(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112004822 B
(45)授权公告日 2025.01.14

(21)申请号 201980028055.4
(22)申请日 2019.04.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112004822 A
(43)申请公布日 2020.11.27
(30)优先权数据
62/662313 2018.04.25 US
PCT/US2018/029284 2018.04.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/053384 2019.04.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/207505 EN 2019.10.31
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号
(72)发明人 Y-M·张 R·卡马乔 M·A·凯斯 E·池 S·埃德维塔尔 W·爱德华兹 L·诺基 M·J·沃尔 R·张 S·郑
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 14/605(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
C07K 14/575(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
A61K 38/26(2006.01)
(56)对比文件
CN 102666586 A,2012.09.12
WO 2006059106 A2,2006.06.08
审查员 关靖雯

权利要求书1页 说明书92页
序列表196页 附图12页

(54)发明名称

胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽偶联的环状肽酪氨酸-酪氨酸缀合物及其用途

(57)摘要

本发明包括缀合物,该缀合物包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽。本发明还涉及药物组合物及其使用方法。新型缀合物可用于预防、治疗或改善本文所公开的疾病和障碍。

CN 112004822 B

1.一种缀合物,所述缀合物包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽,其中所述缀合物选自SEQ ID NO:225-230、239、240、246、251、258和259的氨基酸序列,或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的缀合物,其中所述缀合物的氨基酸序列为SEQID NO:229。

3.一种制备根据权利要求1至2中任一项所述的缀合物的方法,所述方法包括使通过所述环状PYY肽的赖氨酸残基的侧链在所述环状PYY肽的侧链上引入的选自溴乙酰胺或马来酰亚胺的亲电体与所述GLP-1融合肽的第二接头肽的半胱氨酸残基的巯基基团反应,从而在所述环状PYY肽和所述GLP-1融合肽之间形成共价键。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述GLP-1融合肽的第二接头肽的所述半胱氨酸残基通过使所述GLP-1融合肽与过量的氮杂膦还原剂接触而还原,并且使所还原的半胱氨酸残基与所述亲电体反应。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述氮杂膦还原剂为1,3,5-三氮杂-7-磷杂三环[3.3.1.1]癸烷(PTA)或其衍生物。

6.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至2中任一项所述的缀合物和药学上可接受的载体。

7.根据权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗或预防对其有需要的受试者的疾病或障碍的药物中的用途,其中所述疾病或障碍为肥胖症、I型或II型糖尿病、胰岛素抵抗和/或葡萄糖耐受性异常。

8.根据权利要求6所述的药物组合物在制备用于减少对其有需要的受试者的食物摄取量或体重中的至少一者的药物中的用途。

9.根据权利要求7至8中任一项所述的用途,其中所述药物组合物经由注射施用。

10.一种试剂盒,所述试剂盒包括根据权利要求1至2中任一项所述的缀合物。

11.根据权利要求10所述的试剂盒,其中所述试剂盒还包括用于注射的装置。

12.一种制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含根据权利要求1至2中任一项所述的缀合物,所述方法包括将所述缀合物与药学上可接受的载体组合以获得所述药物组合物。

胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽偶联的环状肽酪氨酸-酪氨酸缀合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年4月25日提交的PCT申请PCT/US2018/029284和2018年4月25日提交的美国临时申请62/662,313的优先权。每份公开的全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明整体涉及新型胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽偶联的环状肽酪氨酸-酪氨酸(PYY)缀合物,其为神经肽Y2受体和GLP-1受体的调节剂。本发明还涉及药物组合物及其使用方法。该新型GLP-1融合肽偶联的环状PYY缀合物可用于预防、治疗或改善诸如肥胖症、2型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗和血脂异常等等的疾病和障碍。

[0004] 以电子方式提交的参考序列表

[0005] 本申请包含序列表,该序列表作为ASCII格式的序列表经由EFS-Web以电子方式递交,文件名为“PRD3465 Sequence Listing”并且创建日期为2019年4月2日,并且大小为409kb。经由EFS-Web提交的该序列表是本说明书的一部分并且全文以引用方式并入本文。在本文所述信息和以文件名“PRD3465 Sequence Listing”经由EFS-Web以电子方式提交的序列表之间的SEQ ID NO:225-262的结构存在任何不一致的情况下,将以本文的信息为准。

背景技术

[0006] 神经肽Y(NPY)受体由一组紧密相关的被称为“NPY家族”的肽激动剂活化,其对每个受体亚型具有不同的亲和性。NPY,肽酪氨酸-酪氨酸(PYY)和胰多肽(PP),所有36个氨基酸的长度,为NPY受体家族的激动剂。NPY是神经递质,与去甲肾上腺素和肾上腺素合成、共储存和释放。NPY是人类和啮齿动物的中枢神经系统(CNS)中最丰富和广泛分布的肽之一,并且在大脑中与摄食和压力相关的区域表达。在外周神经系统中,包含NPY的神经元主要是交感神经。PYY主要通过肠内分泌细胞合成和释放。通过内皮丝氨酸蛋白酶、二肽基肽酶IV(DPP-IV)裂解NPY和PYY产生NPY_{3-36}和PYY_{3-36},其为NPY受体家族的Y2和Y5亚型的选择性配体。PP主要存在于胰岛细胞中,该细胞不同于储存胰岛素、胰高血糖素或生长激素抑素的那些。

[0007] 迄今已发现五种不同的NPY受体,其中四种被理解为与人类生理机能相关。受体Y1、Y2和Y5优先地结合NPY和PYY,而Y4受体优先结合PP。Y2和Y5受体也通过NPY3-36和PYY3-36有效地活化。一般来讲,NPY家族的配体对NPY受体亚型中的每一种具有可变选择性,以前据报道PYY3-36对Y2亚型具有适度至稳健的选择性。这些受体中的每一个通过百日咳毒素敏感的Gαi偶联以抑制腺苷酸环化酶。

[0008] PYY从内分泌L-细胞分泌以响应食物,并且尤其是在摄取脂肪之后。PYY_{1-36}在空腹状态下占主导,具有PYY_{3-36}是在人类膳食后存在的主要形式,具有血浆浓度与消耗的卡路里数负相关。已证实PYY_{3-36}降低了人类、猴子、大鼠、兔和小鼠的食物摄取(Batterham等人,Nature 418(6898):650-4(2002);Batterham等人,N Engl J Med 349(10):941-8(2003);

Challis等人,Biochem Biophys Res Commun 311(4):915-9(2003))。PYY_{3-36}的厌食效应被认为是Y2-介导的,基于在该受体处的优先结合以及在Y2-缺乏的小鼠中丧失摄食功能(Batterham等人,Nature 418(6898):650-4(2002))。PYY_{3-36}的弓状核内注射减少了大鼠和小鼠的食物摄取(Batterham等人,Nature 418(6898):650-4(2002)),表明下丘脑Y2受体的接合可介导这些效应。对摄食的急性效应也已被证实转化成在ob/ob小鼠、DIO小鼠和Zucker fa/fa小鼠中对体重的剂量依赖性效应(Pittner等人,Int J Obes Relat Metab Disord 28(8):963-71(2004))。此外,PYY_{3-36}也已被证实改善了在DIO啮齿动物中胰岛素介导的葡萄糖处置和胰岛素敏感性(Vrang等人,Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 291(2):R367-75(2006))。肥胖症外科手术导致循环PYY免疫反应性增加(le Roux等人,Ann Surg 243(1):108-14(2006)),这似乎在术后重量减轻中起作用。

[0009] 鉴于其在哺乳动物胃肠道中控制食欲和食物摄取以及其抗分泌和促吸收效应的作用,PYY_{3-36}可有效地治疗肥胖症和相关病症以及许多胃肠疾病。然而,PYY_{3-36}自身作为处理剂的治疗效用受到其快速代谢和所得的短循环半衰期的限制(Torang等人,Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.310:R866-R874(2016))。

[0010] 肠促胰岛素激素GLP-1及其受体(GLP1R)的激活在人体葡萄糖代谢和能量平衡方面具有一系列有益效果,包括刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌(Kreymann等人,Lancet 2:1300-1304(1987)),以及抑制胰高血糖素分泌(Gutniak等人,N Engl J Med 326:1316-1322(1992))、胃排空(Wettergren等人,Digestive Diseases Sciences 38:665-673(1993))和食物摄取(Flint等人,JCI 101:515-520(1998))。GLP1R激动剂也已被证实在2型糖尿病患者中显著降低心血管和微血管结果(Marso等人,N Engl J Med 375(4):311-322(2016))和肾病(Mann等人,N Engl J Med 377(9):839-848(2017))的风险。GLP-1的特征在于半衰期短,这使得使用GLP-1作为潜在的治疗剂是不切实际的。循环半衰期受到来自二肽基肽酶IV(Zhu,L.等人,JBC278:22418-22423(2003))和中性肽链内切酶(Hupe-Sodmann等人,Regul Pept 58(3):149-156(1995))的蛋白水解倾向以及肾滤过(Ruiz-Grande等人,Can JPhysiol Pharmacol 68(12):1568-1573(1990))两者的限制。

[0011] 因此,期望获得分别相对于PYY_{3-36}和/或GLP-1具有改善的代谢稳定性和药代动力学类型的PYY类似物或其衍生物和/或GLP-1类似物或其衍生物。具有在体内持久的半衰期的此类衍生物将提供具有更大的作用持续时间的Y2和/或GLP-1受体调节,使得它们适用作需要此类调节的受试者的治疗剂。

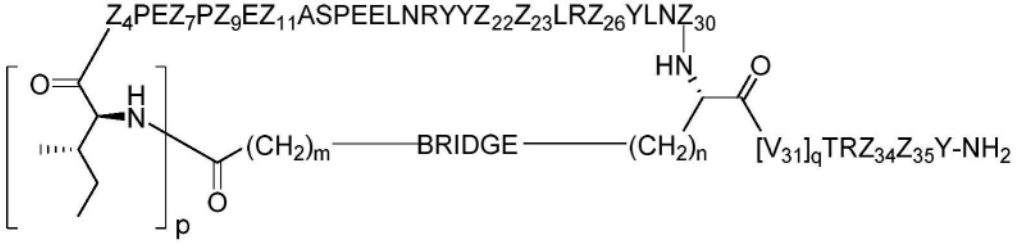
[0012] 上述讨论仅被提出来提供对本领域所面对的问题的实质的更好理解,并且不应以任何方式理解为对现有技术的认可,也不应将本文对任何参考文献的引用理解为认可此类参考文献构成本申请的“现有技术”。

发明内容

[0013] 在一个整体方面,本发明涉及新型胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合偶联的环状肽酪氨酸-酪氨酸(PYY)缀合物,其为神经肽Y2受体和GLP-1受体的调节剂。

[0014] 本文提供了包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽的缀合物,其中GLP-1融合肽包含GLP-1或GLP-1变体肽、第一接头肽、铰链-Fc区肽和第二接头肽,其中任选地不存在第一接头。

[0015] 在某些实施方案中,环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示:

[0016] 

式 I

[0017] 其中

[0018] p为0或1;

[0019] m为0、1、2、3、4或5;

[0020] n为1、2、3或4;

[0021] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0022] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、

[0023] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0024] Z_4为K、A、E、S或R;

[0025] Z_7为A或K;

[0026] Z_9为G或K;

[0027] Z_{11}为D或K;

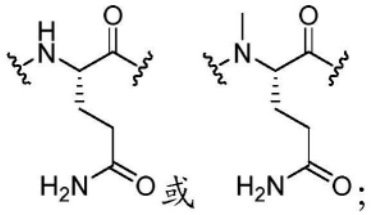
[0028] Z_{22}为A或K;

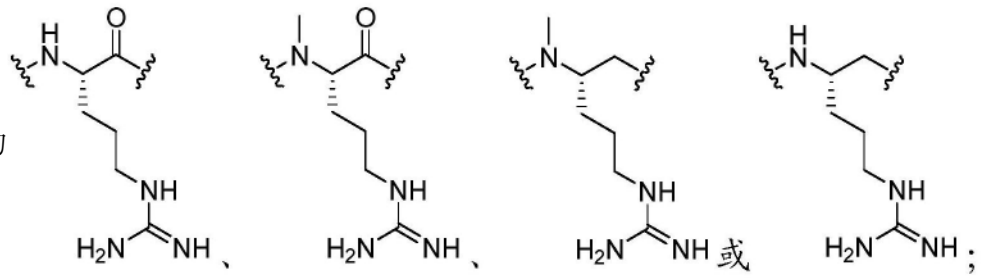
[0029] Z_{23}为S或K;

[0030] Z_{26}为A或H;

[0031] Z_{30}为L、W或不存在;

[0032] 前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在;

[0033] Z_{34}为 

[0034] Z_{35}为 

[0035] 其中衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物,该方法选自酰胺化、酰化和聚乙二醇化。

[0036] 在某些实施方案中,环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示,其中:

[0037] p为0或1；

[0038] m为0、1、2、3、4或5；

[0039] n为1、2、3或4；

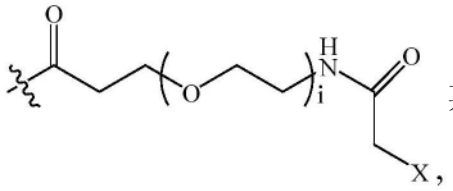
[0040] q为0或1；前提条件是仅当Z_{30}不存在时，q为1；

[0041] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH_2-、

[0042] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-；

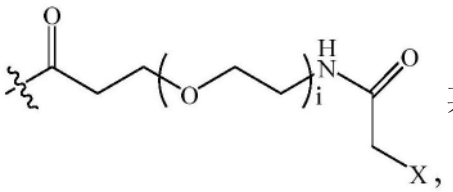
[0043] Z_4为K、A、E、S或R；

[0044] Z_7为A或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0045]  其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，

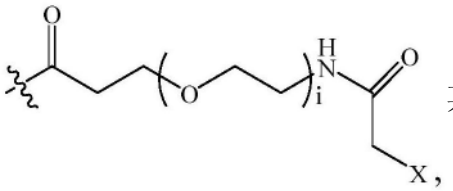
[0046] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

[0047] Z_9为G或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0048]  其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，

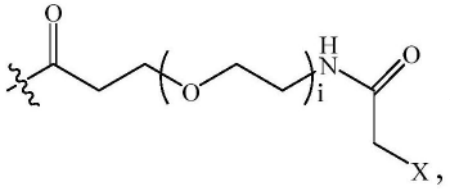
[0049] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

[0050] Z_{11}为D或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0051]  其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，

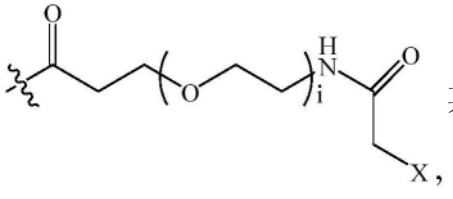
[0052] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

[0053] Z_{22}为A或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0054]  其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，

[0055] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

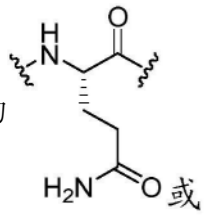
[0056] Z_{23}为S或K，其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

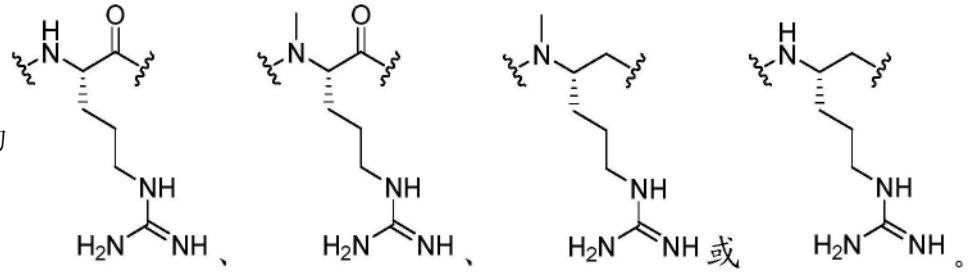
[0057]  其中i为0至24的整数，并且X＝Br、I或Cl，

[0058] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl；

[0059] Z_{26}为A或H；

[0060] Z_{30}为L；

[0061] Z_{34}为  并且

[0062] Z_{35}为 

[0063] 在某些实施方案中，环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示，其中：

[0064] p为0或1；

[0065] m为0、1、2、3或5；

[0066] n为1、2或4；

[0067] q为0或1；前提条件是仅当Z_{30}不存在时，q可为1；

[0068] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-；

[0069] Z_4为K、A、E、S或R；

[0070] Z_7为A或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0071] -C(O)CH_2Br，

[0072] Z_9为G或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0073] -C(O)CH_2Br，

[0074] Z_{11}为D或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0075] -C(O)CH_2Br，

[0076] Z_{22}为A或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代

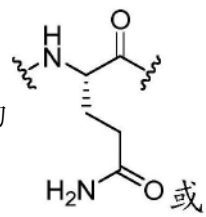
[0077] -C(O)CH_2Br，

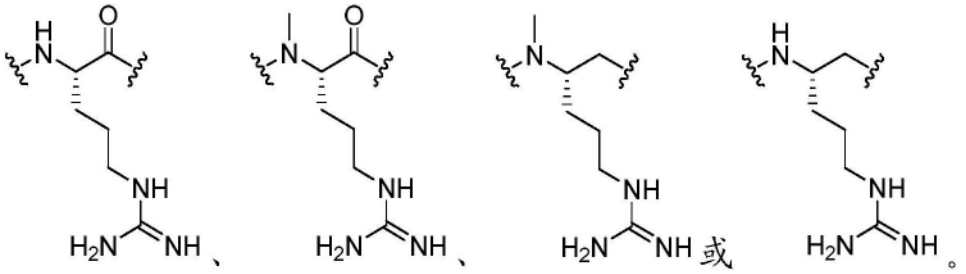
[0078] Z_{23}为S或K，其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0079] -C(O)CH_2Br，

[0080] Z_{26}为A或H，

[0081] Z_{30}为L，

[0082] Z_{34}为 

[0083] Z_{35}为 

[0084] 在某些实施方案中,环状PYY肽选自SEQ ID NO:1-54,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,环状PYY肽选自SEQ ID NO:24、25、27、28、29、30、33或34。

[0085] 在某些实施方案中,GLP-1融合肽在环状PYY肽的赖氨酸残基处共价连接到环状PYY肽。在某些实施方案中,式I中的Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}和Z_{23}中的仅一者为赖氨酸,并且该赖氨酸共价连接到GLP-1融合肽的第二接头肽中的半胱氨酸残基。

[0086] 在某些实施方案中,GLP-1融合肽的GLP-1肽包含选自SEQ ID NO:56-59的氨基酸序列。在某些实施方案中,GLP-1融合肽的第一接头肽包含选自SEQ ID NO:60-83的氨基酸序列。在某些实施方案中,GLP-1融合肽的铰链-Fc区肽包含选自SEQ ID NO:84-90的氨基酸序列。在某些实施方案中,GLP-1融合肽的第二接头肽包含选自SEQ ID NO:91-112的氨基酸序列。在某些实施方案中,第二接头肽包含SEQ ID NO:93、94、95、106或111的氨基酸序列。

[0087] 本发明还提供了包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽的缀合物,其中GLP-1融合肽包含选自SEQ ID NO:113-224和267-274的氨基酸序列,并且其中环状PYY肽包含选自SEQ ID NO:24、25、27、28、29、30、33或34的氨基酸序列。在某些实施方案中,GLP-1融合肽包含SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:136的氨基酸序列。在某些实施方案中,SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:136的氨基酸残基287至289之间的半胱氨酸残基,优选地SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:136的半胱氨酸残基288直接或经由化学接头共价连接到环状PYY肽的残基7、9、11、22或23处的赖氨酸残基,优选地环状PYY肽的赖氨酸残基11。

[0088] 本发明还提供了包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽的缀合物,其中该缀合物包含选自SEQ ID NO:225-262的序列,或其药学上可接受的盐。

[0089] 本发明还提供了制备本发明的缀合物的方法。该方法包括使引入环状PYY肽的侧链,优选地环状PYY肽的赖氨酸残基的侧链上的亲电体,优选地溴乙酰胺或马来酰亚胺与GLP-1融合肽的第二接头肽(例如,羧基末端接头肽)的半胱氨酸残基的巯基基团反应,从而在环状PYY肽和GLP-1融合肽之间形成共价键。

[0090] 本发明还提供了包含本发明的缀合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0091] 本发明还提供了用于治疗或预防对其有需要的受试者的疾病或障碍的方法,其中所述疾病或障碍为肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受性异常、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症(CHI)引起的低血糖、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病和其他心血管危险因素诸如高血压和与未管理胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松、炎症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾病和/或湿疹。该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0092] 本发明还提供了减少对其有需要的受试者的食物摄取或体重中的至少一者的方法。该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0093] 本发明还提供了调节对其有需要的受试者的Y2受体活性或GLP-1受体活性的方法。该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0094] 在某些实施方案中,该药物组合物经由注射施用。

[0095] 本发明还提供了包括本发明的化合物,优选地还包括利拉鲁肽和用于注射的装置的试剂盒。

[0096] 本发明还提供了制备本发明的药物组合物的方法。该方法包括将缀合物与药学上可接受的载体组合以获得药物组合物。

[0097] 根据阅读以下对本发明和权利要求的详细描述,将更好地理解本发明的其他方面、特征和优点。

附图说明

[0098] 结合附图进行阅读时,能够更好地理解前述发明内容和以下对本申请的优选实施方案的详细说明。但是,应当理解,本申请不限于附图中示出的精确实施方案。

[0099] 图1A至图1B示出了GLP-1融合肽部分的体外人血浆稳定性。图1A示出了展示在人血浆中于37℃下孵育7天的GLP-1融合肽GF32(SEQ ID NO 144)(▲)、GF36(148)(△)、GF33(145)(▼)、GF39(151)(▽)、GF34(146)(⊙)、GF35(147)(●)、GF37(149)(○)、GF40(152)(◇)和杜拉鲁肽对照(◆)的体外人血浆稳定性的曲线图。图1B示出了展示在人血浆中于37℃下体外孵育7天的GF40(SEQ ID NO:152)(▲)和GF34(SEQ ID NO:146)(⊙)、和它们对应的GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物SEQ ID NO:248(△)和SEQ ID NO:262(○)、以及另一种GLP-1融合肽GF41(SEQ ID NO:153)(▼)与杜拉鲁肽对照(◇)一起的体外人血浆稳定性的曲线图。

[0100] 图2A至图2B示出了DIO小鼠的食物摄取量和体重减轻。图2A和图2B示出了用杜拉鲁肽、化合物1(GF1(SEQ ID NO:113))(0.3nmol/kg)和化合物2(SEQ ID NO:225)(0.3nmol/kg)处理的DIO小鼠的食物摄取量(图2A)和体重减轻百分比(图2B)的曲线图。通过皮下注射溶媒(白色圆形)、杜拉鲁肽(白色方形)、化合物1(黑色方形)或化合物2(黑色圆形)对小鼠给药,并记录体重和食物摄取量3天。

[0101] 图3A至图3B示出了DIO小鼠的食物摄取量和体重减轻。图3A和图3B示出了用杜拉鲁肽、化合物3(GF24(SEQ ID NO:136))(0.3nmol/kg)和化合物4(SEQ ID NO:229)(0.3nmol/kg)处理的DIO小鼠的食物摄取量(图3A)和体重减轻百分比(图3B)的曲线图。通过皮下注射溶媒(白色圆形)、杜拉鲁肽(白色方形)、化合物3(黑色方形)或化合物4(黑色圆形)对小鼠给药,并记录体重和食物摄取量3天。

[0102] 图4A至图4B示出了DIO小鼠的IPGTT。图4A示出了用0.3nmol/kg和1.0nmol/kg的杜拉鲁肽、化合物4(SEQ ID NO:229)和化合物2(SEQ ID NO:225)处理的DIO小鼠的葡萄糖水平随时间推移的曲线图。图4B示出了用0.3nmol/kg和1.0nmol/kg的杜拉鲁肽、化合物4(SEQ ID NO:229)和化合物2(SEQ ID NO:225)处理的DIO小鼠的净AUC相对于基线的曲线图。通过皮下注射溶媒(黑色圆形)、杜拉鲁肽(白色/黑色正方形)、化合物4(白色/黑色三角形)或化合物2(白色/黑色圆形,虚线)对小鼠给药。所有化合物以0.3nmol/kg或1.0nmol/kg给药。在18小时禁食后,对小鼠施用1g/kg右旋糖用于腹膜内葡萄糖耐受性测试(IGPTT)。

[0103] 图5A至图5B示出了DIO小鼠的食物摄取量和体重减轻。图5A和图5B示出了用杜拉

鲁肽、GF41(SEQ ID NO:153)(0.3nmol/kg)和GF40(SEQ ID NO:152)(0.3nmol/kg)处理的DIO小鼠的食物摄取量(图5A)和体重减轻百分比(图5B)的曲线图。通过皮下注射溶媒(白色圆形)、杜拉鲁肽(白色方形)、SEQ ID NO:153(黑色方形)或SEQ ID NO:152(黑色圆形)对小鼠给药,并记录体重和食物摄取量3天。

[0104] 图6A至图6B示出了DIO小鼠的食物摄取量和体重减轻。图6A和图6B示出了用杜拉鲁肽和GF19(SEQ ID NO:131)(0.3nmol/kg)处理的DIO小鼠的食物摄取量(图6A)和体重减轻百分比(图6B)的曲线图。通过皮下注射溶媒(白色圆形)、杜拉鲁肽(白色方形)或SEQ ID NO:131(黑色方形)对小鼠给药,并记录体重和食物摄取量3天。

[0105] 图7A至图7B示出了DIO小鼠的IPGTT。图7A示出了用0.3nmol/kg的杜拉鲁肽、化合物4(SEQ ID NO:229)和化合物3(GF24(SEQ ID NO:136))处理的DIO小鼠的葡萄糖水平随时间推移的曲线图。图7B示出了用0.3nmol/kg的杜拉鲁肽、化合物4(SEQ ID NO:229)和化合物3(GF24(SEQ ID NO:136))处理的DIO小鼠的净AUC相对于基线的曲线图。通过皮下注射溶媒(黑色圆形)、杜拉鲁肽(白色正方形)、化合物4(白色圆形)或化合物3(黑色正方形,虚线)对小鼠给药。所有化合物以0.3nmol/kg给药。在18小时禁食后,对小鼠施用1g/kg右旋糖用于腹膜内葡萄糖耐受性测试(IGPTT)。

[0106] 图8A至图8B示出了在对DIO小鼠单次给药后化合物4(SEQ ID NO:229)或杜拉鲁肽对食物摄取量和体重变化的暴露响应分析。图8A和图8B示出了食物摄取量变化百分比(图8A)和体重变化百分比(图8B)的曲线图。空心正方形表示所观察到的杜拉鲁肽的各个数据。实心正方形表示所观察到的化合物4的各个数据。曲线表示基于杜拉鲁肽(灰色曲线)和化合物4(黑色曲线)的暴露响应非线性回归的最佳拟合曲线。灰色垂直线表示所有分析研究中0.3nmol/kg下的杜拉鲁肽平均(±标准偏差)第3天HGE浓度:≈0.32(±0.15)nM。

[0107] 图9A至图9B示出了在重复(4,Q3D)皮下(SC)给药后第9天(给药前)和第12天(给药前)化合物4(黑色符号)或杜拉鲁肽(白色正方形)对超重食蟹猴的热量摄取的影响的暴露响应分析。通过配体结合测定(LBA)(图9A)和LC-MS/MS HE测定(图9B)两者测量活性GLP-1浓度。曲线表示基于杜拉鲁肽(灰色曲线)和化合物4(黑色曲线)的暴露响应非线性回归的最佳拟合曲线。来自以0.0074mg/kg给药的化合物4的数据不包括在暴露响应分析中,而是仅包括在曲线图中。相对于基线计算每日热量摄取变化%,其被定义为第-2天至第0天的平均值。

[0108] 图10A至图10B示出了用溶媒、杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)或SEQ ID NO:140(0.3nmol/kg)处理的DIO小鼠的食物摄取量(FI)(以克为单位)(图10A)和体重(BW)变化%(图10B)。在开始研究前一天,将DIO小鼠称重并按体重分组。通过皮下注射(2mL/kg)溶媒(白色圆形)、杜拉鲁肽(白色正方形)或SEQ ID NO 140(黑色正方形)对小鼠给药,并在接下来的3天记录BW和FI。

[0109] 图11A至图11B示出了用溶媒、杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)、SEQ ID NO:131(0.3nmol/kg)或SEQ ID NO:251(0.3nmol/kg)处理的DIO小鼠的食物摄取量(FI)(以克为单位)(图11A)和体重(BW)变化%(图11B)。在开始研究前一天,将DIO小鼠称重并按体重分组。通过皮下注射(2mL/kg)溶媒(白色圆形)、杜拉鲁肽(白色正方形)、SEQ ID NO131(黑色正方形)或SEQ ID NO 251(黑色圆形)对小鼠给药,并在接下来的3天记录BW和FI。

[0110] 图12示出了展示将GLP-1肽(SEQ ID NO:58)与不同长度的第一接头肽(N-末端接

头肽)进行比较的人GLP-1R初步筛选测定的结果的曲线图。包含最长第一接头肽(SEQ ID NO:67)的SEQ ID NO:171(▼)是最有效的,然后是具有较短第一接头肽的GLP-1融合肽,即,具有第一接头肽SEQ ID NO 64的SEQ ID NO 169(▲)和具有第一接头肽SEQ ID NO74的SEQ ID NO 168(■)。在GLP肽和铰链-Fc肽(●)之间不具有居间的第一接头肽的SEQ ID NO167是最不有效的。GLP-1肽(◆)包含在内以作为测定对照。

具体实施方式

[0111] 背景以及说明书全篇中引用或描述了各种出版物、文章和专利;这些参考文献中的每一者全文均以引用方式并入本文。本说明书中包括的对文件、行为、材料、装置、文章等的讨论旨在为本发明提供上下文。此类讨论并不是承认这些事项中的任一事项或全部事项均相对于所公开或受权利要求书保护的任何发明形成现有技术的一部分。

[0112] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。否则,本文所用的某些术语具有本说明书中所述的含义。

[0113] 应该注意的是,除非上下文清楚地指明,否则如本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个/一种”和“所述/该”包括复数引用物。

[0114] 除非另有说明,否则任何数值,例如本文所述的浓度或浓度范围,应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,数值通常包括所述值±10%。例如,1mg/mL的浓度包括0.9mg/mL至1.1mg/mL。同样,1%至10%(w/v)的浓度范围包括0.9%(w/v)至11%(w/v)。除非上下文另有明确指示,否则如本文所用,使用的数值范围明确地包括所有可能的子范围、该范围之内的所有单个数值,包括此类范围之内的整数和该范围之内的分数。

[0115] 除非另有说明,否则在一系列元素之前的术语“至少”应理解为指代系列中的每个元素。本领域的技术人员将会认识到、或仅使用常规实验就能够确定本文所述发明的具体实施方案的多种等同物。此类等同物旨在由本发明所涵盖。

[0116] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“具有”或“含有”或其任何其他变型应被理解为是指包括指明的整数或整数组,但不排除任何其他整数或整数组,并且旨在是非排他性的或开放式的。例如,包含元素列表的组合物、混合物、过程、方法、制品或设备不一定仅限于那些元素,而是可以包括这些组合物、混合物、过程、方法、制品或设备未明确列出或固有的其他元素。此外,除非明确地指明相反,否则“或”是指包括性的或而不是指排他性的或。例如,条件A或B由以下任一项满足:A为真(或存在)而B为假(或不存在),A为假(或不存在)而B为真(或存在),以及A和B两者为真(或存在)。

[0117] 还应当理解,当提及优选发明的部件的尺寸或特性时,本文使用的“约”、“大约”、“大致”、“基本上”和类似的术语表示所描述的尺寸/特性不是严格的边界或参数,并且不排除在功能上相同或相似的微小变化,如本领域普通技术人员所理解的。至少,包括数值参数的这种参考将包括使用本领域已接受的数学和工业原理(例如,舍入、测量或其他系统误差、制造公差等)的变化,不会改变最低有效数字。

[0118] 在两个或更多个核酸或多肽序列(例如,GLP-1肽、接头肽、铰链-Fc区肽、环状PYY_{3-36}肽序列)的上下文中,术语“相同”或“同一性”百分比是指当进行比较和比对以获得最大对应性时,如根据本公开使用下列序列比较算法之一或通过使用本领域中已知的方法

的目视检查所测量的,相同的或具有指定百分比的相同氨基酸残基或核苷酸的两个或更多个序列或子序列。

[0119] 对于序列比对,通常将一个序列作为参考序列,将测试序列与其进行对比。当使用序列比对算法时,将测试序列和参考序列输入计算机中,指定子序列坐标(如果必要的话),并指定序列算法的程序参数。然后,序列比较算法基于指定的程序参数来计算对于测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0120] 用于比较的序列的最佳比对可例如通过Smith&Waterman的局部同源性算法进行,《高等应用数学》第2卷:第482页(1981年)(Adv.Appl.Math.2:482(1981)),通过使用Needleman&Wunsch的同源比对算法进行,《分子生物学杂志》,第48卷:第443页(1970年)(J Mol.Biol.48:443(1970)),通过搜索Pearson&Lipman的相似性方法进行,《美国国家科学院院刊》,第85卷:第2444页(1988年)(Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 85:2444(1988)),通过这些算法(GAP,BESTFIT,FASTA和TFASTA,在威斯康星州遗传学软件包,遗传学计算小组,威斯康辛州,麦迪逊,科学街区575号(575Science Dr.,Madison,WI)计算机化实施,或通过目测(大体参见,《分子生物学实验室指南》(Current Protocols in Molecular Biology),F.M.Ausubel等人编辑,《实验室指南》,格林尼出版协会和约翰威利父子公司的合资企业(1995年增补版)(Ausubel))。

[0121] 适用于确定序列同一性百分比和序列相似性的算法的示例是BLAST和BLAST 2.0算法,这些算法分别在Altschul等人,J.Mol.Biol.215:403-410(1990)和Altschul等人,Nucleic Acids Res.25:3389-3402(1997)中有所描述。用于执行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心公开获得。

[0122] 两个核酸序列或多肽基本上相同的另一个指示是通过第一核酸编码的多肽与通过第二核酸编码的多肽免疫地交叉反应,如下所述。因此,多肽通常与第二多肽基本上相同,例如,其中两个肽仅通过保守取代而不同。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是,两个分子在严格条件下彼此杂交。

[0123] 如本文所用,"受试者"是指任何动物,优选哺乳动物,最优选人。如本文所用,术语"哺乳动物"涵盖任何哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于奶牛、马、绵羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、猴子、人等,更优选地包括人。

[0124] 就本发明方法而言,术语"施用"意指通过使用本发明的缀合物或化合物或其形式、组合物或药物来治疗性地或预防性地预防、治疗或改善本文所述的综合征、障碍或疾病的方法。此类方法包括在治疗过程中的不同时间施用有效量的所述缀合物、化合物、其形式、组合物或药物,或者以组合形式同时施用。本发明的方法应理解为涵盖所有已知的治疗性处理方案。

[0125] 术语"有效量"意指在组织系统、动物或人中引起生物学反应或药物反应的活性缀合物、化合物或药剂的量,而所述生物学反应或药物反应正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,包括预防、治疗或改善所治疗的综合征、障碍或疾病,或预防、治疗或改善所治疗的综合征、障碍或疾病的症状。

[0126] 如本文所用,术语"组合物"旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0127] 如本文所用,术语"偶联"是指两个或更多个对象结合或连接在一起。当提及化学

或生物化合物时,偶联可以是指两个或更多个化学或生物化合物之间的共价连接。作为非限制性示例,本发明的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽可与感兴趣的环状PYY肽偶联以形成GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。在某些实施方案中,本发明的GLP-1融合肽可通过至少一个接头与本发明的环状PYY肽共价偶联。GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物可通过被设计成将GLP-1融合肽缀合至环状PYY肽的特定化学反应形成。举例来讲,GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物可通过缀合反应形成。缀合反应可以例如包括使亲电子基团(例如,溴乙酰胺或马来酰亚胺)与感兴趣的肽(例如,GLP-1融合肽)上的半胱氨酸残基的巯基基团反应。亲电子基团可以例如引入环状PYY肽的氨基酸残基的侧链上。亲电子基团与巯基基团的反应导致形成共价硫醚键。

[0128] 如本文所用,术语"肽接头"或"接头肽"是指包含一个或多个氨基酸的化学模块,所述氨基酸将GLP-1肽连接到铰链-Fc区肽或将铰链-Fc区肽连接到环状PYY肽以形成GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。GLP-1融合肽可以例如包含第一接头肽和第二接头肽。

[0129] 如本文所用,术语"化学接头"是指不包含将环状PYY肽连接到GLP-1融合肽的任何氨基酸的化学模块。在某些实施方案中,环状PYY肽包含化学接头。环状PYY肽的化学接头可以例如包括但不限于烃接头、聚乙二醇(PEG)接头、聚丙二醇(PPG)接头、多糖接头、聚酯接头、包含酰基基团的接头、由PEG和嵌入的杂环组成的混合接头以及烃链。化学接头可例如首先共价连接到环状PYY肽,然后共价连接到GLP-1融合肽,优选地共价连接到GLP-1融合肽的第二接头肽。

[0130] 如本文所用,术语"缀合物"是指共价偶联到另一个药物活性部分(例如,环状PYY肽)的肽(例如,GLP-1融合肽)。术语"缀合至"是指本发明的肽直接地或经由接头间接地共价键合至或共价连接至另一个药物活性部分,优选地治疗性肽。作为非限制性示例,所述肽可以是本发明的GLP-1融合肽,并且所述另一个药物活性部分可以是治疗性肽,诸如感兴趣的环状PYY肽。

[0131] 本文所述的肽序列根据通常的惯例书写,其中肽的N-末端区域在左侧,并且C-末端区域在右侧。虽然氨基酸的同分异构形式是已知的,但除非另外明确指明,它是所表示的氨基酸的L形式。

[0132] 胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽

[0133] 在一个整体方面,本发明涉及胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽。GLP-1融合肽包含GLP-1或GLP-1变体肽、第一接头肽(例如,氨基(N)-末端接头)、铰链-Fc区肽和第二接头肽(例如,羧基(C)-末端接头)。

[0134] 胰高血糖素样肽1或GLP-1变体肽

[0135] 胰高血糖素样肽1(GLP-1)是在肠中合成并响应于食物的摄取而释放的胰岛素促泌剂。它主要以两种形式分泌:GLP-1-(7-37)和GLP-1-(7-36)NH_2,这两者均结合到胰腺β细胞上的特异性GLP-1受体(GLP-1R)并增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

[0136] 许多GLP-1类似物和衍生物是已知的,并且在本文中可称为"GLP-1变体"。这些GLP-1变体肽可包括毒蜥外泌肽,这是在希拉毒蜥的毒液中发现的肽。这些毒蜥外泌肽与天然GLP-1具有序列同源性,并且可结合GLP-1受体并引发与GLP-1(7-37)相关的活性的信号转导级联反应。

[0137] GLP-1和GLP-1变体肽已被证实以多种方式起作用,可包括但不限于刺激胰岛素释

放、降低胰高血糖素分泌、抑制胃排空和提高葡萄糖利用。

[0138] GLP-1R属于7-跨膜异源三聚体G蛋白偶联受体的B类家族,并且在广泛的组织范围内表达,所述组织包括但不限于胰岛、心脏、肾、胃、肠、迷走神经的结状神经节神经元以及中枢神经系统(CNS)的若干区域(包括下丘脑和脑干)的α-细胞、β-细胞和δ-细胞。TheGLP-1R可偶联到$G\alpha_s$、$G\alpha_q$、$G\alpha_i$和$G\alpha_o$(Montrose-Rafizadeh等人,Endocrinology 140:1132-40(1999);Hallbrink等人,Biochim Biophys Acta 1546:79-86(2001)),从而导致细胞内钙、腺苷酸环化酶和磷脂酶C增加,以及PKA、PKC、PI-3K、Epac2和MAPK信号转导途径的激活(Drucker等人,PNAS 84:3434-8(1987);Wheeler等人,Endrocrinology 133:57-62(1993);以及Holz等人,JBC 270:17749-57(1995))。

[0139] 本文提供了包含第一组分的GLP-1融合肽,其中第一组分是GLP-1或GLP-1变体肽。如本文所用,术语"GLP-1肽"、"GLP-1变体肽"、"GLP-1肽变体"和"GLP-1或GLP-1变体肽"可互换使用。GLP-1或GLP-1变体肽可包含表1中提供的序列之一。GLP-1或GLP-1变体肽序列可以基于以下标准中的至少一个标准来选择:(i)表达收率,(ii)体外稳定性,(iii)体外效能,(iv)与环状PYY肽化学缀合后体外效能的保留,(v)丝氨酸木糖基化或丝氨酸木糖基化潜力的缺乏,以及(vi)GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的特性(例如,体内稳定性和体内效能(即,GLP-1或GLP-1变体肽和环状PYY肽是否能够分别对GLP-1和Y2受体具有激动剂活性))。

[0140] 构成GLP-1融合肽的第一组分的GLP-1或GLP-1变体肽旨在涵盖与天然GLP-1具有足够同源性和功能性的肽。GLP-1或GLP-1变体肽被设计成能够结合到胰腺内的β-细胞上的GLP-1受体,从而产生与天然GLP-1与胰腺内的β-细胞上的GLP-1受体结合时相同的信号传导通路并表现出相同或相似的促胰岛素活性。

[0141] 表1:胰高血糖素样肽1及其变体

[0142]

GLP-1 或 GLP-1 变体肽	肽序列	SEQ ID NO:
(A8S, A30E) GLP-1(7-36)	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVKGR	56
(A8G, G22E, R36G) GLP-1 (7-37)	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGG	57
毒晰外泌肽 4 (1-39)	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGP SSGAPPPS	58
毒晰外泌肽 4 (1-28)	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN	59

[0143] 第一接头肽:氨基末端接头(N-末端接头)

[0144] 本文提供了包含第二组分的GLP-1融合肽,其中第二组分是第一接头肽(即,氨基末端接头肽)。第一接头肽可包含表2中提供的序列之一。第一接头肽序列可以基于以下标准中的至少一个标准来选择:(i)表达收率,(ii)体外效能,(iii)体外稳定性,(iv)丝氨酸木糖基化或丝氨酸木糖基化潜力的缺乏,以及(v)GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的特性(例如,体内稳定性和体内效能(即,GLP-1或GLP-1变体肽和环状PYY肽是否能够分别对GLP-1和Y2受体具有激动剂活性))。

[0145] 在某些实施方案中,GLP-1融合肽不包含第二组分,其中第二组分是第一接头肽。

[0146] 表2:第一接头肽(N-末端接头肽)

[0147]

接头1	肽序列	SEQ ID NO
1-1	GGGGAGGGGAGGGGAA	60
1-2	GGGGGGGGGGGGGGA	61
1-3	APAPAPAPAPAPAPAPAPA	62
1-4	APAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPA	63
1-5	APAPAP	64
1-6	ASAPAPAPAPGS	65
1-7	ASAPAPAPAPAPAPAPAPAPGS	66
1-8	ASGGGGSGGGGS	67
1-9	ASGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	68
1-10	ASGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	69
1-11	GGGGAGGGGAGGGGA	70
1-12	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA	71
1-13	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAA	72

[0148]

1-14	GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAA	73
1-15	GGGGGG	74
1-16	GGGGHGGGGHGGGGHA	75
1-17	GGGGHGGGGHGGGGHGGGGHA	76
1-18	GGGGHGGGGHGGGGHGGGGHGGGGHA	77
1-19	GGGGPGGGGPGGGGPA	78
1-20	GGGGPGGGGPGGGGPGGGGPA	79
1-21	GGGGPGGGGPGGGGPGGGGPGGGGPA	80
1-22	GGGGSGGGGSGGGGSA	81
1-23	PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP	82
1-24	PAPAPAPAPAPAPAPAPAPA	83

[0149] 铰链-Fc区肽

[0150] 在某些实施方案中,GLP-1融合肽包含第三组分,其中第三组分是铰链-Fc区肽。除了FcRn受体再循环之外,铰链-Fc区肽还可通过增大分子量和减少肾小球滤过来为治疗性肽赋予更长的循环半衰期。在某些实施方案中,铰链-Fc区肽可衍生自人IgG4 Fc区。与其它IgG亚型相比,人IgG4Fc区具有减小的结合Fc γR和补体因子的能力。优选地,Fc区包含具有消除效应子功能的取代的人IgG4 Fc区。因此,GLP-1融合肽还包含具有经修饰的人IgG4 Fc区的Fc区,这种Fc区含有以下取代中的一个或多个:在残基233处用脯氨酸取代谷氨酸、在残基234处用丙氨酸或缬氨酸取代苯丙氨酸以及在残基235处用丙氨酸或谷氨酸取代亮氨酸(EU编号,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Dept.of Health and Human Services,Bethesda,Md.,NIH出版号91-3242(1991))。通过在残基297(EU编号)处用Ala取代Asn来去除IgG4 Fc区中的N-键合糖基化位点是确保消除残余效应子活性的另一种方式。

[0151] 在某些实施方案中,本发明的GLP-1融合肽作为单体或二聚体存在。在优选的实施方案中,GLP-1融合肽作为二聚体存在。在某些实施方案中,其中GLP-1融合肽作为二聚体存在,该二聚体是同源二聚体,即该二聚体包含两种具有相同序列的GLP-1融合肽。在某些实施方案中,其中GLP-1融合肽作为二聚体存在,该二聚体是异源二聚体,即该二聚体包含两种具有不同序列的GLP-1融合肽。

[0152] 优选地,本发明的GLP-1融合肽作为通过二硫键和各种非共价相互作用连接在一起的二聚体存在。因此,可用于本发明抗体的Fc部分可以是包含取代的人IgG4 Fc区,诸如在位置228(EU编号)处的丝氨酸至脯氨酸的取代,这种取代稳定重链二聚体形成并防止半IgG4 Fc链的形成。在某些实施方案中,可包含铰链二硫键的N末端的天然氨基酸序列。人IgG4的x射线晶体结构表明,这些氨基酸可形成倾向于在空间中以相反取向设置上游结构的结构。这种倾向性有利于保持上游元件诸如GLP-1融合肽的空间分离。在其他实施方案中,铰链二硫键的N末端的天然氨基酸可省略。

[0153] 在某些实施方案中,使用融合到人PAAFc的混合人IgG2a铰链探究对GLP-1融合肽效能和稳定性的影响。

[0154] 在另一个实施方案中,去除重链中的C-端Lys残基,如在重组产生的单克隆抗体中常见的。

[0155] 铰链-Fc区肽可包含表3中提供的序列之一。铰链-Fc区肽序列可以基于以下标准中的至少一个标准来选择:(i)体外稳定性,(ii)体外效能,以及(iii)GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的特性(例如,体内稳定性和体内效能(即,GLP-1或GLP-1变体肽和环状PYY肽是否能够分别对GLP-1和Y2受体具有激动剂活性))。

[0156] 表3:铰链-Fc区肽

[0157]

铰链-Fc 区	肽序列	SEQ ID NO
铰链-Fc 区-1	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	84
铰链-Fc 区-2	GPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	85
铰链-Fc 区-3	CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	86
铰链-Fc 区-4	CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV	87

[0158]

	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
铰链-Fc区-5	GPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	88
铰链-Fc区-6	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	89
铰链-Fc区-7	ERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	90

[0159] 本文还提供了铰链-Fc区平台肽,其中铰链-Fc区平台肽包含铰链-Fc区肽,以及连接到铰链-Fc区肽的氨基末端的第一接头肽和连接到铰链-Fc区肽的羧基末端的第二接头肽中的至少一者。铰链-Fc区肽可以例如是选自SEQ ID NO:84-90的氨基酸序列;第一接头肽可以例如是选自SEQ ID NO:60-83的氨基酸序列;并且第二接头肽可以例如是选自SEQ ID NO:91-112的氨基酸序列。在某些实施方案中,铰链-Fc区肽包含SEQ ID NO:84,并且第一接头肽包含SEQ ID NO:60。在某些实施方案中,铰链-Fc区肽包含SEQ ID NO:84,并且第二接头肽包含SEQ ID NO:93、94、95、106或111。在某些实施方案中,铰链-Fc区肽包含SEQ ID NO:84;第一接头肽包含SEQ ID NO:60;并且第二接头肽包含SEQ ID NO:93、94、95、106或111。

[0160] 第二接头肽:羧基末端接头(C-末端接头)

[0161] 本文提供了包含第四组分的GLP-1融合肽,其中第四组分是第二接头肽(即,羧基末端接头肽)。第二接头肽可包含表4中提供的序列之一。第二接头肽序列可以基于以下标准中的至少一个标准来选择:(i)表达收率,(ii)体外效能,(iii)体外稳定性,(iv)丝氨酸木糖基化或丝氨酸木糖基化潜力的缺乏,(v)缀合收率,以及(vi)GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的特性(例如,体内稳定性和体内效能(即,GLP-1或GLP-1变体肽和环状PYY肽是否能够分别对GLP-1和Y2受体具有激动剂活性))。

[0162] 此外,可基于第二接头肽序列经历与环状PYY肽的特异性有效缀合的能力来选择第二接头肽序列。在该上下文中,特异性是指在第二接头的C末端区域中的工程化半胱氨酸残基处的缀合优先于在融合蛋白的任何其他部分处的缀合。使特异性最大化的策略的示例包括(i)邻近工程化半胱氨酸残基引入氨基酸以增加巯基侧链的亲核性并增强它们的反应性,(ii)将工程化半胱氨酸残基包含在氨基酸序列中,该氨基酸序列先前已在硫醇-亲电体缀合中显示出增强的选择性,以及(iii)氨基酸与阴离子或阳离子侧链的结合,所述阴离子或阳离子侧链分别静电吸引阳离子或阴离子二硫键还原剂以特异性释放反应性硫醇用于

缀合。使缀合效率最大化的策略的示例包括(i)在第二接头肽的任何部分处引入阴离子或阳离子的类似电荷,以便引起第二接头肽的相互静电排斥,并且因此减少工程化半胱氨酸残基之间的二硫键形成,(ii)掺入增强接头刚度的氨基酸,(iii)掺入增加接头柔韧性的氨基酸,以及(iv)氨基酸与阴离子或阳离子侧链的结合,所述阴离子或阳离子侧链倾向于以静电方式使环状PYY肽有效缀合。

[0163] 表4:第二接头肽(C-末端接头肽)

[0164]

接头 2	肽序列	SEQ ID NO
2-1	ASGSAPAPAPEEEPCA	91
2-2	GGGAPAPAPEEEPCA	92
2-3	APAPAPAPAPAPCPEEP	93
2-4	APAPAPAPAPAPCP	94
2-5	GGGGAGGGGAGGGGACA	95
2-6	GGGGAYCAKYDGCYGELDFWCQ	96
2-7	GGGGAYSAKYDGCYGELDFWGQ	97
2-8	AAACPEEE	98
2-9	AAAEEPCA	99
2-10	APAPAPAPCAPRRR	100
2-11	APAPEEPCA	101
2-12	ASGSAPAPAPAPCEEE	102
2-13	ASGSAPAPAPAPCPEEP	103
2-14	ASGSGGGSGGGSCA	104
2-15	GGGGGGGGGGGGGGGCA	105
2-16	GGGGSGGGGSCA	106

[0165]

2-17	ASGSPPPPPPEPEPCA	107
2-18	ASGSAPAPAPAPCPEPE	108
2-19	ASGSGGGGSGGGGSCA	109
2-20	ASGSAPAPAPAPAEEEPCA	110
2-21	GGGGSGGGGSGGGGSCA	111
2-22	ASGSGGGGSGGGGSEEEACA	112

[0166] GLP-1融合肽

[0167] 本文提供了包含如先前所述的第一组分、第二组分、第三组分和第四组分的GLP-1融合肽,其中第二组分可以任选地不存在。第一组分是GLP-1或GLP-1变体肽,第二组分是第一接头肽,第三组分是铰链-Fc区肽,并且第四组分是第二接头肽。GLP-1融合肽可包含表5中提供的序列之一。GLP-1融合肽序列可以基于以下标准中的至少一个标准来选择:(i)表达收率,(ii)体外效能,(iii)体外稳定性,(iv)丝氨酸木糖基化的缺乏,(v)缀合收率,以及(vi)GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的特性(例如,体内稳定性和体内效能(即,GLP-1或GLP-1变体肽和环状PYY肽是否能够分别对GLP-1受体和Y2受体具有激动剂活性))。

[0168] 表5:GLP-1融合肽

[0169]

GLP-1融合（GF）	肽序列	SEQ ID NO:
GF1	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	113
GF2	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	114
GF3	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE	115

[0170]

	SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPGF	
GF4	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	116
GF5	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGGGGGGGGGGG GAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	117
GF6	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	118
GF7	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	119
GF8	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	120
GF9	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	121
GF10	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE	122

[0171]

	SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	
GF11	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	123
GF12	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGGGGGGGGGGG GAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	124
GF13	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	125
GF14	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	126
GF15	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAYCAKYDGCYGELDFWCQ	127
GF16	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAYCAKYDGCYGELDFWCQ	128
GF17	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ	129

	PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAYSAKYDGCYGELDFWGQ	
GF18	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAYSAKYDGCYGELDFWGQ	130
GF19	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	131
GF20	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	132
GF21	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	133
GF22	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGG AGGGGAGGGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	134
GF23	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGG GGGGGGGGGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	135
GF24	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ	136

[0172]

	PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	
GF25	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	137
GF26	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	138
GF27	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	139
GF28	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	140
GF29	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGGGGGGGGGG GAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	141
GF30	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	142
GF31	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ	143

[0173]

[0174]

	PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	
GF32	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVKGRASGGGGSGGGGSC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	144
GF33	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVKGRASAPAPAPAPAPGS CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	145
GF34	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	146
GF35	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASAPA PAPAPAPGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	147
GF36	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVKGRASGGGGSGGGGSG PPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	148
GF37	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	149
GF38	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVKGRASGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE	150

[0175]

	NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	
GF39	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVKGRASAPAPAPAPAPAP APAPAPAPGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	151
GF40	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASGGGGSGGGGS CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	152
GF41	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	153
GF42	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPEPEPEPCA	154
GF43	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASAPA PAPAPAPGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPEPEPEPCA	155
GF44	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASGGGGSGGGGS CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGKASGSAPAPEPEPEPCA	156
GF45	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN	157

[0176]

	YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPAPCEEE	
GF46	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASAPA PAPAPAPGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPAPCEEE	158
GF47	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPAPCEEE	159
GF48	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASGGGGSGGGGS CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGKASGSAPAPAPAPCEEE	160
GF49	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPAPCPEEP	161
GF50	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASAPA PAPAPAPGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPAPCPEEP	162
GF51	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPAPCPEEP	163
GF52	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASGGGGSGGGGS CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL	164

[0177]

	DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGKASGSAPAPAPAPCPEEP	
GF53	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASAPAPAPAPAP GSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	165
GF54	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	166
GF55	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GKASGSAPAPAPEEEPCA	167
GF56	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGG GGCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	168
GF57	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSAPAPA PCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	169
GF58	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKAPAPEEPCA	170
GF59	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN	171

	YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKAAAEEPCA	
GF60	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKAPAPAPAPCAPRRR	172
GF61	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKAAACPEEE	173
GF62	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKASGSGGGGSGGGGSCA	174
GF63	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGAPAPAPAPAPAP APAPAPAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	175
GF64	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPC A	176
GF65	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNAPAPAPAPAPAPAPAP APAPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	177
GF66	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGS GGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS	178

[0178]

		KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	
	GF67	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	179
	GF68	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	180
	GF69	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKAPAPEEPCA	181
[0179]	GF70	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKAPAPEEPCA	182
	GF71	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGG GGGGGGGGGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKAPAPEEPCA	183
	GF72	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGG AGGGGAGGGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKAPAPEEPCA	184
	GF73	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGSGGGGSG GGGSAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP	185

		REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	
	GF74	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	186
	GF75	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAGGGGAGGGGAAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	187
	GF76	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGPGGGGPG GGGPGGGGPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	188
[0180]	GF77	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGHGGGGHG GGGHGGGGHAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	189
	GF78	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAGGGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	190
	GF79	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGASGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAP APAPEEEPCA	191
	GF80	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSASGGG GSGGGGSCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS	192

[0181]

	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSCA	
GF81	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGAPAPAPEEEPCA	193
GF82	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	194
GF83	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKASGSAPAPAPEEEPCA	195
GF84	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGGGGGGGG GGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGAPAPAPEEEPCA	196
GF85	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGPGGGGPG GGGPAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	197
GF86	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGHGGGGHG GGGHAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	198
GF87	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGPGGGGPG GGGPGGGGPGGGGPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	199

[0182]

	EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	
GF88	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGHGGGGHG GGGHGGGGHGGGGHAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	200
GF89	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGSGGGGSG GGGSAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	201
GF90	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGPGGGGPG GGGPAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	202
GF91	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGHGGGGHG GGGHAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	203
GF92	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAERKCCVECPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	204
GF93	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGPGGGGPG GGGPGGGGPGGGGPAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	205
GF94	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGHGGGGHG GGGHGGGGHGGGGHAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR	206

[0183]

	EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	
GF95	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAGGGGAGGGGAAGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	207
GF96	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGPGGGGPG GGGPGGGGPAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	208
GF97	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGHGGGGHG GGGHGGGGHAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	209
GF98	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAGGGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	210
GF99	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	211
GF100	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGPAPAPAPAPAPAP APAPAPAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	212
GF101	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGPAPAPAPAPAPAP APAPAPAPESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN	213

[0184]

	STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	
GF102	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAGGGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	214
GF103	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	215
GF104	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKGGGAPAPAPEEEPCA	216
GF105	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGGGGAPAPAPEEEPCA	217
GF106	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGGGGGGGGGGGGGGGCA	218
GF107	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGGGGGAGGGGAGGGGACA	219
GF108	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS	220

[0185]

	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCP	
GF109	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGAPAPAPAPAPAPCPEEP	221
GF110	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGKGGGAPAPAPEEEPCA	222
GF111	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGGGGGGGGGGGGGGGCA	223
GF112	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGGGGGGGGGGGCA	224
GF113	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSCA	267
GF114	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSCA	268
GF115	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGAGGGGAG GGGAAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY	269

[0186]

	RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGGSCA	
GF116	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGAGGGGAGGGG AAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGGSCA	270
GF117	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSCA	271
GF118	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGS GGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSCA	272
GF119	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGGGSGGGGSGGGGS AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSCA	273
GF120	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGS GGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSCA	274

[0187] 环状PYY肽

[0188] PYY_{3-36}是由肠末端的L细胞分泌的内源激素,其充当Y2受体的激动剂以抑制食物摄取。鉴于其在哺乳动物胃肠道中控制食欲和食物摄取以及其抗分泌和促吸收效应的作用,PYY_{3-36}可有效地治疗肥胖症和相关病症以及许多胃肠疾病。然而,PYY_{3-36}自身作为处理剂的治疗效用受到其快速代谢和短循环半衰期的限制。因此,本发明整体涉及经修饰的PYY_{3-36}缀合物,其延长了PYY_{3-36}肽的半衰期并降低了肽在体内的代谢。

[0189] 在本发明的某些实施方案中,经修饰的PYY_{3-36}肽为环状PYY肽。术语“环状PYY肽”、“环状PYY_{3-36}类似物”和“环状PYY_{3-36}肽类似物”可互换使用。可用于本发明缀合物的环状PYY肽的示例在2017年10月26日提交的美国专利申请15/794,231和2017年10月26日提交的美国专利申请15/794,171中有所描述,两个申请的内容据此全文以引用方式并入。

[0190] 如本文所用,术语“NTSC-PYY”旨在描述PYY的N-末端至侧链环状类似物。

[0191] 本文所述的肽序列根据通常的惯例书写,其中肽的N-末端区域在左侧,并且C-末端区域在右侧。虽然氨基酸的同分异构形式是已知的,但除非另外明确指明,它是所表示的氨基酸的L形式。为了方便描述本发明的分子,使用了对于各种氨基酸(单个和三个字母代码两者)和功能部分的常规和非常规缩写。这些缩写对本领域的技术人员是熟悉的,但为清楚起见,如下列出:A=Ala=丙氨酸;R=Arg=精氨酸;N=Asn=天冬酰胺;D=Asp=天冬氨酸;βA=βAla=β-丙氨酸;C=Cys=半胱氨酸;hC=hCys=高半胱氨酸;E=Glu=谷氨酸;Q=Gln=谷氨酸;G=Gly=甘氨酸;H=His=组氨酸;I=Ile=异亮氨酸;L=Leu=亮氨酸;K=Lys=赖氨酸;Nle=正亮氨酸;F=Phe=苯丙氨酸;P=Pro=脯氨酸;S=Ser=丝氨酸;T=Thr=苏氨酸;W=Trp=色氨酸;Y=Tyr=酪氨酸和V=Val=缬氨酸。

[0192] 为方便起见,用于命名本发明的NTSC-PYY肽的氨基酸残基编号惯例遵循$hPYY_{3-36}$的。已引入NTSC-PYY肽中的特定氨基酸置换相对于$hPYY_{3-36}$中相应位置处的天然残基,由适当的氨基酸代码指示,之后是置换的位置。因此,NTSC-PYY肽中的“S4”是指其中丝氨酸已置换了$hPYY_{3-36}$的相应的天然lys4残基的肽。相似地,NTSC-PYY肽中的“hC31”是指其中高半胱氨酸已置换了$hPYY_{3-36}$的相应的天然val31残基的肽。根据该惯例,描述了发生在NTSC-PYY肽内的另外的氨基酸置换,并且将同样地被本领域的技术人员认识到。

[0193] 为方便起见,用于本发明的NTSC-PYY肽的命名惯例将循环中所涉及的氨基酸残基连同介于它们之间的连接基团,从循环中所涉及的N-末端残基开始,以左到右的方向结合。在所有情况下,循环的N-末端氨基酸残基以其α-氨基官能团连接至连接基团,所述连接基团继而连接至NTSC-PYY肽的位置31处的氨基酸侧链残基。因此,“环-(I3-m-COPhCH_2-hC31)”用于描述NTSC-PYY肽的循环,其中Ile3的α-氨基官能团用间甲基苯甲酸残基酰化,其甲基基团通过硫醚键进一步连接至hCys31残基的侧链。类似地,“环-(K4-CO(CH_2)$_2$NHCOCH_2-hC31)”用来描述NTSC-PYY肽的循环,其中天然Ile3残基已被删除,并且其(现在的N-末端)lys4的α-氨基官能团通过3-乙酰胺基丙酰基酰化,其乙酰氨基亚甲基碳经由硫醚键连接至hCys31残基的侧链。

[0194] 赖氨酸残基可结合在$hPYY_{3-36}$序列的各种位置以提供方便的功能性柄部用于进一步衍生。赖氨酸残基可被修饰成间接地偶联到GLP-1融合肽。在与GLP-1融合肽的间接偶联中,赖氨酸残基可被修饰成包含将允许环状PYY肽偶联到GLP-1融合肽的化学接头。本领域的技术人员将认识到,相关的直系同源物也可如此有效地使用,并且在本文中是预期的。

[0195] 术语“K(PEG24-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过N-溴乙酰-75-氨基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46,49,52,55,58,61,64,67,70,73-二十四氧杂七十五烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0196] 术语“K(PEG12-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过N-溴乙酰-39-氨基-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-十二氧杂三十九烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0197] 术语“K(PEG6-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过N-溴乙酰-3-[(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基)氧]丙酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0198] 术语“K(PEG8-三唑基-CH_2CH_2CO-PEG4-AcBr)”表示其侧链ε-氨基已通过27-[4-[2-[3-[2-[2-[3-(N-溴乙酰氨基)丙氧基]乙氧基]乙氧基]丙基氨基羰基]乙基]四唑-1-基]-4,7,10,13,16,19,22,25-八氧杂二十七烷酸,经由其1-羧酸官能团酰化的赖氨酰残基。

[0199] 本发明的许多化合物/缀合物在序列的C末端残基Y36与其相邻残基R35之间掺入还原的酰胺键。该减少的酰胺键由术语“psi-(R35,Y36)”表示。

[0200] 包含本发明某些序列的各种氨基酸残基包含已甲基化的α-氨基。因此,术语“N-Me-Q34”或“N-Me-R35”分别表示在序列的位置34处的α-N-甲基化谷氨酰胺和在序列的位置35处的α-N-甲基化精氨酸。

[0201] 序列描述中的术语“N-Me-Q34,psi-(R35,Y36)”是指包含在位置34处的α-甲基谷氨酰胺残基以及介于残基R35和Y36之间的还原的酰胺键两者的序列。

[0202] 相似地,序列描述中的术语“N-Me-R35,psi-(R35,Y36)”是指包含在位置35处的α-甲基精氨酸残基以及介于该残基和Y36之间的还原的酰胺键两者的序列。

[0203] 表6中提供了环状PYY肽的示例。

[0204] 表6:环状PYY肽

[0205]

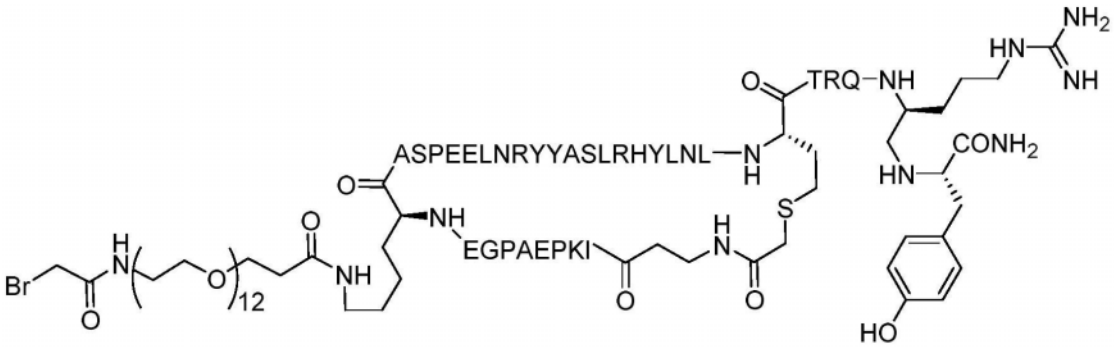
SEQ ID NO:	环状 PYY 肽名称
1	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(35R,36Y)]-PYY2-36
2	[环-(I3-$CO(CH_2)_2$三唑基-Nle31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY3-36
3	[环-(I3-$CO(CH_2)_2$三唑基-Nle31), K(AcBr)11, *psi*-(R35Y36)]-PYY3-36
4	[环-(G2-E31), S4, K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
5	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG6-AcBr)11, psi-(R35,Y36)]-PYY2-36
6	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
7	[环-(I3-$COCH_2$-C31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36
8	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)11, (N-Me)Q34, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
9	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35, *psi*-(R35,36Y)]-PYY2-36
10	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), R4, K(PEG12-AcBr)11, W30, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
11	[环-(I3-$COCH_2CH_2CH_2NHCOCH_2$-C31), R4, K(PEG12-AcBr)11, W30, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36
12	[环-(K4-OEG-$COCH_2$-C31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY4-36
13	[环-(I3-$COCH_2CH_2$三唑基-Nle31), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36
14	[环-(I3-*m*-CO-苄基-hC31), K(PEG8-三唑基-CH_2CH_2CO-PEG4-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY3-36
15	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)23, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
16	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)22, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
17	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)7, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
18	[环-(G2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
19	[环-(G2-$COCH_2$-C30), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
20	[环-(βA2-$COCH_2$-C30), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36

[0206]

21	[环-(G2-$COCH_2$-hC30), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
22	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG12-AcBr)11, N-Me-R35]PYY2-36
23	[环-(G2-$COCH_2$-hC30), K(PEG12-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
24	[环-(G2-E30), S4, K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
25	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(PEG24-AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
26	[环-(G2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35-Y36)]-PYY2-36
27	[环-(G2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
28	[环-(βA2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
29	[环-(βA2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
30	[环-(G2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
31	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), *psi*-(R35,Y36)]-PYY2-36
32	[环-(βA2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
33	[环-(G2-E30), S4, K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
34	[环-(γAba2-$COCH_2$-hC30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
35	[环-(-$COCH_2$-hC30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY3-36
36	[环-(-$COCH_2$-hC30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]]-PYY3-36
37	[环-(-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY3-36
38	[环-(-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]]-PYY3-36
39	[环-(-$COCH_2$-hC30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]]-PYY3-36
40	[环-(G2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
41	[环-(G2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36)]]-PYY2-36
42	[环-(γAba2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
43	[环-(γAba2-$COCH_2$-C30), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36
44	[环-(γAba2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
45	[环-(γAba2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36
46	[环-(γAba2-$COCH_2$-C31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
47	[环-(γAba2-$COCH_2$-C31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36
48	[环-(δAva2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
49	[环-(δAva2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36
50	[环-(δAva2-$COCH_2$-C31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
51	[环-(δAva2-$COCH_2$-C31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36
52	[环-(βA2-$COCH_2$-C31), K(AcBr)11, N-Me-R35]-PYY2-36
53	[环-(βA2-$COCH_2$-C31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36
54	[环-(γAba2-$COCH_2$-hC31), K(AcBr)11, *psi*-(R35,Y36]-PYY2-36

[0207] 本文还提供了PYY的N末端至侧链环状类似物,其表现出与人PYY_{3-36}($hPYY_{3-36}$)的至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%序列同一性。作为测定两种类似物之间的序列同一性的方法的示例,将两种肽

[0208]



[0209] (SEQ ID NO:1)和$hPYY_{3-}$

[0210] 

(SEQ ID NO:55)进行比对。类似物相对于$hPYY_{3-36}$的序列同一性通过将比对残基的总数减去不同残基的数目(即,比对的相同残基的数目)再除以$hPYY_{3-36}$中的残基总数来给出。在该示例中,不同的残基为D11,其已经被交换为取代的K11,然后进行V31,其已经被交换为hC31,并且最后R35已被脱羰基。因此,在所述示例中,序列同一性为(34-3)/34X100。

[0211] 缀合物

[0212] 在另一个整体方面,本发明涉及一种缀合物,该缀合物包含以位点特异性方式共价缀合至环状PYY肽的本发明的GLP-1融合肽,使得与单独的GLP-1或GLP-1变体肽或环状PYY肽相比,GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽具有延长/增加的半衰期。本发明还涉及药物组合物及其使用方法。缀合物可用于预防、治疗或改善疾病或障碍,诸如肥胖症、2型糖尿病、代谢综合征(即,X综合征)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受性异常(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症(CHI)引起的低血糖、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病和其他心血管危险因素诸如高血压和与未管理胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松、炎症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾病和湿疹等等。

[0213] 在某些实施方案中,本发明的GLP-1融合肽包含能够缀合至环状PYY肽的至少一个半胱氨酸残基。在某些实施方案中,GLP-1融合肽包含选自SEQ ID NO:113-224和267-274的氨基酸序列。在某些实施方案中,GLP-1融合包含选自SEQ ID NO:113或136的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述至少一个半胱氨酸残基包含在GLP-1融合肽的第二接头肽中。在某些实施方案中,半胱氨酸残基位于SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:136的GLP-1融合肽的残基287和289之间,优选地半胱氨酸残基位于GLP-1融合的残基288处。在某些实施方案中,GLP-1融合肽在环状PYY肽的残基7、9、11、22或23处,优选地赖氨酸残基11处共价连接到赖氨酸残基。在某些实施方案中,GLP-1融合肽直接地共价连接到环状PYY肽,或经由环状PYY肽上的化学接头间接地共价连接到环状PYY肽。

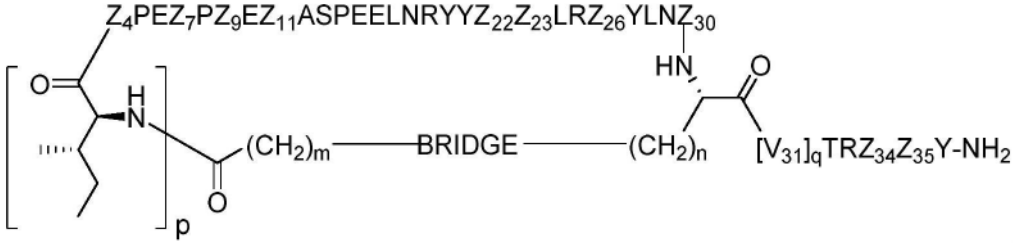
[0214] 在某些实施方案中,环状PYY肽可包含化学接头。化学接头可被化学改性(例如,可将亲电子基团添加到接头)以允许GLP-1融合肽缀合到环状PYY化学接头。化学接头可以例如包括但不限于肽接头、烃接头、聚乙二醇(PEG)接头、聚丙二醇(PPG)接头、多糖接头、聚酯接头、包含酰基基团的接头、由PEG和嵌入的杂环组成的混合接头或者烃链。PEG接头可以例如包含2-24个PEG单元。

[0215] 将本发明的GLP-1融合肽与本发明的环状PYY肽缀合的方法是本领域中已知的。简而言之,本发明的GLP-1融合肽可以用还原剂(例如,1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷(PTA))还原、纯化(例如,通过脱盐色谱法)并与环状PYY肽缀合(例如,通过在允许缀合的条件下提供还原的GLP-1融合肽)。在缀合反应期间,环状PYY肽的亲电子离去基团被置换,并且在GLP-1

融合肽和环状PYY肽之间形成共价键以形成GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。在缀合反应之后,可以通过离子交换色谱法或疏水相互作用色谱法(HIC)纯化缀合物,最终纯化步骤为蛋白A吸附。在某些实施方案中,可以在利用HIC方法还原之前纯化本发明的GLP-1融合肽。有关缀合方法的更详细的描述,参见例如实施例2。

[0216] 本文提供了包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽的缀合物,其中GLP-1融合肽包含GLP-1肽、第一接头肽、铰链-Fc区肽和第二接头肽,其中任选地不存在第一接头肽。

[0217] 在某些实施方案中,环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示:

[0218] 

式 I

[0219] 其中

[0220] p为0或1;

[0221] m为0、1、2、3、4或5;

[0222] n为1、2、3或4;

[0223] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0224] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、

[0225] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0226] Z_4为K、A、E、S或R;

[0227] Z_7为A或K;

[0228] Z_9为G或K;

[0229] Z_{11}为D或K;

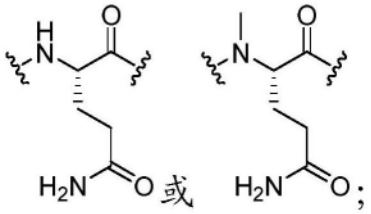
[0230] Z_{22}为A或K;

[0231] Z_{23}为S或K;

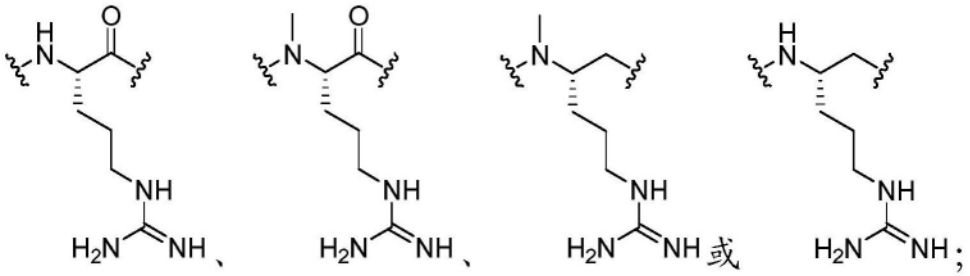
[0232] Z_{26}为A或H;

[0233] Z_{30}为L、W、不存在,

[0234] 前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在;

[0235] Z_{34}为 

;

[0236] Z_{35}为 

[0237] 其中衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物,该方法选自酰胺化、酰化和聚乙二醇化。

[0238] 在某些实施方案中,环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示,其中:

[0239] p为0或1;

[0240] m为0、1、2、3、4或5;

[0241] n为1、2、3或4;

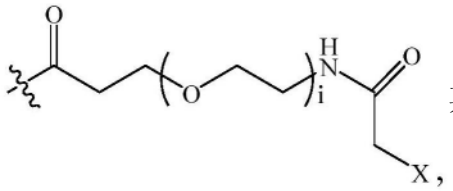
[0242] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0243] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、

[0244] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

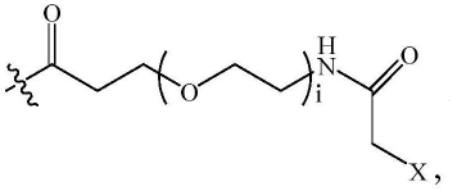
[0245] Z_4为K、A、E、S或R;

[0246] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

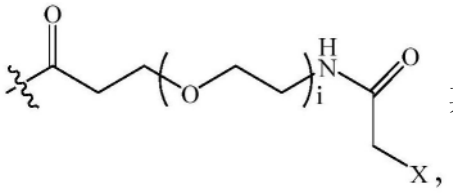
[0247]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

[0248] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0249] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

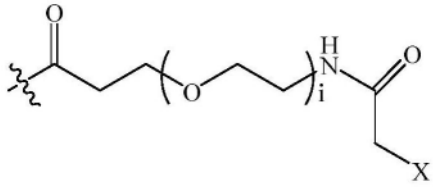
[0250]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0251] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

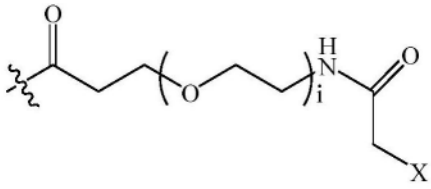
[0252]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

[0253] -C(O)CH_2I、-C(O)CH_2Cl或-C(O)CH_2Br;

[0254] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

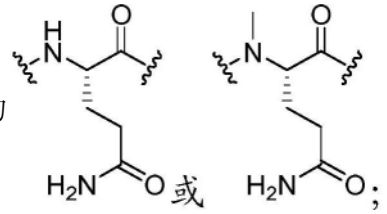
[0255]  其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

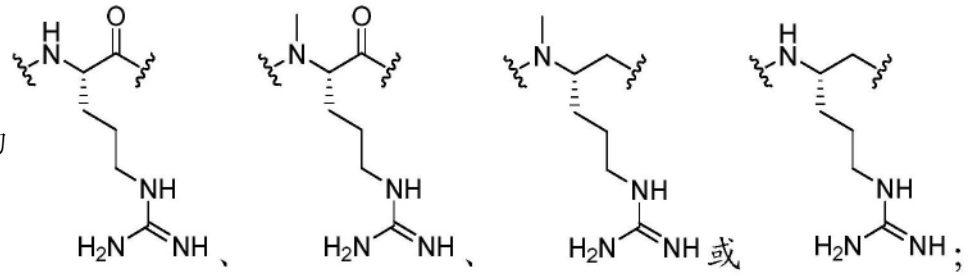
[0256] Z_{23}为S或K;其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0257]  其中i为0至24的整数,并且X＝Br、I或Cl,-C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0258] Z_{26}为A或H;

[0259] Z_{30}为L、W、不存在,前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在;

[0260] Z_{34}为 

[0261] Z_{35}为 

[0262] 其中X为亲电子基团,并且该X亲电子基团的Br、Cl或I在缀合反应中被置换以形成GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。

[0263] 在某些实施方案中,环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示,其中:

[0264] p为0或1;

[0265] m为0、1、2、3或5;

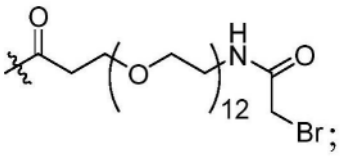
[0266] n为1、2或4;

[0267] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0268] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-$SCH_2C(O)NH$-、

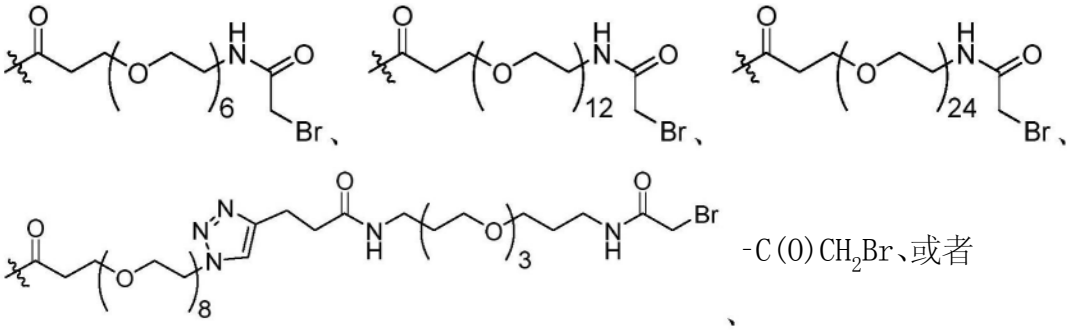
[0269] -$(OCH_2CH_2)_2NHC(O)CH_2S$、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0270] Z_4为K、A、E、S或R;

[0271] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代 

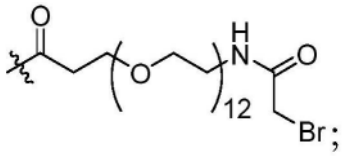
[0272] Z_9为G或K;

[0273] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

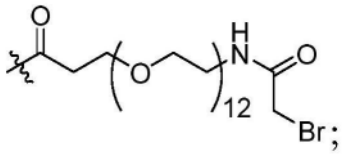


-C(O)CH_2Br、或者

[0274] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

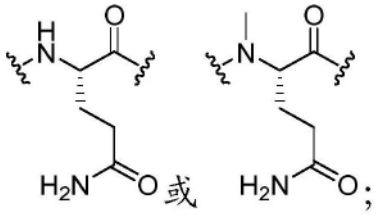
[0275] 

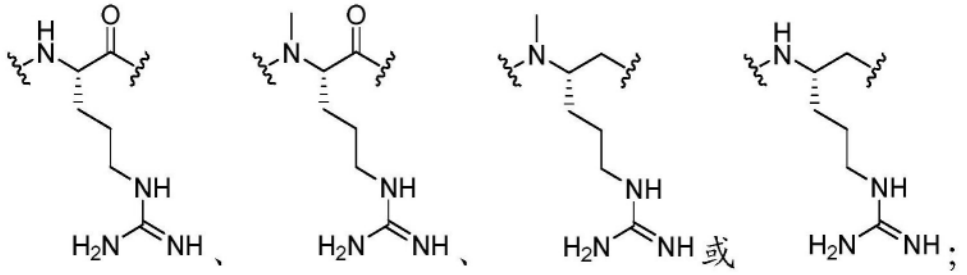
[0276] Z_{23}为S或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0277] 

[0278] Z_{26}为A或H;

[0279] Z_{30}为L;

[0280] Z_{34}为 

[0281] Z_{35}为 

[0282] 其中Br在缀合反应中被置换以形成GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。

[0283] 在某些实施方案中,缀合物包含缀合至环状PYY肽的GLP-1融合肽,其中环状PYY肽选自SEQ ID NO:1-54。在一个优选的实施方案中,缀合物包含缀合至环状PYY肽的GLP-1融合肽,其中环状PYY肽选自SEQ ID NO:24、25、27、28、29、30、33或34。

[0284] 在某些实施方案中,GLP-1融合肽在环状PYY肽的赖氨酸残基处经由赖氨酸残基上的化学接头共价连接到环状PYY肽。化学接头可例如包括选自C(O)CH2、聚乙二醇(PEG)8-三唑基-CH2CH2CO-PEG4、具有2至24个PEG单元的PEG链、包含酰基基团的接头或包含2至10个碳原子的烷基链的接头。

[0285] 根据本发明的实施方案的GLP-1融合肽可使用本领域已知的方法在环状PYY肽的一个或多个氨基酸位置处诸如在环状PYY肽的氨基酸残基4、7、9、10、11、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、30或31处缀合至环状PYY肽。氨基酸残基编号遵循$hPYY_{3-36}$的编号。在某些实施方案中,式I中的Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}和Z_{23}中的仅一者为赖氨酸,并且该赖氨酸共价连接到GLP-1融合肽的第二接头肽中的半胱氨酸残基。在一个优选的实施方案中,根据本发明的实施方案的GLP-1融合肽在环状PYY肽的残基11处缀合至环状PYY肽,其中残基11为赖氨酸。在另一个优选的实施方案中,将亲电体诸如溴乙酰胺或马来酰亚胺在环状PYY肽的残基11处引入环状PYY肽的侧链诸如赖氨酸的氨基侧链上,并且亲电体与GLP-1融合肽的第二接头肽的半胱氨酸残基的巯基基团进行位点特异性反应,优选地GLP-1融合肽的第二接头肽为SEQ ID NO:93、94、95、106或111,从而在环状PYY肽和GLP-1融合肽之间形成共价键。更优选地,环状PYY肽选自SEQ ID NO:24、25、27、28、29、30、33或34。在一个实施方案中,将亲电体直接引入环状PYY的侧链上。在另一个实施方案中,将亲电体经由化学接头间接引入环状PYY的侧链上。

[0286] 在某些实施方案中,GLP-1融合肽的第二接头肽的半胱氨酸残基通过使GLP-1融合肽与过量的氮杂膦还原剂接触而还原,由此使所还原的半胱氨酸残基与亲电体反应。氮杂膦还原剂为1,3,5-三氮杂-7-磷杂三环[3.3.1.1]癸烷(PTA)或其衍生物。

[0287] 本发明还提供了包含本发明的缀合物并且还包含药学上可接受的载体的药物组合物。

[0288] 表7中提供了GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的非限制性示例。

[0289] 表7:GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物

[0290]

GLP-1 融合（GF）	GLP-1 融合 SEQ ID NO:	环状 PYY 肽	GLP-1 融合肽偶联的环状 PYY 肽缀合物 SEQ ID NO:
GF1	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:225
GF1	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:226
GF1	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:227
GF1	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:228
GF24	SEQ ID NO:136	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:229
GF24	SEQ ID NO:136	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:230
GF24	SEQ ID NO:136	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:231
GF24	SEQ ID NO:136	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:232
GF70	SEQ ID NO:182	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:233
GF11	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:234
GF28	SEQ ID NO:140	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:235
GF67	SEQ ID NO:179	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:236
GF27	SEQ ID NO:139	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:237
GF23	SEQ ID NO:135	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:238
GF54	SEQ ID NO:166	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:239
GF63	SEQ ID NO:175	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:240
GF64	SEQ ID NO:176	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:241
GF22	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:242

[0291]

GF49	SEQ ID NO:161	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:243
GF34	SEQ ID NO:146	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:244
GF35	SEQ ID NO:147	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:245
GF65	SEQ ID NO:177	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:246
GF45	SEQ ID NO:157	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:247
GF40	SEQ ID NO:152	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:248
GF40	SEQ ID NO:152	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:249
GF40	SEQ ID NO:152	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:250
GF19	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:251
GF8	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:252
GF34	SEQ ID NO:146	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:253
GF42	SEQ ID NO:154	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:254
GF59	SEQ ID NO:171	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:255
GF60	SEQ ID NO:172	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:256
GF61	SEQ ID NO:173	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:257
GF63	SEQ ID NO:175	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:258
GF63	SEQ ID NO:175	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:259
GF40	SEQ ID NO:152	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:260
GF40	SEQ ID NO:152（单体）	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:261
GF34	SEQ ID NO:146	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:262

[0292] 半衰期延长部分

[0293] 除了GLP-1融合肽之外，本发明的缀合物可结合一个或多个其他部分，用于例如经由共价相互作用延长药物活性部分（例如，环状PYY肽）的半衰期。示例性其它半衰期延长部分包括但不限于白蛋白、白蛋白变体、白蛋白-结合蛋白和/或结构域、转铁蛋白及其片段和类似物。可结合到本发明缀合物中的附加半衰期延长部分包括例如用于所需特性的聚乙二醇（PEG）分子诸如PEG5000或PEG20,000等、聚赖氨酸、辛烷、碳水化合物（葡聚糖、纤维素、寡糖或多糖）。这些部分可与蛋白质支架编码序列直接融合并且可通过标准的克隆和表达技术产生。另选地，熟知的化学偶联方法可用于将这些部分连接到本发明重组和化学制备的

缀合物。

[0294] 可通过使用熟知的方法将半胱氨酸残基结合到分子的C-端并将pegyl基团连接到半胱氨酸来将pegyl部分例如添加到本发明肽分子。

[0295] 可通过多种熟知的测定法来比较并入有另外部分的本发明肽分子的功能性。例如,单独或以根据本发明缀合物的形式的感兴趣的治疗性肽的生物或药代动力学活性可使用已知的体外或体内测定进行测定并进行比较。

[0296] 药物组合物

[0297] 在另一个总的方面,本发明涉及药物组合物,该药物组合物包含本发明的缀合物和化合物以及药学上可接受的载体。如本文所用,术语“药物组合物”意指包含本发明的缀合物和药学上可接受的载体的产品。本发明的缀合物和化合物以及包含它们的组合物还可用于制造用于本文所述的治疗应用的药物。

[0298] 如本文所用,术语“载体”是指任何赋形剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂、油、类脂、含脂质囊泡、微球体、脂质体包囊、或本领域公知的用于药物制剂中的其他材料。应当理解,载体、赋形剂或稀释剂的特征将取决于具体应用的施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指不干扰根据本发明的组合物的效果或根据本发明的组合物的生物活性的非毒性材料。根据本公开,根据具体实施方案,适用于缀合肽药物组合物的任何药学上可接受的载体均可用于本发明。

[0299] 在本发明中使用的药学上可接受的酸式盐/阴离子盐包括且不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯肿酸盐、已基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐和三乙碘化物。有机酸或无机酸还包括其不限于氢碘酸、过氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环已烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0300] 药学上可接受的碱盐/阳离子盐包括不限于铝、2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇(也已知为三(羟甲基)氨基甲烷、氨基丁三醇或“TRIS”)、氨、苄星青霉素、叔丁胺、氯普鲁卡因、胆碱、环已胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、L-赖氨酸、镁、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、钠、三乙醇胺或锌。

[0301] 在本发明一些实施方案中,提供药物制剂,包含以约0.001mg/ml至约100mg/ml、约0.01mg/ml至约50mg/ml或约0.1mg/ml至约25mg/ml的量的本发明缀合物。该药物制剂可具有约3.0至约10,例如约3至约7、或约5至约9的pH。该制剂还可包含选自以下的至少一种成分:缓冲体系、防腐剂、张度剂、螯合剂、稳定剂和表面活性剂。

[0302] 药物活性成分与药学上可接受的载体的制剂为本领域中已知的,例如Remington:The Science and Practice ofPharmacy(例如第21版(2005)以及任何后续版本)。附加成分的非限制性示例包括:缓冲剂、稀释剂、溶剂、张度调节剂、防腐剂、稳定剂和螯合剂。一种或多种药学上可接受的载体可用于配制本发明的药物组合物。

[0303] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物为液体制剂。液体制剂的一个优选示例为水性制剂,即包含水的制剂。液体制剂可包含溶液、悬浮液、乳液、微乳液、凝胶等等。水性制剂通常包含至少50%w/w的水,或至少60%w/w、70%w/w、75%w/w、80%w/w、85%w/w、90%w/w或至少95%w/w的水。

[0304] 在一个实施方案中,药物组合物可被配制为可例如经由注射装置(例如,注射器或输液泵)注射的注射剂。注射可例如皮下、肌内、腹膜内或静脉内递送。

[0305] 在另一个实施方案中,药物组合物为固体制剂,例如冷冻干燥或喷雾干燥的组合物,其可按原样使用,或在使用前由医师或患者添加溶剂和/或稀释剂。固体剂型可包括片剂,诸如压片和/或包衣片,以及胶囊剂(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)。药物组合物也可为例如用于重构的小药囊、糖衣丸、粉末、颗粒剂、锭剂或粉末的形式。

[0306] 剂型可为速释型,在这种情况下它们可包含水可溶或水可分散的载体,或者它们可被延迟释放、缓释或改变释放,在这种情况下它们可包含在胃肠道中调节剂型的溶解速率的水不溶的聚合物。

[0307] 在其他实施方案中,药物组合物可在鼻内、颊内或舌下递送。

[0308] 水性制剂中的pH可介于pH 3和pH 10之间。在本发明的一个实施方案中,制剂的pH为约7.0至约9.5。在本发明的另一个实施方案中,制剂的pH为约3.0至约7.0。

[0309] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含缓冲剂。缓冲剂的非限制性示例包括:精氨酸、天冬氨酸、二羟乙基甘氨酸、柠檬酸盐、磷酸氢二钠、富马酸、甘氨酸、双甘氨肽、组氨酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、乙酸钠、碳酸钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、琥珀酸盐、酒石酸、三嗪和三(羟甲基)氨基甲烷、以及它们的混合物。缓冲剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定缓冲剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0310] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含防腐剂。防腐剂的非限制性示例包括:苄索氯铵、苯甲酸、苄醇、溴代硝基丙二醇、4-羟基苯甲酸丁酯、氯丁醇、氯甲酚、氯己啶、氯苯甘油醚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、4-羟基苯甲酸乙酯、咪脲、4-羟基苯甲酸甲酯、苯酚、2-苯氧基乙醇、2-苯基乙醇、4-羟基苯甲酸丙酯、脱氢乙酸钠、硫柳汞以及它们的混合物。防腐剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定防腐剂中的每一种的药物组合物构成本发明可供选择的实施方案。

[0311] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含等渗剂。该实施方案的非限制性示例包括盐(诸如氯化钠)、氨基酸(诸如甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸和苏氨酸)、糖醇(诸如甘油、1,2-丙二醇、丙二醇)、1,3-丙二醇和1,3-丁二醇)、聚乙二醇(例如,PEG400)以及它们的混合物。等渗剂的另一个示例包括糖。糖的非限制性示例可以是单糖、二糖或多糖,或水溶性葡聚糖,包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、葡聚糖、支链淀粉、糊精、环糊精、α和β-HPCD、可溶性淀粉、羟乙基淀粉和羧甲基纤维素钠。等渗剂的另一个示例是糖醇,其中术语"糖醇"被定义为具有至少一个—OH基团的C(4-8)烃。糖醇的非限制性示例包括甘露糖醇、山梨醇、肌醇、半乳糖醇、己六醇、木糖醇和阿拉伯糖醇。等渗剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定等渗剂中的每一种的药

物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0312] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含螯合剂。螯合剂的非限制性示例包括柠檬酸、天冬氨酸、乙二胺四乙酸(EDTA)的盐、以及它们的混合物。螯合剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定螯合剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0313] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含稳定剂。稳定剂的非限制性示例包括一种或多种聚集抑制剂、一种或多种氧化抑制剂、一种或多种表面活性剂和/或一种或多种蛋白酶抑制剂。

[0314] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含稳定剂,其中所述稳定剂为羧基-/羟基纤维素及其衍生物(诸如HPC、HPC-SL、HPC-L和HPMC)、环糊精、2-甲基硫基乙醇、聚乙二醇(诸如PEG 3350)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮、盐(诸如氯化钠)、含硫的物质,诸如硫代甘油或巯基乙酸。稳定剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定稳定剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0315] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种表面活性剂,优选一种表面活性剂、至少一种表面活性剂或两种不同的表面活性剂。术语“表面活性剂”是指任何由水溶性部分(亲水性)和脂溶性和部分(亲脂性)组成的分子或离子。表面活性剂可以例如选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和/或两性离子表面活性剂。表面活性剂可单独存在或在聚集体中以约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定表面活性剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0316] 在本发明的另一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种蛋白酶抑制剂,诸如例如EDTA和/或苯甲脒盐酸盐(HCl)。蛋白酶抑制剂可单独存在或在聚集体中以约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度存在。包含这些特定蛋白酶抑制剂中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0317] 本发明的药物组合物可包含一定量的足以在组合物储存期间减少多肽的聚集形成的氨基酸碱基。术语“氨基酸碱基”是指一种或多种氨基酸(诸如甲硫氨酸、组氨酸、咪唑、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)或它们的类似物。任何氨基酸可以其游离碱形式或其盐形式存在。可以存在氨基酸碱基的任何立体异构体(即L、D或它们的混合物)。氨基酸碱基可单独存在或以约0.01mg/ml至约50mg/ml,例如约0.1mg/ml至约20mg/ml的浓度与其他氨基酸碱基组合地存在。包含这些特定氨基酸碱基中的每一种的药物组合物构成本发明的可供选择的实施方案。

[0318] 本发明缀合物的药学上可接受的盐包括由无机或有机的酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的示例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠盐和钾盐、碱土金属盐诸如钙盐和镁盐、有机碱盐诸如二环己胺盐以及氨基酸诸如精氨酸的盐。另外,可以将碱性含氮基团用例如烷基卤进行季铵化。

[0319] 本发明的药物组合物可以通过能实现其预期目的的任何方式施用。示例包括通过肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口腔或眼等途径给药。可通过口服途径给药。适

用于肠胃外给药的制剂包括水溶性形式的活性缀合物(例如,水溶性盐)的水溶液、酸性溶液、碱性溶液、右旋糖水溶液、等渗碳水化合物溶液以及环糊精包合配合物。在某些实施方案中,外周施用本发明的缀合物。

[0320] 本发明还涵盖一种制备药物组合物的方法,该方法包括将药学上可接受的载体与本发明缀合物中的任一种混合。另外,本发明包括通过将一种或多种药学上可接受的载体与本发明缀合物中的任一种混合而制备的药物组合物。

[0321] 此外,本发明的缀合物可具有一种或多种多晶型物或无定形结晶形式,并因此旨在被包括在本发明的范围内。此外,这些缀合物可以与例如水形成溶剂化物(即水合物)或与常用有机溶剂形成溶剂化物。本文所用的术语"溶剂化物"意指本发明的缀合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够在例如一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时分离出来。术语"溶剂化物"旨在涵盖溶液相溶剂化物和可分离的溶剂化物两者。合适的溶剂化物的非限制性示例包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0322] 本发明旨在将本发明缀合物的多晶型物和溶剂化物包括在其范围内。因此,在本发明的治疗方法中,术语"施用"应涵盖用于利用本发明的缀合物或者其多晶型物或溶剂化物治疗、改善或预防本文所述的综合征、病症或疾病的方法,其虽然没有被具体公开,但将明显包括在本发明的范围之内。

[0323] 在另一个实施方案中,本发明涉及用作药物的本发明缀合物。

[0324] 本发明在其范围内包括本发明缀合物的前药。一般来讲,此类前药将是缀合物的功能衍生物,其可容易地在体内转化成所需的缀合物。因此,在本发明的治疗的方法中,术语"施用"应涵盖使用具体公开的缀合物或未具体公开的缀合物来治疗所述的多种障碍,而该未具体公开的缀合物可在向患者施用后,在体内转化为指定缀合物。选择和制备合适的前药衍生物的常规方法描述于例如"Design of Prodrugs",H.Bundgaard编辑,Elsevier,1985中。

[0325] 此外,在本发明的范围内,任何元素(尤其是当针对本发明缀合物而提及时)意在应当以其天然丰度或以其同位素富集形式而包含所述元素的全部同位素或同位素混合物(天然存在的或合成制备的)。例如,对氢的标引在其范围内包括^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T)。相似地,对碳和氧的标引在其范围内分别包括12C、^{13}C和^{14}C以及^{16}O和^{18}O。同位素可为放射性的或非放射性的。本发明的放射性标记缀合物可包含选自^{3}H、^{11}C、^{18}F、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br和^{82}Br的放射性同位素。优选地,放射性同位素选自^{3}H、^{11}C和^{18}F。

[0326] 本发明的一些缀合物可以阻转异构体的形式存在。阻转异构体为由围绕单键受阻旋转而获得的立体异构体,其中旋转的空间应变阻隔足够高,以使得构象异构体分离。应当理解,所有此类构象异构体以及它们的混合物涵盖于本发明的范围内。

[0327] 当根据本发明的缀合物具有至少一个立体中心时,它们可作为对映异构体或非对映异构体相应地存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0328] 如果用于制备根据本发明的缀合物的方法产生立体异构体的混合物,则这些异构体可通过常规技术诸如制备性色谱法来分离。缀合物可以外消旋形式制备,或者可通过对映体特异性合成或通过拆分来制备单独的对映体。例如,可通过标准技术,如通过与光学活性酸(诸如(-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-L-酒石酸)形成盐来形成非对

映体对,然后分级结晶并再生游离碱,来将缀合物拆分成它们的组分对映体。缀合物也可通过形成非对映体酯或酰胺,然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分。另选地,缀合物可使用手性柱经由高效液相色谱法(HPLC)或SFC来拆分。在一些情况下,可存在缀合物的旋转异构体,其可通过1H NMR观察,从而导致在1HNMR光谱中复杂的多重峰和峰一体化。

[0329] 在用于制备本发明缀合物的任何方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子中的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,诸如Protective Groups in Organic Chemistry,ed.J.F.W.McOmie,Plenum Press,1973;和T.W.Greene和P.G.M.Wuts的,《有机合成中的保护性基团》,约翰威利父子公司,1991年(Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,1991),这些文献各自以引用方式全文并入本文以用于所有目的。保护基团可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段去除。

[0330] 使用方法

[0331] 本发明涉及用于预防、治疗或改善对其有需要的受试者的Y2受体介导的综合征和/或GLP-1受体介导的综合征、障碍或疾病的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。

[0332] 本发明涉及用于预防、治疗或改善对其有需要的受试者中的障碍、疾病或病症的开始或改善所述障碍、疾病或病症的任一种或多种症状的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。

[0333] 根据具体实施方案,疾病、障碍或病症选自肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征(即,X综合征)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受性异常(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症(CHI)引起的低血糖、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病和其他心血管危险因素诸如高血压和与未管理胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松、炎症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾病和/或湿疹。

[0334] 根据具体实施方案,治疗有效量是指足以实现下列效应中的一者、两者、三者、四者或更多者的治疗量:(i)减少或改善所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的严重程度;(ii)减少所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的持续时间;(iii)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状发展;(iv)引起所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状消退;(v)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状发展或发作;(vi)预防所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状复发;(vii)减少患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受试者的住院治疗;(viii)减少患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受试者的住院时间;(ix)提高患有所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受试者的存活;(xi)抑制或减少受试者中所治疗疾病、障碍或病症或与之相关联的症状;和/或(xii)增强或改善另一种疗法的预防或治疗效果。

[0335] 治疗有效量或剂量可根据各种因素,诸如欲被治疗的疾病、障碍、或病症、施用方式、目标部位、受试者的生理状态(包括例如年龄、体重、健康)而变化,不论受试者是人或动物、施用的其他药物,以及是否为预防性或治疗性治疗。最佳地滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0336] 如本文所用,术语“治疗”、“处理”和“疗法”均旨在意指与疾病、障碍、或病症有关的至少一种可测量物理参数的改善或逆转,其不一定是受试者中可识别的,但能够在受试

者中识别。术语“处理”和“治疗”也可指导致消退,预防发展,或至少延缓疾病、障碍或病症的发展。在一个具体实施方案中,“治疗”、“处理”和“疗法”是指减轻、预防发展或发作,或缩短与疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状的持续时间。在特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指预防疾病、障碍或病症的复发。在特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指患有疾病、障碍或病症的受试者的存活提高。在特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指受试者中疾病、障碍或病症的消除。

[0337] 在一个实施方案中,本发明涉及用于预防、治疗或延迟对其有需要的受试者中的肥胖症的开始,或改善肥胖症,或肥胖症的任一种或多种症状,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。

[0338] 在一个实施方案中,本发明提供了一种减少对其有需要的受试者的体重的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。

[0339] 在一些实施方案中,相对于在施用本文所述的本发明的缀合物、化合物、药物组合物、形式或药物中的任一者之前的受试者体重,或者与未接受本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合中任一者的对照受试者相比,受试者的体重减少例如约0.01%至约0.1%、约0.1%至约0.5%、约0.5%至约1%、约1%至约5%、约2%至约3%、约5%至约10%、约10%至约15%、约15%至约20%、约20%至约25%、约25%至约30%、约30%至约35%、约35%至约40%、约40%至约45%或约45%至约50%。

[0340] 在一些实施方案中,在体重上的降低持续例如约1周、约2周、约3周、约1月、约2月、约3月、约4月、约5月、约6月、约7月、约8月、约9月、约10月、约11月、约1年、约1.5年、约2年、约2.5年、约3年、约3.5年、约4年、约4.5年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约15年或约20年。

[0341] 本发明提供了一种对有需要的受试者的综合征、障碍或疾病或者所述综合征、障碍或疾病的任何一个或多个症状进行预防、治疗、延迟其发作或改善的方法,其中所述综合征、障碍或疾病选自肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征(即,X综合征)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受性异常(例如,葡萄糖耐受不良)、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症(CHI)引起的低血糖、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病和其他心血管危险因素诸如高血压和与未管理胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松、炎症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾病和湿疹,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。

[0342] 如本文所用,代谢综合征是指受试者具有任何以下的一种或多种:高血糖(例如,高空腹血糖)、高血压,胆固醇水平异常(例如,低HDL水平)、甘油三酯水平异常(例如,高甘油三酯)、大腰围(即,腰围)、腹部区域脂肪增加、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、C-反应蛋白水平升高(即,促炎症状态)和增加的血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1和纤维蛋白原含量(即,血栓前状态)。

[0343] 本发明涉及一种减少对其有需要的受试者的食物摄取的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。在一些实施方案中,在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合之前,相对于受试者的食物摄取,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,受试者的食物摄取降低,例如介于约0.01%至约0.1%

之间,介于约0.1%至约0.5%之间,介于约0.5%至约1%之间,介于约1%至约5%之间,介于约2%至约3%之间,介于约5%至约10%之间,介于约10%至约15%之间,介于约15%至约20%之间,介于约20%至约25%之间,介于约25%至约30%之间,介于约30%至约35%之间,介于约35%至约40%之间,介于约40%至约45%之间或介于约45%至约50%之间。

[0344] 在一些实施方案中,在食物摄取上的降低持续例如约1周、约2周、约3周、约1月、约2月、约3月、约4月、约5月、约6月、约7月、约8月、约9月、约10月、约11月、约1年、约1.5年、约2年、约2.5年、约3年、约3.5年、约4年、约4.5年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约15年或约20年。

[0345] 本发明提供了一种减少对其有需要的受试者的糖化血红蛋白(A1C)的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。在一些实施方案中,在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合之前,相对于受试者的A1C,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,受试者的A1C降低,例如约介于约0.001%和约0.01%之间、介于约0.01%和约0.1%之间、介于约0.1%和约0.2%之间、介于约0.2%和约0.3%之间、介于约0.3%和约0.4%之间、介于约0.4%和约0.5%之间、介于约0.5%和约1%之间、介于约1%和约1.5%之间、介于约1.5%和约2%之间、介于约2%和约2.5%之间、介于约2.5%和约3%之间、介于约3%和约4%之间、介于约4%和约5%之间、介于约5%和约6%之间、介于约6%和约7%之间、介于约7%和约8%之间、介于约8%和约9%之间或介于约9%和约10%之间。

[0346] 在其他实施方案中,提供用于降低对其有需要的受试者的空腹血糖水平的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物、或药物组合物。在施用任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合之前,相对于受试者的空腹血糖水平,或相比于没有接受任何本文所述的本发明的缀合物、化合物、组合物、形式、药物或组合的对照受试者,空腹血糖水平可被降低至小于约140至约150mg/dL、小于约140至约130mg/dL、小于约130至约120mg/dL、小于约120至约110mg/dL、小于约110至约100mg/dL、小于约100至约90mg/dL或小于约90至约80mg/dL。

[0347] 本发明涉及一种调节对其有需要的受试者的Y2受体活性和GLP-1受体活性的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。如本文所用,“调节”是指增加或降低受体活性。

[0348] 在一些实施方案中,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天七次或每天八次向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物或化合物或其形式、组合物或药物。在其他实施方案中,将有效量的本发明的缀合物或化合物或其形式、组合物或药物每隔一天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每月两次、每月三次、或每月四次施用于对其有需要的受试者。

[0349] 本发明的另一个实施方案包括预防、治疗、延迟对其有需要的受试者的疾病、障碍或综合征的开始,或改善疾病、障碍或综合征、或所述疾病、障碍或综合征中一种或多种症状的方法,所述方法包括以联合疗法向对其有需要的受试者施用本发明的缀合物、化合物或药物组合物。在某些实施方案中,联合疗法为第二治疗剂。在某些实施方案中,联合疗法为外科疗法。

[0350] 如本文所用,在将两种或更多种疗法施用于受试者的上下文中,术语“联合”是指使用多于一种疗法。

[0351] 如本文所用,联合疗法涉及与有效量的本发明的缀合物或化合物或其形式、组合物或药物同时向对其有需要的受试者施用一种或多种附加治疗剂、或一种或多种外科疗法。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂或外科疗法可与有效量的本发明缀合物在同一天施用,并且在其他实施方案中,一种或多种附加治疗剂或外科疗法可与有效量的本发明的缀合物或化合物在同一周或同一个月一起施用。

[0352] 本发明还设想利用联合疗法预防、治疗、延缓对其有需要的受试者中的本文所述的疾病、障碍、综合征或症状中任一种的开始,或改善该疾病、障碍、综合征或症状中的任一种,所述联合疗法包括与以下治疗剂中的任一种或多种联合向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物:二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂(例如西他列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀等);GLP-1受体激动剂(例如,短效GLP-1受体激动剂,诸如艾塞那肽和利西拉肽;中效GLP-1受体激动剂,诸如利拉鲁肽;长效GLP-1受体激动剂,诸如缓释艾塞那肽、阿必鲁泰、度拉糖肽);钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂(例如,坎格列净(canaglifozin)、达格列净(dapaglifozin)、恩格列净(empaglifozin));胆汁酸多价螯合剂(例如,考来维仑等);多巴胺受体激动剂(例如,速释的溴麦角环肽);双胍(例如,二甲双胍等);胰岛素;胃泌酸调节素;磺酰脲类(例如,氯环丙脲、格列美脲、格列吡嗪、优降糖、格列本脲、格列波脲、格列派特、格列吡脲、甲磺吖庚脲、甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、氨磺丁脲等);以及噻唑烷二酮类(例如,吡格列酮、罗格列酮、洛贝格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮,奈格列酮、利格列酮、曲格列酮等)。在一些实施方案中,当与本发明的缀合物或化合物组合提供时,一种或多种附加治疗剂的剂量减少。在一些实施方案中,当与本发明的缀合物或化合物组合使用时,所述附加治疗剂可以比当每个单独使用时更低的剂量使用。

[0353] 本发明设想利用联合疗法预防、治疗、延缓对其有需要的受试者中的本文所述的疾病、障碍、综合征或症状中任一种的开始,或改善该疾病、障碍、综合征或症状中的任一种,所述联合疗法包括与外科疗法联合向对其有需要的受试者施用有效量的本发明的缀合物、化合物或药物组合物。在某些实施方案中,外科疗法可为肥胖症外科手术(例如,胃旁路手术,诸如胆管空肠胃旁路术外科手术;袖状胃减容术;可调式胃束带手术;胆胰分流十二指肠转位术;内置胃气球;胃折叠术;以及它们的组)合。

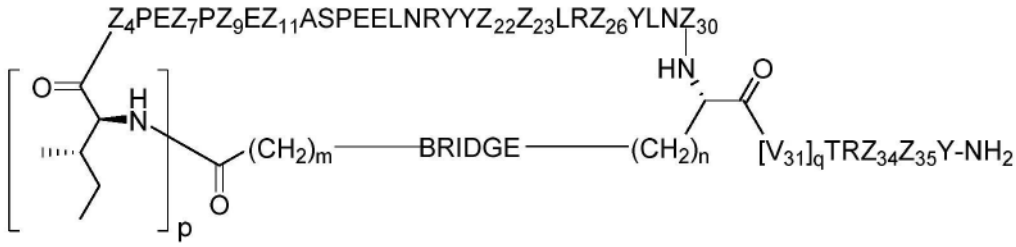
[0354] 在其中一种或多种另外的治疗剂或外科疗法与有效量的本发明的缀合物或化合物在同一天施用的实施方案中,可在附加治疗剂或外科疗法之前、之后或同时施用本发明的缀合物或化合物。术语“联合”的使用并不限制疗法施用于受试者的次序。例如,第一疗法(例如,本文所述的组合物)可在第二疗法施用于受试者之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周以前),与此同时,或之后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周以后)施用。

[0355] 实施方案

[0356] 本发明还提供了以下非限制性实施方案。

[0357] 实施方案1为一种缀合物,所述缀合物包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽(GLP-1)融合肽,其中所述GLP-1融合肽包含GLP-1肽、第一接头肽、铰链-Fc区肽和第二接头肽,其中任选地不存在所述第一接头肽。

[0358] 实施方案2为根据实施方案1所述的缀合物,其中所述环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示:

[0359] 

式 I

[0360] 其中

[0361] p为0或1;

[0362] m为0、1、2、3、4或5;

[0363] n为1、2、3或4;

[0364] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0365] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、

[0366] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0367] Z_4为K、A、E、S或R;

[0368] Z_7为A或K;

[0369] Z_9为G或K;

[0370] Z_{11}为D或K;

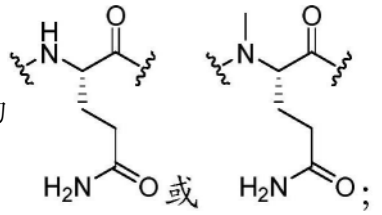
[0371] Z_{22}为A或K;

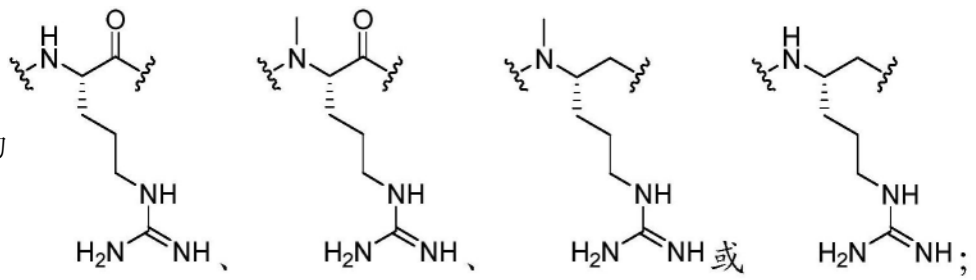
[0372] Z_{23}为S或K;

[0373] Z_{26}为A或H;

[0374] Z_{30}为L、W或不存在,

[0375] 前提条件是仅当q为1时,Z_{30}不存在;

[0376] Z_{34}为 

[0377] Z_{35}为 

[0378] 其中所述衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物,所述方法选自酰胺化、酰化和聚乙二醇化。

[0379] 实施方案3为根据实施方案2所述的缀合物,其中所述环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示,其中:

[0380] p为0或1;

[0381] m为0、1、2、3、4或5;

[0382] n为1、2、3或4;

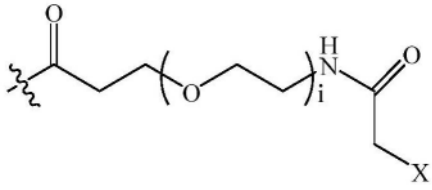
[0383] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q为1;

[0384] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH_2-、

[0385] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

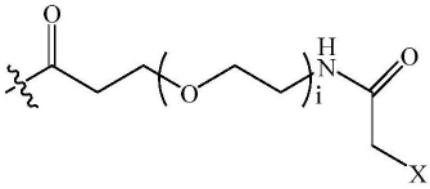
[0386] Z_4为K、A、E、S或R;

[0387] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0388]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

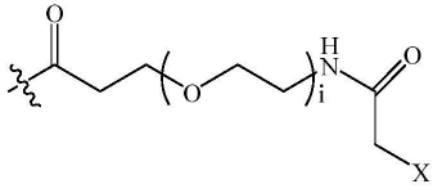
[0389] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0390] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0391]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

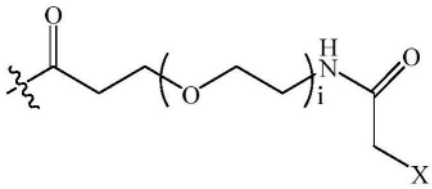
[0392] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0393] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0394]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

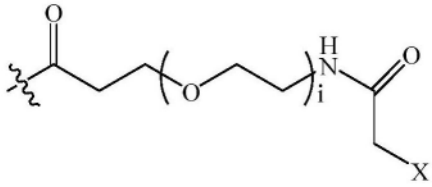
[0395] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0396] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

[0397]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

[0398] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

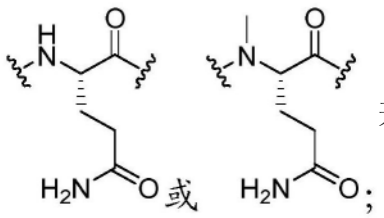
[0399] Z_{23}为S或K,其中所述K的氨基侧链任选地被以下取代

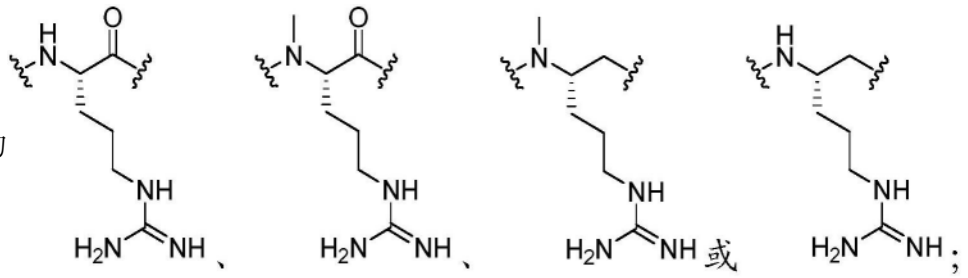
[0400]  其中i为0至24的整数,并且X=Br、I或Cl,

[0401] -C(O)CH_2Br、-C(O)CH_2I或-C(O)CH_2Cl;

[0402] Z_{26}为A或H;

[0403] Z_{30}为L;

[0404] Z_{34}为  并且

[0405] Z_{35}为 

[0406] 其中X为亲电子基团,并且所述X亲电子基团的所述Br、Cl或I在缀合反应中被置换以形成所述GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。

[0407] 实施方案4为根据实施方案2所述的缀合物,其中所述环状PYY肽由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示,其中:

[0408] p为0或1;

[0409] m为0、1、2、3或5;

[0410] n为1、2或4;

[0411] q为0或1;前提条件是仅当Z_{30}不存在时,q可为1;

[0412] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH_2-、

[0413] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-;

[0414] Z_4为K、A、E、S或R;

[0415] Z_7为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0416] -C(O)CH_2Br,

[0417] Z_9为G或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0418] -C(O)CH_2Br,

[0419] Z_{11}为D或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0420] -C(O)CH_2Br,

[0421] Z_{22}为A或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

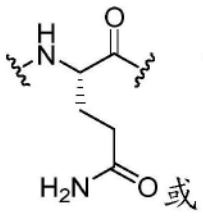
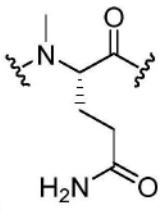
[0422] -C(O)CH_2Br,

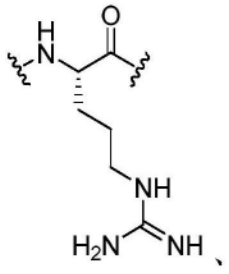
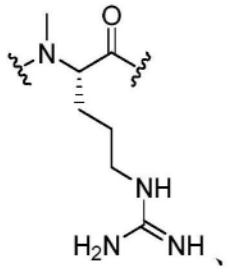
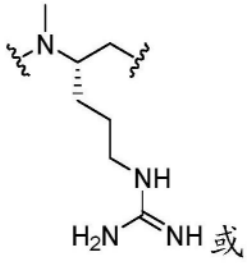
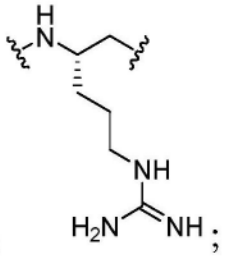
[0423] Z_{23}为S或K,其中所述K的氨基侧链被以下取代

[0424] -C(O)CH_2Br,

[0425] Z_{26}为A或H；

[0426] Z_{30}为L；

[0427] Z_{34}为  或  并且

[0428] Z_{35}为  、  、  或  ；其中所述Br在所述缀合反应中被置换以形成所述GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。

[0429] 实施方案5为根据实施方案1或2所述的缀合物，其中所述环状PYY肽选自SEQ ID NO:1-54，或其药学上可接受的盐。

[0430] 实施方案6为根据实施方案5所述的缀合物，其中所述环状PYY肽选自SEQ ID NO:24、25、27、28、29、30、33或34，或其药学上可接受的盐。

[0431] 实施方案7为根据实施方案1至6中任一项所述的缀合物，其中所述GLP-1融合肽在所述环状PYY肽的赖氨酸残基处共价连接到所述环状PYY肽。

[0432] 实施方案8为根据实施方案7所述的缀合物，其中所述环状PYY肽包含化学接头。

[0433] 实施方案9为根据实施方案8所述的缀合物，其中所述化学接头包括选自$C(O)CH_2$、聚乙二醇$(PEG)_8$-三唑基-CH_2CH_2CO-PEG_4、具有2至24个PEG单元的PEG链、包含酰基基团的接头以及包含2至10个碳原子的烷基链的化学接头。

[0434] 实施方案10为根据实施方案7至9中任一项所述的缀合物，其中式I中的Z_7、Z_9、Z_{11}、Z_{22}和Z_{23}中的仅一者为赖氨酸，并且所述赖氨酸共价连接到所述GLP-1融合肽的所述第二接头肽的半胱氨酸残基。

[0435] 实施方案11为根据实施方案10所述的缀合物，其中式I中的Z_{11}为赖氨酸。

[0436] 实施方案12为根据实施方案1至11中任一项所述的缀合物，其中所述GLP-1肽包含选自SEQ ID NO:56-59的氨基酸序列。

[0437] 实施方案13为根据实施方案12所述的缀合物，其中所述GLP-1肽包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列。

[0438] 实施方案14为根据实施方案1至13中任一项所述的缀合物，其中所述第一接头肽包含选自SEQ ID NO:60-83的氨基酸序列。

[0439] 实施方案15为根据实施方案14所述的缀合物，其中所述第一接头肽包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0440] 实施方案16为根据实施方案1至15中任一项所述的缀合物，其中所述铰链-Fc区肽包含选自SEQ ID NO:84-90的氨基酸序列。

[0441] 实施方案17为根据实施方案16所述的缀合物，其中所述铰链-Fc区肽包含SEQ ID

NO:84或SEQ ID NO:85的氨基酸序列。

[0442] 实施方案18为根据实施方案1至17中任一项所述的缀合物,其中所述第二接头肽包含选自SEQ ID NO:93-112的氨基酸序列。

[0443] 实施方案19为根据实施方案18所述的缀合物,其中所述第二接头肽包含SEQ ID NO:93、94、95、106或111的氨基酸序列。

[0444] 实施方案20为一种缀合物,所述缀合物包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽,其中所述GLP-1融合肽包含选自SEQ ID NO:113-224和267-274的氨基酸序列,并且其中所述环状PYY肽包含选自SEQ ID NO:24、25、27、28、29、30、33或34的氨基酸序列。

[0445] 实施方案21为根据实施方案20所述的缀合物,其中所述GLP-1融合肽包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列。

[0446] 实施方案22为根据实施方案20所述的缀合物,其中所述GLP-1融合肽包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列。

[0447] 实施方案23为根据实施方案21或22所述的缀合物,其中所述GLP-1融合肽的残基287至289之间的半胱氨酸残基在所述环状PYY肽的残基7、9、11、22或23处共价连接到赖氨酸残基。

[0448] 实施方案24为根据实施方案23所述的缀合物,其中所述半胱氨酸残基位于所述GLP-1融合肽的残基288处。

[0449] 实施方案25为根据实施方案20至24中任一项所述的缀合物,其中所述赖氨酸残基位于所述环状PYY肽的残基11处。

[0450] 实施方案26为根据实施方案20至25中任一项所述的缀合物,其中所述GLP-1融合肽经由所述环状PYY肽上的化学接头共价连接到所述环状PYY肽。

[0451] 实施方案27为根据实施方案26所述的缀合物,其中所述化学接头选自C(O)CH_2、聚乙二醇(PEG)8-三唑基-CH_2CH_2CO-PEG4、具有2至24个PEG单元的PEG链、包含酰基基团的接头或包含2至10个碳原子的烷基链。

[0452] 实施方案28为一种缀合物,所述缀合物包含偶联到环状PYY肽的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽,其中所述缀合物包含选自SEQ ID NO:225-262的序列,或其药学上可接受的盐。

[0453] 实施方案29为根据实施方案1至28中任一项所述的缀合物,其中所述GLP-1融合肽为单体。

[0454] 实施方案30为根据实施方案1至28中任一项所述的缀合物,其中所述GLP-1融合肽为二聚体。

[0455] 实施方案31为一种制备根据实施方案1至30中任一项所述的缀合物的方法,所述方法包括使引入所述环状PYY肽的侧链,优选地所述环状PYY肽的赖氨酸残基的氨基侧链上的亲电体,优选地溴乙酰胺或马来酰亚胺与所述GLP-1融合肽的所述第二接头肽的所述半胱氨酸残基的巯基基团反应,从而在所述环状PYY肽和所述GLP-1融合肽之间形成共价键。

[0456] 实施方案32为根据实施方案31所述的方法,其中所述GLP-1融合肽的所述第二接头肽的所述半胱氨酸残基通过使所述GLP-1融合肽与过量的氮杂膦还原剂接触而还原,由此使所还原的半胱氨酸残基与所述亲电体反应。

[0457] 实施方案33为根据实施方案32所述的方法,其中所述氮杂膦还原剂为1,3,5-三氮杂-7-磷杂三环[3.3.1.1]癸烷(PTA)或其衍生物。

[0458] 实施方案34为一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至30中任一项所述的缀合物和药学上可接受的载体。

[0459] 实施方案35为一种用于治疗或预防对其有需要的受试者的肥胖症的方法,所述方法包括向对其有需要的所述受试者施用有效量的根据实施方案34所述的药物组合物。

[0460] 实施方案36为根据实施方案35所述的方法,其中向对其有需要的所述受试者施用有效量的所述药物组合物导致与施用所述药物组合物之前的所述受试者的体重相比,体重减少约5%至约10%、约10%至约15%、约15%至约20%或约20%至约25%。

[0461] 实施方案37为一种用于治疗或预防对其有需要的受试者的疾病或障碍的方法,其中所述疾病或障碍为肥胖症、I型或II型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受性异常、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、由于先天性高胰岛素血症(CHI)引起的低血糖、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病和其他心血管危险因素诸如高血压和与未管理胆固醇和/或脂质水平相关的心血管危险因素、骨质疏松、炎症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肾病和/或湿疹,所述方法包括向对其有需要的所述受试者施用有效量的根据实施方案34所述的药物组合物。

[0462] 实施方案38为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为肥胖症。

[0463] 实施方案39为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为I型糖尿病。

[0464] 实施方案40为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为II型糖尿病。

[0465] 实施方案41为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为代谢综合征。

[0466] 实施方案42为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为肾病。

[0467] 实施方案43为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0468] 实施方案44为根据实施方案37所述的方法,其中所述疾病或障碍为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

[0469] 实施方案45为一种减少对其有需要的受试者的食物摄取量或体重中的至少一者的方法,所述方法包括向对其有需要的所述受试者施用有效量的根据实施方案34所述的药物组合物。

[0470] 实施方案46为根据实施方案45所述的方法,其中向对其有需要的所述受试者施用有效量的所述药物组合物导致与施用所述药物组合物之前的所述受试者的食物摄取量相比,食物摄取量减少约5%至约10%、约10%至约15%、约15%至约20%、约20%至约25%、约25%至约30%、约30%至约35%、约35%至约40%、约40%至约45%或约45%至约50%。

[0471] 实施方案47为一种调节对其有需要的受试者的Y2受体活性和GLP-1受体活性的方法,所述方法包括向对其有需要的所述受试者施用有效量的根据实施方案34所述的药物组合物。

[0472] 实施方案48为根据实施方案35至47中任一项所述的方法,其中所述药物组合物经由注射施用。

[0473] 实施方案49为根据实施方案48所述的方法,其中所述注射皮下、肌内、腹膜内或静脉内递送。

[0474] 实施方案50为根据实施方案35至49中任一项所述的方法,其中所述药物组合物与第二治疗剂联合施用。

[0475] 实施方案51为根据实施方案35至50中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物每天、每周或每月施用于对其有需要的所述受试者。

[0476] 实施方案52为根据实施方案51所述的方法,其中所述药物组合物每天一次、两次、三次、四次、五次或六次施用。

[0477] 实施方案53为根据实施方案51所述的方法,其中所述药物组合物每周一次、两次、三次、四次、五次或六次施用。

[0478] 实施方案54为根据实施方案51所述的方法,其中所述药物组合物每月一次、两次、三次或四次施用。

[0479] 实施方案55为一种试剂盒,所述试剂盒包括根据实施方案1至30中任一项所述的缀合物或根据实施方案34所述的药物组合物,优选地所述试剂盒还包括注射装置。

[0480] 实施方案56为一种制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含根据实施方案1至30中任一项所述的缀合物,所述方法包括将所述缀合物与药学上可接受的载体组合以获得所述药物组合物。

[0481] 实施方案57为一种分离的铰链-Fc区平台肽,其中所述铰链-Fc区平台肽包含:铰链-Fc区肽,所述铰链-Fc区肽优选地包含选自SEQ ID NO:84-90的氨基酸序列;第一接头肽,所述第一接头肽优选地包含选自SEQ ID NO:60-83的氨基酸序列,并且所述第一接头肽任选地缺失;以及第二接头肽,所述第二接头肽包含选自SEQ ID NO:91-112的氨基酸序列,其中所述第一接头肽连接到所述铰链-Fc区肽的氨基末端,并且所述第二接头肽连接到所述铰链-Fc区肽的羧基末端。

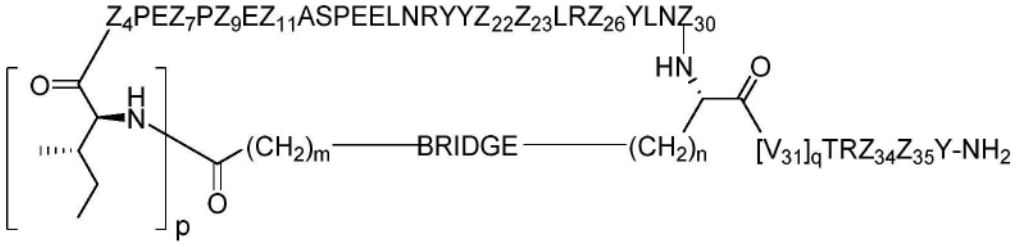
[0482] 实施方案58为根据实施方案57所述的分离的铰链-Fc区平台肽,其中所述铰链-Fc区肽包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[0483] 实施方案59为根据实施方案57或58所述的分离的铰链-Fc区平台肽,其中所述第一接头肽包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0484] 实施方案60为根据实施方案57至59中任一项所述的分离的铰链-Fc区平台肽,其中所述第二接头肽包含SEQ ID NO:93、94、95、106或111的氨基酸序列。

[0485] 实施方案61为一种缀合物,所述缀合物包含在所述第二接头肽处共价连接到靶肽的所述铰链-Fc区平台肽。

[0486] 实施方案62为根据实施方案61所述的缀合物,其中所述靶肽为由式I或者其衍生物或药学上可接受的盐表示的环状PYY肽:

[0487] 

式 I

[0488] 其中

[0489] p为0或1;

[0490] m为0、1、2、3、4或5；

[0491] n为1、2、3或4；

[0492] q为0或1；前提条件是仅当Z_{30}不存在时，q为1；

[0493] BRIDGE为-Ph-CH_2-S-、-三唑基-、-NHC(O)CH_2S-、-SCH_2C(O)NH-、

[0494] -$(OCH_2CH_2)_2$NHC(O)CH_2S、-NHC(O)-或-CH_2S-；

[0495] Z_4为K、A、E、S或R；

[0496] Z_7为A或K；

[0497] Z_9为G或K；

[0498] Z_{11}为D或K；

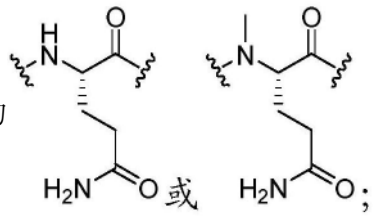
[0499] Z_{22}为A或K；

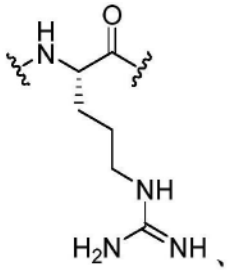
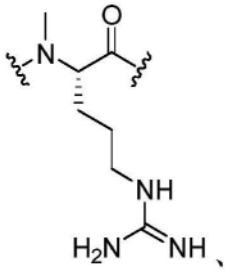
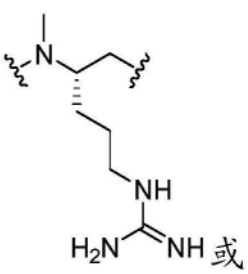
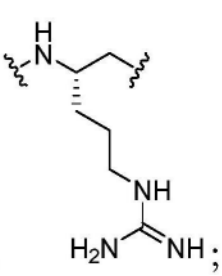
[0500] Z_{23}为S或K；

[0501] Z_{26}为A或H；

[0502] Z_{30}为L、W或不存在，

[0503] 前提条件是仅当q为1时，Z_{30}不存在；

[0504] Z_{34}为  或 ；

[0505] Z_{35}为  、  、  或  ；其中

所述衍生物为通过一种或多种方法修饰的式I的化合物，所述方法选自酰胺化、酰化和聚乙二醇化。

[0506] 实施方案63为一种制备所述铰链-Fc区平台肽与靶肽的缀合物的方法，所述方法包括在所述第二接头肽与所述靶肽之间形成共价键。

[0507] 实施例

[0508] 合成

[0509] 本发明的化合物或缀合物可根据本领域技术人员已知的一般合成方法合成。以下对合成的描述用于示例性目的，绝不意在成为本发明的限制。

[0510] 本发明的NTSC环状PYY(NTSC-PYY)类似物或衍生物可通过用于在介于氨基酸之间形成连续肽键的多种已知的常规方法合成，并且优先地通过如一般地描述于Merrifield(J.Am.Chem.Soc.,85:2149-2154(1963))的固相肽合成(SPPS)，使用自动肽合成器、传统的小试合成或这两种方法的组合进行。对于肽合成的常规方法涉及介于其他活性官能团已被适当保护的一个氨基酸残基的游离氨基与其活性官能团也已被适当保护的其他氨基酸的游离羰基之间的缩合。通常用于肽键形成的缩合剂的示例包括二异丙基碳二亚胺(DIC)，其

具有或不具有1-羟基苯并三唑(HOBT)或氰基(羟基亚氨基)乙酸乙酯(Oxyma Pure)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵(HBTU)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵(HATU)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵(HCTU)、1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基-三-吡咯烷基-鏻六氟磷酸盐(PyOxim)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸铵(TBTU)、溴-三-吡咯烷基-鏻六氟磷酸盐(PyBroP)等。

[0511] 自动肽合成方法可在室温(rt)或升高的温度下,优选地通过应用微波加热来进行,如由下列所述的:Yu(J.Org.Chem.,57:4781-4784(1992))以及如由Palasek(J.Pept.Sci.,13:143-148(2007))新进改善的。

[0512] 本发明的化合物(C-末端酰胺)可使用N-α-FMOC(9-芴基甲氧基羰基)保护的氨基酸方法便利地制备,从而适当保护的N-α-FMOC保护的氨基酸使用适宜的偶联剂偶联到常规固相树脂上。合适的常规可商购获得的固相树脂包括:Rink酰胺MBHA树脂、Rink酰胺AM树脂、Tentagel S RAM树脂、FMOC-PAL-PEG PS树脂、SpheriTide Rink酰胺树脂、ChemMatrix Rink树脂、Sieber酰胺树脂、TG Sieber树脂等。然后可通过暴露于20%哌啶的N,N二甲基甲酰胺(DMF)溶液或1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)溶液使树脂结合的FMOC氨基酸脱保护,其处理用于选择性地移除FMOC保护基团。然后将附加的FMOC保护的氨基酸依次偶联并脱保护,从而产生所需的树脂结合的保护肽。在某些情况下,可能有必要将正交反应性保护基团用于肽序列中的另一种胺,其将耐受FMOC脱保护条件。保护基团,诸如4-甲基三苯甲基(Mtt)或4-甲氧基三苯甲基(Mmt),两者均可通过1%三氟乙酸(TFA/二氯甲烷(DCM)处理来移除,或者优选地烯丙氧羰基(alloc;用过Pd(PPh_3)$_4$(四(三苯基膦)钯(0))/$PhSiH_3$(苯基硅烷)处理移除)、1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环已-1-亚基)乙基(Dde;可通过用2-3%肼/DMF处理移除)和1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环已-1-亚基)-3-甲基丁基(ivDde;可通过用2-3%肼/DMF处理移除),可有效地用在此情况下。

[0513] 在常规的肽合成方法中,α氨基酸的反应性侧链通常在整个合成期间用适宜的保护基团保护,以使它们对偶合和脱保护方案惰性。虽然本领域已知用于氨基酸侧链的多个保护基团,但本文中下列保护基团是最优选的:用于丝氨酸、苏氨酸、谷氨酸、天冬氨酸和酪氨酸的叔丁基(t-Bu);用于天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、高半胱氨酸和组氨酸的三苯甲基(Trt);用于色氨酸和赖氨酸的ε-氨基的叔丁氧羰基(Boc);和用于精氨酸的2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)。在强酸处理时,诸如高浓度的三氟乙酸(TFA),移除这些保护基团。

[0514] 在该SPPS完成时,使用裂解混合物将树脂结合的,侧链受保护的肽脱保护并伴随地从树脂上裂解,所述裂解混合物主要由(TFA)连同碳正离子清除剂,诸如三异丙基硅烷(TIPS)、水、苯酚和苯甲醚的各种组合组成。然后将该粗固体肽通过用冷的醚沉淀肽/混合物滤液分离。在Sieber树脂结合的受保护的肽的特殊情况下,受保护的肽从树脂的裂解可有利地在用DCM中的1-2%TFA重复处理而不引起侧链去保护的情况下实现。一旦分离,可在溶液相反应中进行受保护的肽的进一步操作。最后,使用具有裂解混合物的单独处理将受保护的肽全局去保护,并如上所述沉淀。然后将如此获得的粗制肽以低浓度(约<4mg/mL)溶解于包含有机共溶剂诸如乙腈或乙醇的主要地水性溶剂体系中。在将溶液的pH提高至>5时,然后所述肽经历分子内环化反应以形成本发明的对应粗NTSC PYY类似物。如此形成的

NTSC PYY类似物可使用本领域通常已知的纯化技术纯化。本文所用的优选的肽纯化方法是反相高效液相色谱法(HPLC)。然后通过液相色谱/质谱(LC/MS)表征经纯化的肽。

[0515] 用于制备本发明的环状PYY肽的一般方案和方法在2017年10月26日提交的美国专利申请15/794,231和2017年10月26日提交的美国专利申请15/794,171中有所描述。两个申请的内容据此全文以引用方式并入。

[0516] 应当理解,本文所述的下列实施例和实施方案仅仅是为了进行示意性的说明,并且根据其的各种变型或改变对于本领域技术人员将是提示性的,并且将包括在本申请的实质和范围内以及所附权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均据此全文以引用方式并入以用于所有目的。

[0517] 实施例1:来自瞬时转染的哺乳动物细胞的胰高血糖素样肽1(GLP-1)融合肽的表达和纯化

[0518] 通过使用不同设计的内切核酸酶限制性酶将合成的基因片段克隆到pCDNA3.1来源的哺乳动物表达载体中,生成GLP-1融合肽的DNA构建体。所合成的基因片段被设计成包含编码融合蛋白的以下组分中的一种或全部的DNA序列(从N-末端到C-末端):GLP-1肽或GLP-1变体肽、第一接头肽、铰链-Fc区肽和第二接头肽,其包含用于缀合到环状PYY肽的Cys。

[0519] GLP-1融合蛋白在ExpiCHO-S™细胞(ThermoFisher Scientific;Waltham,MA,目录号A29127)中按照制造商的建议通过瞬时转染具有融合蛋白表达构建体的纯化质粒DNA的细胞来进行表达。简而言之,在设置为37℃、8%CO_2和125RPM的振荡孵育箱中将ExpiCHO-S™细胞在ExpiCHO™表达培养基(ThermoFisher Scientific,目录号A29100)中保持悬浮。使细胞传代并稀释至6.0×10^6个细胞/ml,从而将细胞活力保持在98%或更高。使用ExpiFectamine™CHO转染试剂盒(ThermoFisher Scientific目录号A29131)进行瞬时转染。对于每毫升待转染的稀释细胞,使用一毫克质粒DNA并且稀释到OptiPRO™SFM复合培养基中。在1:3比率(v/v,DNA:试剂)下使用ExpiFectamine™CHO试剂,并且也稀释到OptiPRO™中。将稀释DNA和转染试剂合并一分钟,允许DNA/脂质复合物形成,然后添加到细胞。在孵育过夜之后,将ExpiCHO™进料和ExpiFectamine™CHO增强子添加至细胞。在37℃下振荡的情况下培养细胞五天,之后收获培养上清液。

[0520] 通过离心(30min,6000rpm)澄清,之后进行过滤(0.2μPES膜,Corning;Corning,NY),收获瞬时转染的ExpiCHO-S™细胞的培养上清液。使用颇尔Centramate切向流过滤系统(Pall Centramate Tangential Flow Filtration system)首先将大规模转染(5至20升)浓缩10倍。将10x DPBS,pH7.2添加至上清液中达到1X最终浓度,之后使用AKTA FPLC色谱系统,在每毫升树脂约20mg蛋白质的相对浓度下加载到平衡的(DPBS,pH 7.2)HiTrap MabSelect Sure蛋白A柱(GE Healthcare;Little Chalfont,United Kingdom)上。加载之后,顺序地用10倍柱体积的DPBS,pH 7.2洗涤柱。在一些情况下,包括20倍柱体积的100mM Tris、2.5M NaCl、50mM辛酸钠(pH 9)和10倍柱体积的DPBS(pH 7.2)的附加洗涤。用10倍柱体积的0.1M乙酸钠(Na)pH 3洗脱蛋白质。通过以20%洗脱级分体积洗脱到含有2.0M Tris,pH 7的管中立即中和蛋白质级分。将峰级分合并并且需要时用另外的Tris将pH调节至约7。过滤纯化蛋白质(0.2μ),并且在BioTek Synergy™HTM分光光度计上通过在280nm下的吸光度来确定浓度。通过SDS-PAGE和分析性尺寸排阻HPLC(Dionex™HPLC系统)来评估纯化的蛋

白质的质量。使用浊度法LAL测定(Pyrotell®-T,Associates ofCape Cod;Falmouth,MA)测量内毒素水平。

[0521] 另选地,按照制造商的建议,通过用融合蛋白表达构建体的纯化质粒DNA瞬时转染细胞,在Expi293F细胞(ThermoFisher Scientific,目录号A14527)中表达GLP-1融合蛋白。简而言之,在设置为37℃、8%CO_2和125RPM的振荡孵育箱中将Expi293F细胞在Expi293™表达培养基(ThermoFisher Scientific,目录号A1435101)中保持悬浮。使细胞传代并稀释至2.5×10^6个细胞/ml,从而将细胞活力保持在95%或更高。使用ExpiFectamine™293转染试剂盒(ThermoFisher Scientific目录号A14525)进行瞬时转染。对于每毫升待转染的稀释细胞,使用一毫克质粒DNA并且稀释到OptiMEM™SFM复合培养基中。以1:2.6的比率(v/v,DNA:试剂)使用ExpiFectamine™293试剂,将该试剂稀释到OptiMEM™中,并使其在室温下孵育5分钟。将稀释DNA和转染试剂合并二十分钟,允许DNA/脂质复合物形成,然后添加到细胞。在孵育过夜之后,将Expi293™进料和ExpiFectamine™293增强子添加至细胞。在37℃下振荡的情况下培养细胞四天,之后收获培养上清液。

[0522] 通过离心(30min,6000rpm)澄清,之后进行过滤(0.2μPES膜,Corning),收获瞬时转染的Expi293F细胞的培养上清液。将10x DPBS,pH7.2添加至上清液中达到1X最终浓度,之后使用AKTA FPLC色谱系统,以约20mg蛋白/ml树脂的相对浓度加载到平衡的(DPBS,pH 7.2)HiTrap MabSelect Sure蛋白A柱(GE Healthcare)。加载之后,用10倍柱体积的DPBS pH 7.2洗涤柱。用10倍柱体积的0.1M乙酸钠pH 3洗脱蛋白质。通过以20%洗脱级分体积洗脱到含有2.0M Tris,pH 7的管中立即中和蛋白质级分。将峰级分合并并且需要时用另外的Tris将pH调节至约5.5。过滤纯化蛋白质(0.2μ),并且在BioTek Synergy™HTM分光光度计上通过在280nm下的吸光度来确定浓度。通过SDS-PAGE和分析性尺寸排阻HPLC(Dionex™HPLC系统)来评估纯化的蛋白质的质量。使用浊度法LAL测定(Pyrotell®-T,Associates ofCape Cod)测量内毒素水平。

[0523] 具有包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的第一接头肽的GLP-1融合蛋白,所述第一接头肽为聚甘氨酸接头,以低水平表达并具有低纯化收率。因此,当工程化GLP-1融合蛋白时,在本实验中将聚甘氨酸用于第一接头肽是不利的。

[0524] 将具有包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列的第二接头肽的GLP-1融合蛋白截短,并且在通过质谱分析时确定为不是预期的分子量。因此,当工程化GLP-1融合蛋白时,在本实验中使用SEQ ID NO:100的第二接头肽是不利的。

[0525] 另外,当制备GLP-1融合肽构建体时,将铰链Fc区肽(即,人IgG4)的羧基末端赖氨酸从最终构建体删除,以避免潜在的蛋白水解可能性。

[0526] 实施例2:GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的制备

[0527] GLP-1融合蛋白的还原

[0528] 方法A

[0529] 纯化的GLP-1融合蛋白是重组蛋白与工程化的第二接头肽的混合物,该第二接头肽在每个接头中包含至少一个半胱氨酸残基,其分子内二硫键键合到另一个半胱氨酸或键合到细胞溶胶或生长培养基中的外来半胱氨酸残基。向这样的异源GLP-1融合蛋白溶液(5-12mg/mL的TrisOAc溶液,pH 5.4-6.4)中添加过量的膦还原剂1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷

(PTA,15-40当量),然后添加100mM EDTA(最终浓度1mM-2mM)。在室温下轻轻搅拌所得反应混合物,直到目标半胱氨酸残基完全还原(4h-16h)。通过脱盐色谱法去除释放的半胱氨酸和剩余的PTA。

[0530] 方法B

[0531] 向异源GLP-1融合蛋白溶液(5-15mg/mL的TrisOAc溶液,pH 5.0-6.5)中添加过量的膦还原剂三(2-羧乙基)膦(TCEP,4当量-25当量),然后添加100mM EDTA(最终浓度1mM)。将所得反应混合物在室温下轻轻搅拌过夜,然后施加到用TrisOAc(pH 7.0)平衡的脱盐柱上。用脱氢抗坏血酸(DHAA,10当量)处理完全还原的GLP-1融合蛋白(铰链二硫键断裂)2小时,然后将还原的GLP-1融合肽氧化,得到在完全未封端的第二接头肽上具有工程化的半胱氨酸的完整GLP-1融合肽。

[0532] GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的制备

[0533] 将还原的GLP-1融合肽的TrisOAc溶液(3mg/mL-10mg/mL,pH 5.5)添加到环状PYY肽(2.6至3.0当量,10mg/mL-15mg/mL)的去离子水溶液中。为了保护反应性硫醇免受金属催化的氧化,将100mM EDTA溶液添加到反应混合物中,直到EDTA的浓度为1mM。通过滴加Tris缓冲液(1M,pH 9.1)将反应溶液的pH升高至pH 8.0-8.2。反应在室温下进行3-7小时,然后在5℃下进行18小时。LCMS表明缀合完成,并且GLP-1融合环状PYY肽缀合物形成大于95%。使反应直接经受蛋白A纯化以去除过量的环状PYY肽,或者通过添加5当量的半胱氨酸(以封端剩余的反应性环状PYY肽)来淬火。将所得的粗缀合物通过疏水相互作用色谱法(HIC)纯化,然后立即吸附在蛋白A上。通过缀合物(乙酸钠,pH 3.5)洗脱和随后用Tris缓冲液中和至pH 7-7.5得到最终产物。另选地,如果已在HIC纯化之前进行,则可通过PD-10柱将HIC纯化的缀合物交换为期望的缓冲液而无需进一步的蛋白A精细纯化。

[0534] 缀合反应也可在低温(5℃)下进行,并通过LCMS监测(约48小时)。

[0535] 在一些情况下,GLP-1融合蛋白的第二接头肽中的活性半胱氨酸被溴乙酰胺封端,以形成稳定的硫醚键。这些乙酰胺修饰的GLP-1融合蛋白如下制备:向GLP-1融合蛋白溶液(5mg/mL-12mg/mL的TrisOAc溶液,pH5.4-6.4)中添加过量的膦还原剂1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷(PTA,15当量-20当量),然后添加100mM EDTA(最终浓度1mM-2mM)。将所得反应混合物在室温下轻轻搅拌18小时。将15当量-20当量的溴乙酰胺添加到GLP-1融合肽溶液中,并用Tris缓冲液(1M,pH 9.1)将反应混合物的pH值调节至pH 7.5-8.1。2小时后,通过疏水相互作用色谱法(HIC)纯化反应混合物,然后立即进行蛋白A精细纯化。

[0536] 表8提供了所选GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的分离收率。据观察,当第一接头肽是AP接头(如在GLP-1融合肽64(GF64)中那样)并且第二接头肽是G_4A接头(如在GLP-1融合肽8(GF8)中那样)时,GLP-1偶联的环状PYY肽缀合物的分离收率较差。

[0537] 表8:所选GLP-1偶联的环状PYY肽缀合物的分离收率

[0538]

SEQ ID NO	GLP-1融合	分离收率
241	GF64	8%
238	GF23	11%
234	GF70	9%
229	GF24	35%
225	GF1	30%

248	GF40	17%
252	GF8	7%
246	GF65	9%
254	GF42	10%
235	GF28	8%
251	GF19	5%

[0539] 实施例3:GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物表征

[0540] GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的分析表征使用(i)疏水相互作用色谱法(HIC),(iii)通过LC-ESIMS的完整质量测量,(iii)尺寸排阻色谱法(SEC)进行。GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的分析表征的结果和缀合方法示于表9中。

[0541] 表9:GLP-1偶联的环状PYY肽缀合物的分析数据。

[0542]

SEQ ID NO:	还原方法	MS（Da）		*a*HIC 纯度%	*a*SEC 纯度%
		计算值	实测值		
SEQ ID NO:229	方法	74002	74000	100	100

	A				
SEQ ID NO:225	方法 A	73292	73291	100	100
SEQ ID NO:227	方法 A	73261	73261	100	100
SEQ ID NO:228	方法 A	73233	73231	99.5	98.4
SEQ ID NO:252	方法 A	73014	73012	99.3	100
SEQ ID NO:235	方法 A	73964	73068	100	100
SEQ ID NO:251	方法 A	73541	73547	100	100
SEQ ID NO:228	方法 B	73233	73231	100	97.2
SEQ ID NO:232	方法 A	73942	73962	100	100
SEQ ID NO:244	方法 A	73926	73926	100	100
SEQ ID NO:253	方法 A	74010	74010	100	100
SEQ ID NO:249	方法 A	71978	71983	95	95
SEQ ID NO:239	方法 A	74571	74573	100	100
SEQ ID NO:238	方法 A	75203	75205	90	96
SEQ ID NO:242	方法 A	75287	75290	95	100
SEQ ID NO:236	方法 A	74117	74119	95	97
SEQ ID NO:252	方法 A	73016	73013	97	100
SEQ ID NO:234	方法 A	72978	72974	100	90
SEQ ID NO:226	方法 A	73319	73327	100	100
SEQ ID NO:248	方法 B	72180	72182	100	100
SEQ ID NO:260	方法 B	72034	72038	100	100
SEQ ID NO:247	方法 A	73926	73927	100	100
SEQ ID NO:254	方法 A	73978	73978	100	96

[0543]

[0544]

SEQ ID NO:258	方法A	75656	75656	98	100
SEQ ID NO:241	方法A	77374	77376	100	100
SEQ ID NO:246	方法A	75590	75594	92	100
SEQ ID NO:234	方法A	72860	72866	100	100
SEQ ID NO:230	方法A	74044	74042	100	100
SEQ ID NO:245	方法A	74636	74625	96	100
SEQ ID NO:244	方法A	76212	76201	86	98
SEQ ID NO:243	方法A	74057	74049	NA	NA
SEQ ID NO:259	方法A	75600	75604	100	100
SEQ ID NO:240	方法A	75627	75630	100	100
SEQ ID NO:261（单体）	方法B	67976	67976	80	NA

[0545] 实施例4:体外测定

[0546] 根据试剂盒说明书,在使用Lance竞争性cAMP免疫测定法(Perkin Elmer,Waltham,Massachusetts)测量细胞内cAMP的基于细胞的测定中针对功能活性和体外效能筛选缀合物。在测定中使用稳定表达小鼠或人GLP-1R或NPY2受体(Y2R)的克隆HEK293细胞。将表达GLP1R的细胞解冻并悬浮于HBSS、5mM HEPES、0.1％BSA、0.5mM IBMX中。将细胞与试剂盒抗cAMP抗体混合,并将其添加到384孔白色opti-plate微孔板中的用HBSS、5mM HEPES、0.1％BSA连续稀释的缀合物中。在室温下孵育10分钟后,添加免疫测定检测混合物。将测定板作为TR-FRET测定在Envision读板机(激发320nm,发射615nm和665nm)上读取,并且使用Prism统计软件(GraphPad Software San Diego)将数据用于计算化合物EC_{50}值。

[0547] 为了测定Y2R受体处的化合物活性,将表达Y2R的HEK293细胞在补充有10％胎牛血清、1％L-谷氨酰胺、1％丙酮酸钠、1％青霉素/链霉素和600μg/ml G418的DMEM-高葡萄糖培养基(Cellgro)中培养,并在无G418的培养基中于384孔板中铺板过夜。在测定当天,从细胞中移除细胞生长培养基,并添加在5mM HEPES中的6μl缀合物(2X)、在HBSS中的500uM IBMX和0.1％BSA。接下来,将6μl包含毛喉素(2X,5uM最终浓度)和LANCE cAMP抗体(1:100)的刺激缓冲液添加到细胞中。在室温下孵育25分钟后,添加12μl检测混合物,并在LANCE cAMP免疫测定中定量cAMP浓度。

[0548] 数据分析

[0549] 将Envision读板机的数据表示为相对荧光单位(RFU),计算为(615nm/665nm)×10,000。对所有样品均进行三次重复测量。从每个板中包括的已知cAMP浓度的参考标准内推每个孔内的未知cAMP浓度。诸如EC_{50}、Log(EC_{50})、HillSlope(nH)、顶部和底部的参数是通过使用非线性加权最小二乘应用在拟合4-P模型的对数化合物浓度上绘制cAMP浓度值导出

的。

[0550] 表10:GLP-1融合肽偶联的环状PYY缀合物的体外数据。

缀合物		人 GLP1R	人 Y2R
化合物 4（SEQ ID NO:229）	均值 EC_{50}	0.069	0.014
	SEM	0.007	0.001
	均值的 95% CL	（0.051, 0.087）	（0.010, 0.017）
化合物 2（SEQ ID NO:225）	均值 EC_{50}	0.078	0.009
	SEM	0.009	0.001
	均值的 95% CL	（0.054, 0.102）	（0.006, 0.012）
杜拉鲁肽	均值 EC_{50}	0.035	--
	SEM	0.003	
	均值的 95% CL	（0.028, 0.042）	
GLP 7-36	均值 EC_{50}	0.013	--
	SEM	0.001	
	均值的 95% CL	（0.012, 0.014）	
毒蜥外泌肽 4	均值 EC_{50}	0.008	--
	SEM	0.001	
	均值的 95% CL	（0.007, 0.009）	
PYY3-36	均值 EC_{50}	--	0.021
	SEM		0.001
	均值的 95% CL		（0.017, 0.024）

[0551]

[0552]

[0553] 表11:GLP-1融合肽和GLP-1融合环状PYY缀合物的GLP-1R和NPYR2体外效能

[0554]

SEQ ID NO	人 GLP1R EC_{50}（nM）	人 Y2R EC_{50}（nM）
113	0.062	na
120	0.066	na
123	0.167	na
131	0.050	na
131	0.106	na
134	0.076	na
134	0.142	na
135	0.079	na
135	0.138	na
136	0.068	na
136	0.126	na
139	0.054	na
140	0.144	na
140	0.202	na
146	0.130	na
152	0.207	na
153	0.049	na
166	0.035	na
166	0.053	na
175	0.042	na
176	0.052	na
176	0.069	na
177	0.051	na
177	0.054	na
179	0.171	na
179	0.301	na
225	0.078	0.009
226	0.064	0.014
227	0.061	0.005
228	0.051	0.004
229	0.069	0.014
230	0.043	0.023
232	0.058	0.065
233	0.103	0.010
234	0.140	0.009

[0555]

235	0.193	0.010
236	0.229	0.009
238	0.523	0.019
239	0.042	0.006
240	0.036	0.007
241	0.121	0.006
242	0.285	0.011
262	0.985	0.012
246	0.078	0.003
247	0.350	0.040
248	0.264	0.018
249	0.148	0.143
250	0.213	0.010
251	0.062	0.015
252	0.080	0.009
253	0.567	0.077
254	0.39	0.022
258	0.036	0.007
259	0.059	0.004
毒晰外泌肽 4	0.008	na
GLP-1 7-36	0.013	na
杜拉鲁肽	0.035	na
PYY3-36	na	0.021

[0556] SEQ ID NO 135、134、146和176与SEQ ID NO 238、242、262、253和241的GLP-1R效能比较表明,具有毒晰外泌肽4(1-39)(SEQ ID NO:58)的GLP-1融合肽在与PYY肽缀合后丧失GLP-1R效能。基于这些结果,采用具有毒晰外泌肽4(1-39)(SEQ ID NO:58)的GLP-1融合肽在本实验中是不利的。

[0557] 人NPY2R初步筛选测定:用于体外筛选GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的NPY2R效能的方法是基于细胞的测定,其被设计成通过调节人NPY2RG蛋白偶联受体来测量对由腺苷酸环化酶产生的毛喉素诱导的cAMP的抑制。通过PYY类似物和对照以剂量依赖性方式激活NPY2R,并在基于FRET的竞争性cAMP免疫测定中测量,在人NPY2R转染的CHO-K1细胞(DiscoverX)中毛喉素诱导的cAMP的产量降低。

[0558] 取出冻存的细胞并在37℃水浴中解冻,将其添加到40mL的1xDPBS,pH7.2(Gibco)中,并通过细胞滤网过滤。将细胞以450xg离心5分钟,并抽吸上清液。将细胞沉淀物以0.125×10^6个细胞/ml的密度重悬于DMEM/高葡萄糖、10%HIFBS、1%青霉素/链霉素、1%L-谷氨酰胺、1%丙酮酸钠中。将细胞以40μL/孔分配到胶原涂覆的白色384孔板中达到最终5000个细胞/孔,并在37℃、5%CO_2下孵育16至24小时。通过添加80μL/孔1xDPBS并滗出上清液,将测定板中的细胞洗涤两次。在1x HBSS、5mM HEPES、0.002mM毛喉素、0.1%BSA、0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)中制备样品和对照的稀释液,并且将20μL/孔的每种样品添加到指定孔中并且在室温下振荡孵育30分钟。然后将20μL/孔cAMP检测试剂混合物添加到每个测定板中,并且在室温下振荡孵育2至24小时。在读板机上读取板。对所有样品均进行四次重复测量。通过在R环境中使用非线性加权最小二乘应用在拟合4-P模型的对数化合物浓度上绘制原始LANCE cAMP值来分析数据。

[0559] 人GLP-1R初步筛选测定:用于体外筛选GLP-1融合蛋白和GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的GLP-1R效能的方法是基于细胞的测定,其被设计成通过调节人GLP-1R Gs-蛋白偶联受体来测量cAMP产量。在GLP-1融合肽和GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物对GLP-1R的浓度依赖性激活之后,在基于TRFRET的竞争性cAMP测定中测量人GLP-1R转染的HEK细胞中的cAMP积聚。

[0560] 在测定当天将人GLP-1R转染的HEK细胞解冻,以0.5×10^6个细胞/ml重悬于1X HBSS、5mM HEPES、0.1%BSA和1mM IBMX中,并取10μl添加到384孔板的每个孔中(5000个细胞/孔)。将样品稀释于1X HBSS、5mM HEPES、0.1%BSA中,以测定板的10μL/孔添加,并且在室温下孵育30分钟。cAMP检测试剂以20μL/孔添加。将板在室温下孵育2小时,然后在读板机上读取。对所有样品均进行四次重复测量。通过在R环境中使用非线性加权最小二乘应用在拟合4-P模型的对数化合物浓度上绘制原始LANCE cAMP值来分析数据。

[0561] 实施例5:GLP-1融合肽和GLP-1融合肽偶联的环状PYY缀合物的木糖分析

[0562] 样品制备:为了制备用于肽图分析的样品,将每个蛋白质分子(1mg/ml):GLP-1融合肽偶联环状PYY缀合物(SEQ ID NO:244)、GF40(SEQ ID NO:152)和GF34(SEQ ID NO:146)在pH8.0下缓冲的8M胍/HCl中进行1:4稀释。向这些样品中添加1M DTT(Sigma 43816-10ML,BioUltra)的等分试样以达到25mM的最终浓度;然后将样品在37℃下孵育1小时。使用碘乙酰胺(Sigma,A3221-10VL)或N-甲基马来酰亚胺(NEM)(Sigma,E3876)进行烷化反应。加入新鲜制备的1M烷基化剂以达到大约50mM,并且将样品于室温下在黑暗条件中孵育60分钟。然后通过向每400μl反应混合物(Sigma 43816-10ML,BioUltra)中添加15μl的1M DTT来淬灭烷化反应。使用Zeba旋转脱盐柱(Thermo,目录号89833),根据制造商的方案,在50mM Tris、1mM $CaCl_2$,pH=8.0中将样品脱盐。在添加1μl的在50mM乙酸(随冻干胰蛋白酶提供)中重构的1μg/μL胰蛋白酶后,用胰蛋白酶(Promega测序级,V511A)在37℃下将样品消化4小时。通过将0.6μl的100%TFA添加到60μL等分试样的经消化的蛋白质中来猝灭胰蛋白酶消化。将样品重悬于微量小瓶中并置于设置为4℃的自动取样机中以用于LC/MS分析。

[0563] 液相色谱和质谱:使用Agilent Infinity 1290UHPLC(Agilent Technologies,部件号:G1330B、G4226A、G4220A、G4212A),以0.1mL/min的流速将2μg(约10μl)经消化的蛋白质注入Agilent AdvanceBio Peptide Map Micro Bore Rapid Resolution Column(1×150mm,2.7μm,部件号:863600-911)中。将柱温保持在65℃。质谱级HPLC溶剂(0.1%甲酸,以及B:100%ACN的0.1%甲酸溶液)购自VWR(部件号:LC 452-1、LC 441-1)。使用2%至40%ACN的0.1%甲酸溶液的50分钟梯度从柱洗脱蛋白水解肽。使用3.5kV的正喷雾电压、20(任意单位)的鞘气、7(任意单位)的辅助气体、299℃的离子传输管和100℃的气化器,将柱流出物经由加热的电喷雾电离探针(HESI)引入Orbitrap Q-Exactive质谱仪(Thermofisher Scientific)。通过顺序地解离在完全MS扫描中观察到的前5种最丰富的肽离子来进行数据依赖性采集。使用设置为Orbitrap检测、70,000分辨率、150-2000m/z的质量范围、1.0e6的自动增益控制(AGC)目标值、50毫秒的最大注入时间的前体扫描进行质量分析。以分布模式采集1个微扫描光谱。前体决策标准为单同位素前体选择肽,电荷态:2-7,动态排除:6.0秒并且前体强度阈值为5e4。通过四极杆分离前体肽,并且将1.6m/z的分离窗口发送至碰撞室。将28(任意单位)的归一化碰撞能量结果用于肽离子的高能量碰撞解离(HCD)。将产物离子转移到轨道区进行质量分析,轨道区设置为17,500分辨率,200-2000m/z范围,AGC目标值

为5e5,最大注入时间为100毫秒,对质心模式下采集的光谱进行1次微扫描。

[0564] 数据分析:使用Byonic软件(版本2.15.7)(Protein Metrics)对原始LC-MS/MS数据进行数据库搜索。使用以下参数进行数据搜索:前体离子质量容差,8ppm;产物离子质量容差,对于HCD谱为20ppm;可变修饰包括半胱氨酸脲甲基化,或N-甲基马来酰亚胺(NEM),半胱氨酸DTT加合物形成,当存在半胱氨酸肽YY(PYY)缀合物时包括半胱氨酸肽YY缀合物,天冬酰胺、丝氨酸木糖的脱酰胺,以及来自Byonic聚糖文库的78个哺乳动物O-连接聚糖的丝氨酸和苏氨酸O-糖基化。对于所有搜索,选择最多两个缺失裂解的完全胰蛋白酶特异性搜索。蛋白质错误发现率(FDR)设置为1%。蛋白质数据库包含每种蛋白质的氨基酸序列。所有Byonic搜索结果均在Bytional软件(版本2.15.296)(Protein Metrics)中进行处理,以15的最小Byonic得分、0.99的最大alt run得分/一级rank得分、8ppm的最大前体m/z误差和2分钟的XIC面积窗口过滤肽。通过考虑构成接头区域的同种型的所有肽XIC峰面积来报告丝氨酸木糖基化水平。然后将每个丝氨酸残基处的木糖基化计算为总XIC峰面积的总和分数。还使用MaxQuant软件版本1.6.1(MaxPlank Institute)中的Andromeda搜索引擎执行数据库搜索以获得PTM位点定位概率。使用BIOVIA绘图软件获得对应于完全环化的PYY和胰蛋白酶裂解的PYY结构的质量。数据报告于表12中。

[0565] 表12:木糖修饰

[0566]

分子中的丝氨酸位置**	MS/MS 的位点定位			木糖基化%		
	NO: 244	NO: 146	NO: 152	NO: 244	NO: 146	NO: 152
41 (33)	是	是	是	9	5*	0.12
46 (38)	是	是	ND	7.4*	5*	NQ
51 (43)	是	是	ND	7.4*	5*	NQ

[0567] 接头丝氨酸中的木糖修饰:位点识别和修饰水平

[0568] ND=未通过MS/MS检测;NQ=未定量;Na=接头丝氨酸位置不适用于分子;**SEQ ID NO:括号内容指示SEQ ID NO:152的位点编号。

[0569] 表12汇总了使用Byological中的峰积分识别和定量的位点特异性木糖基化,其中基于感兴趣的峰/峰的XIC%(推定修饰,即丝氨酸木糖基化)根据下列公式归一化为有助于位点特异性木糖基化的所有物质的总和:

[0570] 修饰的XIC%=(经修饰的肽的XIC/肽对应物的ΣXIC)×100

[0571] 所研究的所有三个分子由连接GLP-1肽和铰链-Fc区肽的相同第一接头肽AS$(G_4S)_2$组成。然而,由于存在于SEQ ID NO:152中的GLP-1融合肽(GF40)和存在于SEQ ID NO:244和146两者中的GLP-1融合肽(GF34)的差异,SEQ ID NO:152中三个丝氨酸残基的位置不同于SEQ ID NO:244和146,如表12所示。对肽的分析证实了在SEQ ID NO:244和146中的Ser-41、Ser-46、Ser-51处的三个位点特异性丝氨酸残基木糖基化事件和在SEQ ID NO:152中的Ser-33处的一个丝氨酸残基木糖基化事件。位点特异性木糖基化的定量仅在有限程度上是可行的,因为大多数木糖基化肽物质在反相液相色谱法中共洗脱。例如,在SEQ ID NO:244中,Ser-41为约9%,而Ser-46和Ser-51为约7%。类似地,SEQ ID NO:146的所有三个位点均以约5%木糖基化。据发现,SEQ ID NO:152的木糖基化发生的程度较小,为约0.1%。

[0572] 治疗性蛋白质的G_4S接头区域已被证实易受木糖基化的影响,其中木糖基化水平

基于接头长度而变化(Wen等人,“The propensity for xylosylation in $(G_4S)_n$ linkers occurs when n>2,”Anal.Chem.85:4805-12(2013);Sphar等人,Protein Sci.22:1739-53(2013),Sphar等人,mAbs6:904-14(2014))。存在于所有三个分子中的第一接头肽AS$(G_4S)_2$接头在所有或一些丝氨酸残基中显示出木糖基化,并且基于这些数据,当制备GLP-1融合肽构建体时,含丝氨酸的第一接头肽的使用在本实验中是不利的。

[0573] 实施例6:GLP-1融合肽的体外人血浆稳定性

[0574] 在建立稳定性样品当天,从4个正常人供体接收含有肝素钠抗凝剂的新鲜全血。通过以3500RPM离心15分钟来处理新鲜全血的血浆,然后分离血浆。将来自所有四个供体的血浆合并,通过0.2μ过滤器过滤,并升温至37℃。在样品中添加20nM的GLP-1融合肽和GLP-1融合肽偶联的环状PYY缀合物双激动剂(DA)类似物,并且立即收集零时间样品并储存在-80℃下直至分析。将样品在37℃下孵育并在指定的时间点收集,并且保存在-80℃下直至分析。在分析当天,将零时间和后续时间点的样品解冻,并在基于功能细胞的生物测定中一起分析。

[0575] 用于检测和定量人血浆样品中生物活性GLP-1融合肽和GLP-1融合肽偶联的环状PYY缀合物DA类似物的水平的方法是基于细胞的生物测定法,其被设计成通过调节人GLP-1R G-蛋白偶联受体来测量cAMP产量。在GLP-1融合蛋白和GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物对GLP-1R的浓度依赖性激活之后,在基于TRFRET的竞争性cAMP测定中测量人GLP-1R转染的HEK细胞中的cAMP积聚。在测定当天将人GLP-1R转染的HEK细胞解冻,以0.5×10^6个细胞/ml重悬于1X HBSS、5mM HEPES、0.1%BSA和1mM IBMX中,并取10μl添加到384孔板的每个孔中(5000个细胞/孔)。将稳定性样品解冻,并在由1X HBSS、5mM HEPES、0.1%BSA、5mM EDTA、蛋白酶抑制剂构成的测定缓冲液中稀释至20%血浆,并且在测定缓冲液中用20%正常人血浆进行后续稀释。在含有20%正常人血浆的测定缓冲液中制备每种化合物的已知浓度的参考标准品。将标准品和样品以10μL/孔添加至每个测定板并在室温下孵育30分钟。cAMP检测试剂以20μL/孔添加。将板在室温下孵育2小时,然后在读板机上读取。

[0576] 对所有样品均进行四次重复测量。用转化成对数的浓度、非线性拟合、对数与响应(可变斜率)生成化合物参考标准曲线,并且针对定量测定上限和下限确定EC_{10}和EC_{90}值。从对应的参考标准曲线外推每种化合物的稳定性样品的浓度。相对于对应的零时间样品测定每个稳定性样品的剩余生物活性百分比,并报告为168小时期间的起始血浆浓度%。起始血浆浓度%=[平均稳定性样品]/[平均零时间]×100。

[0577] 结果:将GLP-1融合肽SEQ ID NO:144(GF32)、148(GF36)、145(GF33)、151(GF39)、146(GF34)、147(GF35)、149(GF37)、152(GF40)和杜拉鲁肽对照在人血浆中于37℃体外孵育7天,并且在体内GLP-1R cAMP功能测定中测量功能稳定性(图1A)。具有GLP-1肽SEQ ID NO:58(毒晰外泌肽4(1-39))的GLP-1融合蛋白显示出最大的稳定性,然后是SEQ ID NO:57((A8G,G22E,R36G)GLP-1(7-37))和杜拉鲁肽对照,其中SEQ ID NO:56((A8S,A30E)GLP-1(7-36))是最不稳定的。基于这些结果,采用具有GLP-1肽SEQ ID NO:56的Fc融合蛋白在本实验中是不利的。

[0578] 将GLP-1融合肽SEQ ID NO:152(GF40)和146(GF34)以及它们对应的GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物SEQ ID NO:248和262,以及另一种GLP-1融合肽SEQ ID NO:153(GF41)连同杜拉鲁肽对照于37℃下在人血浆中体外孵育7天。在体外GLP-1R cAMP功能测定

中测量功能稳定性(图1B)。GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的稳定性与对应的未缀合融合蛋白相当,表明PYY肽的缀合不影响GLP-1肽稳定性。GLP-1融合肽SEQ ID NO:146(GF34)和GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物SEQ ID NO:262具有最大的稳定性,并且SEQ ID NO:152(GF40)、248和153(GF41)具有与杜拉鲁肽对照类似的稳定性。

[0579] 实施例7:体内小鼠稳定性测定

[0580] 方法

[0581] LCMS方法:通过使用抗人Fc抗体进行免疫亲和捕获来处理血浆样品,之后进行胰蛋白酶消化,并在三重四极杆质谱仪上进行反相LC-MS/MS分析。监测GLP-1的N末端的肽,即HGE(GLPD30的HGEGTFTSDVSSYLEEQAAK(SEQ ID NO:263)和GLPD31的HGEGTFTSDLSK(SEQ ID NO:264)),作为包含活性GLP1的分子的替代物。监测位于Fc上的肽,即VVS(VVSVLTVLHQDWLNGK(SEQ ID NO:265),作为总Fc水平的替代物。监测位于环状PYY肽上的肽YYA(YYASLR(SEQ ID NO:266)),作为PYY水平的替代物。通过在血浆中掺加参考标准品来制备校准标准曲线和质量控制样品,并使用与测试样品相同的工序同时进行处理。

[0582] 结果

[0583] 在LCMS测定中测量在小鼠中施用72小时后完整GLP-1融合肽部分N末端的血浆暴露水平,并报告为HGE N末端GLP-1融合肽部分序列水平相对于Fc水平的百分比(Fc的HGE%)。表13中的结果证实包含AP重复序列的SEQ ID NO:62和66的第一接头肽不如包含G_4A重复序列的SEQ ID NO:60的第一接头肽稳定。基于这些结果,采用具有包含AP重复序列的第一接头肽的GLP-1融合肽在本实验中是不利的。

[0584] 表13:GLP-1融合肽和GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的体内小鼠稳定性

[0585]

SEQ ID NO	GLP-1 或 GLP-1 变体肽 SEQ ID NO	第一接头肽 SEQ ID NO	铰链-Fc 区 SEQ ID NO	体内小鼠 72 小时的 Fc HGE%
135	58	60	84	36
134	58	60	84	36
176	58	62	89	14
241	58	62	89	17
140	59	60	84	60,56
177	59	62	89	9
246	59	62	89	7
233	57	60	89	6
131	57	60	84	12,12,14
136	57	60	84	12,12
120	57	60	84	9
113	57	60	84	10,9
259	57	62	89	3
258	57	62	89	3
175	57	62	89	3
240	57	62	89	BQL
166	57	66	86	4
239	57	66	86	BQL

[0586] BQL=低于定量限

[0587] DIO小鼠的急性和亚慢性药效动力学研究

[0588] 这些研究中使用的所有啮齿动物均按照Janssen R&D,Spring House,PA的机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准的方案维持。动物在标准温度和湿度条件下以12小时光照/12小时黑暗周期圈养,并且随意获取食物和水(除非另有说明)。使用单独圈养的二十周龄雄性DIO(60％kcal％高脂肪饮食15周)C57BL/6T小鼠(Taconic Laboratory)。基于体重将动物随机分组。对于腹膜内(IP)葡萄糖耐受性测试(IPGTT),对小鼠施用溶媒、杜拉鲁肽(Eli Lilly;购自Myoderm,Norristown,PA)或化合物1-4(分别为SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:229)(n＝8/组)。二十四小时后(过夜禁食后),对小鼠IP施用右旋糖(1g/kg)。在指定时间用One Touch Ultra血糖仪(LifeScan)测量血糖,并且在0分钟和10分钟测量血浆胰岛素(Meso Scale Discovery)。对于急性食物摄取量(FI)和重量减轻(WL)研究,对单独圈养的DIO小鼠施用溶媒、杜拉鲁肽或化合物,并且测量食物量和体重3天(n＝8/组)。数据示于图2A至图2B、图3A至图3B和图4A至图4B中。图2A至图2B、图3A至图3B和图4A至图4B中的数据表明,GLP-1融合肽在与环状PYY肽SEQ ID NO:27缀合时具有期望的GLP-1R功效并具有增强的功效。根据图5A至图5B和图6A至图6B中的数据,确定GLP-1融合肽的上铰链有助于GLP-1R效能。

[0589] 实施例8:食蟹猴体内研究

[0590] 方法

[0591] 功效研究

[0592] 基于在试运行和溶媒处理期间测得的基线(第0天前3天的平均值)食物摄取量(主要-加权80％)和体重(次要-加权20％),选择猴子并将其随机分组以进行化合物处理。该研究持续9周、驯化/训练2周、每3天溶媒处理3周(Q3D)和基线食物摄取量测量、12天处理(5次剂量,Q3D)和2周洗脱。在大约8AM用溶媒向动物给药7次,用测试制品之一(以0.5mL/kg给药体积)Q3D向动物给药5次。每组的剂量如下:杜拉鲁肽(0.0125mg/kg,n＝11)、化合物4(高剂量;0.0148mg/kg,n＝11)、化合物4(低剂量;0.0074mg/kg,n＝6)。测量每日热量摄取量,并且Q3D测量体重。

[0593] 暴露响应分析

[0594] 使用两种分析方法测量食蟹猴中体内血浆样品中化合物4和杜拉鲁肽的浓度。

[0595] 食蟹猴中的化合物4和杜拉鲁肽的配体结合测定(LBA)暴露分析通过使用Meso Scale Discovery(MSD)Sector Imager S600(Meso Scale Diagnostics,Rockville,MD USA)的适用性电化学发光免疫测定(ECLIA)方法进行。测量化合物4和杜拉鲁肽两者的活性GLP-1的形式描述如下:用GLP-1N-末端(7-17)特异性mAb(生物素-抗GLP1(7-37、7-36、酰胺、游离NT)mAb)捕获分析物,并用抗人Fc特异性mAb(SulfoTag-R10)检测。使用具有1/F2标准曲线加权的5参数逻辑拟合,在Watson LIMS™软件(Thermo Fischer Scientific,Waltham,MA USA)中进行原始数据回归。

[0596] 食蟹猴中的化合物4和杜拉鲁肽的LC-MS/MS分析也通过用于定量分子的各个部分的自下而上胰蛋白酶测定法来进行。对于胰蛋白酶测定法,使用抗人Fc抗体的免疫亲和捕获从血浆样品纯化分析物,然后进行胰蛋白酶消化并在SCIEX Triple Quad™5500LC-MS/MS系统(CIEX,Concord,Ontario,Canada)上进行反相LC-MS/MS分析。使用稳定同位素[13C6,15N4-精氨酸]和[13C6,15N2-赖氨酸]标记的人IgG4(Sigma,目录号MSQC7)作为内标,并在免疫亲和捕获步骤开始时添加。监测GLP-1的N末端的肽,即HGE(HGEGTFTSDVSSYLEEQAAK)

(SEQ ID NO:263),作为包含活性GLP-1的分子的替代物,因为HGE肽对于其活性是必不可少的。

[0597] 结果

[0598] 根据本申请的实施方案的双激动剂包含共价连接到环状PYY肽的GLP-1融合(GF)肽。双激动剂由通过第一接头肽(N-末端接头肽)融合到铰链-Fc区的重组胰高血糖素样肽1(GLP-1)肽或GLP-1变体肽以及化学缀合到重组GLP-1融合(GF)肽的第二接头肽(C-末端接头肽)内所含的靶半胱氨酸的环状PYY肽构成。基于若干关键参数凭经验选择双激动剂的每种组分,这些关键参数包括但不限于每种受体的效能、稳定性、翻译后修饰、缀合制备收率和生物物理特性。

[0599] GLP-1肽变体SEQ ID NO:57被选为GLP-1肽变体。GLP-1肽-1变体SEQ ID NO:56在体内效能较低,并且在体外人血浆稳定性研究中稳定性较低(图1A),因此在该实验中是不利的。GLP-1肽变体SEQ ID NO:58在缀合到环状PYY肽时意外地损失GLP-1R效能(表11),参见例如具有SEQ ID NO:238、242、262、253和241的SEQ ID No:135、134、146和176的GLP-1R效能表明,具有毒晰外泌肽4(1-39)(SEQ ID NO:58)的GLP-1融合肽在与一些PYY肽缀合后损失或具有显著降低的GLP-1R效能。基于这些结果,采用具有毒晰外泌肽4(1-39)(SEQ ID NO:58)的GLP-1融合肽在本实验中是不利的。GLP-1肽变体SEQ ID NO:58另外含有NG脱酰胺潜在基序。当甘氨酸是第一接头肽中的第一个氨基酸时,SEQ ID NO:59在GLP-1肽/第一接头肽交接处形成NG脱酰胺潜在基序。另外,包含GLP-1肽SEQ ID NO:59的GF28(SEQ ID NO:140)在食物摄取量(FI)和体重(BW)变化%两者方面具有比杜拉鲁肽更小的效能(分别为图10A和图10B)。

[0600] 选择SEQ ID NO:60作为第一接头肽(N-末端接头肽)。包含第一肽接头SEQ ID NO:61的GLP-1融合蛋白具有低表达和纯化收率,并且在本实验中不利于产生所需量的GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。当第二末端肽为G_4A重复序列时,包含AP重复序列的第一接头肽具有较差的收率(参见例如实施例2和表8),并且与SEQ ID NO:60(参见例如表13)相比在体内较不稳定。基于这些结果,采用AP重复接头在本实验中是不利的。较短的接头导致效能降低(参见例如图5中的SEQ ID NO:152、图10A至图10B和图12中的SEQ ID NO:140将包含相同GLP-1肽(SEQ ID NO:58)和不同长度第一接头肽的GLP-1融合肽的效能进行比较)。因此,基于这些结果,采用较短的接头在本实验中是不利的。基于丝氨酸残基被木糖基化的倾向性,含丝氨酸的接头的使用在本实验中是不利的(参见例如表12)。

[0601] GLP-1融合肽GF19(SEQ ID NO:131)包含GLP-1变体肽SEQ ID NO:57、第一接头肽SEQ ID NO:60和铰链-Fc区肽SEQ ID NO:84,该融合肽显示出在食物摄取量(FI)和体重(BW)变化%两者方面与杜拉鲁肽相当的效能(分别参见例如图6A和图6B)。

[0602] GLP-1融合肽GF1(SEQ ID NO:113,化合物1)、GF19(SEQ ID NO:131)和GF24(SEQ ID NO:136,化合物3)在食物摄取量和体重变化%方面均显示出与杜拉鲁肽相当的功效(参见例如图2A至图2B、图6A至图6B和图3A至图3B)。GF1(SEQ ID NO:113,化合物1)和GF24(SEQ ID NO:136,化合物3)也在葡萄糖耐受性方面显示出与杜拉鲁肽相当的功效(图4A至图4B和图7A至图7B)。

[0603] 然而,当通过将环状PYY肽(SEQ ID NO:27)缀合至GF19(SEQ ID NO:131)的第二接头肽SEQ ID NO:92来制备GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物SEQ ID NO:251时,与杜拉

鲁肽相比,不存在食物摄取量或体重变化%的附加药理学(分别为图11A和图11B)。至少出于以下原因测试了附加的第二接头肽,但在本实验中是不利的:(a)当第一接头肽为AP重复序列时,SEQ ID NO:95具有低制备收率,(b)在重组表达期间截短SEQ ID NO:100,(c)不具有第二接头肽的铰链Fc区肽包含在铰链Fc区肽的C末端处缀合PYY肽的目标半胱氨酸,该铰链Fc区肽在蛋白质表达期间被截短,表明需要第二接头肽以产生适于PYY肽缀合的完整蛋白质,(d)含丝氨酸的第二接头肽具有木糖基化的潜力,以及(e)较短的第二接头肽以较低的纯度较低效率缀合。

[0604] 而具有第二接头肽SEQ ID NO:94的GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物SEQ ID NO:225(化合物2)在FI和BW变化%两者方面显示出比杜拉鲁肽显著更大的效能(分别参见例如图2A和图2B),但其在高浓度液体制剂中于4℃下储存2周期间令人惊讶地具有显著的蛋白质损失。能与之相比的具有第二接头肽SEQ ID NO:93的GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物SEQ ID NO:229是稳定的,并且在4℃和40℃下储存两周期间在高浓度液体制剂中维持蛋白质水平(表14)。第二接头肽是这两个分子之间的唯一差异,因此在本实验中选择SEQ ID NO:93作为第二接头肽。

[0605] 表14:在4℃和40℃下储存两周期间高浓度液体制剂中的蛋白质稳定性

[0606]

SEQ ID NO:	4℃下的最终浓度(时间=0)	4℃下的最终浓度(时间=2周)	40℃下的最终浓度(时间=2周)
225	52.6mg/mL	14.0mg/mL	52.8mg/mL
229	51.4mg/mL	48.5mg/mL	52.9mg/mL

[0607] 环状PYY肽功能活性需要若干修饰,以赋予具有延长半衰期的试剂所需的体内稳定性,并且能够连接至GLP-1融合肽,同时保持效能。采用合成肽化学来制备包含这些修饰的环状PYY肽,以及化学缀合至GLP-1融合肽以生成GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物的环状PYY肽。

[0608] 选择环状PYY肽以缀合至GLP-1融合肽,以探究和比较PYY肽效能和稳定性的修饰。PYY肽被环化以稳定沿肽主链的多个蛋白水解位点。

[0609] 选择环状PYY肽以缀合至GLP-1融合肽,以探究环状PYY肽的N-末端至C-末端键的间距和大小,以及对效能和稳定性的影响。这些环状PYY肽包含循环中碳数目的变化,并且改变用于选择性地将N-末端连接至C-末端的半胱氨酸和同型半胱氨酸的位置。参见例如

[0610] a)βA2连接至hCys31 SEQ ID NO:25

[0611] b)βA2连接至Cys30 SEQ ID NO:28和29

[0612] c)G2连接至Cys30 SEQ ID NO:27和30

[0613] d)γAba2连接至hCys31 SEQ ID NO:34

[0614] 比较在位置35处取代的N-Me精氨酸(N-MeR35)(SEQ ID No:27、28、33和34)以及在位置35和36之间的还原的酰胺键(psi35,36)(SEQ ID NO:24、25、29和30)的稳定环状PYY肽中位置36处的酰胺化C-末端酪氨酸并保持效能的能力(参见例如美国专利公布2018/0117170,其全文以引用方式并入本文)。在某些情况下,N-Me35修饰导致与psi35,36修饰相比效能降低(参见例如美国专利公布2018/0117170),表3示出具有psi35,36修饰的SEQ ID NO:102对人Y2受体的效能是具有N-Me35修饰的SEQ ID NO:122的12倍。

[0615] 不可预见的是,包含环状PYY肽SEQ ID 27的GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物

SEQ ID 229中的N-MeR35修饰的效能等于或大于包含环状PYY肽SEQ ID NO:30的SEQ ID NO:232中的psi35,36修饰(表11)。

[0616] 在本实验中,基于效能和稳定性以及确定组分的组合导致较低商品成本和试剂来源的便利性,选择环状PYY肽SEQ ID NO:27作为PYY肽。在靠近C-末端的位置30处连接到半胱氨酸的N末端上的天然氨基酸甘氨酸具有与当环状PYY肽与GLP-1融合肽缀合时所测试的任何环状PYY肽实现的最高水平的效能和稳定性相当的效能和稳定性。因为环状PYY肽SEQ ID NO:27具有足够的效能和稳定性,所以相对于位置31处的同型半胱氨酸选择位置30处的半胱氨酸。因此,在本实验中不需要更昂贵和更不易获得的非天然氨基酸。用于稳定位置36处的C-末端酰胺化酪氨酸的N-MeR35是比昂贵的psi35,36修饰更便宜且更易得的试剂。这消除了对定制组分的需要,并且提供了相同的稳定性和效能。

[0617] 另外,确定了效能不需要PEG间隔子,并且还出乎意料地确定了体内PYY稳定性不需要PEG间隔子。这是意料之外的,因为确定具有PEG间隔子的mAb环状PYY肽缀合物具有增加的体内稳定性(参见例如美国专利公布2018/0117170,表4,其示出了完整化合物相对于在施用后48小时收集的来自小鼠的血样中的总人mAb水平的量的剩余百分比。包含12xPEG间隔子的化合物1在48小时时具有90.8%剩余;包含6xPEG间隔子的化合物2在48小时时具有65.6%剩余;并且不具有PEG间隔子的化合物3在48小时时仅具有51%剩余)。该结果消除了对会增加商品制造成本的PEG组分的需要。

[0618] 在本实验中,选择包含添加了两个稳定环状PYY肽SEQ ID NO:27的GLP-1融合肽SEQ ID NO:136的SEQ ID NO:229作为GLP-1融合肽偶联的环状PYY肽缀合物。SEQ ID NO:229相对于SEQ ID NO:136(仅具有GLP1R接合)在FI和BW两者方面表现出来自Y2R接合的附加的药效动力学功效(图3A至图3B),同时表现出与杜拉鲁肽和SEQ ID NO:136相当的对葡萄糖耐受性的GLP1R效能(图4A至图4B和图7A至图7B)。

[0619] 在DIO小鼠中比较杜拉鲁肽和SEQ ID NO:229(化合物4)对FI和BW的影响。基于可用研究的综合暴露响应非线性回归分析(针对化合物4的6个研究和针对杜拉鲁肽的7个研究;剂量0.03nmol/kg至1.0nmol/kg),在第3天导致临床相关的活性GLP-1(HGE)暴露的剂量(单皮下剂量0.3nmol/kg)下,化合物4在匹配的活性GLP1(HGE)暴露下通过缀合物的环状PYY肽经由Y2R的接合,在降低FI和BW方面显示出相对于杜拉鲁肽的附加药理学(图8A至图8B)。基于化合物4(SEQ ID NO:229)的暴露响应非线性回归,在匹配的0.3nmol/kg杜拉鲁肽HGE浓度(单SC剂量)下,计算的FI和BW变化%分别是杜拉鲁肽的约2.1倍和1.5倍。

[0620] 在超重食蟹猴中,基于个体PK和热量摄取的暴露响应分析(图9A至图9B)表明,在临床相关的杜拉鲁肽暴露量(在T2DM患者中QW SC给药1.5mg后,1-2nM(包括稳态下的C_{trough}和C_{max})[Geiser等人,Clin Pharmacokinet 55(5):(2016)])下,化合物4导致与匹配的活性GLP-1暴露下的杜拉鲁肽相比约1.7至2倍(95%置信区间:1.3至3.3,PK,基于配体结合测定[LBA],图9A)或约1.5至1.6倍(95%置信区间:1.0至2.8,PK,基于LC-MS/MS HE,图9B)的热量摄取减少百分比,表明化合物4的环状PYY肽具有附加的药理学。

[0621] 本领域的技术人员应当理解,在不脱离本发明的广义的发明构思的情况下,可对上述实施方案作出修改。因此,应当理解,本发明不局限于所公开的特定实施方案,但本发明旨在涵盖在本发明实质和范围内的修改,如本说明书所定义。

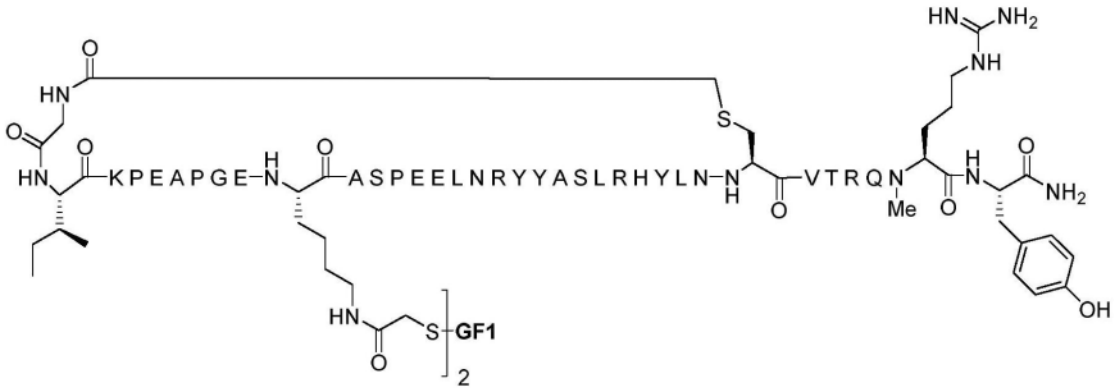
[0622] 本文引用的所有文献均以引用方式并入本文。

[0623] 本发明的示例性GLP-1融合环状PYY肽缀合物包括：

[0624] SEQ ID NO:225

[0625] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

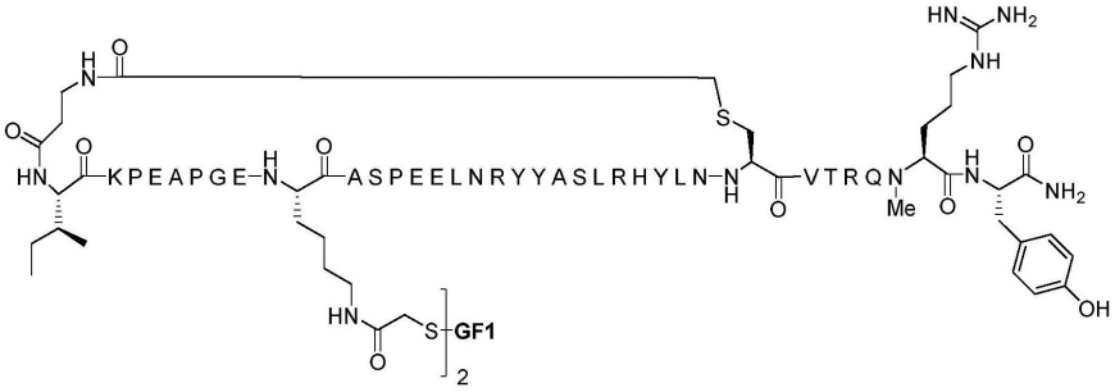
[0626] 结构：

[0627] 

[0628] SEQ ID NO:226

[0629] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

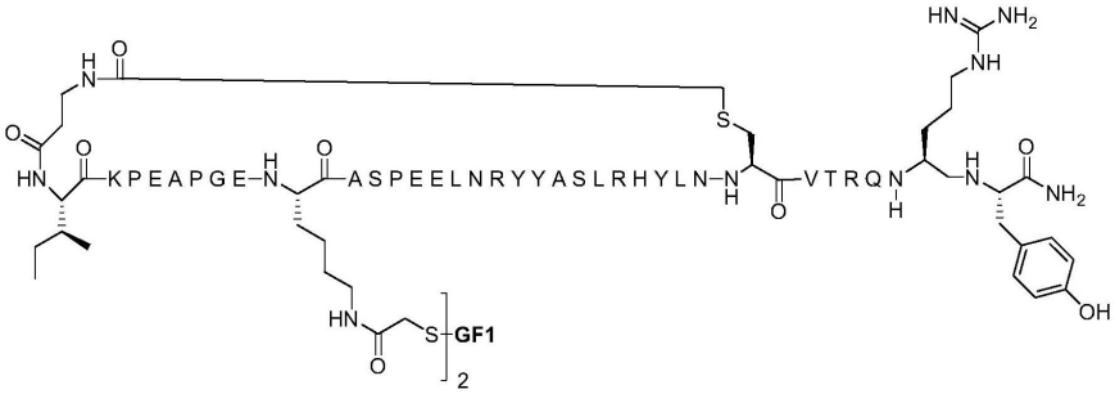
[0630] 结构：

[0631] 

[0632] SEQ ID NO:227

[0633] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36同源二聚体缀合物

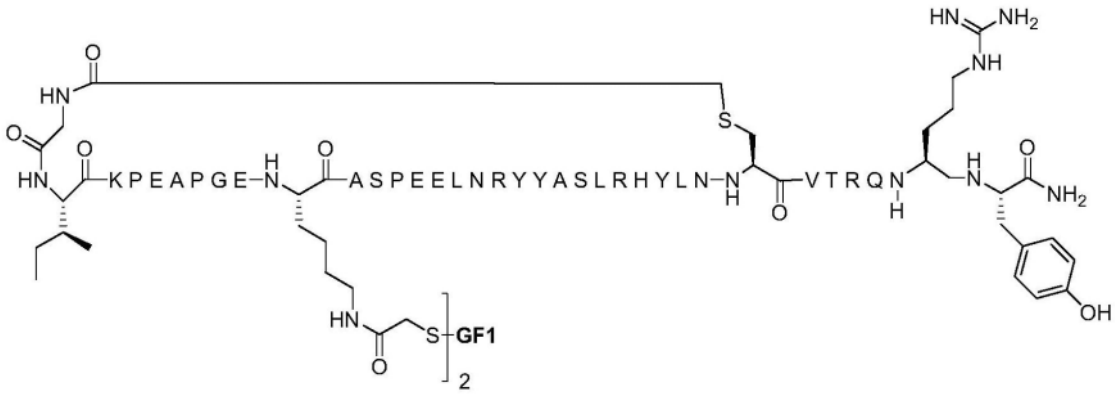
[0634] 结构：

[0635] 

[0636] SEQ ID NO:228

[0637] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36同源二聚体缀合物

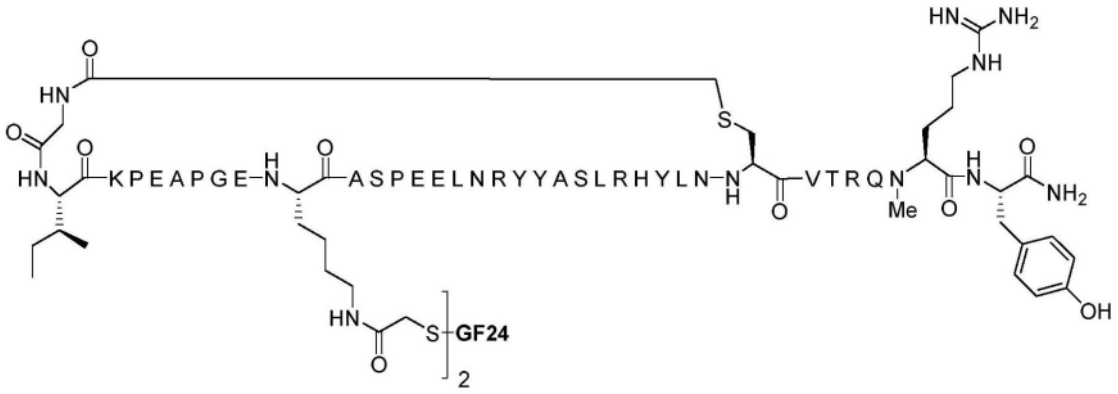
[0638] 结构:

[0639] 

[0640] SEQ ID NO:229

[0641] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

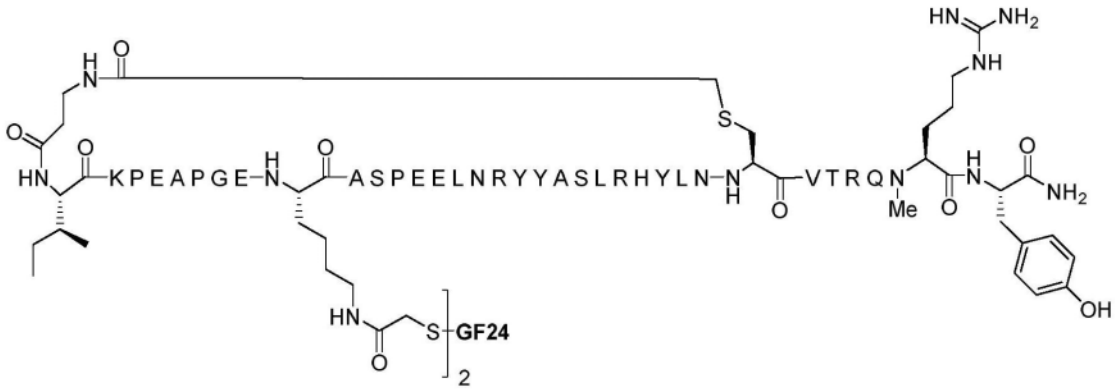
[0642] 结构:

[0643] 

[0644] SEQ ID NO:230

[0645] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

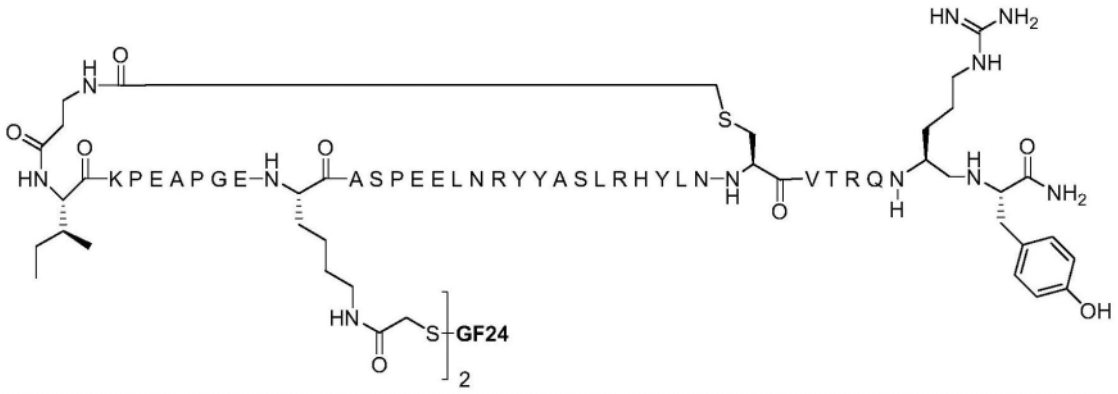
[0646] 结构:

[0647] 

[0648] SEQ ID NO:231

[0649] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36同源二聚体缀合物

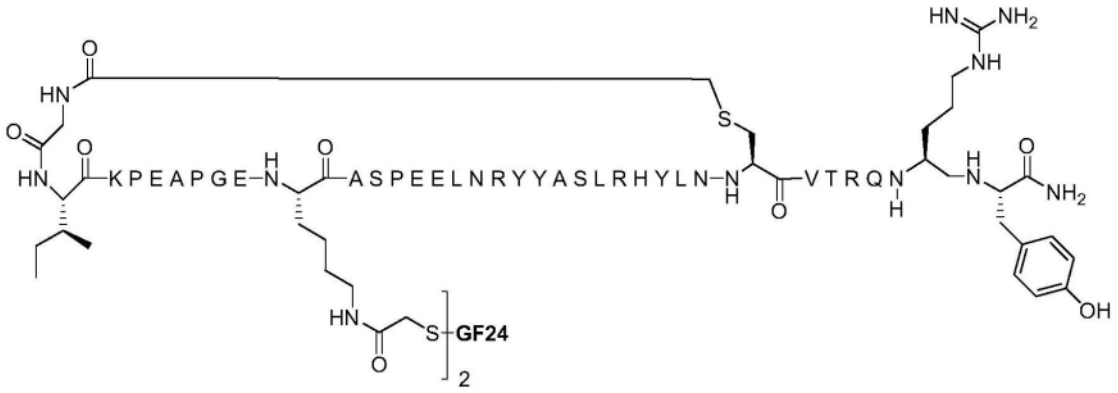
[0650] 结构:

[0651] 

[0652] SEQ ID NO:232

[0653] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36同源二聚体缀合物

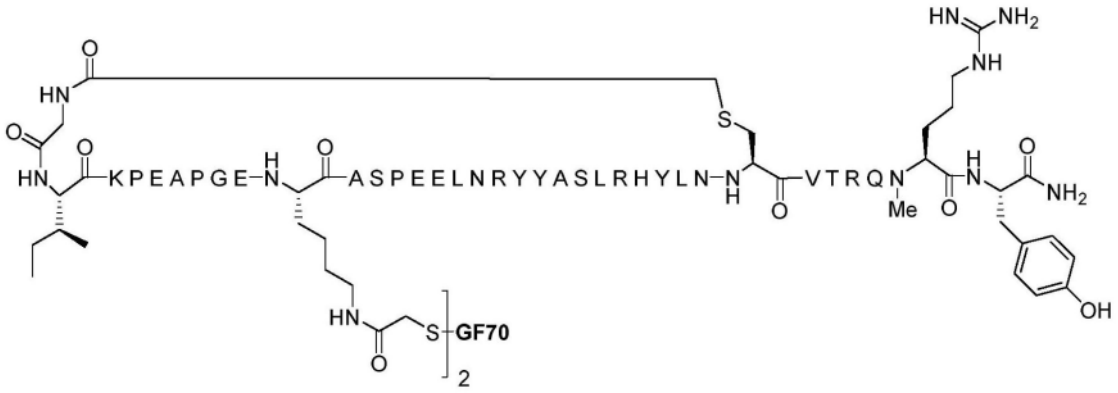
[0654] 结构:

[0655] 

[0656] SEQ ID NO:233

[0657] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

[0658] 结构:

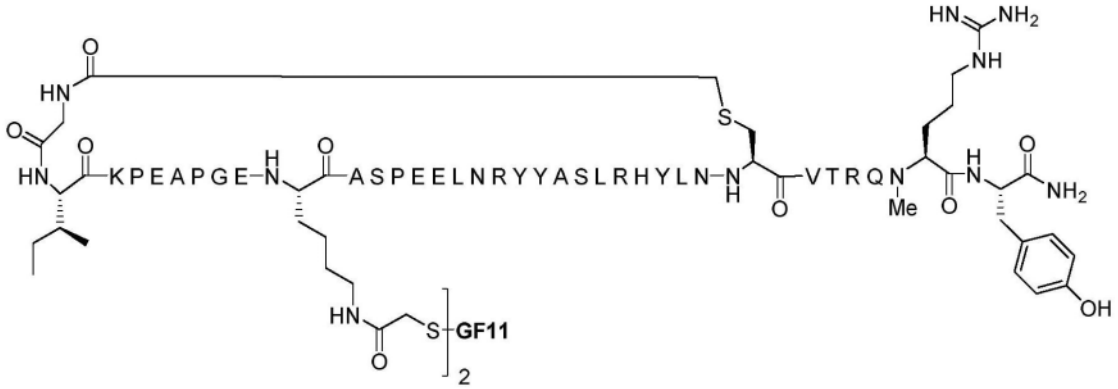
[0659] 

[0660] SEQ ID NO:234

[0661] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体

缀合物

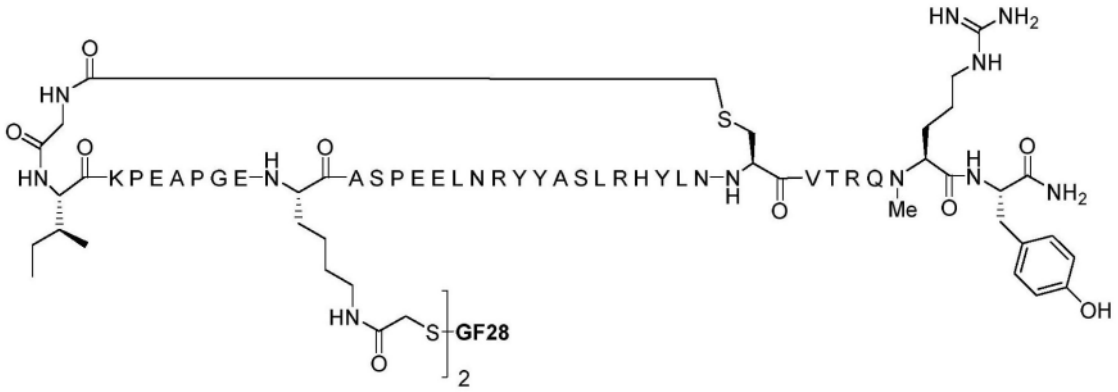
[0662] 结构：

[0663] 

[0664] SEQ ID NO:235

[0665] 名称：GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

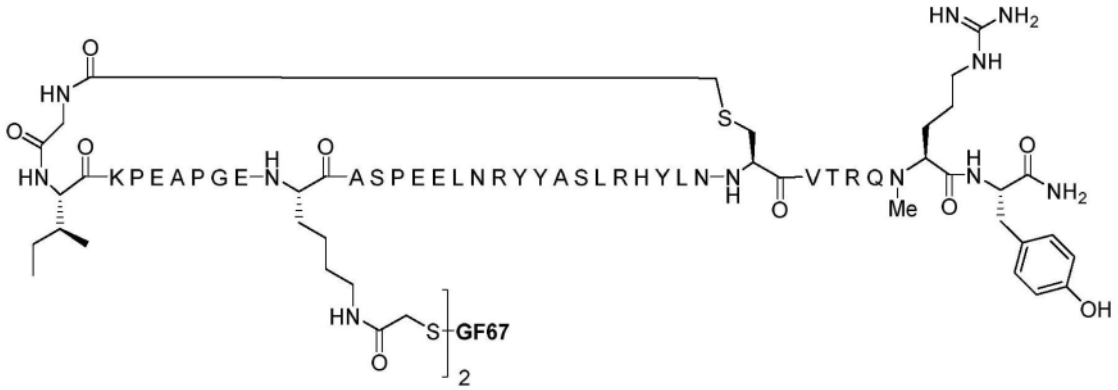
[0666] 结构：

[0667] 

[0668] SEQ ID NO:236

[0669] 名称：GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

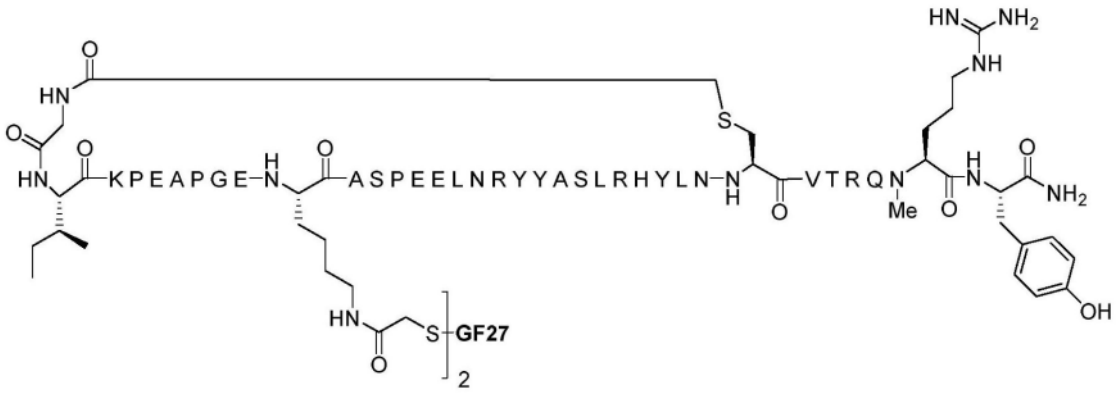
[0670] 结构：

[0671] 

[0672] SEQ ID NO:237

[0673] 名称：GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

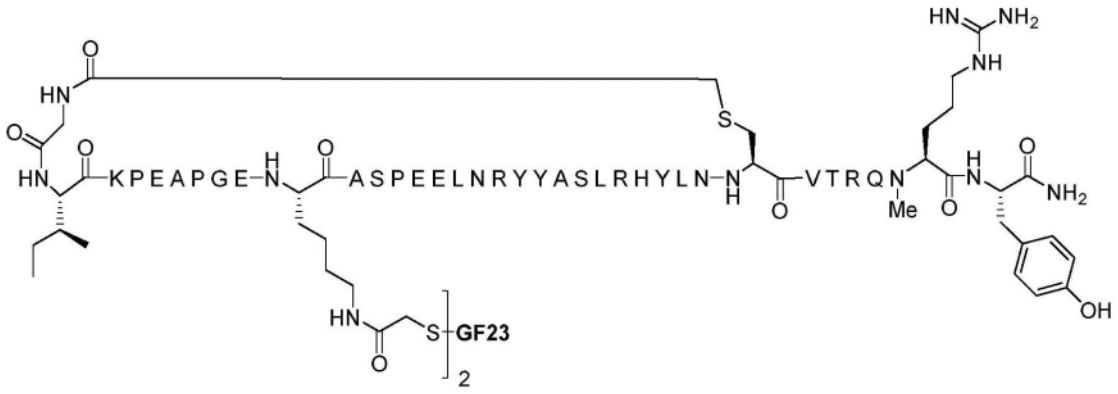
[0674] 结构：

[0675] 

[0676] SEQ ID NO:238

[0677] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

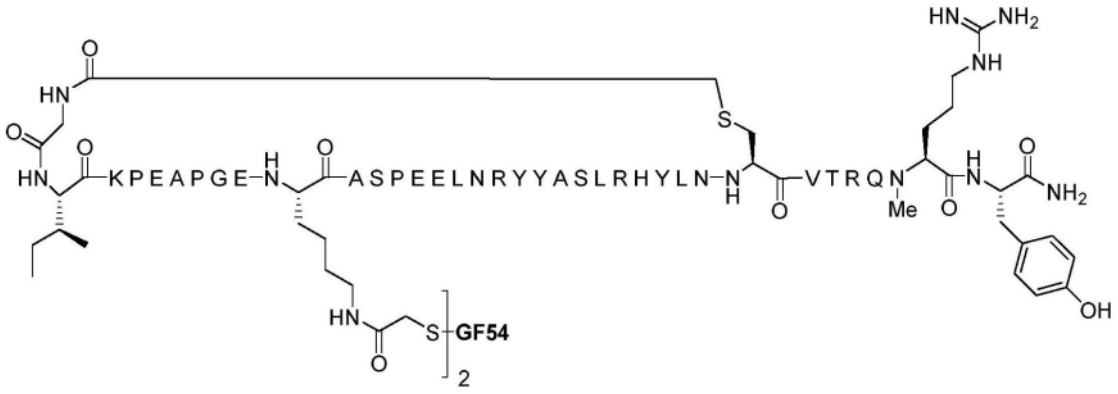
[0678] 结构：

[0679] 

[0680] SEQ ID NO:239

[0681] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

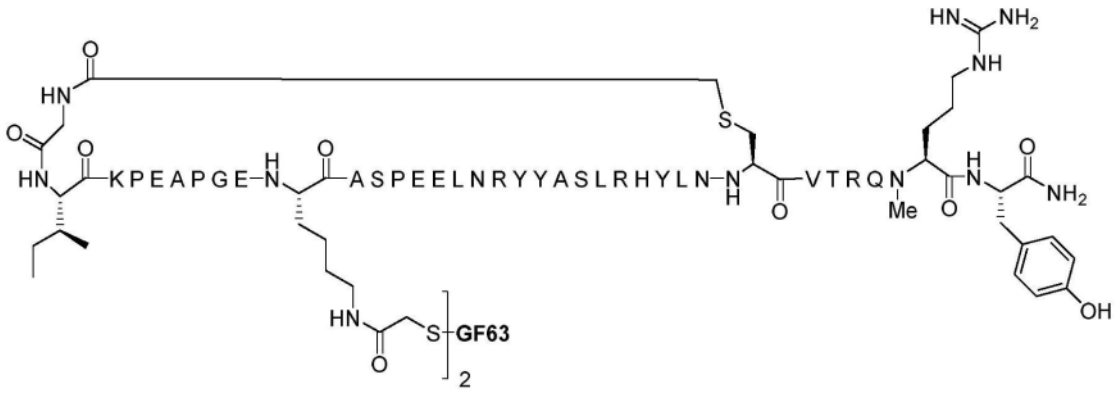
[0682] 结构：

[0683] 

[0684] SEQ ID NO:240

[0685] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

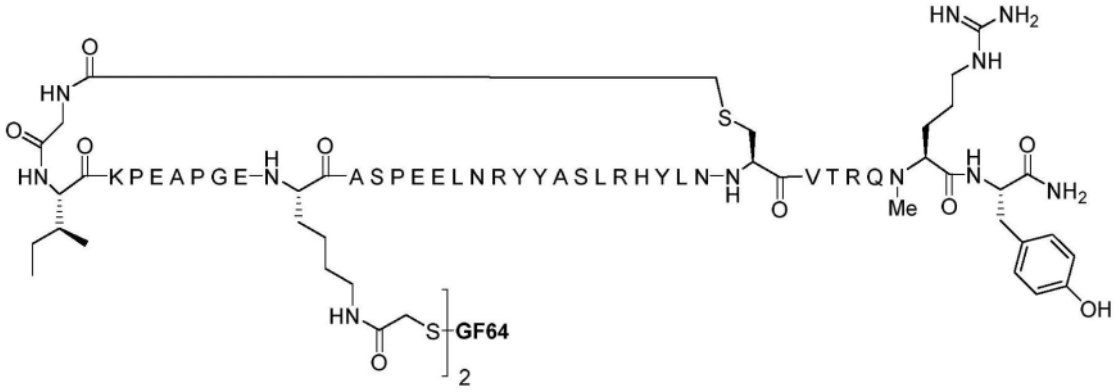
[0686] 结构：

[0687] 

[0688] SEQ ID NO:241

[0689] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

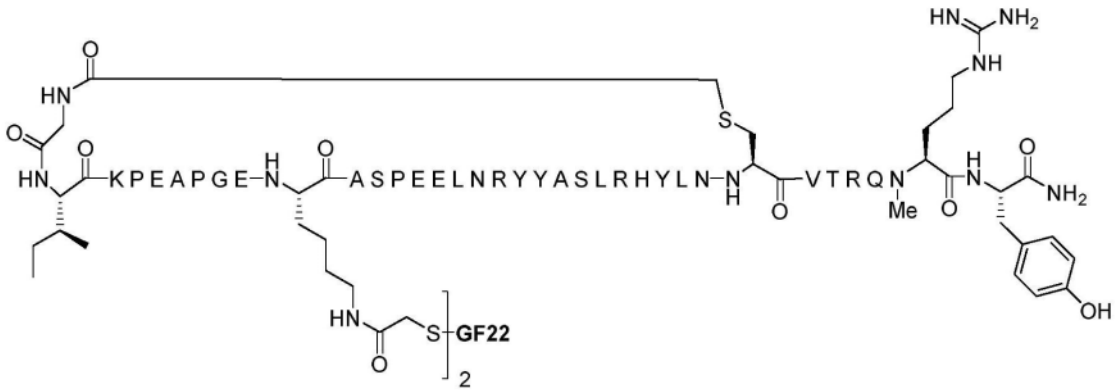
[0690] 结构:

[0691] 

[0692] SEQ ID NO:242

[0693] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

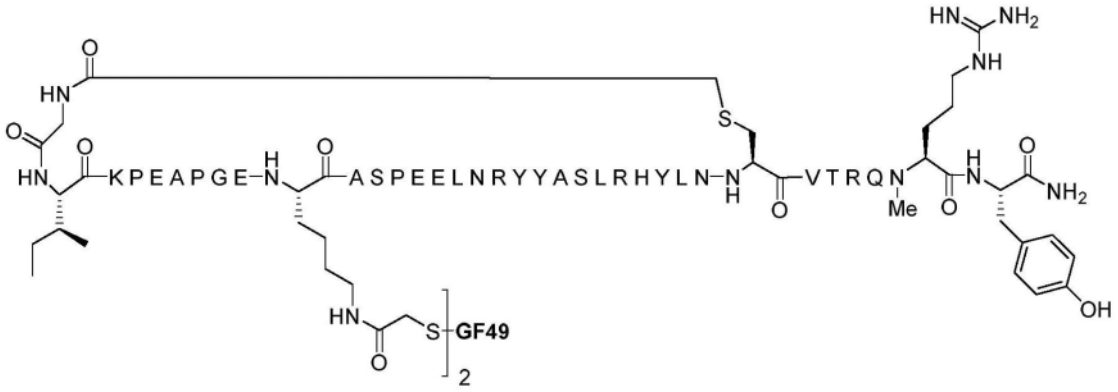
[0694] 结构:

[0695] 

[0696] SEQ ID NO:243

[0697] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

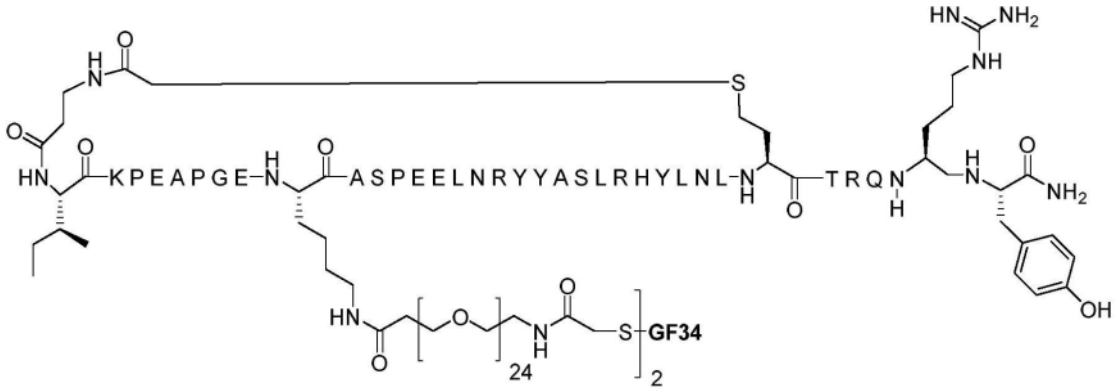
[0698] 结构:

[0699] 

[0700] SEQ ID NO:244

[0701] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-hC31),K(PEG24Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

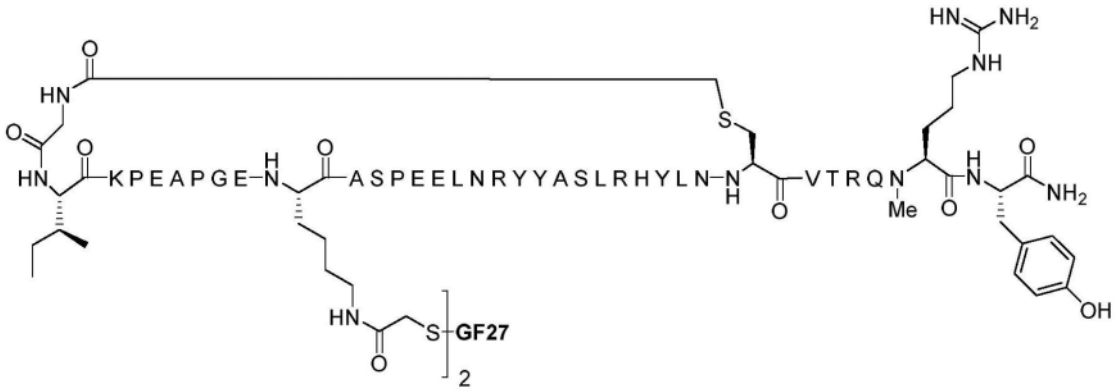
[0702] 结构:

[0703] 

[0704] SEQ ID NO:245

[0705] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

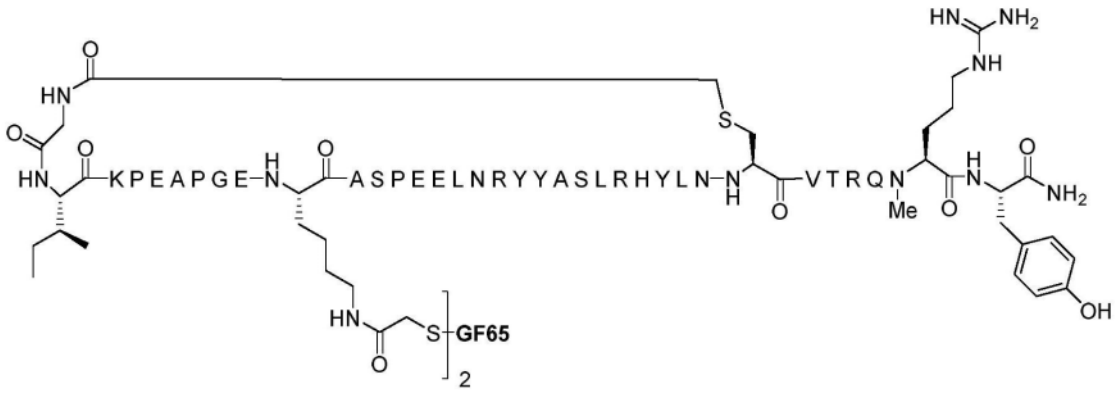
[0706] 结构:

[0707] 

[0708] SEQ ID NO:246

[0709] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

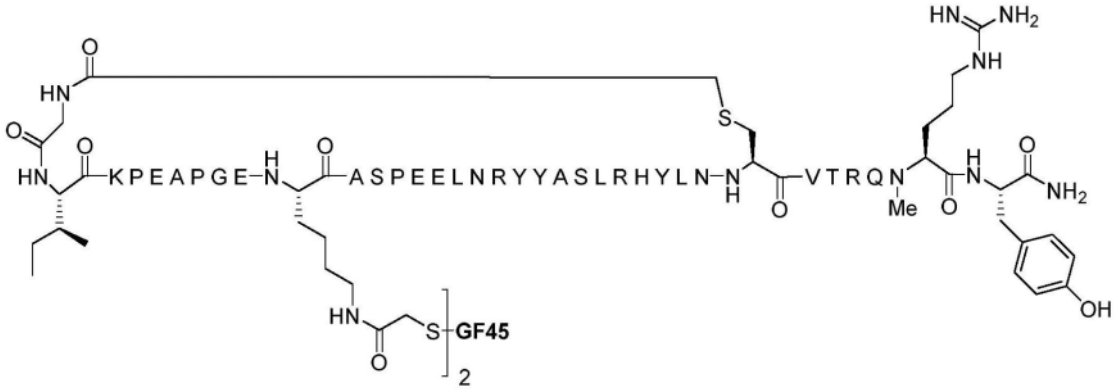
[0710] 结构:

[0711] 

[0712] SEQ ID NO:247

[0713] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

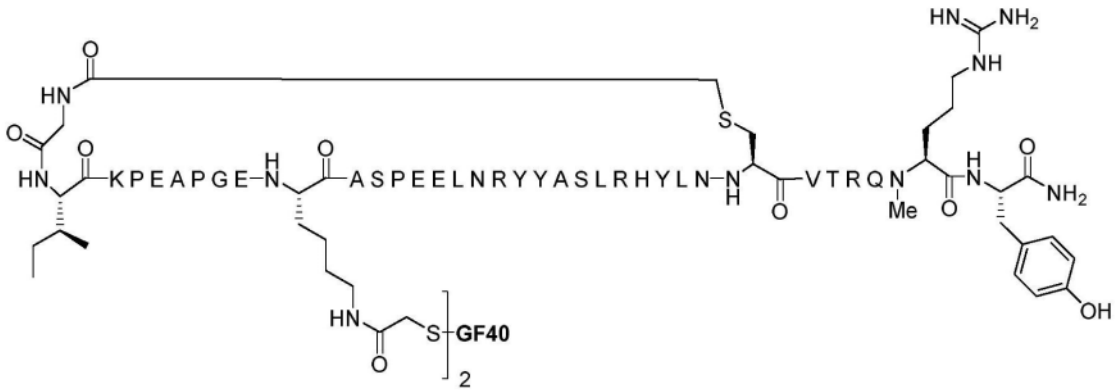
[0714] 结构:

[0715] 

[0716] SEQ ID NO:248

[0717] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

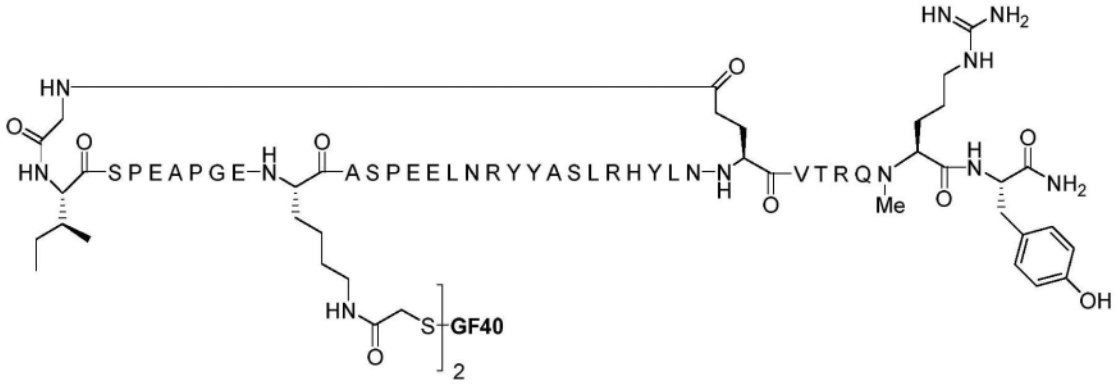
[0718] 结构:

[0719] 

[0720] SEQ ID NO:249

[0721] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-E30),S4,K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

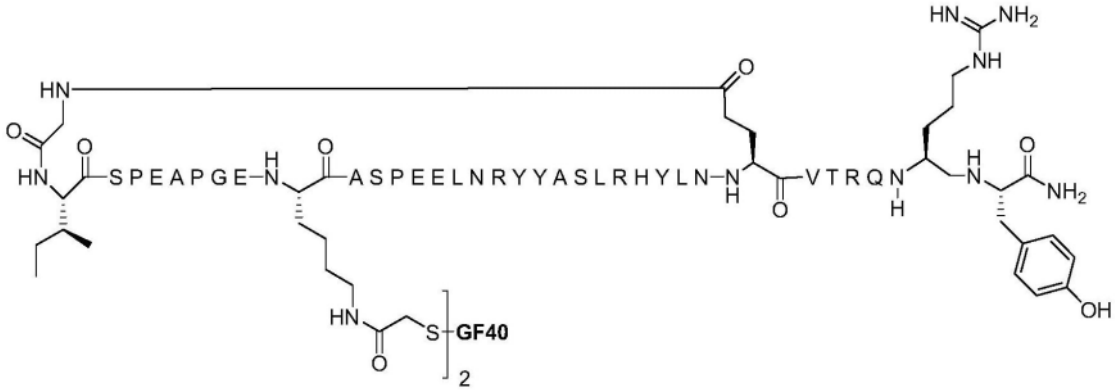
[0722] 结构:

[0723] 

[0724] SEQ ID NO:250

[0725] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-E30),S4,K(Ac)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36同源二聚体缀合物

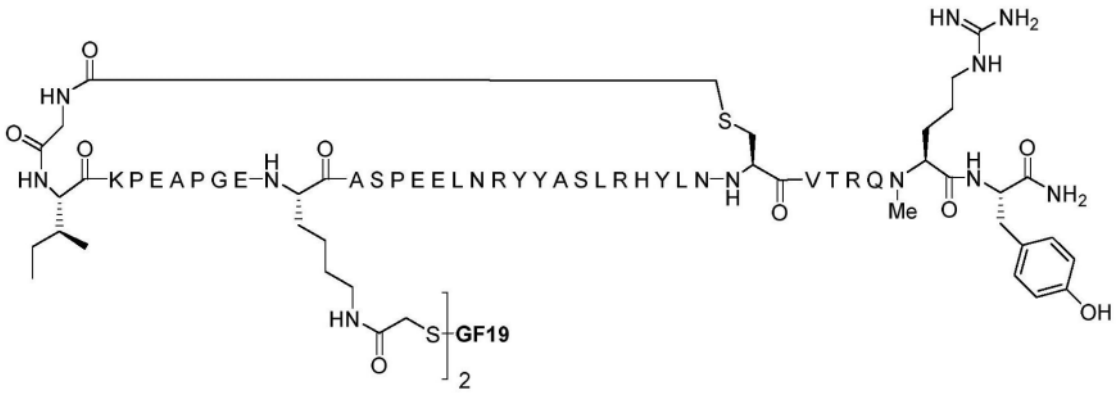
[0726] 结构:

[0727] 

[0728] SEQ ID NO:251

[0729] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

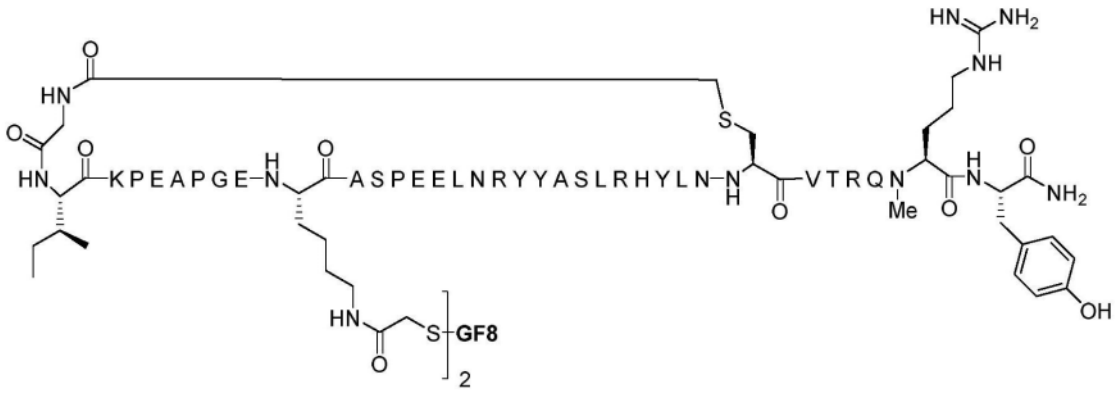
[0730] 结构:

[0731] 

[0732] SEQ ID NO:252

[0733] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

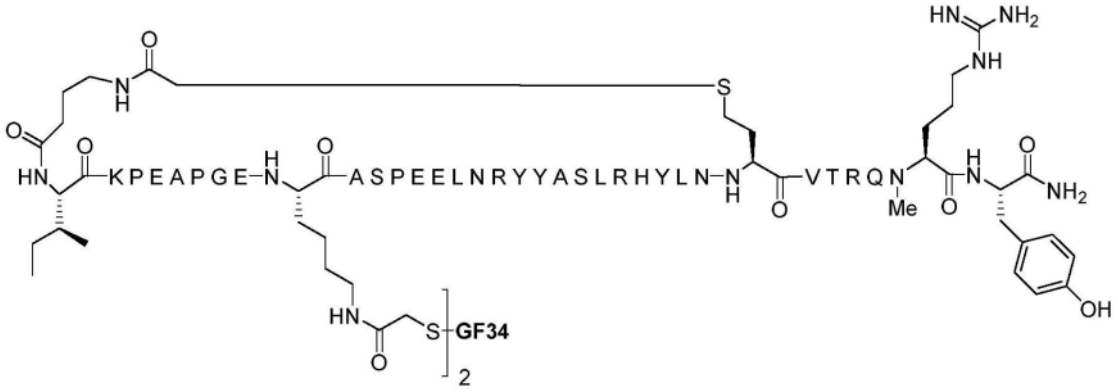
[0734] 结构:

[0735] 

[0736] SEQ ID NO:253

[0737] 名称:GLP-1融合-[环-(gAba2-$COCH_2$-hC30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

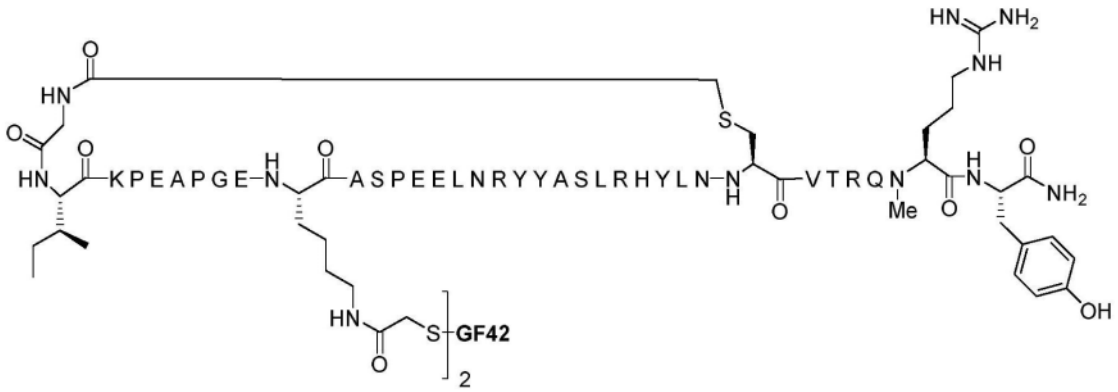
[0738] 结构:

[0739] 

[0740] SEQ ID NO:254

[0741] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

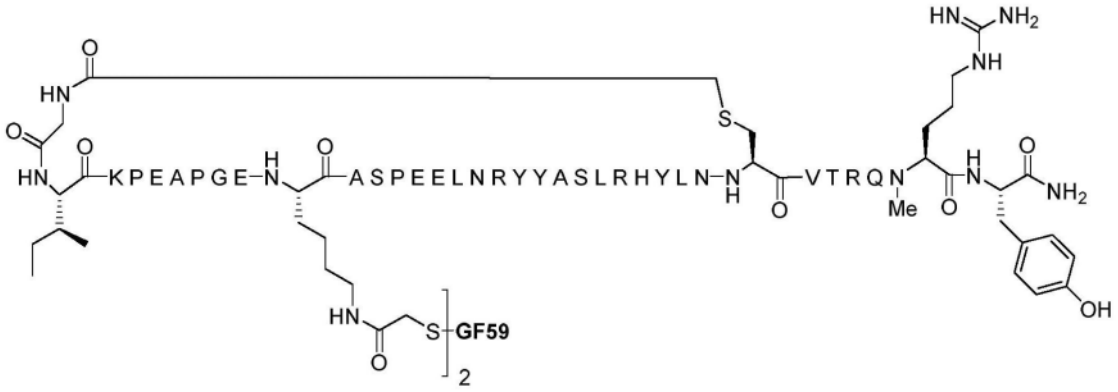
[0742] 结构:

[0743] 

[0744] SEQ ID NO:255

[0745] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-$COCH_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

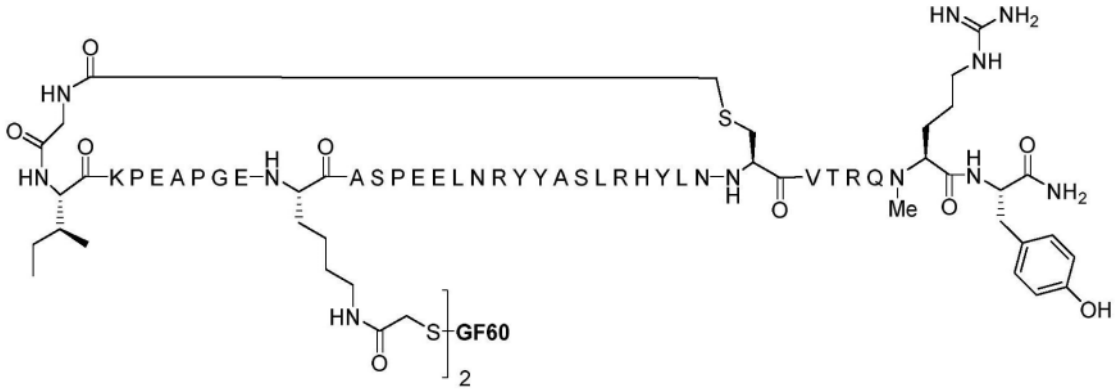
[0746] 结构:

[0747] 

[0748] SEQ ID NO:256

[0749] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

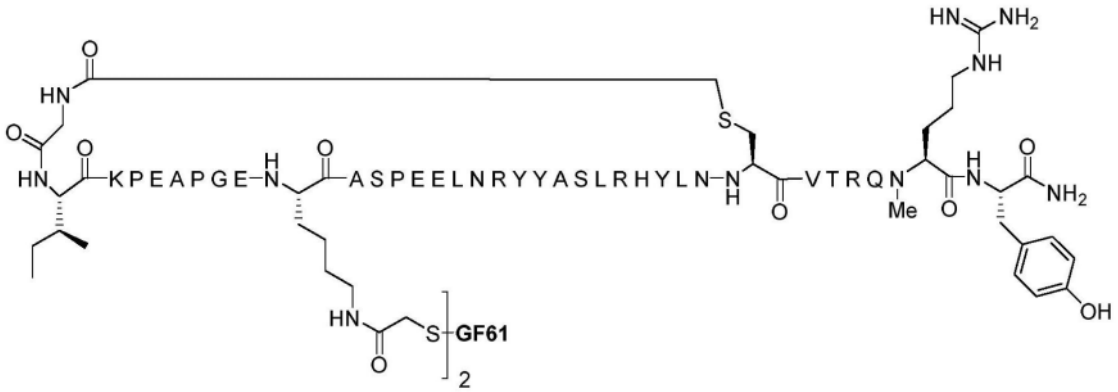
[0750] 结构:

[0751] 

[0752] SEQ ID NO:257

[0753] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

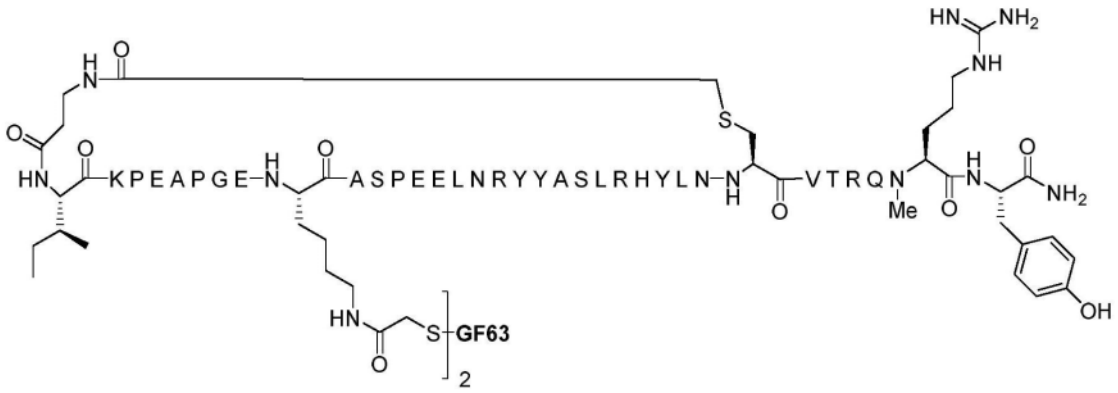
[0754] 结构:

[0755] 

[0756] SEQ ID NO:258

[0757] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

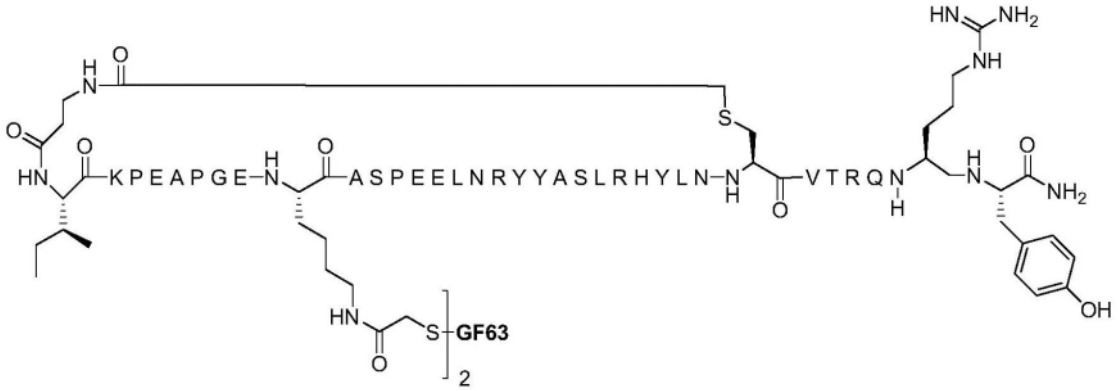
[0758] 结构:

[0759] 

[0760] SEQ ID NO:259

[0761] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,psi-(R35,Y36)]-PYY2-36同源二聚体缀合物

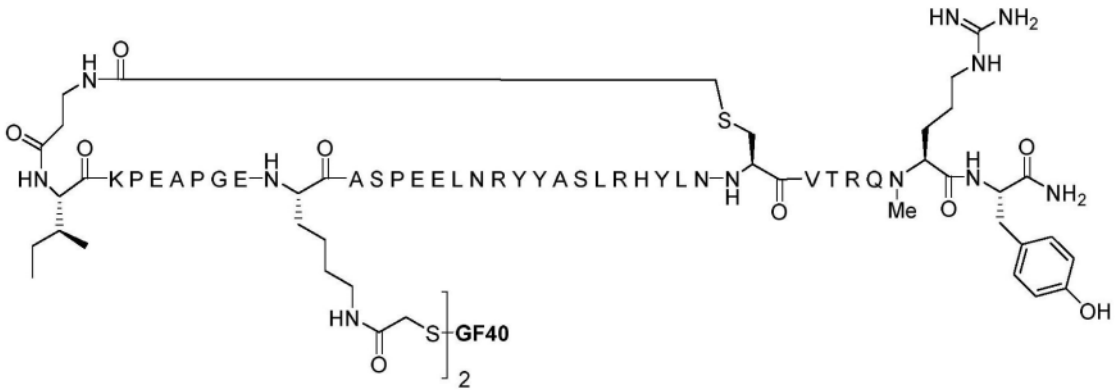
[0762] 结构:

[0763] 

[0764] SEQ ID NO:260

[0765] 名称:GLP-1融合-[环-(βA2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

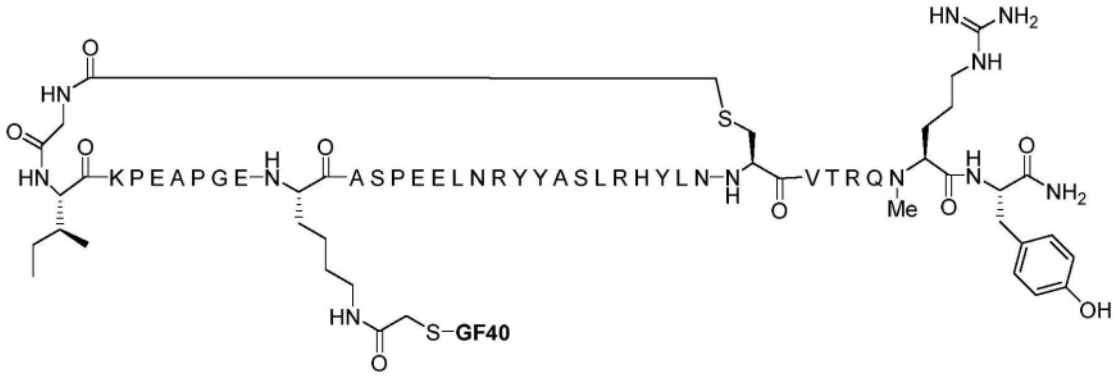
[0766] 结构:

[0767] 

[0768] SEQ ID NO:261

[0769] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36单体缀合物

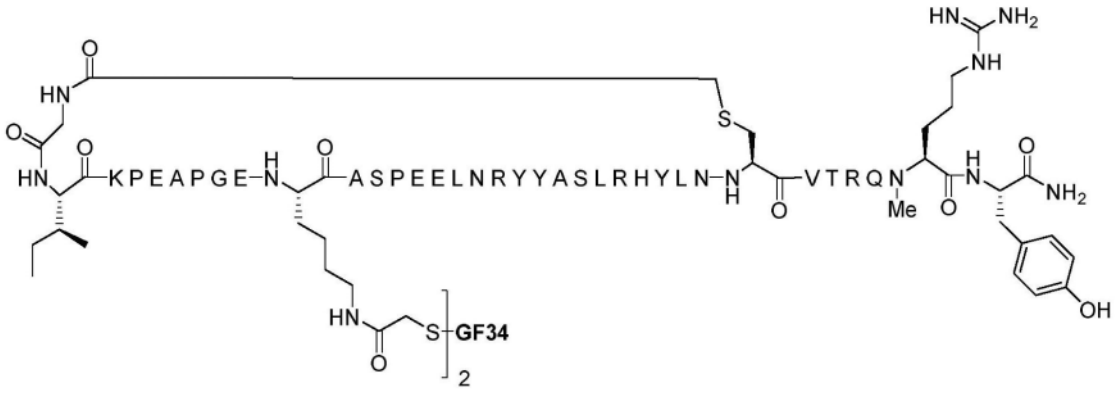
[0770] 结构:

[0771] 

[0772] SEQ ID NO:262

[0773] 名称:GLP-1融合-[环-(G2-COCH$_2$-C30),K(Ac)11,N-Me-R35]-PYY2-36同源二聚体缀合物

[0774] 结构:

[0775] 

序列表

<110> Janssen Pharmaceutica N.V.

<120> 胰高血糖素样肽 1（GLP-1）融合肽偶联的
环状肽酪氨酸-酪氨酸缀合物及其用途
<130> PRD3465
<150> PCT/US2018/029284
<151> 2018-04-25
<150> US 62/662,313
<151> 2018-04-25
<160> 274
<170> PatentIn 版本 3.5
<210> 1
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的 β-丙氨酸
<220>
[0001]
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 Cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 1

```
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
            20                  25                  30
Gln Arg Tyr
        35
```

<210> 2

<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 Leu 为具有环状修饰的正亮氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 2

[0002]

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 3
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有环状修饰的正亮氨酸

<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 3
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 4
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
[0003]
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 4
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Glu Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 5
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG6-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
[0004]
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 5

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 6
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>

<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 6
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0005]

<210> 7
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr

<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 7
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 8
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Gln
<222> (33)..(33)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Gln
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 8
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0006]

<210> 9
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 和 psi-((R35, Y36))化学修饰的 Arg
<220>

[0007]

<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 9

```
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
            20                  25                  30
Gln Arg Tyr
        35
```

<210> 10
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)

<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 10

Ala Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0008]

<210> 11
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr

<400> 11
Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Trp Cys Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 12
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Lys
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Lys
<220>
<221> Lys
<222> (8)..(8)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
[0009]
<222> (28)..(28)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (32)..(32)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 12
Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg Gln Arg
20 25 30
Tyr

<210> 13
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Leu
<222> (29)..(29)
<223> Leu，其中 leu 为具有环状修饰的正亮氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 13

[0010]

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 14
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> Lys with a PEG-8-triazolyl-CH2CH2CO-PEG4-AcBr chemical
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>

<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 14
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 15
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
[0011]
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (22)..(22)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 15
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Lys Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
20 25 30
Arg Gln Arg Tyr

35

<210> 16
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (21)..(21)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg

[0012]

<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 16

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Lys Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
20 25 30
Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 17
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys

<222> (6)..(6)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 17
Ala Ile Lys Pro Glu Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Val Thr
20 25 30
Arg Gln Arg Tyr
35

[0013]

<210> 18
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)

<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 18
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 19
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
[0014]
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 19
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 20
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)

<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 20

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0015]

<210> 21
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 21

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg

20 25 30

Gln Arg Tyr

35

<210> 22

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>

<221> Ala

<222> (1)..(1)

<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的 β-丙氨酸

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys

<220>

<221> Cys

<222> (30)..(30)

<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸

<220>

<221> Arg

<222> (34)..(34)

<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg

[0016]

<400> 22

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg

20 25 30

Gln Arg Tyr

35

<210> 23

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>

<221> Gly

<222> (1)..(1)

<223> 具有环状修饰的 Gly

<220>

<221> Lys

<222> (10)..(10)

<223> 具有 PEG12-AcBr 化学修饰的 Lys

[0017]

<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 23

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 24
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 24

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 25
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 PEG24-AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
[0018]
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 25
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 26
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>

<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 26

[0019]

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 27
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg

<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 27
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 28
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
[0020]
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 28
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 29
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala

<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 29

[0021]

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 30
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)

<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 30
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 31
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
[0022]
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 31
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 32

<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 32

[0023]
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 33
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Glu

<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 33
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 34
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
[0024] <221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 34
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 35
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 35

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

[0025]

<210> 36
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>

<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 36
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 37
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
[0026]
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 37
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 38
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>

<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 38

[0027]

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 39
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ile
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Ile
<220>
<221> Lys
<222> (9)..(9)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (28)..(28)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg

<222> (33)..(33)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 39
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 40
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly

[0028]

<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 40
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 41
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 41

[0029]

```
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
            20                  25                  30
Gln Arg Tyr
        35
```

<210> 42
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的γ氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)

<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 42
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 43
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
[0030] <221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 43
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 44

<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 44

[0031]

Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 45
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸

<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 45
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 46
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>

[0032]

<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的γ氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 46
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 47
<211> 35

[0033]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 47

```
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
            20                  25                  30
Gln Arg Tyr
        35
```

<210> 48
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 δ-氨基戊酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>

<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 48
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 49
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
[0034]
<223> Xaa 为具有环状修饰的 δ-氨基戊酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 49
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr

35

<210> 50
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 δ-氨基戊酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg

[0035]

<400> 50

Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 51
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 δ-氨基戊酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys

<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 51
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 52
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物

[0036]

<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 52
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 53
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的 β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
[0037]
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 53

```
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1               5                  10                  15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
            20                  25                  30
Gln Arg Tyr
        35
```

<210> 54
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 环状 PYY 肽化合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)

<223> 具有 AcBr 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 54
Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 55
<211> 34
<212> PRT
[0038] <213> Homo sapiens
<400> 55
Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15
Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30
Arg Tyr

<210> 56
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 (7-36)
<400> 56
His Ser 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30
<210> 57
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GLP-1 (7-37)
<400> 57
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly
20 25 30
<210> 58
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 毒晰外泌肽 4（1-39）
<400> 58
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

[0039]

<210> 59
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 毒晰外泌肽 4（1-28）
<400> 59
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25
<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-1
<400> 60
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
1 5 10 15
<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-2

[0040]

<400> 61
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15
<210> 62
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-3
<400> 62
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15
Ala Pro Ala Pro Ala
20
<210> 63
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-4
<400> 63
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
20 25
<210> 64
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-5
<400> 64
Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5
<210> 65
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-6
<400> 65
Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
1 5 10
<210> 66
<211> 24
<212> PRT

[0041]

<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-7
<400> 66
Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
20
<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-8
<400> 67
Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 68
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-9
<400> 68
Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20
<210> 69
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-10
<400> 69
Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40
<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 接头 1-11
<400> 70
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15
<210> 71
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-12
<400> 71
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ala
20
<210> 72
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-13
<400> 72
[0042] Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ala Ala
20
<210> 73
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-14
<400> 73
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
20 25
<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-15
<400> 74
Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-16
<400> 75
Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Ala
1 5 10 15
<210> 76
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-17
<400> 76
Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly His Ala
20

[0043]

<210> 77
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-18
<400> 77
Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Ala
20 25
<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-19
<400> 78
Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala
1 5 10 15
<210> 79
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-20

<400> 79
Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Pro Ala
20
<210> 80
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-21
<400> 80
Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala
20 25
<210> 81
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-22
<400> 81

[0044]

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15
<210> 82
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-23
<400> 82
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15
Pro Ala Pro Ala Pro
20
<210> 83
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 1-24
<400> 83
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15
Pro Ala Pro Ala Pro Ala

20

<210> 84
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 1
<400> 84

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly
225

<210> 85
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 2
<400> 85

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

[0045]

[0046]

1 5 10 15
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
20 25 30
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
35 40 45
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
50 55 60
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
100 105 110
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
115 120 125
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145 150 155 160
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
165 170 175
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
180 185 190
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
210 215 220

<210> 86
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 3
<400> 86

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215 220

<210> 87
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 4
<400> 87

[0047]

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
130 135 140
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
145 150 155 160
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
165 170 175
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

180 185 190
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
195 200 205
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
210 215 220
<210> 88
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 5
<400> 88
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
20 25 30
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
35 40 45
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
50 55 60
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80
[0048] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
100 105 110
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
115 120 125
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145 150 155 160
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
165 170 175
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
180 185 190
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
210 215 220
Lys
225
<210> 89
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 6
<400> 89
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

[0049]

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225
<210> 90
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 铰链 Fc 区肽 7
<400> 90
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly

[0050]

225

<210> 91
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-1
<400> 91
Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
1 5 10 15
<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-2
<400> 92
Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
1 5 10 15
<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头 2-3
<400> 93
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu
1 5 10 15
Pro

<210> 94
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-4
<400> 94
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
1 5 10
<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-5
<400> 95

[0051]

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys
1 5 10 15
Ala

<210> 96
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-6
<400> 96
Gly Gly Gly Gly Ala Tyr Cys Ala Lys Tyr Asp Gly Cys Tyr Gly Glu
1 5 10 15
Leu Asp Phe Trp Cys Gln
20
<210> 97
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-7
<400> 97
Gly Gly Gly Gly Ala Tyr Ser Ala Lys Tyr Asp Gly Cys Tyr Gly Glu

[0052]

1 5 10 15
Leu Asp Phe Trp Gly Gln
20
<210> 98
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头2-8
<400> 98
Ala Ala Ala Cys Pro Glu Glu Glu
1 5
<210> 99
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头2-9
<400> 99
Ala Ala Ala Glu Glu Pro Cys Ala
1 5
<210> 100
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头2-10
<400> 100
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Ala Pro Arg Arg Arg
1 5 10
<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头2-11
<400> 101
Ala Pro Ala Pro Glu Glu Pro Cys Ala
1 5
<210> 102
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头2-12
<400> 102

Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Glu Glu Glu
1 5 10 15

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-13
<400> 103
Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu
1 5 10 15
Pro

<210> 104
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-14
<400> 104
Ala Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Cys Ala
1 5 10

[0053]

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-15
<400> 105
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys
1 5 10 15
Ala

<210> 106
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-16
<400> 106
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
1 5 10

<210> 107
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接头 2-17
<400> 107
Ala Ser Gly Ser Pro Pro Pro Pro Pro Pro Glu Pro Glu Pro Cys Ala
1 5 10 15
<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-18
<400> 108
Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Pro
1 5 10 15
Glu

<210> 109
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-19
<400> 109
[0054]
Ala Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
1 5 10 15
<210> 110
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-20
<400> 110
Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Glu Glu Glu
1 5 10 15
Pro Cys Ala

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-21
<400> 111
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
1 5 10 15
Ala

<210> 112
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头 2-22
<400> 112

Ala Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Cys Ala
20

<210> 113
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 1
<400> 113

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30

[0055]

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro

<210> 114
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 2
<400> 114
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220

[0056]

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro

<210> 115
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 3
<400> 115

[0057]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290

<210> 116
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 4
<400> 116

[0058]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
275 280 285

<210> 117
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 5
<400> 117

[0059]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

260 265 270
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
275 280 285

<210> 118
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 6
<400> 118

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65 70 75 80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
85 90 95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
100 105 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
115 120 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
130 135 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285

[0060]

Pro Cys Pro
290

<210> 119
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 7
<400> 119

[0061]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
            20                  25                  30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
        35                  40                  45
Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
    50                  55                  60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65                  70                  75                  80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
                85                  90                  95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
            100                 105                 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
        115                 120                 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
    130                 135                 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145                 150                 155                 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
            180                 185                 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
        195                 200                 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
    210                 215                 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225                 230                 235                 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
                245                 250                 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
        275                 280                 285
Pro Cys Pro
```

290

<210> 120
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 8
<400> 120

[0062]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
        35                  40                  45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ala Cys Ala
    290
```

[0063]

<210> 121
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 9
<400> 121

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
        35                  40                  45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ala Cys Ala
    290
```

<210> 122

<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 10
<400> 122

[0064]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
            20                  25                  30
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
        35                  40                  45
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
    50                  55                  60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65                  70                  75                  80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                85                  90                  95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
            100                 105                 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        115                 120                 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    130                 135                 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145                 150                 155                 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                165                 170                 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
            180                 185                 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        195                 200                 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    210                 215                 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225                 230                 235                 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
                245                 250                 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            260                 265                 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala
    290                 295
<210> 123
<211> 289
```

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 11
<400> 123

[0065]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys
        275                 280                 285
Ala
```

<210> 124
<211> 289
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 12
<400> 124

[0066]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys
        275                 280                 285
Ala
```

<210> 125
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GLP-1 融合 13
<400> 125
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65 70 75 80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
85 90 95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
100 105 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
115 120 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
130 135 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
[0067]
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ala Cys Ala
290
<210> 126
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> GLP-1 融合 14

<400> 126

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65 70 75 80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
85 90 95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
100 105 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
115 120 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
130 135 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
[0068] Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ala Cys Ala
290

<210> 127

<211> 297

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1 融合 15

[0069]

<400> 127

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
        35                  40                  45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Tyr Cys Ala Lys Tyr Asp Gly Cys
        275                 280                 285
Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Trp Cys Gln
    290                 295
```

<210> 128
<211> 299
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 16
<400> 128

[0070]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
            20                  25                  30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
        35                  40                  45
Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
    50                  55                  60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65                  70                  75                  80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
                85                  90                  95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
            100                 105                 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
        115                 120                 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
    130                 135                 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145                 150                 155                 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
            180                 185                 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
        195                 200                 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
    210                 215                 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225                 230                 235                 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
                245                 250                 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Tyr Cys Ala Lys Tyr Asp
        275                 280                 285
Gly Cys Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Trp Cys Gln
    290                 295
<210> 129
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 17
<400> 129
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
```

[0071]

```
1               5                   10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
        35                  40                  45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Tyr Ser Ala Lys Tyr Asp Gly Cys
        275                 280                 285
Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Trp Gly Gln
    290                 295
<210>  130
<211>  299
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  GLP-1 融合 18
<400>  130
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                   10                  15
```

[0072]

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65 70 75 80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
85 90 95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
100 105 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
115 120 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
130 135 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ala Tyr Ser Ala Lys Tyr Asp
275 280 285
Gly Cys Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Trp Gly Gln
290 295

<210> 131
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 19
<400> 131
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly

[0073]

20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro
275 280 285
Cys Ala
290

<210> 132
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 20
<400> 132
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30

[0074]

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro
275 280 285
Cys Ala
290

<210> 133
<211> 287
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 21
<400> 133
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr

[0075]

```
          35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
      50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                  85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
          115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
      130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                  165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
          195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
      210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                  245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
          275                 280                 285
<210>  134
<211>  298
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  GLP-1 融合 22
<400>  134
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1                   5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
          35                  40                  45
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
      50                  55                  60
```

[0076]

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
65 70 75 80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
85 90 95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
100 105 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
115 120 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
130 135 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145 150 155 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
165 170 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
180 185 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
195 200 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
210 215 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
245 250 255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
260 265 270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
290 295

<210> 135
<211> 298
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 23
<400> 135
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

65 70 75 80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
85 90 95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
100 105 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
115 120 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
130 135 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145 150 155 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
165 170 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
180 185 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
195 200 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
210 215 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
245 250 255

[0077]

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
260 265 270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
290 295

<210> 136
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 24
<400> 136

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
[0078] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

<210> 137
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 25
<400> 137

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
[0079] Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

<210> 138
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 26
<400> 138
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95

[0080]

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 139
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 27
<400> 139

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

[0081]

100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 140
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 28
<400> 140
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu
275 280 285
Pro

[0082]

<210> 141
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 29
<400> 141
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

```
          115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
      130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                  165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
              180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
          195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
      210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                  245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
              260                 265                 270
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu
          275                 280                 285
Pro
```

[0083]

```
<210>  142
<211>  294
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  GLP-1 融合 30
<400>  142
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1                 5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
              20                  25                  30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
          35                  40                  45
Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
      50                  55                  60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65                  70                  75                  80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
                  85                  90                  95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
              100                 105                 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
          115                 120                 125
```

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
130 135 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290

[0084]

<210> 143
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 31
<400> 143
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65 70 75 80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
85 90 95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
100 105 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
115 120 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290

[0085]

<210> 144
<211> 280
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 32
<400> 144

His Ser 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Ala Ser
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala
35 40 45
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
50 55 60
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
65 70 75 80
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
85 90 95
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
100 105 110
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
115 120 125
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
145 150 155 160
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
165 170 175
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
180 185 190
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
195 200 205
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
210 215 220
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
225 230 235 240
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
245 250 255
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro
260 265 270
Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 145
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0086]

<223> GLP-1 融合 33
<400> 145

His Ser 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Ala Ser
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys
35 40 45
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
50 55 60
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
65 70 75 80
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
85 90 95
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
100 105 110
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
115 120 125
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
130 135 140
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
145 150 155 160
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu

165 170 175
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
180 185 190
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
195 200 205
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
210 215 220
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
225 230 235 240
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
245 250 255
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro
260 265 270
Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 146
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 34
<400> 146

[0087]
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys
275 280 285
Ala

<210> 147
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 35
<400> 147

[0088]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
50 55 60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
65 70 75 80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
85 90 95
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
100 105 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
115 120 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
130 135 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
145 150 155 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
165 170 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
180 185 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

195 200 205

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
210 215 220

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
225 230 235 240

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
245 250 255

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
260 265 270

Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu
275 280 285

Pro Cys Ala
290

<210> 148
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 36
<400> 148

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

[0089]

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Pro Cys Pro Pro
35 40 45

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
50 55 60

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
65 70 75 80

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
85 90 95

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
100 105 110

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
115 120 125

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
130 135 140

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
145 150 155 160

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
165 170 175

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
180 185 190

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
195 200 205

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
210 215 220
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
225 230 235 240
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
245 250 255
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala
260 265 270
Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 149
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1融合37
<400> 149

[0090]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu
275 280 285
Glu Pro Cys Ala
290

<210> 150
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 38
<400> 150

[0091]

His Ser 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Ala Ser
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
35 40 45
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
50 55 60
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
65 70 75 80
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
85 90 95
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
100 105 110
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
115 120 125
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
130 135 140
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
145 150 155 160
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
165 170 175
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
180 185 190
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
195 200 205
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
210 215 220
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
225 230 235 240

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
245 250 255
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro
275 280 285
Cys Ala
290

<210> 151
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 39

[0092]

<400> 151
His Ser 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Ala Ser
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu
275 280 285
Glu Pro Cys Ala
290
<210> 152
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 40
<400> 152
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro
35 40 45
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
50 55 60
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
65 70 75 80
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
85 90 95
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
100 105 110
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
115 120 125
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
130 135 140
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
145 150 155 160
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
165 170 175
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
180 185 190
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
195 200 205
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
210 215 220
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
225 230 235 240
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
245 250 255

[0093]

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala
260 265 270
Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 153
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 41
<400> 153

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
50 55 60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
65 70 75 80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
85 90 95

[0094]

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
100 105 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
115 120 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
130 135 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
145 150 155 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
165 170 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
180 185 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
195 200 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
210 215 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
225 230 235 240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
245 250 255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
260 265 270
Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu

275 280 285

Pro Cys Ala
290

<210> 154
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 42
<400> 154

[0095]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        35                  40                  45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Cys
        275                 280                 285
```

Ala

<210> 155
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 43
<400> 155

[0096]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
        35                  40                  45
Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
    50                  55                  60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
65                  70                  75                  80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
            100                 105                 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
        115                 120                 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
    130                 135                 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
145                 150                 155                 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
                165                 170                 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
            180                 185                 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
        195                 200                 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
    210                 215                 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
225                 230                 235                 240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
                245                 250                 255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
            260                 265                 270
Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Glu Pro Glu Pro Glu
        275                 280                 285
Pro Cys Ala
```

290

<210> 156
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 44
<400> 156

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro
35 40 45
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
50 55 60
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
65 70 75 80
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
85 90 95
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
100 105 110
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
115 120 125
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
130 135 140
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
145 150 155 160
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
165 170 175
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
180 185 190
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
195 200 205
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
210 215 220
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
225 230 235 240
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
245 250 255
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala
260 265 270
Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 157
<211> 289

[0097]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 45
<400> 157

[0098]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        35                  40                  45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Glu Glu
        275                 280                 285
Glu
```

<210> 158
<211> 291
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 46
<400> 158

[0099]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
        35                  40                  45
Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
    50                  55                  60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
65                  70                  75                  80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
            100                 105                 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
        115                 120                 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
    130                 135                 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
145                 150                 155                 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
                165                 170                 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
            180                 185                 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
        195                 200                 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
    210                 215                 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
225                 230                 235                 240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
                245                 250                 255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
            260                 265                 270
Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
        275                 280                 285
Glu Glu Glu
    290
```

<210> 159
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GLP-1 融合 47
<400> 159
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
[0100] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Cys Glu Glu Glu
290
<210> 160
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> GLP-1 融合 48
<400> 160
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro
35 40 45
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
50 55 60
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
65 70 75 80
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
85 90 95
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
100 105 110
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
115 120 125
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
130 135 140
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
145 150 155 160
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
[0101]
165 170 175
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
180 185 190
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
195 200 205
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
210 215 220
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
225 230 235 240
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
245 250 255
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala
260 265 270
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Glu Glu Glu
275 280
<210> 161
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 49
<400> 161
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

[0102]

1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu
275 280 285
Glu Pro
290

<210> 162
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 50
<400> 162
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

[0103]

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
50 55 60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
65 70 75 80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
85 90 95
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
100 105 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
115 120 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
130 135 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
145 150 155 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
165 170 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
180 185 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
195 200 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
210 215 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
225 230 235 240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
245 250 255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
260 265 270
Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

<210> 163
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 51
<400> 163

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

[0104]

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Cys Pro Glu Glu Pro
290

<210> 164
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 52
<400> 164
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30

[0105]

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro
35 40 45
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
50 55 60
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
65 70 75 80
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
85 90 95
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
100 105 110
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
115 120 125
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
130 135 140
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
145 150 155 160
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
165 170 175
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
180 185 190
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
195 200 205
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
210 215 220
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
225 230 235 240
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
245 250 255
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala
260 265 270
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
275 280

<210> 165
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 53
<400> 165

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro
35 40 45
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[0106]

50 55 60
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
65 70 75 80
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
85 90 95
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
100 105 110
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
115 120 125
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
130 135 140
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
145 150 155 160
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
165 170 175
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
180 185 190
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
195 200 205
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
210 215 220
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
225 230 235 240
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
245 250 255
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala
260 265 270
Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 166
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 54
<400> 166
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
50 55 60
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
65 70 75 80

[0107]

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
85 90 95
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
100 105 110
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
115 120 125
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
130 135 140
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
145 150 155 160
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
165 170 175
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
180 185 190
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
195 200 205
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
210 215 220
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
225 230 235 240
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
245 250 255
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
260 265 270
Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu
275 280 285
Glu Glu Pro Cys Ala
290

<210> 167
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 55
<400> 167

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
35 40 45
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
50 55 60
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
65 70 75 80
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

85 90 95
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
100 105 110
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
115 120 125
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
130 135 140
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
145 150 155 160
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
165 170 175
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
180 185 190
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
195 200 205
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
210 215 220
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
225 230 235 240
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
245 250 255
Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu
260 265 270
[0108] Glu Glu Pro Cys Ala
275

<210> 168
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 56
<400> 168
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Pro Pro
35 40 45
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
50 55 60
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
65 70 75 80
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
85 90 95
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
100 105 110

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
115 120 125
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
130 135 140
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
145 150 155 160
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
165 170 175
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
180 185 190
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
195 200 205
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
210 215 220
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
225 230 235 240
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
245 250 255
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala
260 265 270
Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

[0109]

<210> 169
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 57
<400> 169
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Pro
35 40 45
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
50 55 60
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
65 70 75 80
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
85 90 95
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
100 105 110
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
115 120 125
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

130 135 140

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
145 150 155 160

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
165 170 175

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
180 185 190

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
195 200 205

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
210 215 220

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
225 230 235 240

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
245 250 255

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala
260 265 270

Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 170
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

[0110]

<220>
<223> GLP-1 融合 58
<400> 170

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

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45

Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Pro Ala Pro Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 171
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 59
<400> 171

[0111]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

[0112]

180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Ala Ala Glu Glu Pro Cys Ala
275 280

<210> 172
<211> 287
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 60
<400> 172

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Ala Pro Arg Arg Arg
275 280 285

<210> 173
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 61
<400> 173

[0113]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Ala Ala Cys Pro Glu Glu Glu
275 280

<210> 174
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 62
<400> 174

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255

[0114]

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
275 280 285
Ala

<210> 175
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 63
<400> 175

[0115]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
290 295

<210> 176
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 64
<400> 176

[0116]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45
Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Glu Ser Lys Tyr
50 55 60
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
65 70 75 80
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
85 90 95
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
100 105 110
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
115 120 125
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
130 135 140
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
145 150 155 160
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
165 170 175
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
180 185 190
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
195 200 205
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
210 215 220
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
225 230 235 240
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
245 250 255
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
260 265 270

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
275 280 285
Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys
290 295 300
Ala
305

<210> 177
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 65
<400> 177

[0117]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Ala Pro Ala Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
65 70 75 80
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
85 90 95
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
100 105 110
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
115 120 125
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
130 135 140
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
145 150 155 160
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
165 170 175
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
180 185 190
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
195 200 205
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
210 215 220
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
225 230 235 240
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
245 250 255
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

260 265 270
Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Glu Glu Glu Pro Cys Ala
290

<210> 178
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 66

[0118]

<400> 178
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
65 70 75 80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
85 90 95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
100 105 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
115 120 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
130 135 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145 150 155 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
165 170 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
180 185 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
195 200 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
210 215 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
245 250 255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
260 265 270

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
290 295 300
<210> 179
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 67
<400> 179
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
[0119] Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys

275 280 285

Ala

<210> 180
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 68
<400> 180

[0120]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro
275 280 285

Cys Ala
290

<210> 181
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 69
<400> 181

[0121]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Pro Ala Pro Glu Glu Pro Cys Ala
275 280 285

<210> 182

[0122]

<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 70
<400> 182

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
        35                  40                  45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Lys Ala Pro Ala Pro Glu Glu Pro Cys Ala
        275                 280                 285
```

<210> 183
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GLP-1 融合 71
<400> 183
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
65 70 75 80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
85 90 95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
100 105 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
115 120 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
130 135 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145 150 155 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
165 170 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
180 185 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
195 200 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
210 215 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
245 250 255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
260 265 270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Glu Glu Pro Cys Ala
290

[0123]

<210> 184
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> GLP-1 融合 72

<400> 184

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
65 70 75 80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
85 90 95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
100 105 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
115 120 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
130 135 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145 150 155 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
165 170 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
180 185 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
195 200 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
210 215 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225 230 235 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
245 250 255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
260 265 270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Glu Glu Pro Cys Ala
290

[0124]

<210> 185

<211> 289

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1 融合 73

<400> 185

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175

[0125]

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro

<210> 186
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 74
<400> 186

[0126]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
        35                  40                  45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
        275                 280                 285
Pro
```

<210> 187
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 75
<400> 187

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
```

[0127]

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290 295

<210> 188
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 76
<400> 188
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

[0128]

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Pro Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290

<210> 189
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1融合77
<400> 189

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly

[0129]

20 25 30
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly
35 40 45
Gly Gly His Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290

<210> 190
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 78
<400> 190
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30

[0130]

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290

<210> 191
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1融合79
<400> 191
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Ala
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[0131]

35 40 45
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
65 70 75 80
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
85 90 95
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
100 105 110
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
115 120 125
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
130 135 140
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
145 150 155 160
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
165 170 175
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
180 185 190
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
195 200 205
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
210 215 220
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
225 230 235 240
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
245 250 255
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
260 265 270
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
275 280 285
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala
290 295 300
Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
305 310

<210> 192
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 80
<400> 192
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

[0132]

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
275 280 285

<210> 193
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 81
<400> 193

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

50 55 60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240

[0133]

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu
275 280 285
Pro Cys Ala
290

<210> 194
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 82
<400> 194

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60

[0134]

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu
275 280 285
Glu Pro Cys Ala
290

<210> 195
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 83
<400> 195
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255

[0135]

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Ala Ser Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu
275 280 285
Glu Pro Cys Ala
290

<210> 196
<211> 291
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 84
<400> 196
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80

[0136]

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu
275 280 285
Pro Cys Ala
290

<210> 197
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 85
<400> 197

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[0137]

85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro

<210> 198
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 86
<400> 198
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
[0138] Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro

<210> 199
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 87
<400> 199
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

[0139]

100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290 295

<210> 200
<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 88
<400> 200
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly
35 40 45
Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
[0140] Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290 295

<210> 201
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 89
<400> 201
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

[0141]

<210> 202
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 90
<400> 202
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

[0142]

<210> 203
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 91
<400> 203
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

[0143]

<210> 204
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 92
<400> 204
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys
275 280 285
Pro Glu Glu Pro
290

[0144]

<210> 205
<211> 298
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 93
<400> 205
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

145 150 155 160
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

[0145]

<210> 206
<211> 298
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 94
<400> 206
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly
35 40 45
Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 207
<211> 298
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 95

[0146]

<400> 207
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
50 55 60
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
100 105 110
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

165 170 175
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
180 185 190
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
245 250 255
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
275 280 285
Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 208
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 96

[0147]

<400> 208
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Pro Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 209
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 97
<400> 209

[0148]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly Gly Gly His Gly Gly
35 40 45
Gly Gly His Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 210
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 98
<400> 210

[0149]
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 211
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 99
<400> 211

[0150]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro
290

<210> 212
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 100

[0151]

<400> 212
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
210 215 220
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 213
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 101
<400> 213

[0152]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45
Ala Pro Ala Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
50 55 60
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
65 70 75 80
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
85 90 95
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
100 105 110
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
115 120 125
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
130 135 140
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
145 150 155 160
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
165 170 175
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
180 185 190
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
195 200 205
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

210 215 220

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
225 230 235 240
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
245 250 255
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
260 265 270
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu Pro
290 295

<210> 214
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 102
<400> 214

[0153]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
50 55 60
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
65 70 75 80
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
85 90 95
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
100 105 110
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
115 120 125
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
130 135 140
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
145 150 155 160
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
165 170 175
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
180 185 190
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
195 200 205
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
210 215 220

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
225 230 235 240
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
245 250 255
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
260 265 270
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro
275 280 285
Glu Glu Glu Pro Cys Ala
290

<210> 215
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 103
<400> 215

[0154]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Glu Ser
35 40 45
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
50 55 60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
65 70 75 80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
85 90 95
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
100 105 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
115 120 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
130 135 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
145 150 155 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
165 170 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
180 185 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
195 200 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
210 215 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

225 230 235 240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
245 250 255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
260 265 270
Leu Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys
275 280 285
Ala

<210> 216
<211> 288
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 104
<400> 216

[0155]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Lys Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280 285

<210> 217
<211> 287
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 105
<400> 217

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80

[0156]

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

260 265 270
Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
275 280 285
<210> 218
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 106
<400> 218
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys
275 280 285

[0157]

Ala

<210> 219
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 107
<400> 219

[0158]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys
        275                 280                 285
Ala
```

<210> 220
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 108
<400> 220

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro
        275                 280                 285
```

<210> 221
<211> 289

[0159]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 109
<400> 221

[0160]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Cys Pro Glu Glu
        275                 280                 285
Pro
```

<210> 222
<211> 288
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 110
<400> 222

[0161]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Lys Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Glu Glu Pro Cys Ala
        275                 280                 285
```

<210> 223
<211> 289
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 111

<400> 223

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175

[0162]

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys
275 280 285
Ala

<210> 224
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 112
<400> 224

[0163]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1               5                  10                  15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
        35                  40                  45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
    50                  55                  60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65                  70                  75                  80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
                85                  90                  95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
            100                 105                 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
        115                 120                 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
    130                 135                 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
                165                 170                 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
        195                 200                 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
    210                 215                 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                245                 250                 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Gly Cys Ala
    290
<210>  225
<211>  35
<212>  PRT
<213>  人工序列
<220>
<223>  GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221>  Gly
```

<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 1 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 225
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0164]

<210> 226
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 1 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 226
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 227
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的 β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 1 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>

[0165]

<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 227
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 228
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)

<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 1 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 228
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0166]

<210> 229
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 24 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg

<400> 229
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 230
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 24 化学修饰的 Lys
<220>
[0167] <221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 230
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 231
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中丙氨酸为具有环状修饰的β-丙氨酸

<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 24 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 231
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0168]

<210> 232
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 24 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>

[0169]

<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 232
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 233
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 70 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 233
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 234
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>

<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 11 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 234
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0170]

<210> 235
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 28 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 235
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu

1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 236
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 67 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
[0171]
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 236
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 237
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys

<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 27 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 237
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 238
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0172] <223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 23 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 238
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 239
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 54 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 239

[0173]

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 240
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 63 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)

<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 240
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 241
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>

[0174]

<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 64 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 241
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 242
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 22 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 242
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0175]

<210> 243
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 49 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg

<400> 243
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 244
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 34 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
[0176] <222> (30)..(30)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 244
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Cys Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 245
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物

<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 35 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 245
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0177]

<210> 246
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 65 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 246

[0178]

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 247
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 45 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 247

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 248
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>

<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 40 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 248
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 249
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0179] <223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 40 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 249
Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr

35

<210> 250
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 40 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Glu
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Glu
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg

[0180]

<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 250

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Glu Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 251
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys

<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 19 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 251
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 252
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0181] <223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 8 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 252
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 253
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为具有环状修饰的 γ 氨基丁酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 34 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> Cys，其中 cys 为具有环状修饰的同型半胱氨酸
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 253

[0182]

Xaa Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 254
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 42 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)

<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 254
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 255
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>

[0183]

<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 59 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 255
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 256
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 60 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 256
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0184]

<210> 257
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 61 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg

<400> 257
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 258
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 63 化学修饰的 Lys
<220>
[0185] <221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 258
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 259
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的β-丙氨酸

<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 63 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Arg
<220>
<221> Tyr
<222> (35)..(35)
<223> 具有 psi-(R35, Y36)化学修饰的 Tyr
<400> 259
Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

[0186]

<210> 260
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Ala
<222> (1)..(1)
<223> Ala，其中 Ala 为具有环状修饰的 β-丙氨酸
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 40 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 260

Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 261
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>
<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 40 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
[0187]
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 261

Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35

<210> 262
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合偶联的环状 PYY 肽缀合物
<220>
<221> Gly
<222> (1)..(1)
<223> 具有环状修饰的 Gly
<220>

<221> Lys
<222> (10)..(10)
<223> 具有 GLP-1 融合 34 化学修饰的 Lys
<220>
<221> Cys
<222> (29)..(29)
<223> 具有环状修饰的 Cys
<220>
<221> Arg
<222> (34)..(34)
<223> 具有 N-Me 化学修饰的 Arg
<400> 262
Gly Ile Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Lys Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15
Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Cys Val Thr Arg
20 25 30
Gln Arg Tyr
35
<210> 263
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0188]
<223> HGE for GLPD30
<400> 263
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys
20
<210> 264
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HGE for GLPD31
<400> 264
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys
1 5 10
<210> 265
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VVS 肽
<400> 265
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

1 5 10 15

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> YYA 肽
<400> 266
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5

<210> 267
<211> 287
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 113
<400> 267

[0189]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
275 280 285

<210> 268
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 114

<400> 268

[0190]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
275 280
<210> 269
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 115
<400> 269
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu
35 40 45
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
[0191]
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Gly Ser Cys Ala
290

<210> 270
<211> 290
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 116
<400> 270

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

[0192]

Cys Ala
290

<210> 271
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1融合117
<400> 271

[0193]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
35 40 45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
50 55 60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65 70 75 80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
85 90 95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
100 105 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
115 120 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
130 135 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145 150 155 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
165 170 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
180 185 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
195 200 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
210 215 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225 230 235 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
245 250 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
275 280

<210> 272

[0194]

<211> 295
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 118
<400> 272

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        35                  40                  45
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    50                  55                  60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
65                  70                  75                  80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                85                  90                  95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            100                 105                 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        115                 120                 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    130                 135                 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145                 150                 155                 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                165                 170                 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            180                 185                 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        195                 200                 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    210                 215                 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225                 230                 235                 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                245                 250                 255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            260                 265                 270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser
        275                 280                 285
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
    290                 295
```

<210> 273
<211> 289

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 119
<400> 273

[0195]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr
        35                  40                  45
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
    50                  55                  60
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
65                  70                  75                  80
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
                85                  90                  95
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
            100                 105                 110
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
        115                 120                 125
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    130                 135                 140
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
145                 150                 155                 160
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
                165                 170                 175
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
            180                 185                 190
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
    210                 215                 220
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                245                 250                 255
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
            260                 265                 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
        275                 280                 285
Ala
```

<210> 274
<211> 300
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 融合 120
<400> 274

[0196]

```
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1               5                  10                  15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        35                  40                  45
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    50                  55                  60
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
65                  70                  75                  80
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                85                  90                  95
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            100                 105                 110
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        115                 120                 125
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    130                 135                 140
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
145                 150                 155                 160
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                165                 170                 175
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            180                 185                 190
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        195                 200                 205
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    210                 215                 220
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
225                 230                 235                 240
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                245                 250                 255
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            260                 265                 270
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser
        275                 280                 285
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Ala
    290                 295                 300
```

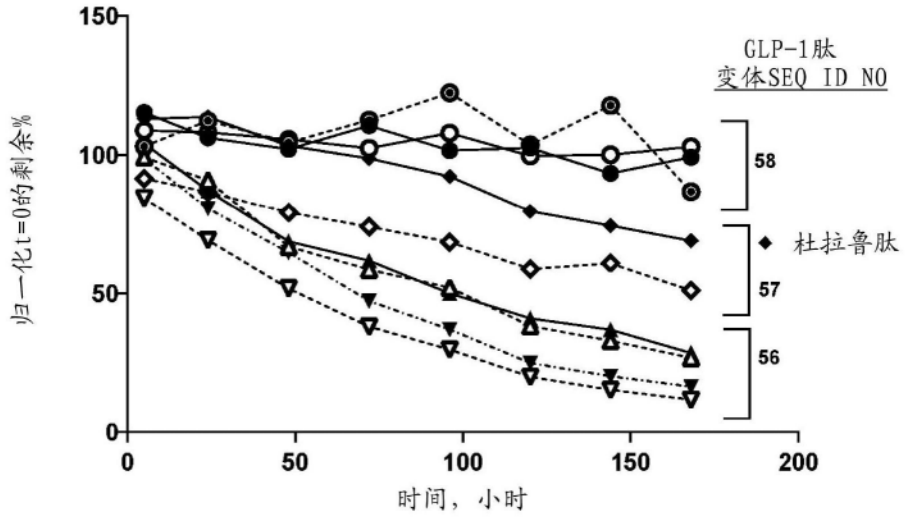

GLP-1肽
变体SEQ ID NO
58
杜拉鲁肽
57
56
归一化t=0的剩余%
时间，小时
0
50
100
150
200

图1A

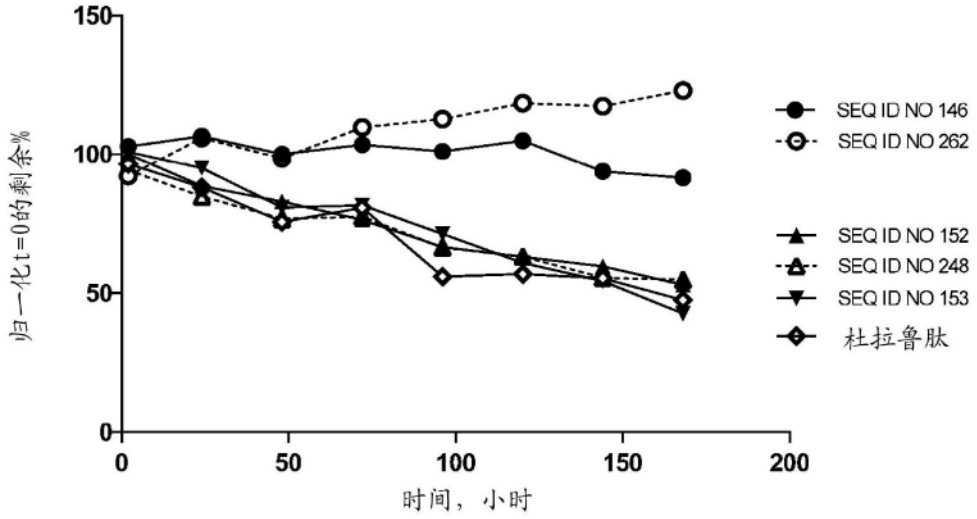
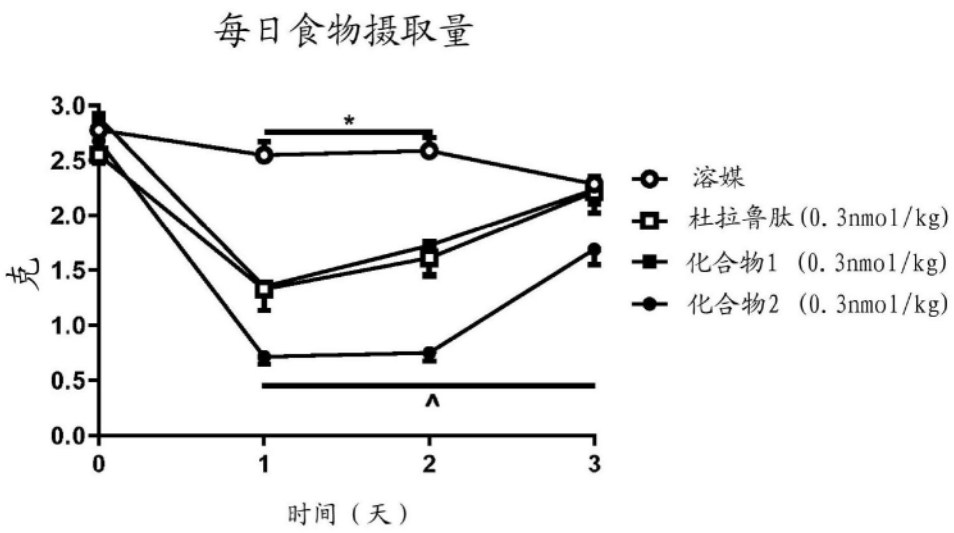
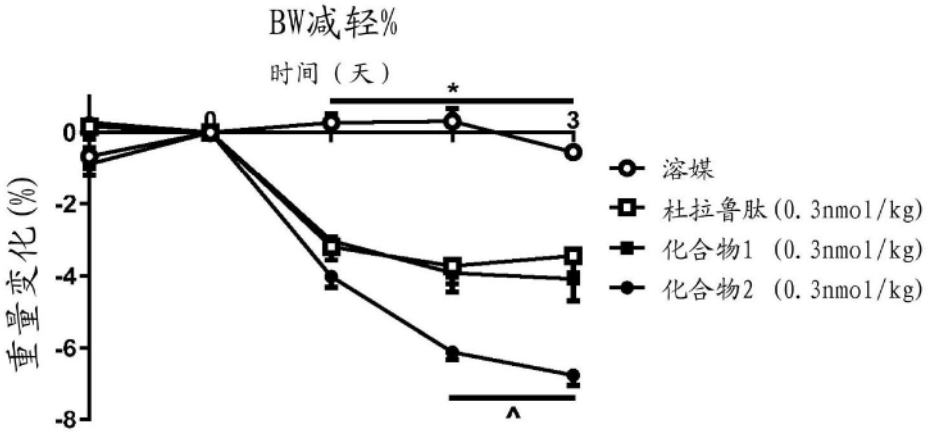

SEQ ID NO 146
SEQ ID NO 262
SEQ ID NO 152
SEQ ID NO 248
SEQ ID NO 153
杜拉鲁肽
归一化t=0的剩余%
时间，小时

图1B



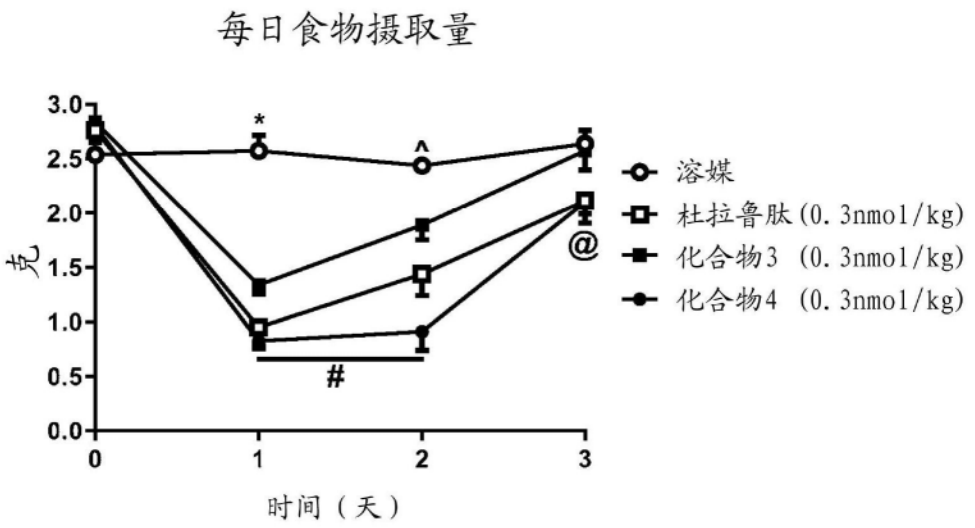
*p<0.05，溶媒相对于所有组，
^p<0.05，化合物2相对于所有组，
双向ANOVA RM，Tukey

图2A



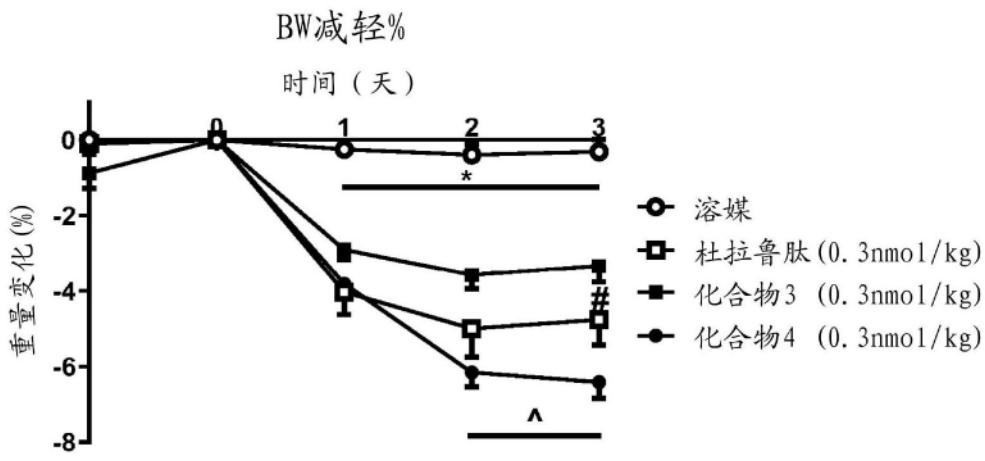
*p<0.05，溶媒相对于所有组，
^p<0.05，化合物2相对于所有组，
双向ANOVA RM，Tukey

图2B



*p<0.05，相对于所有组，
^p<0.05，溶媒相对于杜拉鲁肽、化合物3和4，
#p<0.05，化合物4相对于化合物3，
@p<0.05，化合物4相对于溶媒，
双向ANOVA RM，Tukey

图3A



*p<0.05，溶媒相对于所有组，
^p<0.05，化合物4相对于化合物3，
#p<0.05，杜拉鲁肽相对于化合物3和4，
双向ANOVA RM，Tukey

图3B

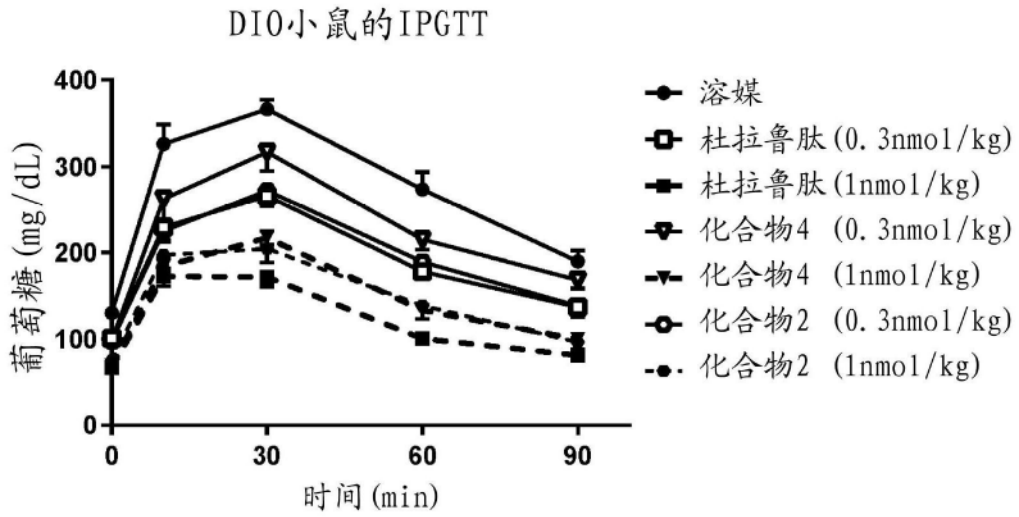

DIO小鼠的IPGTT
葡萄糖(mg/dL)
400
300
200
100
0
0
30
60
90
时间(min)
溶媒
杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)
杜拉鲁肽(1nmol/kg)
化合物4 (0.3nmol/kg)
化合物4 (1nmol/kg)
化合物2 (0.3nmol/kg)
化合物2 (1nmol/kg)

图4A

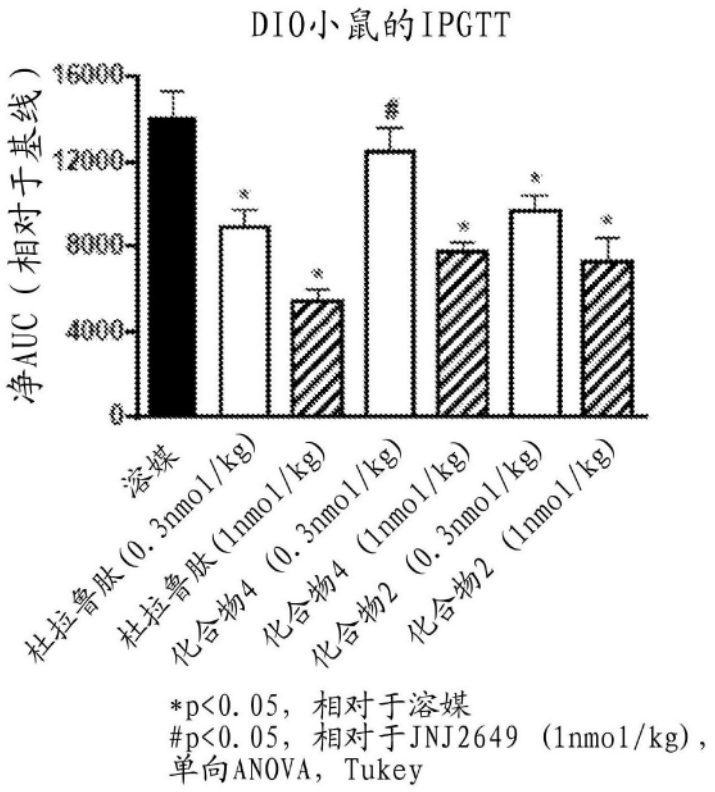

DIO小鼠的IPGTT
净AUC(相对于基线)
16000
12000
8000
4000
0
溶媒
杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)
杜拉鲁肽(1nmol/kg)
化合物4 (0.3nmol/kg)
化合物4 (1nmol/kg)
化合物2 (0.3nmol/kg)
化合物2 (1nmol/kg)
*p<0.05, 相对于溶媒
#p<0.05, 相对于JNJ2649 (1nmol/kg),
单向ANOVA, Tukey

图4B

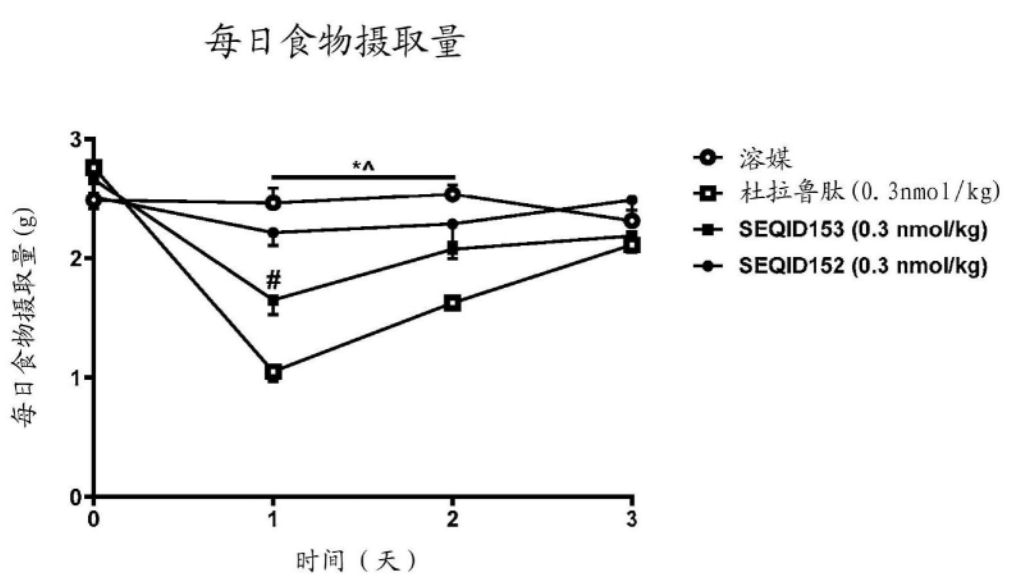

每日食物摄取量
每日食物摄取量(g)
时间（天）
*^
#
溶媒
杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)
SEQID153 (0.3 nmol/kg)
SEQID152 (0.3 nmol/kg)
*p<0.05，溶媒相对于SEQID153，
^p<0.05，杜拉鲁肽相对于所有组，
#p<0.05，SEQID152相对于SEQID153，
双向ANOVA RM，Tukey

图5A

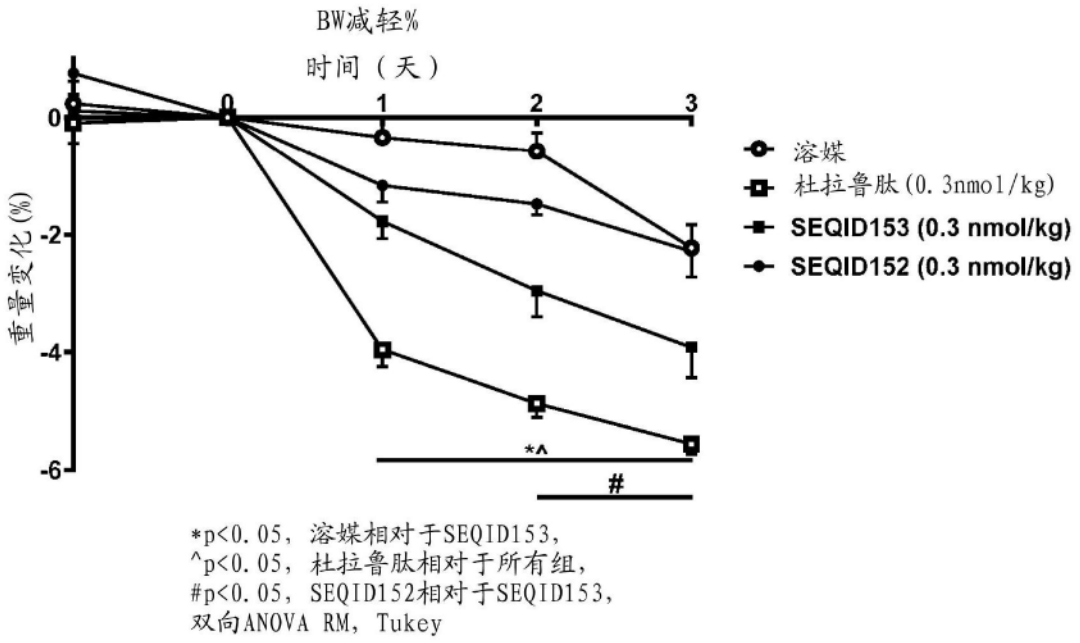
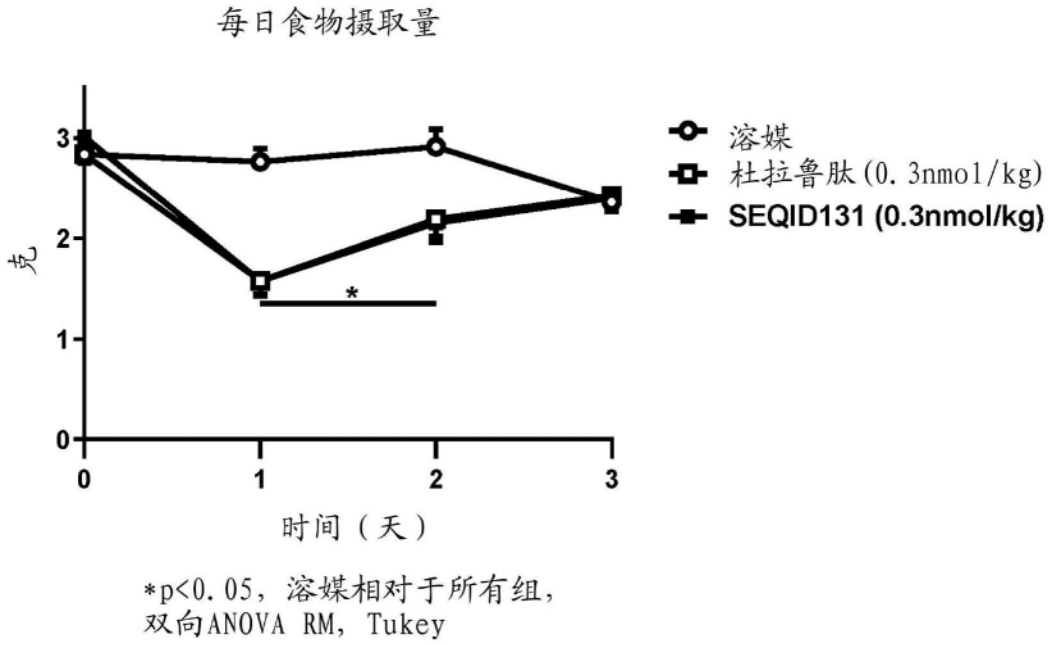
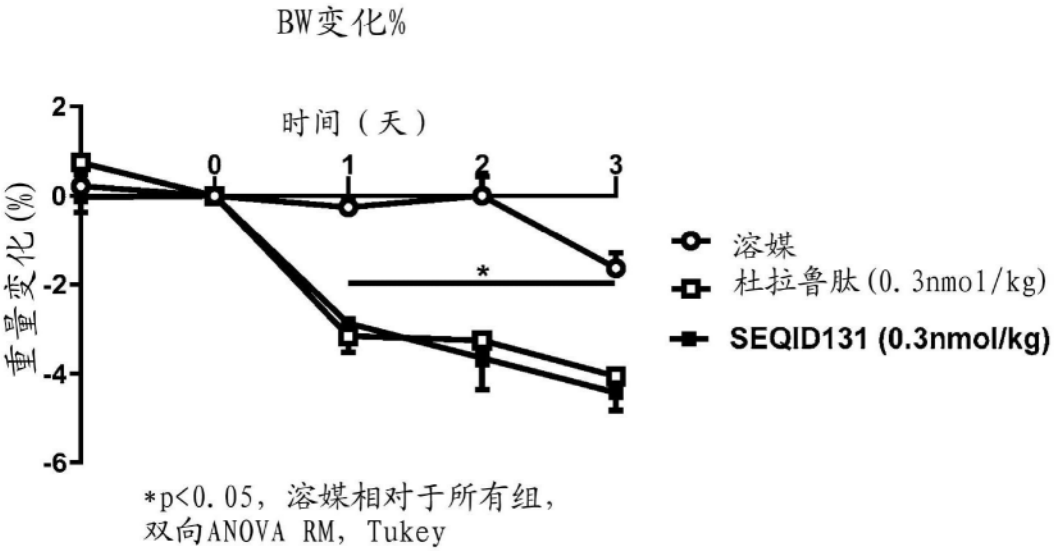

BW减轻%
时间（天）
重量变化(%)
*^
#
溶媒
杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)
SEQID153 (0.3 nmol/kg)
SEQID152 (0.3 nmol/kg)
*p<0.05，溶媒相对于SEQID153，
^p<0.05，杜拉鲁肽相对于所有组，
#p<0.05，SEQID152相对于SEQID153，
双向ANOVA RM，Tukey

图5B



*p<0.05，溶媒相对于所有组，
双向ANOVA RM，Tukey

图6A



*p<0.05，溶媒相对于所有组，
双向ANOVA RM，Tukey

图6B

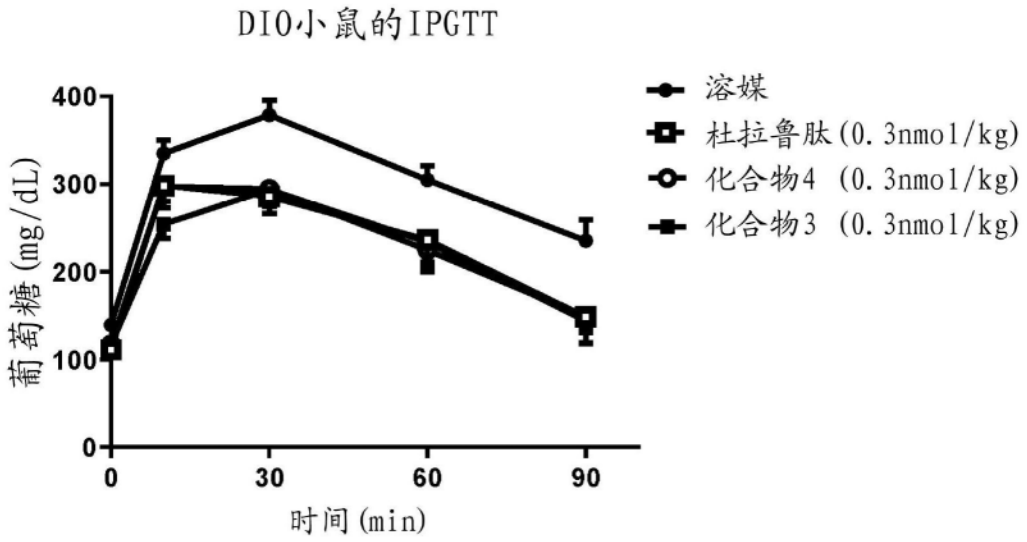

DIO小鼠的IPGTT
葡萄糖(mg/dL)
400
300
200
100
0
0
30
60
90
时间(min)
溶媒
杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)
化合物4 (0.3nmol/kg)
化合物3 (0.3nmol/kg)

图7A

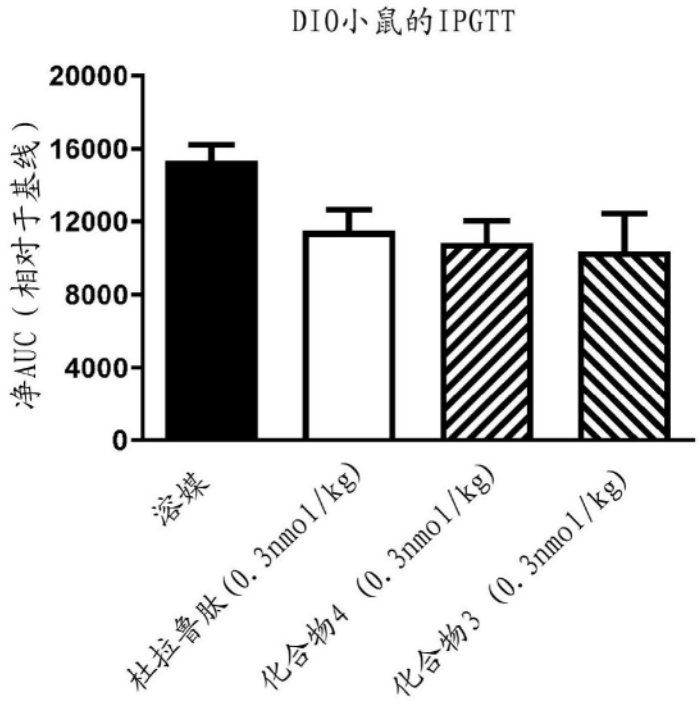

DIO小鼠的IPGTT
净AUC(相对于基线)
20000
16000
12000
8000
4000
0
溶媒
杜拉鲁肽(0.3nmol/kg)
化合物4 (0.3nmol/kg)
化合物3 (0.3nmol/kg)

图7B

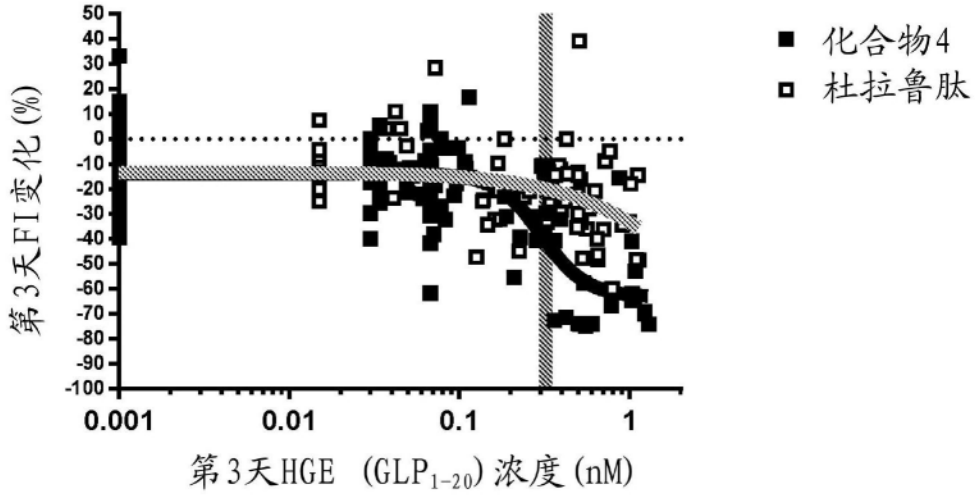

第3天FI变化(%)
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
0.001
0.01
0.1
1
第3天HGE (GLP1-20)浓度(nM)
化合物4
杜拉鲁肽

图8A

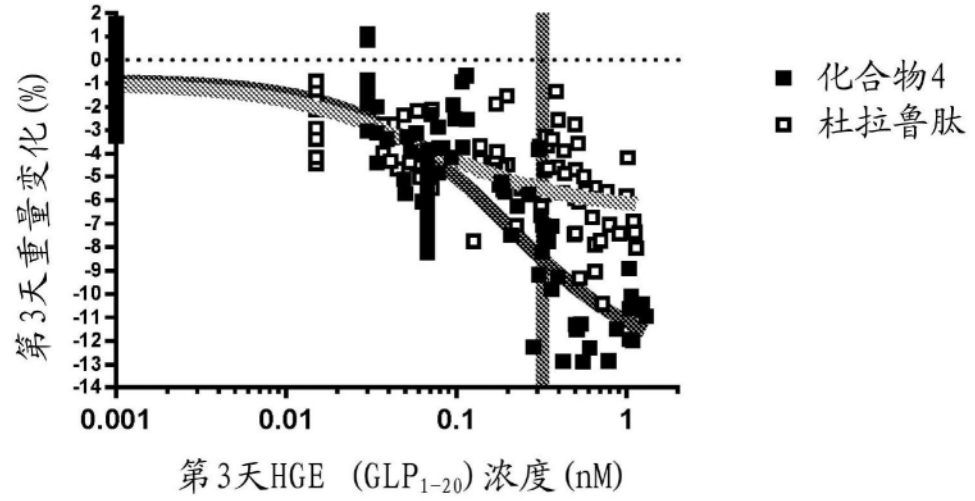

第3天重量变化(%)
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
-13
-14
0.001
0.01
0.1
1
第3天HGE (GLP1-20)浓度(nM)
化合物4
杜拉鲁肽

图8B

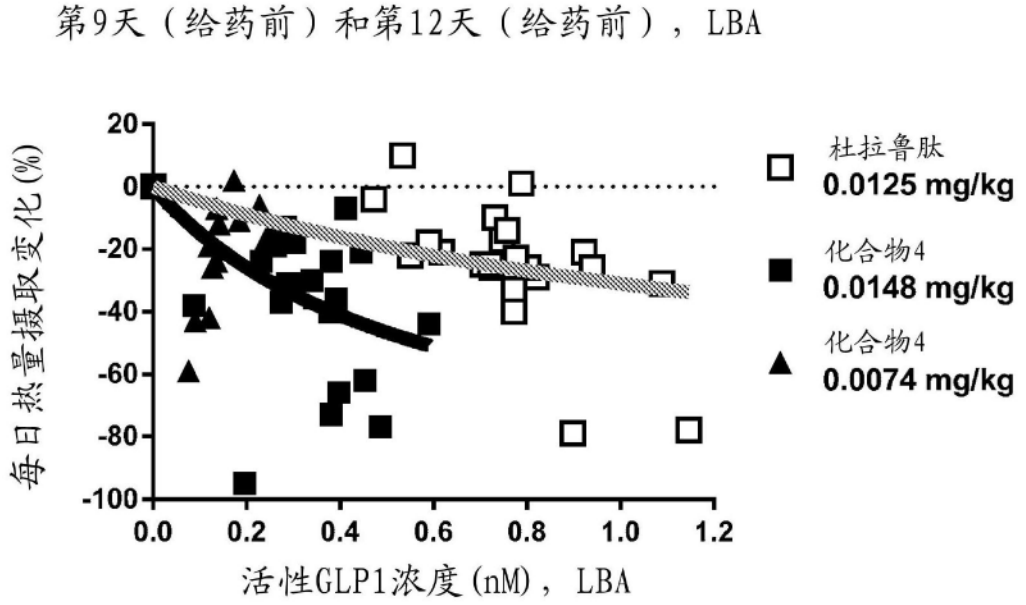

第9天（给药前）和第12天（给药前），LBA
每日热量摄取变化(%)
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
活性GLP1浓度(nM)，LBA
杜拉鲁肽
0.0125 mg/kg
化合物4
0.0148 mg/kg
化合物4
0.0074 mg/kg

图9A

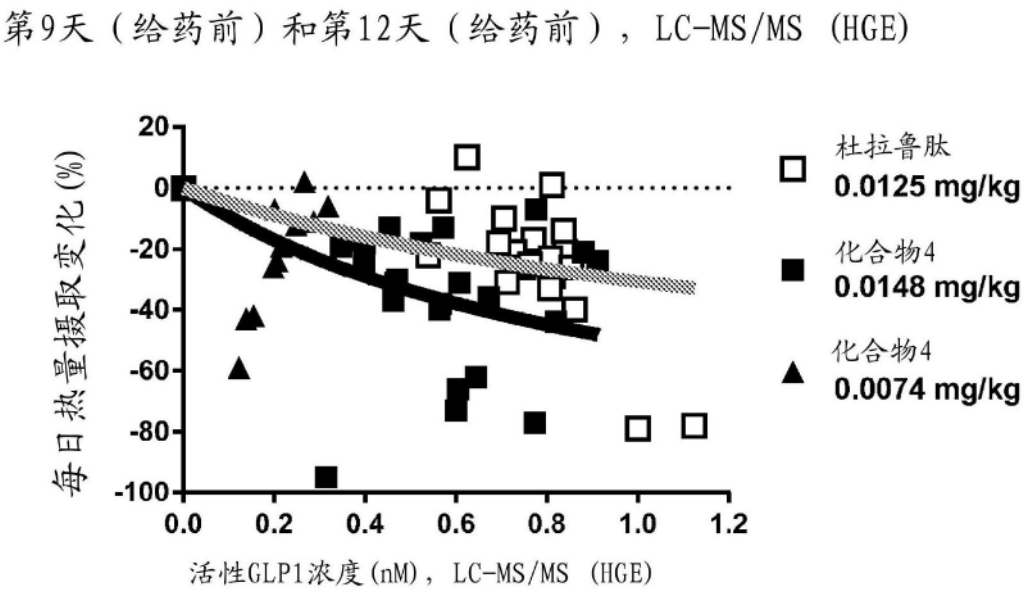
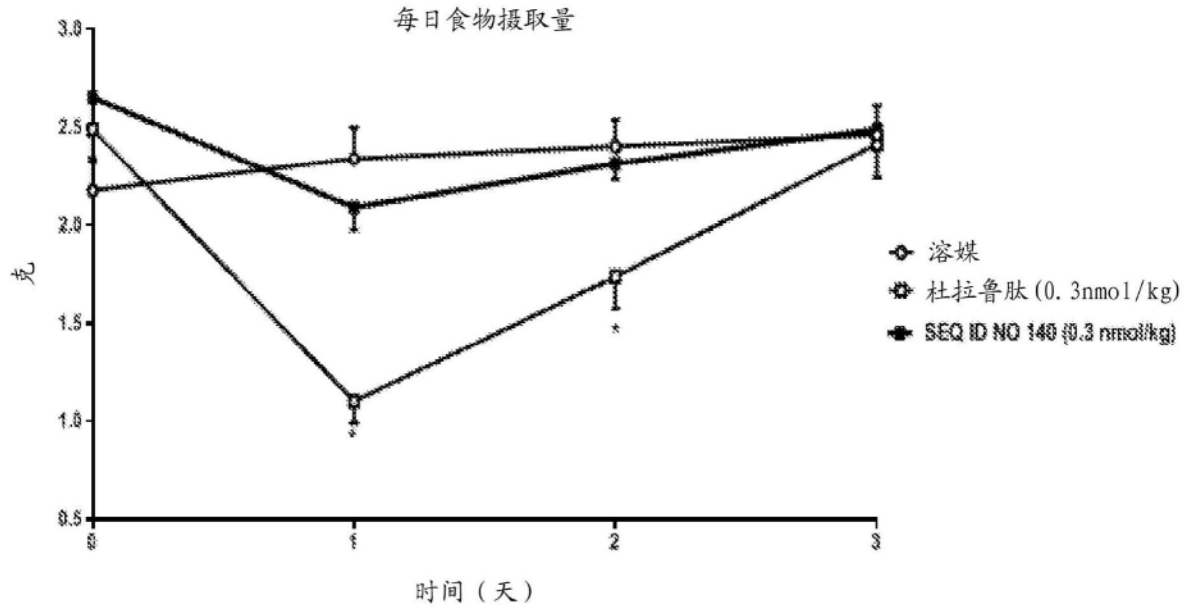
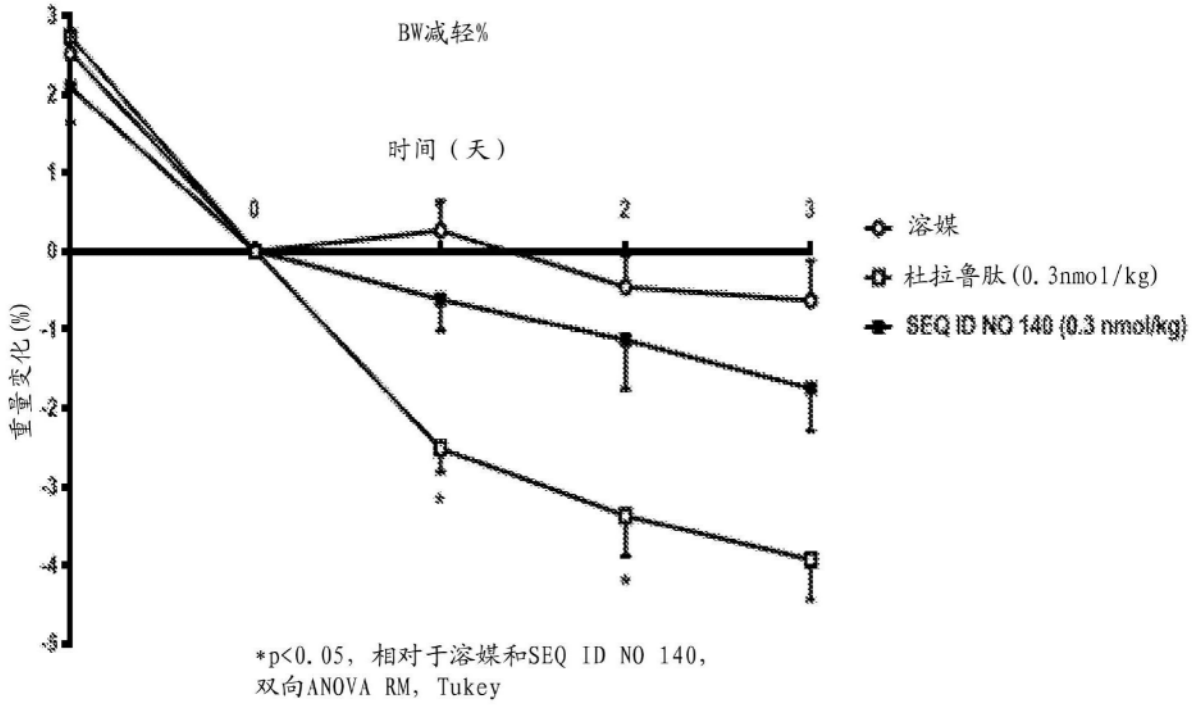

第9天（给药前）和第12天（给药前），LC-MS/MS (HGE)
每日热量摄取变化(%)
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
活性GLP1浓度(nM)，LC-MS/MS (HGE)
杜拉鲁肽
0.0125 mg/kg
化合物4
0.0148 mg/kg
化合物4
0.0074 mg/kg

图9B



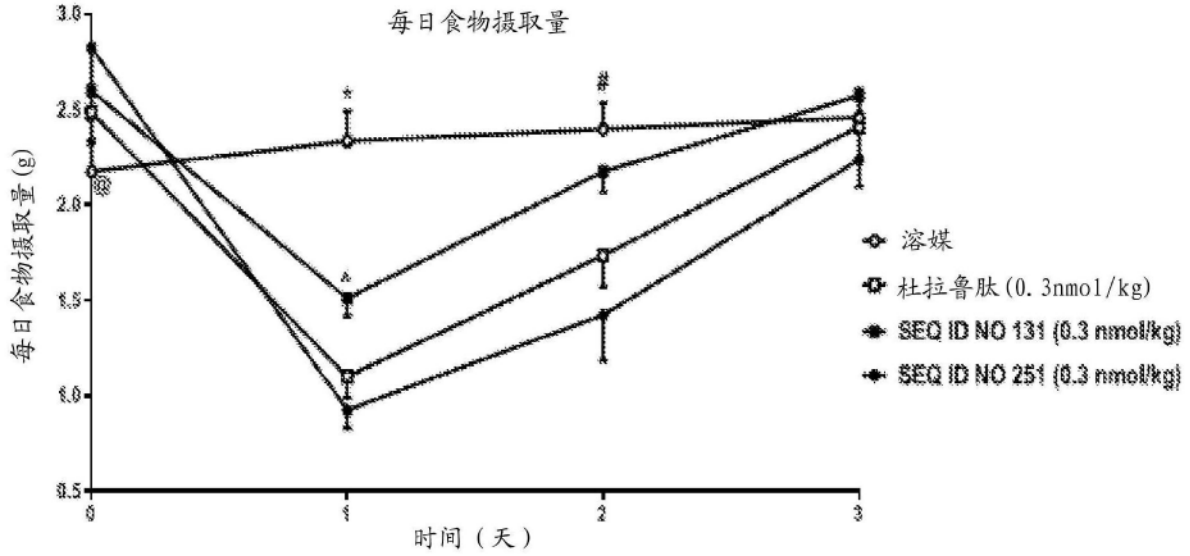
*p<0.05，相对于溶媒和SEQ ID NO 140，
双向ANOVA RM，Tukey

图10A



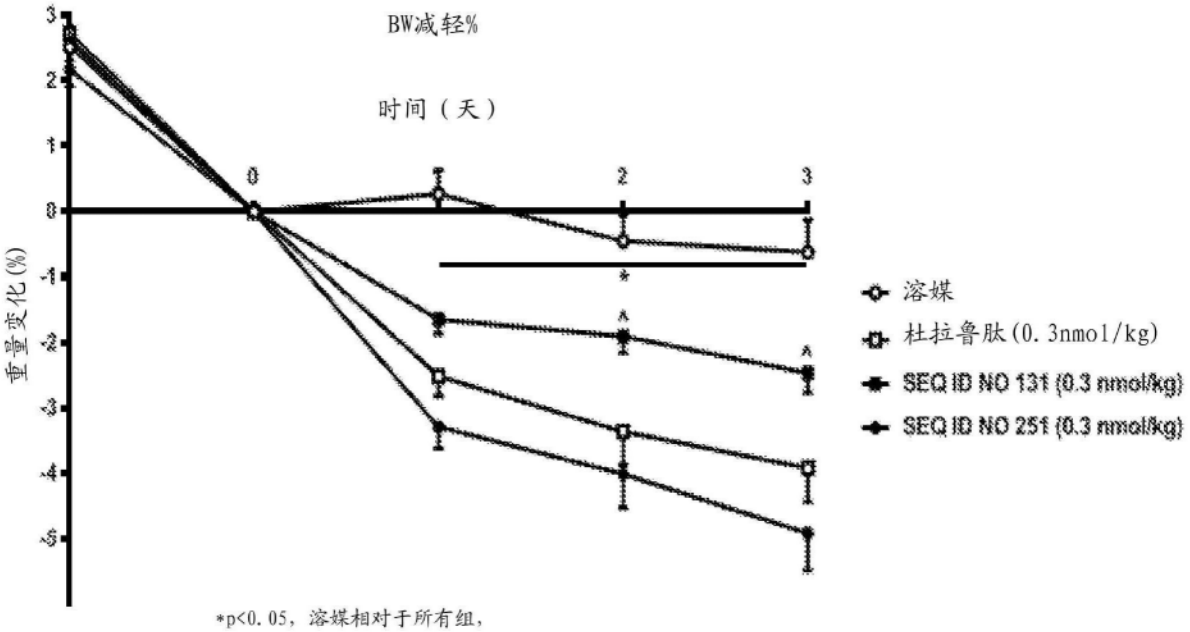
*p<0.05，相对于溶媒和SEQ ID NO 140，
双向ANOVA RM，Tukey

图10B



*p<0.05，溶媒相对于所有组，
^p<0.05，SEQ ID NO 131相对于SEQ ID NO 251，
#p<0.05，溶媒相对于杜拉鲁肽和SEQ ID NO 251，
@p<0.05，溶媒相对于SEQ ID NO 251，
双向ANOVA RM，Tukey

图11A



*p<0.05，溶媒相对于所有组，
^p<0.05，SEQ ID NO 131相对于杜拉鲁肽和SEQ ID NO 251，
双向ANOVA RM，Tukey

图11B

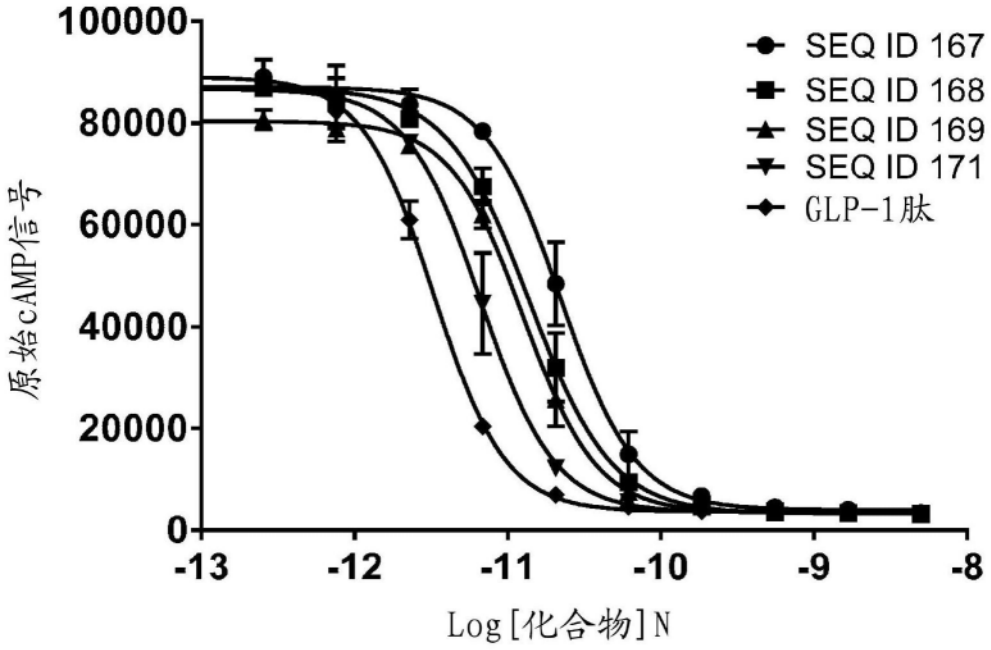

100000
80000
60000
40000
20000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
原始cAMP信号
Log[化合物]N
SEQ ID 167
SEQ ID 168
SEQ ID 169
SEQ ID 171
GLP-1肽

图12