它透粘膜途径的商业上显著的生物利用度。

[0629] 在一些实施例中,长链PEG聚合物和短链PEG聚合物适于修饰本文所述的蛋白质和肽。通过吸入投与用于糖尿病的治疗为药物递送的新方法并且肺具有高渗透性屏障(例如依阻贝拉(Exubera))。对于此应用来说,延迟透过肺屏障,聚乙二醇化的优选形式在C<sub>10</sub>到C<sub>400</sub>(约250到10,000Da)的较低分子量范围。因此,尽管通过PEG实现延长的主要途径为实现高于肾小球过滤截止值的“有效分子量”(大于68kDa),但使用较短链可能为延长在肺中的驻留用于治疗肺病和其它呼吸性病况的途径。因此,约500到3000Da的PEG链具有足够大小以延缓进入外周循环中,但不足以使其具有极长循环时间。在一些实施例中,应用聚乙二醇化以增加本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质对肺组织的局部功效,并且降低全身性副作用的可能性。在一些所述实施例中,在约750到约1500Da范围内的PEG链统称为“PEG1K”。

[0630] 另外,其它聚合物可结合本文所述的化合物使用以便优化其物理性质。例如聚(2-乙基2-噁唑啉)偶联物具有可变疏水性和足够大小以延长作用持续时间(梅罗,A.等人(2008)受控释放杂志(J Control Release)125:87-95)。所述聚合物连接到糖获得一类适用于修饰本文所述的肽和/或蛋白质的表面活性剂。

[0631] 聚乙二醇链经官能化而允许其偶联到肽和/或蛋白质链上的反应性基团。典型官能团允许通过聚乙二醇链上相应的羧基、氨基或马来酰胺基(等)与肽上的氨基、羧基或巯基反应。在一实施例中,PEG包含C<sub>10</sub>-C<sub>3000</sub>链。在另一实施例中,PEG具有高于40,000道尔顿的分子量。在再一实施例中,PEG具有低于10,000道尔顿的分子量。作为蛋白质修饰的PEG为所属领域内众所周知并且其用途阐述于(例如)美国专利第4,640,835号、第4,496,689号、第4,301,144号、第4,670,417号、第4,791,192号和第4,179,337号中。

[0632] 非传统类型的PEG链经修饰而在本质上具有两亲性。也就是说,其具有亲水性PEG结构,但经修饰而含有疏水区,例如脂肪酸酯和其它疏水性组分。例如参见(米勒,M.A.(Miller,M.A.)等人(2006)生物偶联物化学17:267-274);艾克雷博(Ekwuribe)等人US 6,309,633;艾克雷博等人US 6,815,530;艾克雷博等人US 6,835,802)。尽管这些与蛋白质的两亲性PEG偶联物最初经研发用于增加口服生物利用度,但其在此作用中相对无效。然而,使用所述两亲性PEG与两亲性肽的偶联物将得到在肺中显著延长的驻留以延伸这些医药的有用生物活性。优选PEG链在500到3000Da的分子量范围内。上述参考文献中给出合成这些偶联物的方法的详细说明,所述参考文献的全部内容并入本文中。

[0633] PEG实体本身不具有将连接到靶分子(例如肽)的官能团。因此,为了产生PEG附着,PEG实体必须首先经官能化,然后使用官能化附着将PEG实体附着到靶分子,例如肽(格林沃尔德,R.B.等人(2003)先进药物递送评论55:217-250;威罗尼,F.M.和帕苏婷,G.(Pasut,G.) (2005)今日药物发现(Drug Discov Today)10:1451-1458;罗伯茨,M.J.等人(2002)先进药物递送评论54:459-476)。在一个实施例中,位点特异性聚乙二醇化可通过肽分子上的Cys取代实现。靶肽可通过如本文所述的固相合成、重组方式或其它方式合成。

[0634] 因此在一些实施例中,本文所述的肽产物包含经烷基糖苷修饰的Lys或另一反应

性残基和在至少一个Cys残基、Lys残基或分子中其它地方的另一反应性氨基酸残基上的特异性聚乙二醇化。

[0635] 在另一实施例中,具有亲核侧链的Lys或另一残基可用于纳入PEG残基。此可通过使用到PEG-羧基或PEG-碳酸酯链的酰胺或氨基甲酸酯连接来实现。例如如所述参见(威罗尼,F.M.和帕苏婷,G. (2005) 今日药物发现10:1451-1458)。替代方法是通过附着含SH残基(例如巯基乙酰基、巯基丙酰基(CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SH)等)来修饰Lys侧链氨基官能团。或者PEG链可在合成进程中于C末端处作为酰胺纳入。用于附着PEG链的其它方法利用与His和Trp的侧链的反应。修饰肽链以允许附着PEG链的其它类似方法为所属领域内已知并且以引用方式并入本文中(罗伯茨,M.J.等人(2002) 先进药物递送评论54:459-476)。

[0636] 调配物

[0637] 在一个实施例中,在调配物中提供如本文所揭示的经共价修饰的肽或蛋白质,所述调配物进一步减少、防止或减轻组合物中的肽和/或蛋白质缔合或聚集,例如,减少肽和/或蛋白质自缔合或自聚集或在投与个体时减少与其它肽或蛋白质的缔合或聚集。

[0638] 以高蛋白质浓度自缔合在治疗性调配物中引起问题。例如,自缔合增加水溶液中的浓缩单克隆抗体的粘度。自聚集使浓缩胰岛素制剂不活化。这些尤其以高蛋白质浓度自缔合的蛋白质相互作用减少、调节或消除许多治疗剂的生物活性(克劳德菲特,D.K.等人(1998) 医药研究15:254-262)。以高浓度调配以供通过注射或其它方式递送的治疗性蛋白质可因这些蛋白质相互作用而在物理上不稳定或变得不溶。

[0639] 制备肽和蛋白质调配物的重大难题是研发可制造且稳定的剂型。对于处理和处置至关重要的物理稳定性性质描述较少且难以预测。遇到多种物理不稳定现象,例如缔合、聚集、结晶和沉淀,如通过蛋白质相互作用和溶解性性质所确定。这会产生巨大的制造、稳定性、分析和递送难题。在许多临床情景下需要研发需要高剂量(大约mg/kg)的肽和蛋白质药物调配物。例如,使用SC途径时,约<1.5mL为可允许投与体积。这可能需要>100mg/mL的蛋白质浓度来实现充足剂量。在研发单克隆抗体的高浓度冻干调配物时存在类似考虑因素。一般来说,较高蛋白质浓度允许使用对于患者舒适性、便利性和顺应性极其重要的较小注射体积。本文所述经表面活性剂修饰的化合物经设计以将所述聚集事件减至最少并且可进一步通过使用少量如本文所述的表面活性剂来促进。

[0640] 由于注射对于许多人是舒适的投与模式,因此已在寻找肽治疗剂的其它投与方式。某些肽和蛋白质治疗剂可通过(例如)鼻内、颊、经口、阴道、吸入或其它透粘膜投与来投与。实例为作为商用鼻喷雾调配物投与的那法瑞林(nafarelin)(辛那罗® (Synarel®))和降钙素。本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质经设计以促进所述透粘膜投与并且所述调配物可进一步通过使用少量如本文所述的表面活性剂来促进。

[0641] 典型调配物参数包括最佳溶液pH、缓冲剂和稳定赋形剂的选择。另外,冻干饼重构对于冻干或粉状调配物非常重要。另一重大问题包含在自缔合后蛋白质调配物粘度的变化。粘度的变化可显著地改变例如用于鼻内、肺部或颊喷雾剂的喷雾(气溶胶)递送的递送性质。此外,增加的粘度可使得通过注射器或静脉导管进行注射递送较难或不可能。

[0642] 已报道稳定和维持肽的完整性和生理活性的许多尝试。一些尝试已产生对抗热变性和聚集的稳定,尤其对于胰岛素泵系统来说。有人阐述了聚合物表面活性剂(梭罗,H.(Thurrow,H.)和概森,K.(Geisen,K.) (1984) 糖尿病学(Diabetologia) 27:212-218;乔拉,

A.S. (Chawla, A.S.) 等人 (1985) 糖尿病 34:420-424)。相信通过这些化合物来稳定胰岛素具有立体性质。所用系统尤其为糖 (荒川, T. (Arakawa, T.) 和蒂玛歇弗, S.N. (Timasheff, S.N.) (1982) 生物化学 21:6536-6544)、渗透调节物 (osmolyte) (例如氨基酸) (荒川, T. 和蒂玛歇弗, S.N. (1985) 生物物理学杂志 (Biophys J) 47:411-414) 和水结构破坏剂 (例如脲) (佐藤, S. (Sato, S.) 等人 (1983) 医药科学杂志 72:228-232)。这些化合物通过调节蛋白质或肽的分子内疏水性相互作用来发挥其作用。

[0643] 各种肽或蛋白质阐述于本文中并且可经任何本文所述共价结合的表面活性剂试剂修饰。有利地, 本文所述的肽修饰包含含有亲水性 (例如糖) 和疏水性 (例如烷基链) 基团的表面活性剂的共价附着, 由此允许所述肽在生理条件下稳定。在一些实施例中, 包含亲水性基团和疏水性基团的部分 (例如糖苷表面活性剂) 共价连接到本文所述肽和/或蛋白质消除对修饰肽和/或蛋白质的氨基酸序列以增强稳定性 (例如, 减少聚集) 的需要。

[0644] 在一些实施例中, 调配物包含至少一种包含经本文所述的表面活性剂衍生试剂修饰的肽的药物且在调配物中另外可与表面活性剂缔合, 其中所述表面活性剂进一步包括 (例如) 糖、烷基糖苷或另一赋形剂并且可以选自由以下组成的群组形式投与: 滴剂、喷雾剂、气溶胶、冻干物、喷雾干燥产物、注射物和持续释放形式。喷雾剂和气溶胶可通过使用合适的分配器实现并且可通过鼻内、透过颊、吸入或其它透粘膜途径投与。冻干物可含有其它化合物, 例如甘露醇、糖、亚微米无水 $\alpha$ -乳糖、明胶、生物相容凝胶或聚合物。持续释放形式可为眼部插入物、易蚀性微粒、可水解聚合物、溶胀性粘膜粘着颗粒、pH敏感性微粒、纳米粒子/乳胶系统、离子交换树脂和其它聚合凝胶和植入体 (爱克赛 (Ocuser), 阿尔扎公司 (Alza Corp.), 加利福尼亚州; 乔希, A. (Joshi, A.)、S. 平 (Ping) 和 K.J. 希梅斯坦 (Himmelstein), 专利申请案 WO 91/19481)。也可实现显著的口服生物利用度。

[0645] 本文所述的肽和蛋白质修饰缓解且在一些情况下可消除对有机溶剂的需要。已使用海藻糖、乳糖和甘露醇以及其它糖来防止聚集。通过用海藻糖以 300:1 到 500:1 (赋形剂: 蛋白质) 范围内的摩尔比或高于所述摩尔比进行调配将抗 IgE 人源化单克隆抗体的聚集降到最少。然而, 粉末过粘并且不适于气溶胶投与或在存储期间展现不希望的蛋白质糖化 (安迪亚, J.D. (Andya, J.D.) 等人 (1999) 医药研究 16:350-358)。所发现的每一种添加剂都具有作为治疗剂添加剂的局限性, 包括异生物质代谢、刺激或毒性或高成本。所涵盖与本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质一起使用的赋形剂有效、无刺激且无毒, 因为其包括天然糖、脂肪酸或长链醇而无需异生物质代谢, 并且其还可用于将水溶液中的聚集降到最少或在原位通过水性体液 (例如浆液或唾液) 通过生理水性重构将干燥肽和/或蛋白质调配物水性重构后将聚集降到最少。

[0646] 其它调配物组分可尤其包括缓冲剂和生理盐、无毒蛋白酶抑制剂 (例如抑肽酶和大豆胰蛋白酶抑制剂)、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶和蛋白酶不活化单克隆抗体。缓冲剂可包括有机物, 例如乙酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、聚赖氨酸、聚谷胺酸盐、壳聚糖、硫酸葡聚糖等; 或无机物, 例如磷酸盐和硫酸盐。所述调配物另外可含有小浓度的抑菌剂, 如苄醇等。

[0647] 适于鼻内投与的调配物还包含本文所述经修饰的肽和/或蛋白质产物存于可接受的蒸发溶剂 (例如氢氟烷烃) 中的溶液或悬浮液。所述调配物适于由计量吸入器 (MDI) 投与并且具有缺少从投与位点的移动、低刺激和不存在对灭菌的需要的优点。所述调配物还可

含有可接受的赋形剂或增量剂,例如亚微米无水 $\alpha$ -乳糖。

[0648] 在再一方面中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质展现延长的贮藏期。如本文所使用,短语“贮藏期”宽泛地描述为产品可存储而不变得不适于使用或消费的时长。本文所述组合物的“贮藏期”还可指示对应于组合物质量的可耐受损失的时长。如本文所使用的组合物贮藏期区别于失效期;“贮藏期”涉及本文所述组合物的质量,而“失效期”更多地涉及组合物的制造和测试要求。例如,已超过“失效期”的组合物可能仍然安全并且有效,但最佳质量不再受制造商保证。

[0649] 给药

[0650] 本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质可以在许多疾病状态中赋予有益治疗作用的任何量投与。在一些实施例中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质可用于治疗炎症。在一实施例中,本文所呈现的化合物在术后或慢性疼痛的调节中赋予有益活性。在一实施例中,将肽以高于或低于调节疼痛的其它治疗形式的浓度投与患者。在再一实施例中,将肽与其它化合物一起投与以产生协同治疗作用。

[0651] 代表性递送方案包括经口、透粘膜投与、不经肠(包括皮下、腹膜内、肌肉内和静脉内注射)、直肠、颊(包括舌下)、透皮、吸入、眼和透粘膜(包括鼻内)投与模式。有吸收力且广泛使用的递送肽的方法需要皮下注射受控释放可注射调配物。在一些实施例中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质可用于皮下、鼻内和吸入投与。此外,根据所治疗的病况,全身地或局部地投与这些治疗组合物。调配和投与技术可在“雷明顿医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”(马克出版公司(Mack Publishing Co),伊斯顿,宾夕法尼亚州)的最新版本中找到。

[0652] 确切剂量和组合物以及最合适递送方案的选择将尤其受到所选肽的药理学性质、所治疗病况的性质和严重程度以及接受者的身体状况和精神敏度影响。另外,投与途径将导致差异量的吸收材料。通过不同途径投与肽的生物利用度尤其可变,其中观察到小于1%到接近100%的量。通常,除静脉内、腹膜内或皮下注射以外的途径的生物利用度为50%或更小。

[0653] 一般来说,通过皮下注射以介于约0.1 $\mu$ g/kg体重/日与1000 $\mu$ g/kg体重/日之间或介于约0.1 $\mu$ g/kg体重/日到约100 $\mu$ g/kg体重/日的量投与本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质或其盐。对于50kg人类女性个体来说,活性成分通过皮下注射的日剂量为约5 $\mu$ g到约5000 $\mu$ g或约5 $\mu$ g到约5000 $\mu$ g。根据所观察到的投与途径、化合物效能、药代动力学特性和适用生物利用度,将需要不同剂量。通过吸入,日剂量为1000 $\mu$ g到约20,000 $\mu$ g,每日两次。在其它哺乳动物(例如马、狗和牛)中,可能需要更高剂量。此剂量可根据需要以常用医药组合物形式通过单次投与、通过多次施加或通过受控释放递送,以实现最有效的结果。

[0654] 医药上可接受的盐保持母体肽的期望生物活性而无毒副作用。所述盐的实例为(a)利用无机酸形成的酸加成盐,所述无机酸是例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等;和利用有机酸形成的盐,所述有机酸是(例如)乙酸、三氟乙酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、葡萄糖酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、双羟萘酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸等;(b)利用多价金属阳离子形成的碱加成盐或络合物,所述多价金属阳离子是(例如)锌、钙、铋、钡、镁、铝、铜、钴、镍、镉等;或利用由N,N'-二苄基乙二胺或乙二胺形成的有机阳离子形成的碱加成盐或络合物;或(c) (a)与(b)的组合,例如,鞣酸

锌盐等。

[0655] 在一些实施例中,也涵盖医药组合物,其包含本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质或其医药上可接受的盐作为活性成分与医药上可接受的无毒载剂的混合物。如上文所提及,所述组合物可经制备用于不经肠(皮下、肌肉内或静脉内)投与,尤其以液体溶液或悬浮液形式;用于经口或颊投与,尤其以片剂或胶囊形式;用于鼻内投与,尤其以粉末、鼻滴剂、蒸发溶液或气溶胶形式;用于吸入,尤其以具有经宽泛定义的赋形剂的液体溶液或干燥粉末形式;和用于直肠或透皮投与。

[0656] 所述组合物可以单位剂型便利地投与并且可通过医药领域内众所周知(例如如雷明顿医药科学(第17版,马克出版公司,伊斯顿,宾夕法尼亚州)(1985)中所述)的任何方法制备,所述文献以引用方式并入本文中。用于不经肠投与的调配物可含有无菌水或盐水、亚烷基二醇(丙二醇)、聚亚烷基二醇(例如聚乙二醇)、糖、植物来源的油、氢化萘、血清白蛋白纳米粒子(如阿布桑™(Abraxane™),美国医药伙伴公司,绍姆堡,伊利诺伊州中所用)等作为赋形剂。对于经口投与来说,调配物可通过添加胆汁盐或酰基肉碱来增强。用于鼻投与的调配物可为存于蒸发溶剂(例如氢氟碳化合物)中的固体或溶液,并且可含有用于稳定的赋形剂,例如,糖、表面活性剂、亚微米无水 $\alpha$ -乳糖或葡聚糖,或可为以鼻滴剂或计量喷雾剂形式使用的水性或油性溶液。对于颊投与来说,典型赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶凝化淀粉等。

[0657] 当调配用于鼻投与时,跨鼻粘膜的吸收可进一步通过介于约0.1重量%与15重量%之间、介于约0.5重量%与4重量%之间范围内或约2重量%的量的表面活性剂来增强,所述表面活性剂是(例如)甘胆酸、胆酸、牛磺胆酸、乙基胆酸(ethocholic acid)、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氢胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、环糊精等。另一类据报道展现较大功效且减少刺激的吸收促进剂为烷基麦芽糖苷类,例如十四烷基麦芽糖苷(阿诺德,J.J. (Arnold,J.J.)等人(2004)医药科学杂志(J Pharm Sci) 93:2205-2213;阿赫桑,F. (Ahsan,F.)等人(2001)医药研究18:1742-1746)和其中的参考文献,所述参考文献全部以引用方式并入本文中。

[0658] 当调配用于通过吸入递送时,许多调配物提供优点。活性肽吸附到容易分散的固体(例如哌嗪二酮)(例如技术圈(Technosphere)粒子;(普富茨纳,A. (Pfutzner,A.)和弗斯特,T. (Forst,T.) (2005) (药物递送专家评论) 2:1097-1106)或类似结构)得到使治疗剂快速初始摄取的调配物。含有活性肽和赋形剂的冻干粉末、尤其玻璃质粒子可以良好生物利用度用于递送到肺,例如,参见依阻贝拉®(由辉瑞(Pfizer)和安内特(Aventis)医药公司制造的吸入胰岛素)。有人阐述了通过吸入递送肽的其它系统(曼达尔,T.K. (Mandal,T.K.),美国卫生系统药理学杂志(Am.J.Health Syst.Pharm.) 62:1359-64 (2005))。

[0659] 经延长时期(例如,在1周到1年时期内)将本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质递送到个体可通过在期望释放时期内单次投与含有足够活性成分的受控释放系统来实现。各种受控释放系统(例如单片或贮存型微胶囊、储库式植入体、聚合水凝胶、渗透泵、囊泡、微团、脂质体、透皮贴片、电离子渗入装置和替代可注射剂型)可用于此目的。也已经在研发受控释放赋形剂用于每周两次或每周一次投与,例如,受保护移植共聚物系统(卡斯蒂略,G.M. (Castillo,G.M.)等人(2012)医药研究29:306-18)可用于疏水肽或经疏水修饰的肽,例如本发明的那些。活性成分的期望递送位点的定位为一些受控释放装置的另一特征,此可证明在某些病症治疗中有益。

[0660] 受控释放调配物的一种形式含有分散或囊封在缓慢降解的无毒非抗原聚合物(例如共聚(乳酸/羟乙酸))中的肽或其盐,如肯特(Kent)、路易斯(Lewis)、桑德斯(Sanders)和泰斯(Tice),美国专利第4,675,189号中的开拓性工作中所述,其以引用方式并入本文中。化合物或其盐还可调配成胆固醇或其它脂质基质颗粒剂或硅塑料(silastomer)基质植入体。其它持续释放储库式植入体或可注射调配物对于所属领域的技术人员将显而易见。例如,参见持续和受控释放药物递送系统(Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems),J.R.罗宾逊(Robinson)编辑,马塞尔德克尔公司(Marcel Dekker, Inc.),纽约,1978和R.W.贝克(Baker),生物活性剂的受控释放(Controlled Release of Biologically Active Agents),约翰威立(John Wiley&Sons),纽约,1987。

[0661] 受控释放调配物的另一形式包含生物可降解聚合物(例如共聚(乳酸/羟乙酸))或乳酸和PEG的嵌段共聚物的溶液,其为生物可接受的溶剂,为经皮下或肌肉内注射以实现储库式调配物。混合本文所述的肽与所述聚合调配物适于实现极长作用持续时间的调配物。

[0662] 如本文所使用,“治疗有效量”可与“有效量”互换用于本文目的,并且由所属领域内已知的考虑因素来确定。所述量必须可在患有所述疾病的受治疗个体中有效地实现期望的药物介导作用。治疗有效量还包括(但不限于)由所属领域内技术人员选择的合适量度,例如,改进的存活率、较快速的恢复或改善、症状的改进或消除或其它可接受的生物标记物或代用标记物。

[0663] 然而,应理解,对于需要治疗的任一特定个体,具体剂量水平和给药频率可有所不同且应取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用持续时间、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、投与模式和时间、排泄速率、药物组合、特定病况的严重程度和接受治疗的主体。

[0664] 给药方法包括本文所述组合物的所有方面,所述组合物包括(但不限于)以下组合物:降低或消除肽和/或蛋白质药物的免疫原性,无刺激性,具有抗细菌或抗真菌活性,具有增加的药物稳定性或生物利用度,降低所述药物的生物利用度差异,避免首过肝清除并且降低或消除任何不良作用。如本文所使用,术语“免疫原性”为特定物质或组合物或药剂诱发免疫反应的能力。本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的免疫原性通过所属领域内已知的方法来确认。

[0665] 本说明书中所提及的所有出版物和专利申请案都以引用方式并入本文中,其并入程度如同明确地且个别地指出将每一独立出版物或专利申请案都以引用方式并入一般。

[0666] 本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质和用于其合成的试剂更特定地阐述于以下实例中,所述实例打算仅仅具有说明性,因为其中的许多修饰和改变将为所属领域内技术人员显而易见。

[0667] 实例

[0668] 实例1:试剂-N- $\alpha$ -Fmoc、N- $\epsilon$ -(1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷-6-基)-L-赖氨酸

[0669] 在经炉干燥的250mL爱伦美氏烧瓶(Erlenmeyer flask)中放置1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸(卡博森斯有限公司,3.06g,10mmol)、50mL无水DMF和无水1-羟基苯并三唑(1.62g,12mmol)。在搅拌的同时添加N,N'-二环己基碳二亚胺(2.48g,12mmol)存于50mL DMF中的冷却(4℃)溶液,并且使反应进行5min。在多孔玻璃漏斗上过滤丰富的N,N'-二环己基脲白色

沉淀并且将滤液添加到N- $\alpha$ -Fmoc-L-赖氨酸(3.68g, 10mmol)存于25ml无水DMF中的溶液中。使反应进行25min同时升温到室温或直至茚三酮颜色极淡。将反应混合物过滤, 汽提到干燥并且通过在MeOH中溶解并用Et<sub>2</sub>O缓慢稀释到浊点从MeOH/Et<sub>2</sub>O结晶, 之后冷藏。可通过硅胶色谱使用从EtOAc到EtOAc/EtOH/AcOH的溶剂梯度实现进一步纯化。

[0670] 以类似方式但代入N- $\alpha$ -Boc-L-赖氨酸, 获得N- $\alpha$ -Boc, N- $\epsilon$ -(1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷-6-基)-L-赖氨酸, 其适于N末端纳入和对游离N末端进行裂解。以类似方式但代入N- $\alpha$ -Ac-L-赖氨酸, 获得N- $\alpha$ -Ac, N- $\epsilon$ -(1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷-6-基)-L-赖氨酸, 其适于在具有经封端N末端的肽的N末端纳入。以类似方式但代入合适量的N- $\alpha$ -Fmoc-L-鸟氨酸, 获得N- $\alpha$ -Fmoc, N- $\delta$ -(1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷-6-基)-L-鸟氨酸。以类似方式但代入其它N-经单保护的二氨基酸, 获得相应的试剂。或者, 在偶合期间使用瞬时Me<sub>3</sub>Si酯保护基团并且不预先活化1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸, 提供形成所述试剂的简易途径。通过Fmoc-Lys-OH与等摩尔量的N, O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺在二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)中的反应产生瞬时Me<sub>3</sub>Si酯。有机层含有呈存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的溶液形式的期望试剂, 所述试剂准备用于与如上文所述的1-烷基葡萄糖醛酸苷偶合。用NaHSO<sub>4</sub>水溶液洗涤过滤的反应混合物以水解Me<sub>3</sub>Si酯, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并且去除溶剂。

[0671] 类似地, 但使用全乙酰基或全苄酰基1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸, 获得Ac或Bz保护形式的试剂(例如2, 3, 4-三乙酰基1-辛基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸等, 通过用Ac<sub>2</sub>O处理形成)。所述试剂在从树脂进行酸裂解期间具有增加的稳定性并且当在脱除保护期间检测到不稳定性时使用, 参见(奇赫博格, J. 等人(1997)酶学方法289:221-245)和其中的参考文献。如上文所述通过使用MeOH/NH<sub>3</sub>、MeOH/NaOMe、MeOH/NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>在裂解后通过碱催化的转酯将所述产物最终脱除保护。

#### [0672] 实例2: 合成肽类似物

[0673] 一般来说, 肽合成方法涉及依序添加受保护的氨基酸到生长的肽链。通常, 保护第一个氨基酸的氨基或羧基和任何反应性侧链基团。然后将此受到保护的氨基酸连接到惰性固体载体或用于溶液中, 并且在适于形成酰胺连接的条件添加序列中也经适宜保护的下一氨基酸。在所有期望氨基酸都已连接在适当序列中后, 去除保护基团和任何固体载体以提供粗制肽。将所述肽脱盐并且以色谱方式纯化。

[0674] 制备具有不到约50个氨基酸的生理活性截短肽类似物的优选方法涉及固相肽合成。在此方法中, 通过酸-或碱敏感性基团保护 $\alpha$ -氨基(Na)官能团和任何反应性侧链。保护基团应当对肽连接形成条件稳定, 同时易于去除而不会影响现有肽链。适宜 $\alpha$ -氨基保护基团包括(但不限于)叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)、邻-氯苄氧基羰基、联苯基异丙氧基羰基、叔戊氧基羰基(Amoc)、异冰片氧基羰基、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二甲基-3, 5-二甲氧基苄氧基羰基、邻-硝基苄硫基、2-氰基-叔丁氧基羰基、9-苄基-甲氧基羰基(Fmoc)等, 优选Boc或更优选Fmoc。适宜侧链保护基团包括(但不限于): 乙酰基、苄基(Bzl)、苄氧基甲基(Bom)、Boc、叔丁基、邻-溴苄氧基羰基、叔丁基、叔丁基二甲基硅烷基、2-氯苄基(Cl-z)、2, 6-二氯苄基、环己基、环戊基、异丙基、新戊酰基、四氢吡喃-2-基、甲苯磺酰基(Tos)、2, 2, 4, 6, 7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、三甲基硅烷基和三苯甲基。用于合成化合物的优选Na-保护基团为Fmoc基团。优选侧链保护基团对于Glu、Tyr、Thr、Asp和Ser为O-叔丁基; 对于Lys和Trp侧链为Boc基团; 对于Arg为Pbf基团; 对于Asn、Gln和His为Trt基团。对于Lys残基的选择性

修饰来说,优选保护基团进行正交保护,所述保护基团不通过裂解基于Fmoc或叔丁基的保护基团的试剂去除。修饰Lys侧链的优选实例包括(但不限于)通过胍而不是哌啶去除的那些;例如1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基(ivDde)或1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基(Dde)和烯丙氧基羰基(Alloc)。在期望形成侧链内酰胺的情况下优选Fmoc-Lys(ivDde)或Fmoc-Lys(Dde)保护基团方案(休斯顿,M.E., Jr. (Houston, M.E., Jr.) 等人(1995) 肽科学杂志1:274-282;穆拉格,E.N. 等人(2010) 医药化学杂志(J Med Chem)),因为在此情况下,可将Fmoc-Glu(O-烯丙基)和Fmoc-Lys(Alloc)纳入并且用于提供瞬时保护,然后脱除保护用于形成内酰胺,同时保留Lys(Dde)保护基团用于随后去除并且与官能化表面活性剂反应。

[0675] 在期望形成侧链内酰胺的情况下优选Fmoc-Lys(ivDde)或Fmoc-Lys(Dde)保护基团方案(休斯顿,M.E., Jr. 等人(1995) 肽科学杂志1:274-282;穆拉格,E.N. 等人(2010) 医药化学杂志(J Med Chem)),因为在此情况下,可将Fmoc-Glu(O-烯丙基)和Fmoc-Lys(Alloc)纳入并且用于提供瞬时保护,然后脱除保护用于形成内酰胺,同时保留Lys(Dde)保护基团用于随后去除并且与官能化表面活性剂反应。

[0676] 在固相合成中,首先将C末端氨基酸连接到适宜树脂载体。适宜树脂载体为那些对逐步缩合和脱除保护反应的试剂和反应条件为惰性并且不溶于所用介质的材料。市售树脂的实例包括经反应性基团修饰的苯乙烯/二乙烯基苯树脂,例如,氯甲基化共-聚-(苯乙烯-二乙烯基苯)、羟基甲基化共-聚-(苯乙烯-二乙烯基苯)等。苄基化、羟基甲基化苄基乙酰胺基甲基(PAM)树脂优选用于制备肽酸。当化合物的C末端为酰胺时,优选树脂为对甲基二苄甲基氨基-共-聚(苯乙烯-二乙烯基-苯)树脂、基于2,4二甲氧基二苄甲基氨基的树脂(“林克(Rink)酰胺”)等。用于合成较大肽的尤其优选的载体为含有移植到其它聚合基质上的PEG序列的市售树脂,例如林克酰胺-PEG和PAL-PEG-PS树脂(应用生物系统(Applied Biosystems))或使用Fmoc方案设计用于肽酰胺合成的类似树脂。因此在某些情况下期望具有与PEG链的酰胺连接。在这些情况下,便利地将N-Fmoc-氨基-PEG-甲酸连接到上述酰胺形成树脂(例如林克酰胺树脂等)。所述链的第一个氨基酸可作为N-Fmoc-氨基酸偶合到PEG链的氨基官能团。最终脱除保护将获得期望的肽-NH-PEG-CO-NH<sub>2</sub>产物。

[0677] 附着到PAM树脂可通过以下反应实现:Na保护的氨基酸(例如Boc-氨基酸)作为其存于乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等中的铵、铯、三乙铵、1,5-二氮杂二环-[5.4.0]十一-5-烯、四甲基铵或类似盐、优选存于DMF中的铯盐与树脂在升高温度(例如介于约40℃与60℃之间、优选约50℃)下反应约12小时到72小时、优选约48小时。这在裂解后或在酰胺氨解后将最终获得肽酸产物。

[0678] 可借助于(例如)在介于约10℃与50℃之间、优选25℃的温度下在例如CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>或DMF、优选CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等溶剂中由N,N'-二异丙基碳化二亚胺(DIC)/1-羟基苯并三唑(HOBt)介导的持续约2小时到约24小时、优选约2小时的偶合将Na-Boc-氨基酸连接到二苄甲基胺树脂。

[0679] 对于基于Boc的方案来说,受保护氨基酸的连续偶合可通过所属领域内众所周知的方法通常在自动化肽合成器中实施。在用三乙胺、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)、N-甲基吗啉(NMM)、可力丁(collidine)或类似碱中和后,以约1.5到2.5倍摩尔过量引入每一受保护的氨基酸并且在惰性非水性极性溶剂(例如CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、DMF、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)或其混合物)中、优选在二氯甲烷中在环境温度下实施偶合。对于基于Fmoc的方

案来说,脱除保护不使用酸,但通常将碱(优选DIEA或NMM)纳入偶合混合物中。通常在DMF、NMP、DMA或混合溶剂(优选DMF)中进行偶合。代表性偶合剂单独为N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基-碳化二亚胺(DIC)或其它碳化二亚胺,或存在HOBt、O-酰基脲、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三(吡咯烷基)磷(PyBop)、N-羟基琥珀酰亚胺、其它N-羟基酰亚胺或酐。或者,可使用受保护的氨基酸活性酯(例如对硝基苯基、五氟苯基等)或对称酸酐。优选偶合剂属于铵/脲阳离子(由供应商使用的替代命名)类别,例如六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(HBTU)、六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(HATU)、六氟磷酸2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(HCTU)等。

[0680] 附着到Fmoc-PAL-PEG-PS树脂的优选方法可通过用20%存于DMF中的哌啶将树脂连接体脱除保护、之后在微波辅助的肽合成器中使用HBTU:二异丙基乙胺(DIEA)(1:2)在DMF中利用5min 75°最大偶合循环进行N- $\alpha$ -Fmoc保护的氨基酸(约5倍摩尔过量的N- $\alpha$ -Fmoc-氨基酸)的反应来实现。

[0681] 对于在微波辅助的肽合成器中的此基于Fmoc的方案来说,在持续30sec并且然后持续3min且将最大温度设定于75°C的双重脱除保护方案中,用20%存于含有0.1M 1-羟基苯并三唑(HOBt)的DMF中的哌啶去除N- $\alpha$ -Fmoc氨基酸保护基团。将HOBt添加到脱除保护溶液中以减少天冬酰亚胺形成。下一氨基酸的偶合然后采用5倍摩尔过量,使用HBTU:DIEA(1:2),利用5min 75°max.双重偶合循环。

[0682] 在固相合成结束时,从树脂去除受完全保护的肽。当到树脂载体的连接为苄基酯类型时,可在介于约-10°C与50°C之间、优选约25°C的温度下经介于约12小时与24小时之间、优选约18小时借助于用烷基胺或氟烷基胺进行氨解(对于具有烷基酰胺C末端的肽来说)或通过用(例如)氨/甲醇或氨/乙醇进行氨解(对于具有未经取代的酰胺C末端的肽来说)来实现裂解。具有羟基C末端的肽可通过HF或其它强酸性脱除保护方案或通过皂化裂解。或者,所述肽可通过用(例如)甲醇转酯、之后进行氨解或皂化从树脂去除。受保护的肽可通过硅胶或反相HPLC纯化。

[0683] 侧链保护基团可通过以下方式从所述肽去除:在茴香醚或其它正碳离子清除剂存在下用(例如)无水液体氟化氢处理氨解产物,用氟化氢/吡啶复合物处理,用三(三氢乙酰基)硼和三氟乙酸处理,用氢和碳载钨或聚乙烯吡咯烷酮还原或用存于液体氨中的钠还原,优选在介于约-10°C与+10°C之间、优选约0°C的温度下用液体氟化氢和茴香醚处理(例如)介于约15分钟与2小时之间、优选约1.5小时。

[0684] 对于二苯甲基胺型树脂上的肽来说,树脂裂解和脱除保护步骤可在单一步骤中利用如上文所述的液体氟化氢和茴香醚或优选地通过使用更和缓的裂解混合剂组合。例如,对于PAL-PEG-PS树脂来说,优选方法是通过在微波辅助的肽合成器中使用双重脱除保护方案,使用一种所属领域内已知的和缓裂解混合剂,例如TFA/水/三-异丙基硅烷/3,6-二氧杂-1,8-辛烷二硫醇(DODT)(92.5/2.5/2.5/2.5),其中每次在38°C下18min。含烷基糖苷材料的裂解已显示使用TFA/水比率在9/1到19/1范围内的方案残存烷基糖苷连接。典型混合剂为94%TFA:2%EDT;2%H<sub>2</sub>O;2%TIS。通常使完全脱除保护的产物沉淀并且用冷(-70°C到4°C)Et<sub>2</sub>O洗涤,溶解于脱离子水中并冻干。

[0685] 可将肽溶液脱盐(例如用伯乐AG-3®(BioRad AG-3®)离子交换树脂)并且通过一系列采用以下类型中任一者或全部的色谱步骤纯化所述肽:在呈乙酸盐形式的弱碱性树脂

上进行离子交换;在未衍生化的共-聚(苯乙烯-二乙烯基苯)(例如安伯来特®(Amberlite®) XAD)上进行疏水性吸附色谱;硅胶吸附色谱;在羧甲基纤维素上进行离子交换色谱;在(例如)塞法戴克斯®(Sephadex®)G-25上进行分配色谱;逆流分布;超临界流体色谱;或在辛基-或十八烷基硅烷基二氧化硅(ODS)键结合相柱填充物上进行HPLC、尤其反相HPLC。

[0686] 本文还提供制备本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质和其医药上可接受的盐的方法,所述方法包含在适宜树脂载体上依序地缩合受保护的氨基酸,去除所述保护基团和树脂载体,并且纯化产物,以提供本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的生理活性截短同源物和类似物的类似物。在一些实施例中,本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质纳入如上所述定义的烷基糖苷修饰。

[0687] 另一方面涉及制备本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质和其医药上可接受的盐的方法,所述方法包含使用基于微波辅助的固相合成的方法或标准肽合成方案来在适宜树脂载体上依序地缩合受保护的氨基酸,去除所述保护基团和树脂载体,并且纯化产物,以提供如上文所定义的生理活性肽的类似物。

#### [0688] 实例3.糖醛酸的一般氧化方法

[0689] 向1-十二烷基β-D-吡喃葡萄糖苷(卡博森斯)[2.0g, 5.74mmol]存于20mL乙腈和20mL DI水中的溶液中添加(二乙酰氧基碘)苯(弗鲁卡)[4.4g, 13.7mmol]和TEMPO(西格玛奥德里奇(SigmaAldrich))[0.180g, 1.15mmol]。在室温下将所得混合物搅拌20h。用水稀释反应混合物并将其冻干到干燥,得到1.52g(粗制产率为73.1%)呈白色粉末形式的粗制产物1-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸,其不进一步纯化即直接用于固相合成。此产物先前是通过替代方法使用NaOCl作为氧化剂制备,如说明书中所述,并且也已经用于较长烷基。以类似方式制备用于制备本文所述产物和试剂的期望的烷基糖糖醛酸。

[0690] 以同样方式但使用相应的1-十四烷基、1-十六烷基和1-十八烷基β-D-吡喃葡萄糖苷(购自阿纳塔克,莫米,OH)制备用于制备本文所述的产物和试剂的期望的1-烷基糖糖醛酸。

#### [0691] 实例4:类似物EU-A387的制备.

[0692] 通过依序添加如实例1中所述的N-α-Fmoc保护的氨基酸来制备Fmoc-His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Lys(Alloc)-林克酰胺树脂试样并且通过在黑暗中在室温下与Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.5当量)和DMBA(20当量)于DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:1)中培育过夜在Lys-N-ε位上脱除保护。在通过DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤后,通过使用DIC/HOBt存于DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1'-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸将Lys侧链酰化。通过茚三酮检测偶合的完成并且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>充分洗涤产物。

[0693] 通过在室温下用裂解混合剂(94%TFA:2%EDT;2%H<sub>2</sub>O;2%TIS)处理240min时期将产物树脂最终脱除保护并且由树脂裂解。用Et<sub>2</sub>O处理所述混合物以沉淀产物并且用Et<sub>2</sub>O充分洗涤,在真空中干燥后获得粗制标题肽产物。

[0694] 在两个批次中通过反相(C18)hplc实施纯化。在4.1×25cm hplc柱上以15mL/min的流速加载粗制肽(15%有机改质剂;乙酸缓冲剂)并且用15-45%缓冲剂B(60min内50℃下)的梯度洗脱。将产物部分冻干,获得标题产物肽,通过分析型hplc(18.6min;30-60%存于0.1%TFA中的CH<sub>3</sub>CN)/质谱(M+1峰=2382.14)测定纯度为98.03%。

[0695] 以类似方式但使用试剂1'-甲基β-D-葡萄糖醛酸和1'-辛基β-D-葡萄糖醛酸(卡博

森斯) 制备标题化合物的相应1-甲基和1-辛基类似物。使用如上文所述制备的相应葡萄糖醛酸制备相应的1-癸基、1-十二烷基、1-十四烷基、1-十六烷基、1-十八烷基和1-二十烷基类似物。或者, 可通过首先纯化脱除保护或部分脱除保护的肽、之后通过期望的糖醛酸试剂酰化来制备1-烷基葡萄糖醛酸基或其它糖醛酸酰化类似物。

[0696] 使用下表中给出的洗脱剂梯度通过HPLC/质谱以正离子模式进行分析。

[0697]

| 化合物名称   | 预计分子量   | 实验分子量   | HPLC(min; 洗脱) |
|---------|---------|---------|---------------|
| EU-A387 | 2379.66 | 2380.14 | 18.6[b]       |
| EU-A388 | 2393.69 | 2393.74 | 16.0 [a]      |
| EU-A391 | 2317.62 | 2318.26 | 11.2 [b]      |
| EU-A455 | 2988.36 | 2988.00 | 11.5 [b]      |
| EU-A474 | 2570.86 | 2570.54 | 11.3 [b]      |
| EU-A478 | 2459.75 | 2459.74 | 11.1 [b]      |
| EU-A484 | 2544.86 | 2545.06 | 9.6 [b]       |
| EU-A501 | 2904.2  | 2903.34 | 7.9 [b]       |
| EU-A502 | 2776.07 | 2776.14 | 8.0 [b]       |
| EU-A503 | 2704.98 | 2704.40 | 8.0 [b]       |
| EU-A504 | 2548.80 | 2548.00 | 9.1 [b]       |
| EU-A505 | 2392.61 | 2392.40 | 10.5 [b]      |
| EU-A506 | 2305.53 | 2305.06 | 10.7 [b]      |
| EU-A507 | 3763.23 | 3762.66 | 9.0 [b]       |

[0698]

|         |         |         |          |
|---------|---------|---------|----------|
| EU-A521 | 2303.56 | 2303.60 | 8.2 [c]  |
| EU-A522 | 2315.60 | 2315.60 | 14.2 [d] |
| EU-A523 | 2615.94 | 2616.00 | 8.1 [b]  |
| EU-A524 | 2459.75 | 2459.74 | 12.7 [d] |
| EU-A525 | 2459.75 | 2459.06 | 6.0 [c]  |
| EU-A526 | 2473.75 | 2473.60 | 12.7 [d] |
| EU-A527 | 2390.64 | 2390.40 | 14.6 [d] |
| EU-A529 | 2546.83 | 2546.80 | 9.5 [b]  |
| EU-A531 | 2546.83 | 2546.80 | 9.5 [b]  |
| EU-A532 | 2559.00 | 2558.66 | 9.6 [b]  |
| EU-A533 | 2560.96 | 2560.66 | 9.5 [b]  |
| EU-A534 | 2544.99 | 2544.94 | 9.7 [b]  |
| EU-A535 | 2573.05 | 2574.00 | 12.0 [b] |
| EU-A536 | 2602.96 | 2603.46 | 14.3 [b] |
| EU-A538 | 2516.99 | 2516.40 | 10.3 [b] |
| EU-A539 | 2657.20 | 2656.80 | 10.8 [b] |
| EU-A540 | 2685.20 | 2684.94 | 9.8 [c]  |
| EU-A541 | 2713.20 | 2712.80 | 13.0 [c] |
| EU-A544 | 2631.94 | 2632.26 | 10.8 [b] |
| EU-A546 |         |         |          |
| EU-A549 | 2388.67 | 2388.66 | 6.3 [e]  |
| EU-A551 | 2444.67 | 2445.20 | 11.4 [e] |
| EU-A552 |         |         |          |
| EU-A554 | 2560.86 | 2560.40 | 10.3 [c] |
| EU-A556 | 2616.86 | 2616.40 | 11.7 [e] |
| EU-A560 | 2570.86 | 2571.06 | 8.3 [c]  |
| EU-A562 | 2626.86 | 2626.66 | 9.9 [e]  |
| EU-A563 |         |         |          |
| EU-A565 | 2542.80 | 2542.54 | 9.5 [c]  |
| EU-A567 | 2598.80 | 2599.06 | 12.0 [e] |
| EU-A568 |         |         |          |

[0699] 存于0.1%TFA中的HPLC梯度

[0700] [a.] 35%到65%CH<sub>3</sub>CN经30min.[0701] [b.] 30%到60%CH<sub>3</sub>CN经20min.[0702] [c.] 35%到65%CH<sub>3</sub>CN经20min.[0703] [d.] 25%到55%CH<sub>3</sub>CN经20min.[0704] [e.] 40%到70%CH<sub>3</sub>CN经20min.

[0705] 在菲罗门月神C18 (Phenomenex Luna C18) (5微米, 250mm×4.6mm) 上进行HPLC。

[0706] 实例5:化合物的细胞分析.

[0707] 以约1mg的量精确地称量化合物并且在标准细胞分析(赛瑞普SA (Cerep SA))中进行分析。读出值是以激动剂或拮抗剂模式用测试化合物处理的细胞中生成的cAMP的量。所用分析是刺激胰高血糖素和GLP-1细胞分析中的cAMP水平。所述分析阐述于基基, G.G. (Chicchi, G.G.) 等人 (1997) 生物化学杂志272:7765-7769和朗格, S. 等人 (2003) 英国药理学杂志138:787-794中。

[0708] 对于化合物EU-A391来说, GLCR细胞反应没有变化并且GLP1R细胞反应急剧上升, 且EC50为420nM。

[0709]

| 化合物     | 结构     | EC <sub>50</sub><br>GLP-1 R<br>(nM) | EC <sub>50</sub><br>胰高血糖素 R<br>(nM) |
|---------|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| EU-A391 | 1-十二烷基 | 420                                 | n.c.                                |
| EU-A455 | 1-十二烷基 | 59                                  | 770                                 |
| EU-A474 | 1-十二烷基 | 3000                                | n.c.                                |
| EU-A478 | 1-十二烷基 | n.c.                                | n.c.                                |
| EU-A484 | 1-十二烷基 | n.c.                                | n.c.                                |
| EU-A501 | 1-十二烷基 | 20000                               | 12000                               |
| EU-A502 | 1-十二烷基 | 9400                                | n.c.                                |
| EU-A503 | 1-十二烷基 | n.c.                                | n.c.                                |
| EU-A504 | 1-十二烷基 | 3100                                | 1100                                |
| EU-A505 | 1-十二烷基 | 8500                                | 6100                                |
| EU-A506 | 1-十二烷基 | 4600                                | 1300                                |
| EU-A507 | 1-十二烷基 | 18                                  | 1                                   |
| EU-A521 | 1-十二烷基 | n.c.                                | n.c.                                |
| EU-A522 | 1-十二烷基 | n.c.                                | 9000                                |
| EU-A523 | 1-十二烷基 | n.c.                                | n.c.                                |

[0710]

|         |        |        |      |
|---------|--------|--------|------|
| EU-A524 | 1-十二烷基 | n.c.   | n.c. |
| EU-A525 | 1-十二烷基 | n.c.   | n.c. |
| EU-A526 | 1-十二烷基 | n.c.   | n.c. |
| EU-A527 | 1-十二烷基 | n.c.   | 5000 |
| EU-A529 | 1-十二烷基 | n.c.   | 7000 |
| EU-A531 | 1-十二烷基 | 2100   | 1100 |
| EU-A532 | 1-十二烷基 | 5000   | 2600 |
| EU-A533 | 1-十二烷基 | 770    | 780  |
| EU-A534 | 1-十二烷基 | 290    | 1900 |
| EU-A535 | 1-十四烷基 | §4800  | 2100 |
| EU-A536 | 1-十六烷基 | >10000 | 4400 |
| EU-A538 | 1-十二烷基 | 270    | n.c. |
| EU-A539 | 1-十二烷基 | 860    | 2300 |
| EU-A540 | 1-十四烷基 | n.c.   | 8800 |
| EU-A541 | 1-十六烷基 | 800    | 5000 |

[0711] n.c.意指EC50不可计算

[0712] §意指超激动剂

[0713] 实例6:化合物的活体内分析

[0714] 从JAX实验室接收六十 (60) 只14周龄饮食诱导性肥胖C57BL/6J雄性小鼠。将小鼠的耳切口以供标识并且以每笼一只小鼠的密度圈养在具有HEPA过滤空气的个别且肯定通风的聚碳酸酯笼中。利用人工荧光照明利用受控12h光/暗循环将动物室完全照亮。动物室中的正常温度和相应湿度范围分别为 $22 \pm 4^\circ\text{C}$ 和 $50 \pm 15\%$ 。任意提供酸化至2.8到3.1的pH的过滤自来水和高脂肪饮食 (60千卡%)。

[0715] 在2周适应后,基于期望体重范围选择40只小鼠并且将小鼠随机分组 ( $n=10$ ) 如下。群组1. 媒介治疗;群组2. 低剂量测试化合物;群组3. 中剂量测试化合物;群组4. 高剂量测试化合物。每日通过SC向小鼠给药,持续28天。每日记录体重和笼侧观察值。每周记录食物和水摄入。在第1天 (给药前) 和第26天,对小鼠进行NMR测量以供测定全身脂肪和瘦肉组成。在第0天、第14天和第27天,使小鼠禁食过夜以供口服葡萄糖耐量测试。第二天,通过尾切口 ( $t=0$ ) 收集第一份血样。然后向小鼠投与1.0g/kg葡萄糖的浓注剂。在投与葡萄糖后5min、30min、60min和120min通过尾切口获得血样并且将立即使用血糖测计仪测定血浆葡萄糖。

[0716] 处死和组织收集:在第29天处死小鼠。将末梢血处理成血清/血浆并且呈递等分试样用于分析葡萄糖、胰岛素和脂质特征。收集脂肪组织,称量并且冷冻用于分析。最佳化合物特征显示OGTT中的葡萄糖波动减小、基础胰岛素分泌减少、葡萄糖依赖性胰岛素分泌增强、体重增加减少、脂肪量降低但对瘦肉量的作用最小。

[0717] 实例7:化合物的用途

[0718] 本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质可用于预防和治疗多种与肥胖症、代谢综合征、心血管疾病和糖尿病相关的疾病。可使用经适宜标记的表面活性剂修饰的肽作为诊断探针。

[0719] 代表性递送方案包括经口、不经肠(包括皮下、肌肉内和静脉内注射)、直肠、颊(包括舌下)、透皮、吸入、眼和鼻内。有吸收力且广泛使用的递送肽的方法需要皮下注射受控释放可注射调配物。施用本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的其它投与途径为皮下、鼻内和吸入投与。

[0720] 实例8. 治疗胰岛素抵抗的医药用途.

[0721] 通过由所属领域内所用的标准喷雾器鼻内投与(200 $\mu$ L)存于生理盐水中的EU-A596医药剂溶液来治疗具有胰岛素或代谢综合征迹象的人类患者,所述溶液含有0.5mg/mL到10mg/mL所述医药剂并且含有标准赋形剂(例如苄醇)根据需要重复所述治疗用于缓和例如肥胖症、血糖升高等症状。以类似方式,根据需要通过计量吸入器(MDI)经鼻内投与EU-A596和所选赋形剂存于含有(例如)氢氟烷烃的蒸发溶剂中的溶液以降低胰岛素抵抗。使用标准测试测定治疗的作用,包括测量血糖水平、机体质量指数和/或体重和/或测量腰臀比。

[0722] 以类似方式,测试通过透过颊、阴道内、吸入、皮下、静脉内、眼内或经口途径投与的调节量以测定GLP1R和/或GLCR对机体内细胞的刺激水平并且测定治疗作用。

[0723] 序列

[0724] 本说明书提供SEQ. ID. No. 1-3和SEQ. ID. No. 318-343的序列。另外,图1的表1提供如图1的表1中所示分别具有SEQ. ID. NO. 4-129的化合物EU-A300到EU-A425的SEQ. ID编号。图1的表1中的化合物和其在图1的表1中所示的相应SEQ. ID. NO. 由此并入所申请的说明书中。另外,图2的表2提供分别具有SEQ. ID. NO. 130-317的化合物EU-A426到EU-599的SEQ. ID编号,如图2的表2中所示。图2的表2中的化合物和其在图2的表2中所示的相应SEQ. ID. NO. 由此并入所申请的说明书中。

## 序列表

<110> 梅德里斯糖尿病有限责任公司  
<120> 用于胰岛素抵抗的改进的肽医药  
<130> 38617-703.601  
<140> PCT/US2012/038434  
<141> 2012-05-17  
<150> 61/543,716  
<151> 2011-10-05  
<150> 61/487,640  
<151> 2011-05-18  
<160> 344  
<170> PatentIn version 3.5  
<210> 1  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成多肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1) .. (1)  
<223> pGlu 或 不存在  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> His, N-Ac-His, 或 N-R3-His  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3) .. (3)  
<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 或 Ac5c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4) .. (4)  
<223> Gln 或 Cit  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5) .. (5)  
<223> Gly 或 D-Ala

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Thr 或 Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7) .. (7)  
<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe 或 Na12  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8) .. (8)  
<223> Thr 或 Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9) .. (9)  
<223> Ser 或 Asp  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Asp 或 Glu  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Tyr, Leu, Met, Na12, Bip 或 Bip2EtMeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Ser, Asn 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13) .. (13)  
<223> Lys, Glu, Ser, Arg 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14) .. (14)  
<223> 不存在 或 Tyr, Gln, Cit 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> 不存在 或 Leu, Met, Nle 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> 不存在 或 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg 或 U;其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> 不存在 或 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> 不存在 或 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> 不存在 或 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> 不存在 或 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22) .. (22)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中“U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> 不存在 或 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中“U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (24) .. (24)  
<223> 不存在 或 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 “U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (25) .. (25)  
<223> 不存在 或 Gln, Ala, Glu, Cit 或 U; 其中 “U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (26) .. (26)  
<223> 不存在 或 Trp, Nal2 或 U; 其中 “U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (27) .. (27)  
<223> 不存在 或 Leu 或 U; 其中 “U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (28) .. (28)  
<223> 不存在 或 Met, Val, Nle, Lys 或 U; 其中 “U”为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (29) .. (29)  
<223> 不存在 或 Asn, Lys 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (30) .. (30)  
<223> 不存在 或 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (31) .. (31)  
<223> 不存在 或 Lys, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (32) .. (32)  
<223> 不存在 或 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (33) .. (33)  
<223> 不存在 或 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (34) .. (34)  
<223> 不存在 或 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (35) .. (35)  
<223> 不存在 或 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (36) .. (36)  
<223> 不存在 或 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (37) .. (37)

<223> 不存在 或 Ile, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (38) .. (38)

<223> 不存在 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

<220>

<223> C-末端 OH, -NH-R3, 其中R3为H或被取代或未被取代的C1-C12烷基或小于10 Da的PEG链

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1) .. (1)

<223> pGlu 或 不存在

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> His, N-Ac-His 或 N-R3-His

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 或 Ac5c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4) .. (4)  
<223> Gln 或 Cit  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5) .. (5)  
<223> Gly 或 D-Ala  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Thr 或 Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7) .. (7)  
<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe 或 Nal2  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8) .. (8)  
<223> Thr 或 Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9) .. (9)  
<223> Ser 或 Asp  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Asp 或 Glu  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip 或 Bip2EtMeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Ser, Asn 或 U; 其中 "U"为包含用于共价连接到表面活性剂X  
的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (13) .. (13)  
<223> Lys, Glu, Ser, Arg 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14) .. (14)  
<223> 不存在 或 Tyr, Gln, Cit 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> 不存在 或 Leu, Met, Nle 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> 不存在 或 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> 不存在 或 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> 不存在 或 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)  
<223> 不存在 或 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中"U(X)"  
为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然  
氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> 不存在 或 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c 或  
U(X); 其中 "U(X)"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能  
团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22) .. (22)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中  
"U(X)"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或  
非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> 不存在 或 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中  
"U(X)"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或  
非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (24) .. (24)  
<223> 不存在 或 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中"U(X)"  
为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然  
氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (25) .. (25)  
<223> 不存在 或 Gln, Ala, Glu, Cit 或 U(X); 其中 "U(X)"为包含  
用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (26) .. (26)  
<223> 不存在 或 Trp, Nal2 或 U(X); 其中 "U(X)"为包含用于共价连  
接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (27) \dots (27)$$

〈223〉 不存在 或 Leu 或 U(X)；其中 "U(X)"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (28) \dots (28)$$

〈223〉 不存在 或 Met, Val, Nle, Lys 或 U(X); 其中 "U(X)"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (29) \dots (29)$$

〈223〉 不存在 或 Asn, Lys 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES $\langle 222 \rangle \quad (30) \dots (30)$ 

〈223〉 不存在 或 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c 或 "U(X)"为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> C-末端 OH, 或 -NH-R3, 其中R3为H、或被取代或未被取代的C1-C12烷基或小于10 Da的PEG链

 $\langle 220 \rangle$ 

〈223〉 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

 $\langle 400 \rangle$  2

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1                      5                      10                      15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20                      25                      30

 $\langle 210 \rangle$  3

23

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3) .. (3)  
<223> Gln 或 Cit  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe 或 NaI2  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Tyr, Leu, Met, NaI2, Bip 或 Bip2EtMeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Ser, Asn 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys, Glu, Ser 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13) .. (13)  
<223> 不存在 或 Tyr, Gln, Cit 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14) .. (14)  
<223> 不存在 或 Leu, Met, Nle 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu 或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 不存在 或 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg 或 U(X);  
其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团  
的天然或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 不存在 或 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c  
或 U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的  
官能团的天然或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> 不存在 或 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中  
"U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然  
或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> 不存在 或 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U(X)"  
为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然  
氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> 不存在 或 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c 或  
U(X); 其中 "U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能  
团的天然或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> 不存在 或 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中  
"U(X)" 为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或  
非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22) .. (22)

<223> 不存在 或 Phe, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U(X)" 为  
包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然

氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> 不存在 或 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中"U(X)"  
为包含用于共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然

氨基酸

<220>

<223> C-末端 OH, 或 -NH-R3, 其中R3为H或被取代或未被取代的  
C1-C12烷基或小于10 Da的PEG链

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 3

His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1                      5                      10                      15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 4

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1                      5                      10

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 5

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1

5

10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 6

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1

5

10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 7  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10  
<210> 8  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺

<400> 8  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 9

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 10  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys  
1 5 10  
<210> 11  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 11  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys  
1 5 10  
<210> 12  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Nal (2)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> Lys (C16)  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 12  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys  
 1 5 10  
 <210> 13  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> 2,6F-Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Bi-Phe2Et4MeO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 13

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 2,6F-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 14

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 2,6F-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 15

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1

5

10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 16

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

1

5

10

15

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 17

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

1 5 10 15

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 18

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

1 5 10 15

<210> 19

<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 19  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 20  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 20

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

1 5 10 15

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 21

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

1 5 10 15

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 22  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 23  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 23  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 24  
<211> 15  
<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 24  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 25  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6F-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 25  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 26  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6F-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 26  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 27  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

94

<400> 28

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

1

5

10

15

Arg Lys

<210> 29

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 29

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

1

5

10

15

Arg Lys

<210> 30

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 30

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 31

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 31

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 32

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 32

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 33

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 33

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 34

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 34

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

1

5

10

15

Arg Lys

<210> 35

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 35

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 36

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 36

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 37

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 37  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly  
1 5 10 15  
Arg Lys  
<210> 38  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6F-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 38  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

|                                                                 |   |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|---|----|----|
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |
| Arg Lys                                                         |   |    |    |
| <210> 39                                                        |   |    |    |
| <211> 18                                                        |   |    |    |
| <212> PRT                                                       |   |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> 人工序列描述:合成肽                                                |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (2) .. (2)                                                |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (6) .. (6)                                                |   |    |    |
| <223> 2,6F-Phe                                                  |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (10) .. (10)                                              |   |    |    |
| <223> Bi-Phe2Et4MeO                                             |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (18) .. (18)                                              |   |    |    |
| <223> Lys (C12)                                                 |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> C-末端 酰胺                                                   |   |    |    |
| <400> 39                                                        |   |    |    |
| His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly |   |    |    |
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |
| Arg Lys                                                         |   |    |    |
| <210> 40                                                        |   |    |    |
| <211> 18                                                        |   |    |    |
| <212> PRT                                                       |   |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> 人工序列描述:合成肽                                                |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (2) .. (2)                                                |   |    |    |

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 2,6F-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 40

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

1

5

10

15

Arg Lys

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 41

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1

5

10

<210> 42

<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 42  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys  
1 5 10  
<210> 43  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 43  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys  
1 5 10  
<210> 44  
<211> 11

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 44  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1                      5                      10  
<210> 45  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 45

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 46

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 47  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys  
1 5 10  
<210> 48  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 48  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys  
1 5 10  
<210> 49  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

107

<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 50  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10  
<210> 51  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6F-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 51  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10  
<210> 52  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 2,6F-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 52

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 2,6Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 53  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10  
<210> 54  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 54  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10  
<210> 55  
<211> 11

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 55  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys  
1 5 10  
<210> 56  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 56

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

1 5 10 15

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 57

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

1 5 10 15

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 58  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys  
1 5 10 15  
<210> 59  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C8)  
<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 59

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

1 5 10 15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 60

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

1 5 10 15

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 61  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys  
1                      5                      10                      15  
<210> 62  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述: 合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 62

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 63

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 64

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys

1

5

10

15

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 65

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

1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 66

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

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 67  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys  
1                      5                      10                      15  
<210> 68  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 68

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

1 5 10 15

Lys

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 69

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

1 5 10 15

Lys

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 70

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

1

5

10

15

Lys

<210> 71

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 71

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

1

5

10

15

Lys

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 72

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

1

5

10

15

Lys

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 73

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

1

5

10

15

Lys

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 74

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

1

5

10

15

Lys

<210> 75

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 75

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

1 5 10 15

Lys

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> NaI (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 76

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

1 5 10 15

Lys

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Na1 (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 77  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Glu Ser  
1 5 10 15  
Lys  
<210> 78  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6F-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺

<400> 78

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

1

5

10

15

Lys

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 2,6F-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 79

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

1

5

10

15

Lys

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> 2,6F-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe2Et4MeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 80  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser  
1 5 10 15  
Lys  
<210> 81  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 81

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

1

5

10

15

Lys

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 82

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

1

5

10

15

Lys

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 83

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

1

5

10

15

Lys

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 84

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Lys

<210> 85  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 85

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

Lys

<210> 86  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Bi-Phe  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 86  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Arg  
1 5 10 15  
Lys  
<210> 87  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 87  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg  
1 5 10 15  
Lys  
<210> 88  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 88

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 89

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 90

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Lys

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 91

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

1

5

10

15

Lys

<210> 93  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 93

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

1

5

10

15

Lys

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 94  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
 Lys  
 <210> 95  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Me-Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 95

### 〈213〉 人工序列

<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 97  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys  
1 5 10  
<210> 98  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)  
 <223> Na1 (2)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 98  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Xaa Lys  
 1 5 10  
 <210> 99  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Me-Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 99

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

1

5

10

15

Lys Xaa

<210> 100

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 100

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 101

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

1 5 10 15

Lys

<210> 102

<211> 18

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 102  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Lys Xaa  
<210> 103  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 103

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

1

5

10

15

Lys Xaa

<210> 104

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 104  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg  
1                      5                      10                      15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 105  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Aib  
<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 105  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Arg  
 1 5 10 15  
 Xaa Lys Xaa  
 <210> 106  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Me-Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 106

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Na1 (2)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 107  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Xaa Lys Tyr Leu Glu Arg  
1 5 10 15  
Xaa Lys  
<210> 108  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺

<400> 108

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 109

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa

<210> 110

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 110  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 111  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib

$\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (6) \dots (6)$ 

⟨223⟩ Me-Phe

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (11) \dots (11)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$ 
$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

⟨223⟩ Lys (C12)

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

 $\langle 400 \rangle$  111

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys

1

5

10

$\langle 210 \rangle$  112

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

MOD\_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (6) \dots (6)$$

⟨223⟩ Me-Phe

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD\_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (11) \dots (11)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD\_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

⟨223⟩ Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<400> 112

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (11) .. (11)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 113

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14) .. (14)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 NHEt  
<400> 114  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys Xaa  
1                      5                      10                      15  
<210> 115  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14) .. (14)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 115  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys Xaa  
1 5 10 15  
<210> 116  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 116  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Lys  
<210> 117  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 117  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Lys  
<210> 118  
<211> 17

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 118

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

1 5 10 15

Lys

<210> 119  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 119

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

1

5

10

15

Lys

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 120

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

1

5

10

15

Lys

<210> 121

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 121  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1                      5                      10                      15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 122  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 122  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 123  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 123  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 124  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 124

### 〈213〉 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 126

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

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa

<210> 127

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 127  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 128  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 128

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 129

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 130

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

1

5

10

15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 131

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 131

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

1

5

10

15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 132

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 133

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 133  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys Xaa  
20  
<210> 134  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 134

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

Arg Xaa Lys Xaa  
20

<210> 135

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 135

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

Arg Xaa Lys Xaa  
20

<210> 136

<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 136  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys Xaa  
20  
<210> 137  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 137

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

1

5

10

15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 138

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 139

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 139

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列描述:合成肽

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (2) .. (2)

&lt;223&gt; Aib

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (6) .. (6)

&lt;223&gt; Me-Phe

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (18) .. (18)

&lt;223&gt; Aib

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (21) .. (21)

&lt;223&gt; Lys (C12)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (23) .. (23)

&lt;223&gt; Aib

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; C-末端 酰胺

&lt;400&gt; 140

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

&lt;210&gt; 141

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 141

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 142

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 142

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 143

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

175

<221> MOD\_RES  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 144  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1 5 10 15  
 Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa  
 20  
 <210> 145  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Me-Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> Lys (C8)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 145

211 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 147

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 148

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 148

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 149

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 149  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa  
20  
<210> 150  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> Lys (C16)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 150  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
 1 5 10 15  
 Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa  
 20  
 <210> 151  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Me-Phe  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (12) .. (16)  
 <223> 环状  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 151

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 152

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Ac5c  
<220>

<223> C-末端 酰胺  
<400> 152

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

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa  
20

<210> 153

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)

185

186

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 155

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 156

<211> 23

<212> PRT

188

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 157

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 158

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 158  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa  
20  
<210> 159

<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 159  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 160  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 160

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 161

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 161  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa  
20  
<210> 162  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 162  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa  
20  
<210> 163  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 163

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 164

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 164  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys  
1                      5                      10                      15  
Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa  
                    20  
<210> 165  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Me-Phe  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 165  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys  
1                      5                      10                      15  
Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa  
                    20  
<210> 166  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状

$\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

### 〈223〉 Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$  $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

〈223〉 Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (21) \dots (21)$$

⟨223⟩ Lys (C8)

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$ 
$$\langle 222 \rangle \quad (23) \dots (23)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

$\langle 400 \rangle$  166

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

&lt;210&gt; 167

23

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$ 
$$\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 167

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 168

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 168

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 169

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ misc\_feature

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (20)$ 

## 〈223〉 环状

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD\_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

### 〈223〉 Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$  $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

### 〈223〉 Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES $\langle 222 \rangle \quad (21) \dots (21)$ 

⟨223⟩ Lys (C8)

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (23) \dots (23)$$

〈223〉 Ac5c

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

<400> 169

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

$\langle 210 \rangle$  170

211 23

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 170  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa  
20  
<210> 171  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$  $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

### 〈223〉 Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD\_RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

### 〈223〉 Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$  $\langle 222 \rangle \quad (21) \dots (21)$ 

⟨223⟩ Lys (C16)

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (23) \dots (23)$ 

Ac5c

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

&lt;400&gt; 171

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

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 172

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$ 

MOD\_RES

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

〈223〉 Aib

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 172  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1                      5                      10                      15  
Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa  
                    20  
<210> 173  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 173  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1                      5                      10                      15  
Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa  
                    20  
<210> 174  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 174  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1                      5                      10                      15  
Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa  
                    20  
<210> 175  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 175

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

1

5

10

15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 176

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 176

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

1

5

10

15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 177

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

210

$\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (21) \dots (21)$$

⟨223⟩ Lys (C12)

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$ 
$$\langle 222 \rangle \quad (23) \dots (23)$$

Ac5c

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

&lt;400&gt; 178

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

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

&lt;210&gt; 179

211 23

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ misc feature

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (20)$ 

〈223〉 环状

 $\langle 220 \rangle$ 

MOD\_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

### 〈223〉 Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

### 〈223〉 Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$

<222> (21) .. (21)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 179  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa  
20  
<210> 180  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 180  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

|                                                                 |   |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|---|----|----|
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |
| Xaa Lys Xaa                                                     |   |    |    |
| <210> 181                                                       |   |    |    |
| <211> 19                                                        |   |    |    |
| <212> PRT                                                       |   |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> 人工序列描述:合成肽                                                |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (2) .. (2)                                                |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (18) .. (18)                                              |   |    |    |
| <223> Lys (C12)                                                 |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (19) .. (19)                                              |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> C-末端 酰胺                                                   |   |    |    |
| <400> 181                                                       |   |    |    |
| His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser |   |    |    |
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |
| Arg Lys Xaa                                                     |   |    |    |
| <210> 182                                                       |   |    |    |
| <211> 19                                                        |   |    |    |
| <212> PRT                                                       |   |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> 人工序列描述:合成肽                                                |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (2) .. (2)                                                |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (18) .. (18)                                              |   |    |    |

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 182

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C8)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 183

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 184

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 184

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 185

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 185  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 186  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 186  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 187  
<211> 19

217

<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 188  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 189  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Lys (C16)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 189  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1 5 10 15  
 Xaa Lys Xaa  
 <210> 190  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16) .. (20)  
 <223> 环状  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 190  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1 5 10 15  
 Xaa Lys Xaa  
 <210> 191  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16) .. (20)  
 <223> 环状  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 191  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1                      5                      10                      15  
Xaa Lys Xaa  
<210> 192  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 192

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 193

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

223

<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 194  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa  
<210> 195  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Ac5c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 195

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 196

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 196

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 197

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Xaa Lys

<210> 198

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 198

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1

5

10

15

Xaa Lys

<210> 199

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 199

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

1

5

10

15

Arg Xaa Lys

<210> 200

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 200  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys  
<210> 201  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 201  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys  
<210> 202  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C8)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 202

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

1

5

10

15

Arg Xaa Lys

<210> 203

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 203  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys  
<210> 204  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 204  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys

<210> 206  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Aib  
 <220>

<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 206  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg  
1 5 10 15  
Xaa Lys  
<210> 207  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 207  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg  
1 5 10 15  
Xaa Lys  
<210> 208  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (19)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 208  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1                      5                      10                      15  
Arg Lys Lys  
<210> 209  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (19)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 209

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

Arg Lys Lys

 $\langle 210 \rangle$  210

⟨211⟩ 19

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (18) \dots (19)$$

⟨223⟩ Lys (C16)

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

 $\langle 400 \rangle$  210

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

Arg Lys Lys

 $\langle 210 \rangle$  211

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 211  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg  
1                      5                      10                      15  
Xaa Lys  
<210> 212  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 212

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 213

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 213

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 214

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

$\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$$

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (17) \dots (17)$$

### ⟨223⟩ hArg

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (19) \dots (19)$$

$\langle 223 \rangle$  Lys (C8)

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 C-末端 酰胺

<400> 214

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

1

5

10

15

Arg Xaa Lys

215

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \bmod \text{RES}$  $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$

<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 215  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys  
<210> 216  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 216  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Arg Xaa Lys  
<210> 217  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C8)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 217  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg  
1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 218

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 218

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

1

5

10

15

Xaa Lys

<210> 219

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22) .. (22)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 219

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys Xaa

20

<210> 220

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 220

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa

20

<210> 221

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 221

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Lys Xaa

20

<210> 222

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 222

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 223

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 224

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 225

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (24) .. (24)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 225

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Lys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 226

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 226

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys

20

<210> 227

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 227

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys

20

<210> 228

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 228

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Lys

<210> 229

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 229

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Arg Lys

<210> 230

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 230

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Lys

<210> 231

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys (C12)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 231

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

<210> 232

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 232

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Xaa

20

<210> 233

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 233

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Lys Xaa

20

<210> 234

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 234

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 235

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 235  
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15  
Lys Xaa  
<210> 236  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 236  
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15  
Xaa  
<210> 237  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (15) .. (15)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 237

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Xaa

1

5

10

15

<210> 238

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 238

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

1

5

10

15

Xaa

<210> 239

<211> 17

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Ac4c  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 239

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

Xaa

<210> 240  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 240

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

1

5

10

15

Arg Arg Xaa

<210> 241

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 241

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

1

5

10

15

Xaa Arg

<210> 242

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 242  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys  
1                      5                      10                      15  
Arg Xaa  
<210> 243  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Aib  
<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 243

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

1

5

10

15

Arg Xaa

<210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 244

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

1

5

10

15

Lys Xaa

<210> 245

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 245

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

1

5

10

15

Lys Xaa

<210> 246

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 246

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

1

5

10

15

Lys Arg Xaa

<210> 247



<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 248

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 249

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 249

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 250

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 250

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 251

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 252

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C14)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 252

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 253

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 253

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 254

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C18)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 254

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 255

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 255

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

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 256

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 256

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

1

5

10

15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 257

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C14)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 257

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

1

5

10

15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 258

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Lys (C16)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 258  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1 5 10 15  
 Gln Lys Ala Lys  
 20  
 <210> 259  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16) .. (20)  
 <223> 环状  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)

<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 259  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Gln Lys Ala Lys  
20  
<210> 260  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C20)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 260

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

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 261

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 261

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 262

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES



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

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 264

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C18)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 264

|                                                                 |   |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|---|----|----|
| His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser |   |    |    |
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 265

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C20)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 265  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 266  
<400> 266  
000  
<210> 267  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 267  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

|                                                                 |   |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|---|----|----|
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |
| Xaa Lys                                                         |   |    |    |
| <210> 268                                                       |   |    |    |
| <211> 18                                                        |   |    |    |
| <212> PRT                                                       |   |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> 人工序列描述:合成肽                                                |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (2) .. (2)                                                |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (16) .. (17)                                              |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (18) .. (18)                                              |   |    |    |
| <223> Lys (C14)                                                 |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> C-末端 酰胺                                                   |   |    |    |
| <400> 268                                                       |   |    |    |
| His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa |   |    |    |
| 1                                                               | 5 | 10 | 15 |
| Xaa Lys                                                         |   |    |    |
| <210> 269                                                       |   |    |    |
| <211> 18                                                        |   |    |    |
| <212> PRT                                                       |   |    |    |
| <213> 人工序列                                                      |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <223> 人工序列描述:合成肽                                                |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (2) .. (2)                                                |   |    |    |
| <223> Aib                                                       |   |    |    |
| <220>                                                           |   |    |    |
| <221> MOD_RES                                                   |   |    |    |
| <222> (16) .. (17)                                              |   |    |    |

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C16)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 269

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

1

5

10

15

Xaa Lys

<210> 270

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C18)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 270

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

1

5

10

15

Xaa Lys

<210> 271

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 271

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

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 272

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 272  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 273  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C14)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 273  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Xaa Lys Xaa Xaa  
20

<210> 274  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 274

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Xaa | Gln | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Tyr | Ser | Lys | Tyr | Leu | Asp | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |
| Xaa | Lys | Xaa | Xaa |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 275  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C18)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 275

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

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 276

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 276

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 277

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C22)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 277

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 278

<211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16) .. (20)  
 <223> 环状  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Lys (C12)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19) .. (19)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <223> C-末端 酰胺  
 <400> 278



<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 280  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa  
<210> 281  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib



<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 282

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 283

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 283

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

1

5

10

15

Gln Lys Xaa

<210> 284

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C14)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 284  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Gln Lys Xaa  
<210> 285  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 285

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

1

5

10

15

Gln Lys Xaa

<210> 286

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C18)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

285

<400> 287

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

1

5

10

15

Gln Lys Xaa

<210> 288

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C12)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 288

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 289

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C14)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 289

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 290  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 290  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 291  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 291  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 292  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 292

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 293

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 293  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 294  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C14)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 294

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 295

<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 295  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20

<210> 296  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 296

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

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 297

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 297

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 298  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 298  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C14)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 299

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 300  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 300  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 301  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 301  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 302  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> misc\_feature

<222> (16) .. (20)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 302

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 303

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 303  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 304  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C14)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 304  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 305  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 305  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20

<210> 306  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 306

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 307  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C20)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 307

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 308  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 308  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 309

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C14)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 309

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 310  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 310  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 311  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 311  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 312  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (C20)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 酰胺

<400> 312

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 313

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C12)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 313  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 314  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C14)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 314  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 315  
<211> 20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C16)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 315  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa Xaa  
20

<210> 316  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C18)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 316

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

Arg Lys Xaa Xaa  
20  
<210> 317  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (C20)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 酰胺  
<400> 317

319

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib 或 Ac4c  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17) .. (17)  
 <223> Arg, hArg 或 Gln  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18) .. (18)  
 <223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19) .. (20)  
 <223> Aib, Ac4c 或 Ac5c  
 <220>  
 <223> C-末端 NH<sub>2</sub>  
 <220>  
 <223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书  
 <400> 319  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
 1 5 10 15  
 Xaa Lys Xaa Xaa  
 20  
 <210> 320  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib 或 Ac4c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib 或 Ac4c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Arg, hArg 或 Gln

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡糖醛酸基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 320

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

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa

<210> 321

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib 或 Ac4c

$\langle 220 \rangle$ 

$\langle 221 \rangle$  misc feature

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (20)$ 

## 〈223〉 环状

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

〈223〉 Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (17) \dots (17)$$

〈223〉 Arg, hArg 或 Gln

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$$

〈223〉 Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \bmod \text{RES}$ 
$$\langle 222 \rangle \quad (24) \dots (24)$$

〈223〉 Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle$  MOD RES
$$\langle 222 \rangle \quad (27) \dots (27)$$

〈223〉 Met 或 N1e

 $\langle 220 \rangle$ 

〈223〉 C-末端 NH<sub>2</sub>

 $\langle 220 \rangle$ 

〈223〉 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

321  $\langle 400 \rangle$

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

1                      5                      10                      15

Xaa Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Lys Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

 $\langle 210 \rangle$  322

&lt;211&gt; 29

⟨212⟩ PRT

### 〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### 〈223〉 人工序列描述:合成肽

- <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib 或 Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16) .. (20)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (24) .. (24)  
<223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (29) .. (29)  
<223> Thr, Aib, Ac4c 或 Ac5c  
<220>  
<223> C-末端 NH<sub>2</sub>  
<220>  
<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书  
<400> 322  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10 15  
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Lys Trp Leu Met Asn Xaa  
20 25  
<210> 323  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽

$\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

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

〈223〉 Aib 或 Ac4c

 $\langle 220 \rangle$ 

$\langle 221 \rangle$  misc feature

 $\langle 222 \rangle \quad (12) \dots (16)$ 

## 〈223〉 环状

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$  $\langle 222 \rangle \quad (12) \dots (12)$ 

〈223〉 Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$ 

〈223〉 Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

 $\langle 220 \rangle$  $\langle 221 \rangle \bmod \text{RES}$ 
$$\langle 222 \rangle \quad (17) \dots (17)$$

〈223〉 Arg 或 hArg

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD\_RES

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

〈223〉 Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

 $\langle 220 \rangle$ 

⟨221⟩ MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (19) \dots (20)$$

〈223〉 Aib, Ac4c 或 Ac5c

 $\langle 220 \rangle$ 

〈223〉 C-末端 NH<sub>2</sub>

 $\langle 220 \rangle$ 

〈223〉 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 323

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

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

324  $\langle 210 \rangle$

$\langle 211 \rangle$  20

<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Ac4c  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12) .. (16)  
<223> 环状  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> Arg 或 hArg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (20)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 NH<sub>2</sub>  
<220>  
<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书  
<400> 324

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

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 325

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Arg 或 hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 325

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 326

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib 或 Ac4c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me2Phe, MePhe 或 Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N- $\omega$ -1'-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 326

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 327

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib 或 Ac4c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6) .. (6)

<223> Me2Phe, MePhe 或 Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Arg 或 hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N- $\omega$ -1'-十二烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 327

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 328

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列描述:合成肽  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16) .. (20)  
 <223> 环状  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16) .. (16)  
 <223> Glu 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20) .. (20)  
 <223> Lys 通过侧链环化形成内酰胺键联  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21) .. (21)  
 <223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23) .. (23)  
 <223> Aib, Ac4c 或 Ac5c  
 <220>  
 <223> C-末端 NH<sub>2</sub>  
 <220>  
 <223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书  
 <400> 328  
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                      5                      10                      15  
 Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa  
                     20  
 <210> 329  
 <211> 23  
 <212> PRT

- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列描述:合成肽
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (2) .. (2)
- <223> Aib 或 Ac4c
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (6) .. (6)
- <223> Me2Phe, MePhe 或 Phe
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (12) .. (12)
- <223> Lys, Glu, Ser 或 U(X); 其中 "U(X)"为包含共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (16) .. (20)
- <223> 环状
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (16) .. (16)
- <223> 不存在 或 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg 或 U(X); 其中 "U(X)"为包含共价连接到表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (17) .. (17)
- <223> Arg, hArg 或 Gln
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (18) .. (18)
- <223> Aib 或 Ala
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (20) .. (20)
- <223> 不存在 或 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U(X)"为包含共价连接到表面活性剂X的官能团的

天然或非天然氨基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21) .. (21)

<223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23) .. (23)

<223> Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 329

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

1

5

10

15

Xaa Xaa Ala Xaa Lys Phe Xaa

20

<210> 330

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib 或 Ac4c

<220>

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Lys 或 Glu 且通过其侧链环化形成内酰胺键联

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Arg 或 hArg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N- $\omega$ -1'-烷基 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (20)

<223> Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<220>

<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书

<400> 330

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 331

<211> 29

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述:胰高血糖素肽

<400> 331

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

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

20

25

<210> 332

<211> 37

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述:调酸催素肽

<400> 332

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 333

<211> 30

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述:胰高血糖素样肽1

<400> 333

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 334

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1) .. (1)

<223> pGlu 或 不存在

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> His, N-Ac-His, 或 N-R3-His

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 或 Ac5c

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4) .. (4)

<223> Gln 或 Cit  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5) .. (5)  
<223> Gly 或 D-Ala  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6) .. (6)  
<223> Thr 或 Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7) .. (7)  
<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe 或 Nal (2)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8) .. (8)  
<223> Thr 或 Ser  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9) .. (9)  
<223> Ser 或 Asp  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10) .. (10)  
<223> Asp 或 Glu  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11) .. (11)  
<223> Tyr, Leu, Met, Nal (2), Bip 或 Bip2EtMeO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12) .. (12)  
<223> Ser, Asn 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13) .. (13)  
<223> Lys, Glu, Ser, Arg 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14) .. (14)  
<223> 不存在 或 Tyr, Gln, Cit 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15) .. (15)  
<223> 不存在 或 Leu, Met, Nle 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17) .. (17)  
<223> 不存在 或 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> 不存在 或 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> 不存在 或 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20) .. (20)  
<223> 不存在 或 Ala, Val, Aib, Ac4c,Ac5c 或 U(X); 其中"U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (21) .. (21)  
<223> 不存在 或 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c  
或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的  
侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22) .. (22)  
<223> 不存在 或 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X);  
其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的  
表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23) .. (23)  
<223> 不存在 或 Phe, Trp, Nal (2), Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X);  
其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的  
表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (24) .. (24)  
<223> 不存在 或 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中  
"U"为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的  
表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (25) .. (25)  
<223> 不存在 或 Gln, Ala, Glu, Cit 或 U(X); 其中 "U"为任何  
连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (26) .. (26)  
<223> 不存在 或 Trp, Nal (2) 或 U(X); 其中 "U"为任何连接  
氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (27) .. (27)  
<223> 不存在 或 Leu, U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸且"X"  
为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (28) .. (28)  
<223> 不存在 或 Met, Val, Nle, Lys 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (29) .. (29)  
<223> 不存在 或 Asn, Lys 或 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸  
且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (30) .. (30)  
<223> 不存在 或 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (31) .. (31)  
<223> 不存在 或 Lys, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (32) .. (32)  
<223> 不存在 或 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (33) .. (33)  
<223> 不存在 或 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (34) .. (34)  
<223> 不存在 或 Arg, Aib, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"为任何连接  
氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (35) .. (35)  
<223> 不存在 或 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂

- <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (36) .. (36)  
<223> 不存在 或 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c 或 U(X); 其中 "U"  
为任何连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37) .. (37)  
<223> 不存在 或 Ile, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C 或 U(X); 其中 "U"  
连接氨基酸且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (38) .. (38)  
<223> 不存在 或 U(X); 其中 U(X); 其中 "U"为任何连接氨基酸  
且"X"为连接到"U"的侧链的表面活性剂  
<220>  
<223> C-末端 OH, 或 -NH-R3, 其中R3为H或被取代或未被取代的  
C1-C12烷基  
<220>  
<223> 置换之详细描述及较佳实施例请参见申请时说明书  
<400> 334  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
20 25 30  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
35  
<210> 335  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N-ε-十二酰基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<400> 335

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 336

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N-ε-十四酰基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<400> 336

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 337

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N-ε-十六酰基)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19) .. (19)

<223> Aib

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<400> 337

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

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N-ε-十二酰基)

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<400> 338

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Lys (N-ε-十四酰基)

<220>

<223> C-末端 NH<sub>2</sub>

<400> 339

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 340

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16) .. (16)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (N-ε-十六酰基)  
<220>  
<223> C-末端 NH2  
<400> 340  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa  
1 5 10 15  
Arg Lys  
<210> 341  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列描述:合成肽  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2) .. (2)  
<223> Aib  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18) .. (18)  
<223> Lys (N-ε-(γ-谷氨酰基)-N-α-十四酰基))  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19) .. (19)  
<223> Aib  
<220>  
<223> C-末端 NH2  
<400> 341  
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
1 5 10 15  
Arg Lys Xaa

340

<221> misc\_feature

<222> (12) .. (16)

<223> 环状

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18) .. (18)

<223> Cys (S- (3- (PEG4-氨基乙基乙酰胺-胆固醇)))

<220>

<223> C-末端 NH2

<400> 343

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

1

5

10

15

Arg Cys

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<220>

<223> N-末端 Fmoc

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10) .. (10)

<223> Bi-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17) .. (17)

<223> Lys (Alloc)

<220>

<223> C-末端 Rink 酰胺树脂

<400> 344

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

1

5

10

15

Lys

表 1

|         | SEQ.<br>ID.<br>NO. | 1 |     |   | 5 |   |      |   |   | 10 |            |            |  |   | 15 |   |            | 20         |
|---------|--------------------|---|-----|---|---|---|------|---|---|----|------------|------------|--|---|----|---|------------|------------|
| EU-A300 | 4                  | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | Lys(C8)-#  |  |   |    |   |            |            |
| EU-A301 | 5                  | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | Lys(C12)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A302 | 6                  | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | Lys(C16)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A303 | 7                  | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | Lys(C8)-#  |  |   |    |   |            |            |
| EU-A304 | 8                  | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | Lys(C12)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A305 | 9                  | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | Lys(C16)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A306 | 10                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Nal(2)     | Lys(C8)-#  |  |   |    |   |            |            |
| EU-A307 | 11                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Nal(2)     | Lys(C12)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A308 | 12                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Nal(2)     | Lys(C16)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A309 | 13                 | H | Aib | Q | G | T | 26FF | T | S | D  | Bip2Et4MeO | Lys(C8)-#  |  |   |    |   |            |            |
| EU-A310 | 14                 | H | Aib | Q | G | T | 26FF | T | S | D  | Bip2Et4MeO | Lys(C12)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A311 | 15                 | H | Aib | Q | G | T | 26FF | T | S | D  | Bip2Et4MeO | Lys(C16)-# |  |   |    |   |            |            |
| EU-A312 | 16                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | S          |  | K | Y  | L | Lys(C8)-#  |            |
| EU-A313 | 17                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | S          |  | K | Y  | L | Lys(C12)-# |            |
| EU-A314 | 18                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | S          |  | K | Y  | L | Lys(C16)-# |            |
| EU-A315 | 19                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | S          |  | K | Y  | L | Lys(C8)-#  |            |
| EU-A316 | 20                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | S          |  | K | Y  | L | Lys(C12)-# |            |
| EU-A317 | 21                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | S          |  | K | Y  | L | Lys(C16)-# |            |
| EU-A318 | 22                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Nal(2)     | S          |  | K | Y  | L | Lys(C8)-#  |            |
| EU-A319 | 23                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Nal(2)     | S          |  | K | Y  | L | Lys(C12)-# |            |
| EU-A320 | 24                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Nal(2)     | S          |  | K | Y  | L | Lys(C16)-# |            |
| EU-A321 | 25                 | H | Aib | Q | G | T | 26FF | T | S | D  | Bip2Et4MeO | S          |  | K | Y  | L | Lys(C8)-#  |            |
| EU-A322 | 26                 | H | Aib | Q | G | T | 26FF | T | S | D  | Bip2Et4MeO | S          |  | K | Y  | L | Lys(C12)-# |            |
| EU-A323 | 27                 | H | Aib | Q | G | T | 26FF | T | S | D  | Bip2Et4MeO | S          |  | K | Y  | L | Lys(C16)-# |            |
| EU-A324 | 28                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | V          | S          |  | K | Y  | L | G          | Lys(C8)-#  |
| EU-A325 | 29                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | S          |  | K | Y  | L | G          | Lys(C8)-#  |
| EU-A326 | 30                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | S          |  | K | Y  | L | G          | Lys(C12)-# |
| EU-A327 | 31                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | L          | S          |  | K | Y  | L | G          | Lys(C16)-# |
| EU-A328 | 32                 | H | Aib | Q | G | T | F    | T | S | D  | Bip        | S          |  | K | Y  | L | G          | Lys(C8)-#  |

图 1

表 1 (续)

|  | SEQ. ID. NO. | 1  |   |     | 5 |   |   |        |   | 10 |   |            |            |   |   | 15 |            |   | 20         |
|--|--------------|----|---|-----|---|---|---|--------|---|----|---|------------|------------|---|---|----|------------|---|------------|
|  | EU-A329      | 33 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Bip        | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C12)-# |
|  | EU-A330      | 34 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Bip        | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C16)-# |
|  | EU-A331      | 35 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Nal(2)     | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A332      | 36 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Nal(2)     | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C12)-# |
|  | EU-A333      | 37 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Nal(2)     | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C16)-# |
|  | EU-A334      | 38 | H | Aib | Q | G | T | 2,6FF  | T | S  | D | Bip2E14MeO | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A335      | 39 | H | Aib | Q | G | T | 2,6FF  | T | S  | D | Bip2E14MeO | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C12)-# |
|  | EU-A336      | 40 | H | Aib | Q | G | T | 2,6FF  | T | S  | D | Bip2E14MeO | S          | K | Y | L  | D          | R | Lys(C16)-# |
|  | EU-A337      | 41 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | L          | Lys(C8)-#  |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A338      | 42 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | L          | Lys(C12)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A339      | 43 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | L          | Lys(C16)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A340      | 44 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Bip        | Lys(C8)-#  |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A341      | 45 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Bip        | Lys(C12)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A342      | 46 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Bip        | Lys(C16)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A343      | 47 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Nal(2)     | Lys(C8)-#  |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A344      | 48 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Nal(2)     | Lys(C12)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A345      | 49 | H | Aib | Q | G | T | F      | T | S  | D | Nal(2)     | Lys(C16)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A346      | 50 | H | Aib | Q | G | T | 2,6FF  | T | S  | D | Bip2E14MeO | Lys(C8)-#  |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A347      | 51 | H | Aib | Q | G | T | 2,6FF  | T | S  | D | Bip2E14MeO | Lys(C12)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A348      | 52 | H | Aib | Q | G | T | 2,6FF  | T | S  | D | Bip2E14MeO | Lys(C16)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A349      | 53 | H | Aib | Q | G | T | 2,6MeF | T | S  | D | Bip        | Lys(C8)-#  |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A350      | 54 | H | Aib | Q | G | T | 2,6MeF | T | S  | D | Bip        | Lys(C12)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A351      | 55 | H | Aib | Q | G | T | 2,6MeF | T | S  | D | Bip        | Lys(C16)-# |   |   |    |            |   |            |
|  | EU-A352      | 56 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | L          | S          | K | Y | L  | Lys(C8)-#  |   |            |
|  | EU-A353      | 57 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | L          | S          | K | Y | L  | Lys(C12)-# |   |            |
|  | EU-A354      | 58 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | L          | S          | K | Y | L  | Lys(C16)-# |   |            |
|  | EU-A355      | 59 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | Bip        | S          | K | Y | L  | Lys(C8)-#  |   |            |
|  | EU-A356      | 60 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | Bip        | S          | K | Y | L  | Lys(C12)-# |   |            |
|  | EU-A357      | 61 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | Bip        | S          | K | Y | L  | Lys(C16)-# |   |            |
|  | EU-A358      | 62 | H | Aib | Q | G | T | MeF    | T | S  | D | Nal(2)     | S          | K | Y | L  | Lys(C8)-#  |   |            |

图1 (续)

表 1 (续)

|  | SEQ.<br>ID.<br>NO. | 1  |   |     | 5 |   |   |       |   | 10 |   |            |   |     |   | 15 |            |     | 20         |
|--|--------------------|----|---|-----|---|---|---|-------|---|----|---|------------|---|-----|---|----|------------|-----|------------|
|  | EU-A359            | 63 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Nal(2)     | S | K   | Y | L  | Lys(C12)-# |     |            |
|  | EU-A360            | 64 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Nal(2)     | S | K   | Y | L  | Lys(C16)-# |     |            |
|  | EU-A361            | 65 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Bip2Et4MeO | S | K   | Y | L  | Lys(C8)-#  |     |            |
|  | EU-A362            | 66 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Bip2Et4MeO | S | K   | Y | L  | Lys(C12)-# |     |            |
|  | EU-A363            | 67 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Bip2Et4MeO | S | K   | Y | L  | Lys(C16)-# |     |            |
|  | EU-A364            | 68 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | V          | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A365            | 69 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | L          | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A366            | 70 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | L          | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A367            | 71 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | L          | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A368            | 72 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A369            | 73 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A370            | 74 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A371            | 75 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Nal(2)     | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A372            | 76 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Nal(2)     | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A373            | 77 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Nal(2)     | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A374            | 78 | H | Alb | Q | G | T | 2,6FF | T | S  | D | Bip2Et4MeO | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A375            | 79 | H | Alb | Q | G | T | 2,6FF | T | S  | D | Bip2Et4MeO | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A376            | 80 | H | Alb | Q | G | T | 2,6FF | T | S  | D | Bip2Et4MeO | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A377            | 81 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | S   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A378            | 82 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | S   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A379            | 83 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | S   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A380            | 84 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A381            | 85 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A382            | 86 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A383            | 87 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Y          | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C8)-#  |
|  | EU-A384            | 88 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Y          | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A385            | 89 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Y          | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C16)-# |
|  | EU-A386            | 90 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Y          | S | K   | Y | L  | D          | R   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A387            | 91 | H | Alb | Q | G | T | F     | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | D          | Har | Lys(C16)-# |
|  | EU-A388            | 92 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Bip        | S | K   | Y | L  | E          | S   | Lys(C12)-# |
|  | EU-A389            | 93 | H | Alb | Q | G | T | MeF   | T | S  | D | Bip        | S | Alb | Y | L  | E          | S   | Lys(C12)-# |

图1 (续)

表 1 (续)

|  | SEQ. ID. NO. | 1 |     |   | 5 |   |     |   |   | 10 |        |     |            |   | 15         |        |       |            |            | 20     |
|--|--------------|---|-----|---|---|---|-----|---|---|----|--------|-----|------------|---|------------|--------|-------|------------|------------|--------|
|  | EU-A390      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Bip    | S   | K          | Y | L          | E      | Aib   | Lys(C12)-# |            |        |
|  | EU-A391      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)-# |            |        |
|  | EU-A392      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)-# |            |        |
|  | EU-A393      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | Lys(C12)-# |   |            |        |       |            |            |        |
|  | EU-A394      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Nal(2) | Aib | Lys(C12)-# |   |            |        |       |            |            |        |
|  | EU-A395      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)   | Aib-#      |        |
|  | EU-A396      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Nal(2) | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)   | Aib-#      |        |
|  | EU-A397      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)-# |            |        |
|  | EU-A398      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)   | Aib-#      |        |
|  | EU-A399      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)   | Aib-#      |        |
|  | EU-A400      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)   | Aib-#      |        |
|  | EU-A401      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | R     | Aib        | Lys(C12)   | Aib-#  |
|  | EU-A402      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | L          | D      | R     | Aib        | Lys(C12)   | Aib-#  |
|  | EU-A403      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Nal(2) | Aib | K          | Y | L          | E      | R     | Aib        | Lys(C12)-# |        |
|  | EU-A404      | H | Aib | Q | G | T | F   | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Har   | Aib        | Lys(C8)    | Aib-#  |
|  | EU-A405      | H | Aib | Q | G | T | F   | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Har   | Aib        | Lys(C12)   | Aib-#  |
|  | EU-A406      | H | Aib | Q | G | T | F   | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Har   | Aib        | Lys(C16)   | Aib-#  |
|  | EU-A407      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | Lys(C12)-# |        |       |            |            |        |
|  | EU-A408      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | Lys(C12)   | -NHet  |       |            |            |        |
|  | EU-A409      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | Lys(C12)   | Aib-#  |       |            |            |        |
|  | EU-A410      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | Lys(C12)   | Aib    | -NHet |            |            |        |
|  | EU-A411      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | Aib | K          | Y | Lys(C12)   | Ac5c-# |       |            |            |        |
|  | EU-A412      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C8)-#  |            |        |
|  | EU-A413      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C16)-# |            |        |
|  | EU-A414      | H | Aib | Q | G | T | F   | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C8)-#  |            |        |
|  | EU-A415      | H | Aib | Q | G | T | F   | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C12)-# |            |        |
|  | EU-A416      | H | Aib | Q | G | T | F   | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | Aib   | Lys(C16)-# |            |        |
|  | EU-A417      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | S     | Aib        | Lys(C8)    | Aib-#  |
|  | EU-A418      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | S     | Aib        | Lys(C12)   | Aib-#  |
|  | EU-A419      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | S     | Aib        | Lys(C16)   | Aib-#  |
|  | EU-A420      | H | Aib | Q | G | T | MeF | T | S | D  | Y      | S   | K          | Y | L          | D      | S     | Aib        | Lys(C8)    | Ac5c-# |

图1 (续)

表 1 (续)

|         | SEQ.<br>ID.<br>NO. | 1 |     |   |   | 5 |     |   |   |   | 10 |   |   |   |   | 15 |   |     | 20       |       |
|---------|--------------------|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|----|---|---|---|---|----|---|-----|----------|-------|
| EU-A421 | 125                | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S | D | Y  | S | K | Y | L | D  | S | Alb | Lys(C12) | Ac5c# |
| EU-A422 | 126                | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S | D | Y  | S | K | Y | L | D  | S | Alb | Lys(C16) | Ac5c# |
| EU-A423 | 127                | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S | D | Y  | S | K | Y | L | D  | S | Alb | Lys(C8)  | Ac5c# |
| EU-A424 | 128                | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S | D | Y  | S | K | Y | L | D  | S | Alb | Lys(C12) | Ac5c# |
| EU-A425 | 129                | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S | D | Y  | S | K | Y | L | D  | S | Alb | Lys(C16) | Ac5c# |

MeF 意指 C- $\alpha$  Me-Phe; Har 意指高 Arg; 2,6F-F 意指 2',6'-二氟-Phe; Bip2Et4MeO 意指 2'-乙基-4'-MeO-联苯基丙氨酸。  
Lys(C12)意指 N- $\epsilon$ -(1'-十二烷基  $\beta$ -D-葡萄糖醛基)-L-赖氨酸并且其它 C 数意指相应的 1'-烷基葡萄糖醛苷。  
#意指酰胺 C 末端。

图1 (续)

表 2

| SEQ. ID. NO. | 1 | 5 | 10 | 15 | 20      | 25    |
|--------------|---|---|----|----|---------|-------|
| EU-A426      | H | T | S  | L  | Lys(C8) |       |
| EU-A427      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A428      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A429      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A430      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A431      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A432      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A433      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A434      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A435      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A436      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A437      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A438      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A439      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A440      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A441      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A442      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A443      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A444      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A445      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A446      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A447      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A448      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A449      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A450      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |
| EU-A451      | H | T | S  | L  | Alb     | Alb-# |

图 2

表 2 (续)

|         | SEQ. ID. NO. | 1 |     |   | 5 |   |     |   | 10 |   |   |   | 15 |   |   |   | 20 |   |     |     | 25 |              |   |        |
|---------|--------------|---|-----|---|---|---|-----|---|----|---|---|---|----|---|---|---|----|---|-----|-----|----|--------------|---|--------|
| EU-A439 | 152          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C1<br>2) | F | Ac5c-# |
| EU-A440 | 153          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C1<br>6) | F | Ac5c-# |
| EU-A441 | 154          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C8<br>)  | F | Ac5c-# |
| EU-A442 | 155          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C1<br>2) | F | Ac5c-# |
| EU-A443 | 156          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C1<br>6) | F | Ac5c-# |
| EU-A444 | 157          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C8<br>)  | F | Alb-#  |
| EU-A445 | 158          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C1<br>2) | F | Alb-#  |
| EU-A446 | 159          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | E* | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | Q  | Lys(C1<br>6) | F | Alb-#  |
| EU-A447 | 160          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C8<br>)  | F | Alb-#  |
| EU-A448 | 161          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C1<br>2) | F | Alb-#  |
| EU-A449 | 162          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C1<br>6) | F | Alb-#  |
| EU-A450 | 163          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C8<br>)  | F | Ac5c-# |
| EU-A451 | 164          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C1<br>2) | F | Ac5c-# |
| EU-A452 | 165          | H | Alb | Q | G | T | MeF | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | K* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C1<br>6) | F | Ac5c-# |
| EU-A447 | 166          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C8<br>)  | F | Alb-#  |
| EU-A448 | 167          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C1<br>2) | F | Alb-#  |
| EU-A449 | 168          | H | Alb | Q | G | T | F   | T | S  | D | Y | S | K  | Y | L | D | E* | R | Alb | Ala | K* | Lys(C1<br>6) | F | Alb-#  |

图2(续)

表 2 (续)

| SEQ. ID. NO. | 1     | 5     | 10                      | 15           | 20     | 25                    |
|--------------|-------|-------|-------------------------|--------------|--------|-----------------------|
| EU-A450      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | R Alb        | Ala    | K* Lys(C8) F Ac5c-#   |
| EU-A451      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D K*  | R Alb        | Ala    | K* Lys(C1 2) F Ac5c-# |
| EU-A452      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D K*  | R Alb        | Ala    | K* Lys(C1 6) F Ac5c-# |
| EU-A453      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | Q A          | A      | K* Lys(C1 2) F Alb-#  |
| EU-A454      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | Q A          | A      | K* Lys(C1 6) F Alb-#  |
| EU-A455      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | R A          | A      | K* Lys(C1 2) F Alb-#  |
| EU-A456      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | R A          | A      | K* Lys(C1 6) F Alb-#  |
| EU-A457      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | R A          | A      | K* Lys(C1 2) F Ac5c-# |
| EU-A458      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | R A          | A      | K* Lys(C1 6) F Ac5c-# |
| EU-A459      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D E*  | Q A          | A      | K* Lys(C1 2) F Ac5c-# |
| EU-A460      | H Alb | Q G T | F T S D Y S R Y L D E*  | R A          | A      | K* Lys(C1 2) F Alb-#  |
| EU-A461      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | Alb Lys(C12) | Alb-#  |                       |
| EU-A462      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | R Lys(C12)   | Alb-#  |                       |
| EU-A463      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | R Lys(C12)   | Ac5c-# |                       |
| EU-A464      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | R Lys(C8)    | Alb-#  |                       |
| EU-A465      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | R Lys(C16)   | Alb-#  |                       |
| EU-A466      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | Alb Lys(C12) | Alb-#  |                       |
| EU-A467      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | Alb Lys(C8)  | Alb-#  |                       |
| EU-A468      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | Alb Lys(C1)  | Alb-#  |                       |
| EU-A469      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K Y L D S   | Alb Lys(C16) | Alb-#  |                       |
| EU-A470      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K* Y L D E* | Alb Lys(C16) | Alb-#  |                       |
| EU-A471      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K* Y L D E* | Alb Lys(C12) | Alb-#  |                       |
| EU-A472      | H Alb | Q G T | F T S D Y S K* Y L D E* | Alb Lys(C8)  | Alb-#  |                       |

图2(续)

表 2 (续)

|         | SEQ. ID. NO. | 1 |     |   |   | 5 |   |   |   | 10 |   |   |    | 15 |   |   | 20   |      | 25       |          |
|---------|--------------|---|-----|---|---|---|---|---|---|----|---|---|----|----|---|---|------|------|----------|----------|
| EU-A473 | 192          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K* | Y  | L | D | E*   | R    | Lys(C16) | Aib-#    |
| EU-A474 | 193          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K* | Y  | L | D | E*   | R    | Lys(C12) | Aib-#    |
| EU-A475 | 194          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K* | Y  | L | D | E*   | R    | Lys(C8)  | Aib-#    |
| EU-A476 | 195          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K* | Y  | L | D | E*   | R    | Lys(C12) | Ac5c-#   |
| EU-A477 | 196          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | R    | Aib  | Lys(C8)  | #        |
| EU-A478 | 197          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | R    | Aib  | Lys(C12) | #        |
| EU-A479 | 198          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | R    | Aib  | Lys(C16) | #        |
| EU-A480 | 199          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | S    | R    | Aib      | Lys(C8)  |
| EU-A481 | 200          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | S    | R    | Aib      | Lys(C12) |
| EU-A482 | 201          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | S    | R    | Aib      | Lys(C16) |
| EU-A483 | 202          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | Aib  | R    | Aib      | Lys(C8)  |
| EU-A484 | 203          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | Aib  | R    | Aib      | Lys(C12) |
| EU-A485 | 204          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | Aib  | R    | Aib      | Lys(C16) |
| EU-A486 | 205          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | R    | Aib  | Lys(C8)  | #        |
| EU-A487 | 206          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | R    | Aib  | Lys(C12) | #        |
| EU-A488 | 207          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | R    | Aib  | Lys(C16) | #        |
| EU-A489 | 208          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | Aib  | R    | Lys(C8)  | #        |
| EU-A490 | 209          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | Aib  | R    | Lys(C12) | #        |
| EU-A491 | 210          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | Aib  | R    | Lys(C16) | #        |
| EU-A492 | 211          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | hArg | Aib  | Lys(C8)  | #        |
| EU-A493 | 212          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | hArg | Aib  | Lys(C12) | #        |
| EU-A494 | 213          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | hArg | Aib  | Lys(C16) | #        |
| EU-A495 | 214          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | Aib  | hArg | Aib      | Lys(C8)  |
| EU-A496 | 215          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | Aib  | hArg | Aib      | Lys(C12) |
| EU-A497 | 216          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | Y | S | K  | Y  | L | D | Aib  | hArg | Aib      | Lys(C16) |
| EU-A498 | 217          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | hArg | Aib  | Lys(C8)  | #        |
| EU-A499 | 218          | H | Aib | Q | G | T | F | T | S | D  | V | S | S  | Y  | L | E | hArg | Aib  | Lys(C12) | #        |

图2(续)

表 2 (续)

表 2 (续)

表 2 (续)

表 2 (续)

MeF 意指 C- $\alpha$  Me-Phe。  
Lys(C12)意指 N- $\epsilon$ -(1'-十二烷基  $\beta$ -D-葡萄糖醛酸基)-L-赖氨酸并且其它 C 数意指相应的 1'-烷基葡萄糖醛酸苷。由 4 个残基隔开的氨基酸对 E\*、K\* 或 K、E\* 表示在这些氨基酸上的侧链官能团之间形成的侧链内酰胺连接。  
#意指酰胺 C 末端。

图2 (续)

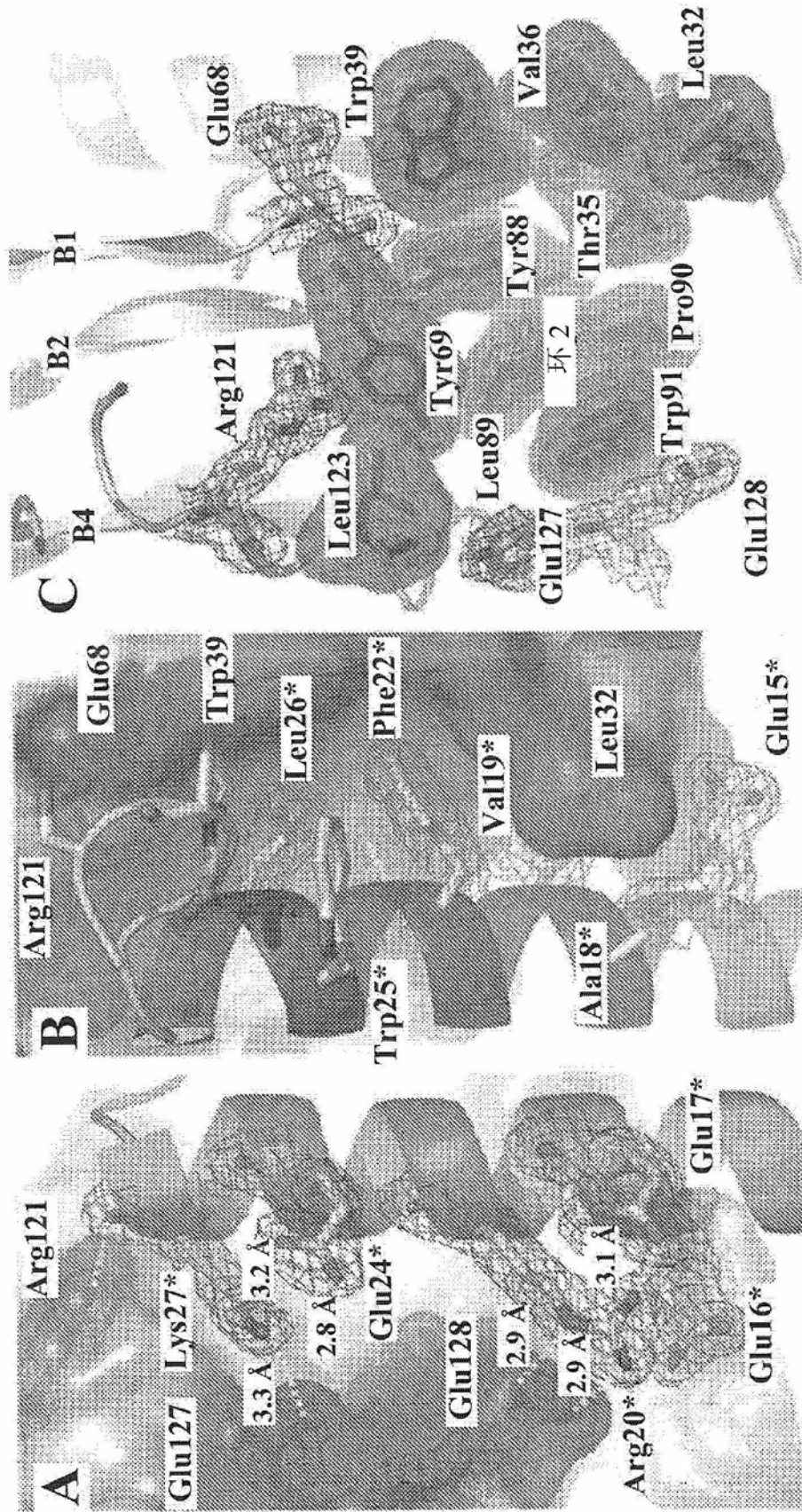


图3