



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109071624 B

(45) 授权公告日 2023.01.17

(21) 申请号 201680082339.8

(22) 申请日 2016.12.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109071624 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据
10-2015-0191082 2015.12.31 KR
10-2016-0163737 2016.12.02 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2016/015555 2016.12.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/116205 KO 2017.07.06

(73) 专利权人 韩美药品株式会社
地址 韩国京畿道

(72) 发明人 吴宜林 李钟锡 朴永振 林昌基
郑圣烨 权世昌

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 王永伟 丁秀云

(51) Int.Cl.
C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104583232 A, 2015.04.29
US 2013203659 A1, 2013.08.08
US 2012288511 A1, 2012.11.15
CN 103038344 A, 2013.04.10
审查员 段珊

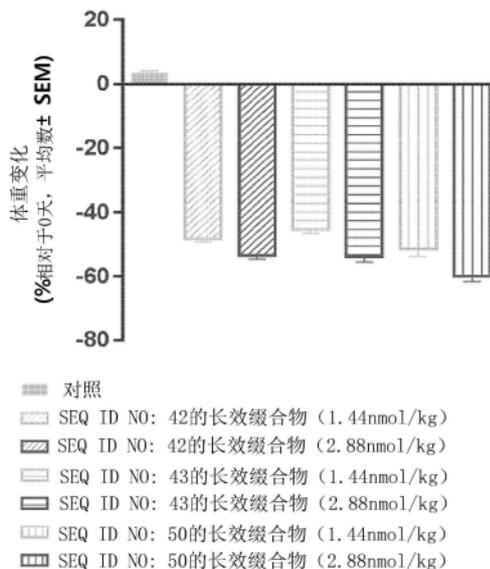
权利要求书1页 说明书40页
序列表61页 附图2页

(54) 发明名称

胰高血糖素/GLP-1/GIP受体三重激动剂的
长效缀合物

(57) 摘要

本发明涉及对胰高血糖素、GLP-1和GIP受体
全部都具有活性的三重激动剂的长效缀合物及
其用途。



1. 由下面的化学式1表示的缀合物:

[化学式1]

X - La - F

其中,

X为由选自SEQ ID NO: 21、22、30、31、34、42、43、50至56、58、64至79、83、86、91、93和96至102的氨基酸序列组成的肽;

L为聚乙二醇连接体;

a为1;以及

F为二聚体形式的免疫球蛋白Fc区,

其中所述缀合物具有X的一个分子共价连接到所述二聚体形式的一个Fc区,并且其中所述免疫球蛋白Fc区和X通过所述聚乙二醇连接体彼此连接。

2. 权利要求1所述的缀合物,其中,从X的N-末端的第16个氨基酸和第20个氨基酸一起形成环。

3. 权利要求1或2所述的缀合物,其中F为IgG Fc区。

4. 用于预防或治疗代谢综合征的药学组合物,包含根据权利要求1或2中的任一项所述的缀合物,其中所述代谢综合征包括葡萄糖耐受不良、高胆固醇血症、血脂障碍、肥胖症、糖尿病、高血压、动脉硬化、或冠心病。

5. 权利要求4所述的药学组合物,其中所述代谢综合征是归因于血脂障碍的动脉硬化。

6. 权利要求4所述的药学组合物,其中所述代谢综合征是动脉粥样硬化。

胰高血糖素/GLP-1/GIP受体三重激动剂的长效缀合物

技术领域

[0001] 本发明涉及对胰高血糖素、GLP-1和GIP受体全部都具有活性的三重激动剂的长效缀合物,及其用途。

背景技术

[0002] 肥胖症和包括2型糖尿病的糖尿病是现代生活中发生的代表性代谢疾病。这些疾病被认为是在世界上威胁健康的因素并且由于这些疾病的发生率而伴随的经济成本目前正在迅速增加。

[0003] 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和糖依赖性胰岛素释放多肽 (GIP) 是代表性胃肠激素和神经元激素并且是涉及根据食物摄入控制糖水平的物质。胰高血糖素是由胰脏分泌的肽激素并且涉及与上述两种物质一起控制血糖水平。

[0004] GLP-1是通过由食物摄入刺激的小肠分泌的激素。GLP-1以血糖依赖性方式促进胰脏中的胰岛素分泌并且抑制胰高血糖素的分泌,从而帮助降低血糖水平的作用。另外,GLP-1具有通过充当饱感因子减缓胃肠道中的消化作用,并且通过延迟排空胃肠道中的消化食物的时间来减少食物摄入的量的作用。此外,据报道向大鼠施用GLP-1具有抑制食物摄入和减少体重的效果,并且确认这些效果在正常和肥胖状态中均同样发生,因此显示了GLP-1作为用于治疗肥胖症的药剂的潜力。

[0005] 由食物摄入的刺激而分泌的胃肠激素之一的GIP与GLP-1的情况一样,是由肠K细胞分泌的42个氨基酸组成的激素。据报道GIP执行以血糖依赖性方式促进胰脏中的胰岛素分泌并且帮助降低血糖水平的功能,从而呈现增加GLP-1活化的效果,抗炎症效果等。

[0006] 当血糖水平由于诸如药物、疾病、缺乏激素或酶等原因下降时,胰高血糖素在胰脏中生成。胰高血糖素在肝中发出分解糖原的信号以诱导葡萄糖的释放并且将血糖水平增加至正常水平。除了增加血糖水平的效果之外,胰高血糖素还抑制动物和人的食欲,并且激活脂肪细胞的激素敏感性脂肪酶以促进脂解和能量消耗,从而显示抗肥胖症效果。

[0007] 如此,基于控制血糖水平和减少体重的GLP-1的效果,正在进行积极的研究以开发GLP-1作为用于治疗糖尿病和肥胖症的治疗剂。目前,由蜥蜴毒制得并且与GLP-1具有约50%的氨基酸同源性的毒蜥外泌肽-4,正处于作为用于治疗相同种类疾病的治疗剂的开发中。然而,据报道含有GLP-1和毒蜥外泌肽-4的治疗剂显示诸如呕吐和恶心的副作用(Syed YY., Drugs, 2015Jul;75(10):1141-52)。

[0008] 另外,为了体重减少的最大化并且作为上述GLP-1基治疗物质的替代物,研究一直专注于对GLP-1受体和胰高血糖素受体两者具有活性的双重激动剂,并且与现有的GLP-1单独治疗时相比,它们显示出由于胰高血糖素受体的活化作用而在体重减少中更有效(Jonathan W et al., Nat Chem Bio., 2009Oct(5):749-757)。

[0009] 另外,在与同时对GLP-1、GIP和胰高血糖素受体全部都具有活性的三重激动剂相关的研究中,最近已经努力通过取代氨基酸序列以增加对二肽基肽酶-IV (DPP-IV) (其分解胃肠激素以去除它们的活性)的抗性,然后通过将酰基添加到其特定区来增加三重激动剂

的半衰期(Finan B et al., Nat Med., 2015Jan; 21(1): 27-36)。然而,它们激活三种不同种类的受体的效果不显著,并且三重激动剂没有显示其各种活性比(active ratio)。

[0010] 因此,对开发可高度激活GLP-1、GIP和胰高血糖素受体并且具有控制血糖水平和减少体重的效果而不引起任何诸如呕吐和恶心的副作用的新型物质存在需要。

[0011] 另外,还对开发对GLP-1、GIP和胰高血糖素受体具有各种活性比的新型物质存在需要。例如,对开发这样的物质——其具有减少体重的效果但由于高GLP-1和GIP活性而具有显著更高的控制血糖水平的效果,另一方面为了降血糖效果具有相对低胰高血糖素活性;或者这样的物质——其对GLP-1、GIP和胰高血糖素全部都具有高活性,因此具有显著高的减少体重的效果——存在越来越多的需要。

[0012] 另外,GLP-1、GIP和胰高血糖素在体内具有低稳定性,并且因此它们的缺点在于:当它们为了治疗用途应用于人类时,它们必须每日给予或每日两次给予。

发明内容

[0013] 技术问题

[0014] 本发明的目的是提供对胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体和糖依赖性促胰岛素释放多肽 (GIP) 受体具有活性的肽的缀合物。

[0015] 本发明的另一个目的是提供编码缀合物的多核苷酸、包括多核苷酸的载体、以及包括多核苷酸或载体的转化体。

[0016] 本发明的还另一个目的提供含有缀合物的组合物。

[0017] 本发明的还另一个目的是提供用于治疗目标疾病的方法,该方法包括向需要其的对象给予缀合物或含有缀合物的组合物。

[0018] 本发明的还另一个目的是提供用于药物的制备的缀合物或其组合物的用途。

[0019] 技术方案

[0020] 为了实现上述目的,在一方面,本发明提供对胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体和糖依赖性促胰岛素释放多肽 (GIP) 受体具有活性的肽的缀合物。

[0021] 在一个具体实施方式中,缀合物由下面的化学式1表示:

[0022] [化学式1]

[0023] X-La-F

[0024] 其中,

[0025] X为对胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体和糖依赖性促胰岛素释放多肽 (GIP) 受体具有活性的肽;

[0026] L为连接体;

[0027] a为0或正整数,条件是当a为2或更大时,每个L彼此独立;以及

[0028] F为能够增加X的半衰期的物质。

[0029] 在另一个具体实施方式中,X为在天然胰高血糖素序列的至少一个氨基酸上具有选自取代、添加、缺失、修饰、以及其组合的变异的天然胰高血糖素的类似物。

[0030] 在还另一个具体实施方式中,具有添加的氨基酸序列衍生自天然GLP-1氨基酸序列、天然GIP氨基酸序列或天然毒蜥外泌肽-4氨基酸序列。

[0031] 在还另一个具体实施方式中,X为包括由下面的通式1表示的氨基酸序列的肽:

[0032] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (通式1, SEQ ID NO:103)

[0033] 其中,在通式1中,

[0034] Xaa1为组氨酸(His,H)、4-咪唑并乙酰基(CA)、或酪氨酸(Tyr,Y);

[0035] Xaa2为甘氨酸(Gly,G)、 α -甲基-谷氨酸、或Aib(氨基异丁酸);

[0036] Xaa3为谷氨酸(Glu,E)或谷氨酰胺(Gln,Q);

[0037] Xaa7为苏氨酸(Thr,T)或异亮氨酸(Ile,I);

[0038] Xaa10为亮氨酸(Leu,L)、酪氨酸(Tyr,Y)、赖氨酸(Lys,K)、半胱氨酸(Cys,C),或缬氨酸(Val,V);

[0039] Xaa12为赖氨酸(Lys,K)、丝氨酸(Ser,S)、或异亮氨酸(Ile,I);

[0040] Xaa13为谷氨酰胺(Gln,Q)、酪氨酸(Tyr,Y)、丙氨酸(Ala,A)、半胱氨酸(Cys,C);

[0041] Xaa14为亮氨酸(Leu,L)、甲硫氨酸(Met,M)、或酪氨酸(Tyr,Y);

[0042] Xaa15为半胱氨酸(Cys,C)、天冬氨酸(Asp,D)、谷氨酸(Glu,E)、亮氨酸(Leu,L);

[0043] Xaa16为甘氨酸(Gly,G)、谷氨酸(Glu,E)、或丝氨酸(Ser,S);

[0044] Xaa17为谷氨酰胺(Gln,Q)、精氨酸(Arg,R)、异亮氨酸(Ile,I)、谷氨酸(Glu,E)、半胱氨酸(Cys,C)、或赖氨酸(Lys,K);

[0045] Xaa18为丙氨酸(Ala,A)、谷氨酰胺(Gln,Q)、精氨酸(Arg,R)、或组氨酸(His,H);

[0046] Xaa19为丙氨酸(Ala,A)、谷氨酰胺(Gln,Q)、半胱氨酸(Cys,C)、或缬氨酸(Val,V);

[0047] Xaa20为赖氨酸(Lys,K)、谷氨酰胺(Gln,Q)、或精氨酸(Arg,R);

[0048] Xaa21为谷氨酸(Glu,E)、谷氨酰胺(Gln,Q)、亮氨酸(Leu,L)、半胱氨酸(Cys,C)、或天冬氨酸(Asp,D);

[0049] Xaa23为异亮氨酸(Ile,I)或缬氨酸(Val,V);

[0050] Xaa24为丙氨酸(Ala,A)、谷氨酰胺(Gln,Q)、半胱氨酸(Cys,C)、天冬酰胺(Asn,N)、天冬氨酸(Asp,D)、或谷氨酸(Glu,E);

[0051] Xaa27为缬氨酸(Val,V)、亮氨酸(Leu,L)、赖氨酸(Lys,K)、或甲硫氨酸(Met,M);

[0052] Xaa28为半胱氨酸(Cys,C)、赖氨酸(Lys,K)、丙氨酸(Ala,A)、天冬酰胺(Asn,N)、或天冬氨酸(Asp,D);

[0053] Xaa29为半胱氨酸(Cys,C)、甘氨酸(Gly,G)、谷氨酰胺(Gln,Q)、苏氨酸(Thr,T)、谷氨酸(Glu,E)、或组氨酸(His,H);

[0054] Xaa30为半胱氨酸(Cys,C)、甘氨酸(Gly,G)、赖氨酸(Lys,K)、或组氨酸(His,H)、或者为不存在;以及

[0055] R1为半胱氨酸(Cys,C)、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO:106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO:107)、或m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO:108)、或者为不存在;

[0056] 其中,

[0057] m为-Cys-、-Pro-、或-Gly-Pro-;

[0058] n为-Cys-、-Gly-、-Ser-、或-His-Gly-、或者为不存在。

[0059] 在还另一个具体实施方式中,

[0060] 在通式1中,

- [0061] Xaa14为亮氨酸或甲硫氨酸;以及
- [0062] Xaa15为半胱氨酸、天冬氨酸、或亮氨酸。
- [0063] 在还另一个具体实施方式中,在通式1中,
- [0064] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib;
- [0065] Xaa7为苏氨酸;
- [0066] Xaa10为酪氨酸、半胱氨酸、或缬氨酸;
- [0067] Xaa12为赖氨酸或异亮氨酸;
- [0068] Xaa13为酪氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸;
- [0069] Xaa14为亮氨酸、半胱氨酸、或甲硫氨酸;
- [0070] Xaa15为半胱氨酸、亮氨酸、谷氨酸、或天冬氨酸;
- [0071] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、或赖氨酸;
- [0072] Xaa18为丙氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、或组氨酸;
- [0073] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、缬氨酸、或半胱氨酸;
- [0074] Xaa20为赖氨酸、精氨酸、或谷氨酰胺;
- [0075] Xaa21为谷氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、半胱氨酸、或天冬氨酸;
- [0076] Xaa23为异亮氨酸或缬氨酸;
- [0077] Xaa24为半胱氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、谷氨酸、或天冬氨酸;以及
- [0078] Xaa27为亮氨酸或赖氨酸。
- [0079] 在还另一个具体实施方式中,在通式1中,
- [0080] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib;
- [0081] Xaa7为苏氨酸;
- [0082] Xaa10为酪氨酸、半胱氨酸、或缬氨酸;
- [0083] Xaa12为赖氨酸或异亮氨酸;
- [0084] Xaa13为酪氨酸、丙氨酸、或半胱氨酸;
- [0085] Xaa14为亮氨酸或甲硫氨酸;
- [0086] Xaa15为半胱氨酸或天冬氨酸;
- [0087] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸;
- [0088] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸;
- [0089] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸;
- [0090] Xaa20为赖氨酸或谷氨酰胺;
- [0091] Xaa21为谷氨酸、半胱氨酸、或天冬氨酸;
- [0092] Xaa23为缬氨酸;
- [0093] Xaa24为丙氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸;以及
- [0094] Xaa27为亮氨酸或赖氨酸。
- [0095] 在还另一个具体实施方式中,在通式1中,
- [0096] Xaa2为 α -甲基-谷氨酸或Aib;
- [0097] Xaa7为苏氨酸;
- [0098] Xaa10为酪氨酸或半胱氨酸;
- [0099] Xaa12为赖氨酸或异亮氨酸;

- [0100] Xaa13为酪氨酸、丙氨酸、或半胱氨酸；
- [0101] Xaa14为亮氨酸或甲硫氨酸；
- [0102] Xaa15为半胱氨酸或天冬氨酸；
- [0103] Xaa16为谷氨酸；
- [0104] Xaa17为精氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0105] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸；
- [0106] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸；
- [0107] Xaa20为赖氨酸或谷氨酰胺；
- [0108] Xaa21为谷氨酸或天冬氨酸；
- [0109] Xaa23为缬氨酸；
- [0110] Xaa24为谷氨酰胺、天冬酰胺、或天冬氨酸；
- [0111] Xaa27为亮氨酸；以及
- [0112] Xaa28为半胱氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸。
- [0113] 在还另一个具体实施方式中，在通式1中，
- [0114] Xaa1为组氨酸或4-咪唑并乙酰基；
- [0115] Xaa2为 α -甲基-谷氨酸或Aib；
- [0116] Xaa3为谷氨酰胺；
- [0117] Xaa7为苏氨酸；
- [0118] Xaa10为酪氨酸；
- [0119] Xaa12为异亮氨酸；
- [0120] Xaa13为丙氨酸或半胱氨酸；
- [0121] Xaa14为甲硫氨酸；
- [0122] Xaa15为天冬氨酸；
- [0123] Xaa16为谷氨酸；
- [0124] Xaa17为异亮氨酸或赖氨酸；
- [0125] Xaa18为丙氨酸或组氨酸；
- [0126] Xaa19为谷氨酰胺或半胱氨酸；
- [0127] Xaa20为赖氨酸；
- [0128] Xaa21为天冬氨酸；
- [0129] Xaa23为缬氨酸；
- [0130] Xaa24为天冬酰胺；
- [0131] Xaa27为亮氨酸；
- [0132] Xaa28为丙氨酸或天冬酰胺；
- [0133] Xaa29为谷氨酰胺或苏氨酸；以及
- [0134] Xaa30为半胱氨酸、或赖氨酸，或者为不存在。
- [0135] 在还另一个具体实施方式中，
- [0136] 在通式1中，
- [0137] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib；
- [0138] Xaa3为谷氨酰胺；

- [0139] Xaa7为苏氨酸；
- [0140] Xaa10为酪氨酸、半胱氨酸、或缬氨酸；
- [0141] Xaa12为赖氨酸；
- [0142] Xaa13为酪氨酸；
- [0143] Xaa14为亮氨酸；
- [0144] Xaa15为天冬氨酸；
- [0145] Xaa16为甘氨酸、谷氨酸、或丝氨酸；
- [0146] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0147] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸；
- [0148] Xaa19为丙氨酸或谷氨酰胺；
- [0149] Xaa20为赖氨酸或谷氨酰胺；
- [0150] Xaa21为谷氨酸、半胱氨酸、或天冬氨酸；
- [0151] Xaa23为缬氨酸；
- [0152] Xaa24为丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸；
- [0153] Xaa27为亮氨酸或赖氨酸；以及
- [0154] Xaa29为甘氨酸、谷氨酰胺、苏氨酸、或组氨酸。
- [0155] 在还另一个具体实施方式中，X为包括由下面的通式2表示的氨基酸序列的肽：
- [0156] Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式2, SEQ ID NO:104)
- [0157] 在通式2中，
- [0158] Xaa1为4-咪唑并乙酰基、组氨酸、或酪氨酸；
- [0159] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib；
- [0160] Xaa10为酪氨酸或半胱氨酸；
- [0161] Xaa13为丙氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、或半胱氨酸；
- [0162] Xaa14为亮氨酸、甲硫氨酸、或酪氨酸；
- [0163] Xaa15为天冬氨酸、谷氨酸、或亮氨酸；
- [0164] Xaa16为甘氨酸、谷氨酸、或丝氨酸；
- [0165] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、异亮氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0166] Xaa18为丙氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、或组氨酸；
- [0167] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、或缬氨酸；
- [0168] Xaa20为赖氨酸、谷氨酰胺、或精氨酸；
- [0169] Xaa21为半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、或天冬氨酸；
- [0170] Xaa23为异亮氨酸或缬氨酸；
- [0171] Xaa24为半胱氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、或谷氨酸；
- [0172] Xaa28为赖氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸；
- [0173] Xaa29为甘氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、或组氨酸；
- [0174] Xaa30为半胱氨酸、甘氨酸、赖氨酸、或组氨酸；
- [0175] Xaa31为脯氨酸或半胱氨酸；以及

- [0176] Xaa40为半胱氨酸,或者为不存在。
- [0177] 在还另一个具体实施方式中,在通式2中,
- [0178] Xaa13为丙氨酸、酪氨酸、或半胱氨酸;
- [0179] Xaa15为天冬氨酸或谷氨酸;
- [0180] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸;
- [0181] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸;
- [0182] Xaa21为半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、或天冬氨酸;
- [0183] Xaa23为异亮氨酸或缬氨酸;
- [0184] Xaa24为半胱氨酸、谷氨酰胺、或天冬酰胺;
- [0185] Xaa28为半胱氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸;
- [0186] Xaa29为谷氨酰胺、半胱氨酸、或组氨酸;以及
- [0187] Xaa30为半胱氨酸、赖氨酸、或组氨酸。
- [0188] 在还另一个具体实施方式中,X为包括由下面的通式3表示的氨基酸序列的肽:
- [0189] Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式3,SEQ ID NO:105)。
- [0190] 在通式3中,
- [0191] Xaa1为组氨酸或酪氨酸;
- [0192] Xaa2为 α -甲基-谷氨酸或Aib;
- [0193] Xaa13为丙氨酸、酪氨酸、或半胱氨酸;
- [0194] Xaa17为精氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸;
- [0195] Xaa18为丙氨酸或精氨酸;
- [0196] Xaa19为丙氨酸或半胱氨酸;
- [0197] Xaa21为谷氨酸或天冬氨酸;
- [0198] Xaa24为谷氨酰胺或天冬酰胺;
- [0199] Xaa28为半胱氨酸或天冬氨酸;
- [0200] Xaa29为半胱氨酸、组氨酸、或谷氨酰胺;
- [0201] Xaa30为半胱氨酸或组氨酸;
- [0202] Xaa31为脯氨酸或半胱氨酸;以及
- [0203] Xaa40为半胱氨酸、或者为不存在。
- [0204] 在还另一个具体实施方式中,R1为半胱氨酸、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO:106)、CSSGQPPPS (SEQ ID NO:109)、GPSSGAPPPS (SEQ ID NO:110)、GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO:111)、PSSGAPPPS (SEQ ID NO:112)、PSSGAPPPSG (SEQ ID NO:113)、PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO:114)、PSSGAPPPSS (SEQ ID NO:115)、PSSGQPPPS (SEQ ID NO:116)、或PSSGQPPPS (SEQ ID NO:117),或者为不存在。
- [0205] 在还另一个具体实施方式中,在通式1至3中,从N-末端的第16个氨基酸和第20个氨基酸一起形成环。
- [0206] 在还另一个具体实施方式中,X为包括选自SEQ ID NOS:1至102的氨基酸序列的肽。

[0207] 在还另一个具体实施方式中,F选自聚合物、脂肪酸、胆固醇、白蛋白及其片段、白蛋白结合物质、特定氨基酸序列的重复单元的聚合物、抗体、抗体片段、FcRn结合物质、体内结缔组织、核苷酸、纤连蛋白、转铁蛋白、糖类、肝素和弹性蛋白。

[0208] 在还另一个具体实施方式中,F为选自聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙烯化多元醇、聚乙烯醇、多糖、葡聚糖、聚乙烯醚、生物可降解的聚合物、脂质聚合物、几丁质、透明质酸、寡核苷酸、以及其组合的聚合物。

[0209] 在还另一个具体实施方式中,F为免疫球蛋白Fc区。

[0210] 在还另一个具体实施方式中,F为IgG Fc区。

[0211] 在还另一个具体实施方式中,L选自肽、脂肪酸、糖类、聚合物、低分子量化合物、核苷酸、以及其组合。

[0212] 在还另一个具体实施方式中,L为选自聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙烯化多元醇、聚乙烯醇、多糖、葡聚糖、聚乙烯醚、生物可降解的聚合物、脂质聚合物、几丁质、透明质酸、寡核苷酸、以及其组合的聚合物。

[0213] 在还另一个具体实施方式中,L为聚乙二醇。

[0214] 本发明的还另一个方面提供编码缀合物的多核苷酸、包括多核苷酸的载体、以及包括多核苷酸或载体的转化体。

[0215] 本发明的还另一个方面提供含有缀合物的组合物。

[0216] 在一个具体实施方式中,组合物为药学组合物。

[0217] 在另一个具体实施方式中,组合物用于预防或治疗代谢综合征。

[0218] 在还另一个具体实施方式中,代谢综合征可包括葡萄糖耐受不良、高胆固醇血症、血脂障碍(血脂异常,dyslipidemia)、肥胖症、糖尿病、高血压、由于血脂障碍引起的动脉硬化、动脉粥样硬化、动脉硬化、或冠心病。

[0219] 本发明的还另一个方面提供用于治疗目标疾病的方法,该方法包括向需要其的对象给予含有缀合物的缀合物或组合物。

[0220] 在一个具体实施方式中,疾病为代谢综合征。

[0221] 本发明的还另一个方面提供含有缀合物的缀合物或组合物在药物制备中的用途。

[0222] 在一个具体实施方式中,药物用于预防或治疗代谢综合征。

[0223] 发明效果

[0224] 根据本发明的三重激动剂的缀合物具有对胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体和糖依赖性促胰岛素释放多肽 (GIP) 受体的活性并且因此可应用于代谢综合征的治疗。

附图说明

[0225] 图1显示了直方图,其图示了在通过高脂肪饮食每两天一次向小鼠施用三重激动剂的长效缀合物持续28天期间,以两天为间隔,肥胖动物模型(小鼠)中体重变化的测量结果($p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$,通过单向ANOVA相对于运载体(媒介物,vehicle));

[0226] 图2显示了直方图,其图示了在通过高脂肪饮食每两天一次向小鼠施用三重激动剂的长效缀合物持续28天期间,以两天为间隔,肥胖动物模型(小鼠)中的肠系膜脂肪量的测量结果($p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$,通过单向ANOVA相对于运载体)。

具体实施方式

[0227] 在下文中,将更详细地描述本发明。

[0228] 同时,本文公开的说明和示例性实施方式中的每一个可应用于其他说明和示例性实施方式。也就是说,本文公开的各种要素的所有组合属于本发明的范围。此外,本发明的范围不应受到下文提供的具体公开内容限制。

[0229] 在本发明的整个说明书中,不仅使用了天然存在氨基酸的常规单字母和三字母代码,而且使用了一般允许用于其他氨基酸,诸如 α -氨基异丁酸(Aib)、Sar(N-甲基甘氨酸)和 α -甲基-谷氨酸的那些三字母代码。

[0230] 另外,本文提及的氨基酸根据IUPAC-IUB的命名规则缩写如下:

[0231] 丙氨酸(Ala,A)	精氨酸(Arg,R)
[0232] 天冬酰胺(Asn,N)	天冬氨酸(Asp,D)
[0233] 半胱氨酸(Cys,C)	谷氨酸(Glu,E)
[0234] 谷氨酰胺(Gln,Q)	甘氨酸(Gly,G)
[0235] 组氨酸(His,H)	异亮氨酸(Ile,I)
[0236] 亮氨酸(Leu,L)	赖氨酸(Lys,K)
[0237] 甲硫氨酸(Met,M)	苯丙氨酸(Phe,F)
[0238] 脯氨酸(Pro,P)	丝氨酸(Ser,S)
[0239] 苏氨酸(Thr,T)	色氨酸(Trp,W)
[0240] 酪氨酸(Tyr,Y)	缬氨酸(Val,V)

[0241] 本发明的一方面提供了对胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体和糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)受体具有活性的肽的缀合物。

[0242] 在本发明中,对胰高血糖素受体、GLP-1受体和GIP受体具有活性的肽的缀合物可以是这样的形式,其中生物相容性物质被结合到肽以增加所述肽的体内半衰期。在本发明中,生物相容性物质可与载体(carrier)可互换地使用。

[0243] 在本发明中,肽的缀合物相比于不与载体结合的肽可呈现增加的效力持续时间,并且该缀合物在本文中称作“长效缀合物”。

[0244] 同时,这种缀合物可以是非天然存在的。

[0245] 在本发明的一个具体实施方式中,缀合物是由下面的化学式1表示的缀合物:

[0246] [化学式1]

[0247] X-La-F

[0248] 其中,

[0249] X为对胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体和糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)受体具有活性的肽;

[0250] L为连接体;

[0251] a为0或正整数,条件是当a为2或更大时,每个L为彼此独立;以及

[0252] F为能够增加X的半衰期的物质。

[0253] 在本发明中,“对胰高血糖素受体、GLP-1受体和GIP受体具有活性的肽”可相当于构成上述缀合物的一部分的结构(组成部分,constitution)。具体地,肽相当于上述化学式1中的X。

[0254] 在本发明中,对胰高血糖素受体、GLP-1受体和GIP受体具有活性的肽可与三重激动剂可互换地使用。

[0255] 肽可包括对胰高血糖素、GLP-1和GIP受体具有显著水平的活性的各种物质(例如,各种肽)。

[0256] 与相应受体的天然配体(天然胰高血糖素、天然GLP-1和天然GIP)相比,对胰高血糖素、GLP-1和GIP受体具有显著水平的活性的三重激动剂对于胰高血糖素、GLP-1和GIP受体中的一种或多种受体、具体地两种或更多种受体、更具体地所有三种受体,可呈现0.1%或更高、1%或更高、2%或更高、3%或更高、4%或更高、5%或更高、6%或更高、7%或更高、8%或更高、9%或更高、10%或更高、20%或更高、30%或更高、40%或更高、50%或更高、60%或更高、70%或更高、80%或更高、90%或更高、及100%或更高的体外活性,但不特别地限制于此。

[0257] 用于测量三重激动剂的体外活性的方法可参照本发明的实验例1,但不特别限制于此。

[0258] 同时,三重激动剂的特征在于具有以下i)至iii)活性中的一种或多种、两种或更多种、及具体所有三种活性,具体地其显著的活性(一种或多种):

[0259] i) GLP-1受体的活化作用;ii) 胰高血糖素受体的活化作用;以及iii) GIP受体的活化作用。

[0260] 特别地,受体的活化作用可包括,例如,其中肽的体外活性相比于相应受体的天然配体为0.1%或更高、1%或更高、2%或更高、3%或更高、4%或更高、5%或更高、6%或更高、7%或更高、8%或更高、9%或更高、10%或更高、20%或更高、30%或更高、40%或更高、50%或更高、60%或更高、70%或更高、80%或更高、90%或更高、及100%或更高的那些情况,但该活化作用不限制于此。

[0261] 另外,三重激动剂可以是相对于天然GLP-1、天然胰高血糖素和天然GIP中的任一个具有增加的体内半衰期的激动剂,但不特别限制于此。

[0262] 上述胰高血糖素类似物可以是非天然存在的类似物,但不特别限制于此。

[0263] 具体地,分离的肽可以是天然胰高血糖素的类似物,但不特别限制于此。

[0264] 根据本发明的天然胰高血糖素类似物可包括相比于天然胰高血糖素在氨基酸序列中具有至少一个差异的肽;通过天然胰高血糖素序列的修饰而被修饰的肽;以及天然胰高血糖素的模拟物。

[0265] 同时,天然胰高血糖素可具有以下氨基酸序列,但不特别限制于此:

[0266] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO:118)

[0267] 具体地,分离的肽可以是具有选自在天然胰高血糖素序列的至少一个氨基酸上的取代、添加、缺失、修饰和其组合的变异的天然胰高血糖素的类似物,但不特别限制于此。

[0268] 另外,氨基酸的取代可包括以氨基酸取代和以非天然化合物取代两者。

[0269] 另外,添加可在肽的N-末端和/或C-末端进行。同时,添加的氨基酸的长度没有特别限制,但可添加1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、及11个或更多的氨基酸,并且在广义上,添加可包括添加多肽,但不特别限制于此。

[0270] 更具体地,胰高血糖素类似物可以是其中选自在天然胰高血糖素氨基酸序列中的位置1、2、3、7、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28和29处的氨基酸的1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、11个或更多、12个或更多、13个或更多、14个或更多、15个或更多、16个或更多、17个或更多、18个或更多、19个或更多、或20个氨基酸被其他氨基酸取代的那些,并且另外,可以是其中1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、或11个或更多氨基酸独立地或另外地添加到其C-末端的那些,但不特别限制于此。

[0271] 甚至更具体地,胰高血糖素类似物可以是其中选自在天然胰高血糖素氨基酸序列中的位置1、2、3、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28和29处的氨基酸的1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、11个或更多、12个或更多、13个或更多、14个或更多、15个或更多、16个或更多、17个或更多、18个或更多、或19个氨基酸被其他氨基酸取代的那些,并且另外,可以是其中1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、或11个或更多氨基酸独立地或另外地添加到其C-末端的那些,但不特别限制于此。

[0272] 甚至更具体地,胰高血糖素类似物可以是其中选自在天然胰高血糖素氨基酸序列中的位置1、2、3、10、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、28和29处的氨基酸的1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、11个或更多、12个或更多、13个或更多、14个或更多、15个或更多、16个或更多、或17个氨基酸被其他氨基酸取代的那些,并且另外,可以是其中1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、或11个或更多氨基酸独立地或另外地添加到其C-末端的那些,但不特别限制于此。

[0273] 甚至更具体地,胰高血糖素类似物可以是其中选自在天然胰高血糖素氨基酸序列中的位置1、2、13、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28和29处的氨基酸的1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、11个或更多、12个或更多、13个或更多、或14个氨基酸被其他氨基酸取代,并且另外,可以是其中1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多、7个或更多、8个或更多、9个或更多、10个或更多、或11个或更多氨基酸独立地或另外地添加到其C-末端的那些,但不特别限制于此。

[0274] 待导入上述天然胰高血糖素中的氨基酸可选自酪氨酸、 α -甲基-谷氨酸、Aib、甲硫氨酸、谷氨酸、组氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、谷氨酰胺、缬氨酸、甘氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、丝氨酸、丙氨酸、天冬氨酸和精氨酸,但不特别限制于此。

[0275] 例如,待添加的氨基酸序列(一个或多个)可以是衍生自天然GLP-1、天然GIP、或天然毒蜥外泌肽-4氨基酸序列的至少一个氨基酸序列。

[0276] 胰高血糖素类似物或三重激动剂可包括分子内桥(例如,共价交联非共价交联),并且具体地,是以包括环的形式,例如,是以其中在胰高血糖素类似物或三重激动剂的第16位氨基酸和第20位氨基酸之间形成的环的形式,但不特别限制于此。

[0277] 环的非限制性实例可包括内酰胺桥(或内酰胺环)。

[0278] 另外,胰高血糖素类似物或三重激动剂包括被修饰以包括环、或包括能够在目标位置中形成环的氨基酸的所有那些。

[0279] 例如,胰高血糖素类似物或三重激动剂可以是其中第16位和第20位氨基酸的氨基酸对分别被可形成环的谷氨酸或赖氨酸取代的类似物或三重激动剂,但胰高血糖素类似物或三重激动剂不限制于此。

[0280] 环可在胰高血糖素类似物或三重激动剂内的氨基酸侧链之间形成;例如,它们可以是在赖氨酸的侧链和谷氨酸的侧链之间的内酰胺环的形式,但该环不特别限制于此。

[0281] 通过这些方法的组合制备的胰高血糖素类似物的实例可包括肽,其氨基酸序列与天然胰高血糖素的氨基酸序列在至少一个氨基酸中不同,并且其中其N-末端中的 α 碳被去除,同时对胰高血糖素受体、GLP-1受体和GIP受体等具有活性,但不限制于此,并且适用于本发明的天然胰高血糖素的类似物可通过组合用于类似物的制备的各种方法制备。

[0282] 另外,关于本发明的三重激动剂,为了增加三重激动剂的体内半衰期,一部分氨基酸可被其他氨基酸或非天然化合物取代以避免被肽酶识别,但三重激动剂不特别限制于此。

[0283] 具体地,肽可以是其中通过取代三重激动剂的氨基酸序列中的第2个氨基酸序列避免被肽酶识别而增加体内半衰期的肽,但是包括氨基酸的任一取代或修饰以避免被体内肽酶识别而没有限制。

[0284] 另外,用于制备天然胰高血糖素的类似物的这种修饰可包括使用L型或D型氨基酸和/或非天然氨基酸的所有修饰;和/或天然序列的修饰,例如,侧链官能团的修饰、分子内共价键合(例如,侧链之间的环形成)、甲基化作用、酰化作用、泛素化作用、磷酸化作用、氨基己烷化作用(aminohexanation)、生物素化作用等。

[0285] 另外,修饰还可包括其中将一种或多种氨基酸添加到天然胰高血糖素的氨基和/或羧基末端的所有那些。

[0286] 在氨基酸的取代或添加期间,不仅可以使常见于人蛋白质中的20种氨基酸,而且可以使用非典型的或非天然存在的氨基酸。非典型的氨基酸的商业来源可包括Sigma-Aldrich、ChemPep Inc.、及Genzyme Pharmaceuticals。包括这些氨基酸和典型的肽序列的肽可自商业供应商合成和购买,例如,American Peptide Company、Bachem (USA)、或Anygen (韩国)。

[0287] 氨基酸衍生物可以相同方式获得,并且作为一个这样的实例,可使用4-咪唑乙酸(4-咪唑并乙酸)。

[0288] 另外,根据本发明的肽可以是变体形式,其中肽的氨基和/或羧基端等被化学修饰或被有机基团保护,或者氨基酸可以添加到肽的末端,用于其保护而免于体内蛋白酶同时增加其稳定性。

[0289] 特别地,在化学合成的肽的情况下,其N-和C-末端带电荷,并且因此肽的N-和C-末端可被乙酰化和/或酰胺化,但肽不特别限制于此。

[0290] 另外,根据本发明的肽可包括以肽其本身、其盐(例如,其药学上可接受的盐)、或其溶剂化物的形式的所有那些。另外,肽可以是任何药学上可接受的形式。

[0291] 盐的种类不受特别限制。然而,盐优选为对对象(例如,哺乳动物)安全和有效的

盐,但不特别限制于此。

[0292] 术语“药学上可接受的”是指在不引起过度的毒性、刺激、过敏反应等的情况下,可在医药学(pharmaco-medical)决定的范围内有效地用于预期用途的物质。

[0293] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指衍生自药学上可接受的无机酸、有机酸、或碱的盐。合适的盐的实例可包括盐酸、溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-p-磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。衍生自合适的碱的盐的实例可包括诸如钠、钾等的碱金属;诸如镁的碱土金属;铵等。

[0294] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指根据本发明的肽或其盐与溶剂分子之间形成的复合物(络合物,complex)。

[0295] 在一个具体实施方式中,X可以是包括由以下通式1表示的氨基酸序列的肽。

[0296] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1(通式1,SEQ ID NO:103)

[0297] 在上述通式1中,

[0298] Xaa1为组氨酸(His,H)、4-咪唑并乙酰基(CA)、或酪氨酸(Tyr,Y);

[0299] Xaa2为甘氨酸(Gly,G)、 α -甲基-谷氨酸、或Aib;

[0300] Xaa3为谷氨酸(Glu,E)或谷氨酰胺(Gln,Q);

[0301] Xaa7为苏氨酸(Thr,T)或异亮氨酸(Ile,I);

[0302] Xaa10为亮氨酸(Leu,L)、酪氨酸(Tyr,Y)、赖氨酸(Lys,K)、半胱氨酸(Cys,C)、或缬氨酸(Val,V);

[0303] Xaa12为赖氨酸(Lys,K)、丝氨酸(Ser,S)、或异亮氨酸(Ile,I);

[0304] Xaa13为谷氨酰胺(Gln,Q)、酪氨酸(Tyr,Y)、丙氨酸(Ala,A)、或半胱氨酸(Cys,C);

[0305] Xaa14为亮氨酸(Leu,L)、甲硫氨酸(Met,M)、或酪氨酸(Tyr,Y);

[0306] Xaa15为半胱氨酸(Cys,C)、天冬氨酸(Asp,D)、谷氨酸(Glu,E)、或亮氨酸(Leu,L);

[0307] Xaa16为甘氨酸(Gly,G)、谷氨酸(Glu,E)、或丝氨酸(Ser,S);

[0308] Xaa17为谷氨酰胺(Gln,Q)、精氨酸(Arg,R)、异亮氨酸(Ile,I)、谷氨酸(Glu,E)、半胱氨酸(Cys,C)、或赖氨酸(Lys,K);

[0309] Xaa18为丙氨酸(Ala,A)、谷氨酰胺(Gln,Q)、精氨酸(Arg,R)、或组氨酸(His,H);

[0310] Xaa19为丙氨酸(Ala,A)、谷氨酰胺(Gln,Q)、半胱氨酸(Cys,C)、或缬氨酸(Val,V);

[0311] Xaa20为赖氨酸(Lys,K)、谷氨酰胺(Gln,Q)、或精氨酸(Arg,R);

[0312] Xaa21为谷氨酸(Glu,E)、谷氨酰胺(Gln,Q)、亮氨酸(Leu,L)、半胱氨酸(Cys,C)、或天冬氨酸(Asp,D);

[0313] Xaa23为异亮氨酸(Ile,I)或缬氨酸(Val,V);

[0314] Xaa24为丙氨酸(Ala,A)、谷氨酰胺(Gln,Q)、半胱氨酸(Cys,C)、天冬酰胺(Asn,N)、天冬氨酸(Asp,D)、或谷氨酸(Glu,E);

[0315] Xaa27为缬氨酸(Val,V)、亮氨酸(Leu,L)、赖氨酸(Lys,K)、或甲硫氨酸(Met,M);

[0316] Xaa28为半胱氨酸(Cys,C)、赖氨酸(Lys,K)、丙氨酸(Ala,A)、天冬酰胺(Asn,N)、或天冬氨酸(Asp,D);

[0317] Xaa29为半胱氨酸(Cys,C)、甘氨酸(Gly,G)、谷氨酰胺(Gln,Q)、苏氨酸(Thr,T)、谷氨酸(Glu,E)、或组氨酸(His,H)；

[0318] Xaa30为半胱氨酸(Cys,C)、甘氨酸(Gly,G)、赖氨酸(Lys,K)、或组氨酸(His,H)、或为不存在；

[0319] R1为半胱氨酸(Cys,C)、GKKNDWKHNIT(SEQ ID NO:106)、m-SSGAPPPS-n(SEQ ID NO:107)、或m-SSGQPPPS-n(SEQ ID NO:108)、或为不存在；

[0320] 其中，

[0321] m为-Cys-、-Pro-、或-Gly-Pro-；

[0322] n为-Cys-、-Gly-、-Ser-、或-His-Gly-、或为不存在。

[0323] 例如，三重激动剂可以是包括选自SEQ ID NOS:1至102的氨基酸序列的激动剂；以及(基本上)由选自SEQ ID NOS:1至102的氨基酸序列组成的激动剂，但不限制于此。

[0324] 另外，尽管在本发明中描述为“由特定SEQ ID NO组成的肽”，但只要该肽具有与由相应SEQ ID NO的氨基酸序列组成的肽的活性相同或对应的活性，它就不排除可通过相应SEQ ID NO的氨基酸序列的上游或下游的无意义序列的添加发生的突变，或者可自然地发生的突变，或者其沉默突变，并且即使当序列添加或突变存在时，它也显然属于本发明的范围。

[0325] 上述内容可适用于本发明的其他具体实施方式或方面，但不限制于此。

[0326] 具体地，在上述通式1中，Xaa14可为亮氨酸或甲硫氨酸，并且Xaa15可为半胱氨酸、天冬氨酸或亮氨酸。

[0327] 肽的实例可包括包含选自SEQ ID NOS:1至12、14至17和21至102的氨基酸序列的肽或(基本上)由其组成的肽，但不特别限制于此。

[0328] 肽可显著地激活胰高血糖素受体、GLP-1受体和GIP受体中的至少一种，但不特别限制于此。具体地，肽可以是显著激活GLP-1受体，或额外地显著激活胰高血糖素受体和/或GIP受体的肽，但不特别限制于此。

[0329] 甚至更具体地，肽可为：

[0330] 在上述通式1中，

[0331] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib；

[0332] Xaa7为苏氨酸；

[0333] Xaa10为酪氨酸、半胱氨酸、或缬氨酸；

[0334] Xaa12为赖氨酸或异亮氨酸；

[0335] Xaa13为酪氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸；

[0336] Xaa14为亮氨酸、半胱氨酸、或甲硫氨酸；

[0337] Xaa15为半胱氨酸、亮氨酸、谷氨酸、或天冬氨酸；

[0338] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、或赖氨酸；

[0339] Xaa18为丙氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、或组氨酸；

[0340] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、缬氨酸、或半胱氨酸；

[0341] Xaa20为赖氨酸、精氨酸、或谷氨酰胺；

[0342] Xaa21为谷氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、半胱氨酸、或天冬氨酸；

[0343] Xaa23为异亮氨酸或缬氨酸；

- [0344] Xaa24为半胱氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、谷氨酸、或天冬氨酸；以及Xaa27为亮氨酸或赖氨酸，但不特别限制于此。
- [0345] 甚至更具体地，
- [0346] 在上述通式1中，
- [0347] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib；
- [0348] Xaa7为苏氨酸；
- [0349] Xaa10为酪氨酸、半胱氨酸、或缬氨酸；
- [0350] Xaa12为赖氨酸或异亮氨酸；
- [0351] Xaa13为酪氨酸、丙氨酸、或半胱氨酸；
- [0352] Xaa14为亮氨酸或甲硫氨酸；
- [0353] Xaa15为半胱氨酸或天冬氨酸；
- [0354] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0355] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸；
- [0356] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸；
- [0357] Xaa20为赖氨酸或谷氨酰胺；
- [0358] Xaa21为谷氨酸、半胱氨酸、或天冬氨酸；
- [0359] Xaa23为缬氨酸；
- [0360] Xaa24为丙氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸；以及
- [0361] Xaa27为亮氨酸或赖氨酸，但不特别限制于此。
- [0362] 甚至更具体地，
- [0363] 在上述通式1中，
- [0364] Xaa2为 α -甲基-谷氨酸或Aib；
- [0365] Xaa7为苏氨酸；
- [0366] Xaa10为酪氨酸或半胱氨酸；
- [0367] Xaa12为赖氨酸或异亮氨酸；
- [0368] Xaa13为酪氨酸、丙氨酸、或半胱氨酸；
- [0369] Xaa14为亮氨酸或甲硫氨酸；
- [0370] Xaa15为半胱氨酸或天冬氨酸；
- [0371] Xaa16为谷氨酸；
- [0372] Xaa17为精氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0373] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸；
- [0374] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸；
- [0375] Xaa20为赖氨酸或谷氨酰胺；
- [0376] Xaa21为谷氨酸或天冬氨酸；
- [0377] Xaa23为缬氨酸；
- [0378] Xaa24为谷氨酰胺、天冬酰胺、或天冬氨酸；
- [0379] Xaa27为亮氨酸；以及
- [0380] Xaa28为半胱氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸。
- [0381] 具体地，

- [0382] 在上述通式1中，
- [0383] Xaa1为组氨酸或4-咪唑并乙酰基；
- [0384] Xaa2为 α -甲基-谷氨酸或Aib；
- [0385] Xaa3为谷氨酰胺；
- [0386] Xaa7为苏氨酸；
- [0387] Xaa10为酪氨酸；
- [0388] Xaa12为异亮氨酸；
- [0389] Xaa13为丙氨酸或半胱氨酸；
- [0390] Xaa14为甲硫氨酸；
- [0391] Xaa15为天冬氨酸；
- [0392] Xaa16为谷氨酸；
- [0393] Xaa17为异亮氨酸或赖氨酸；
- [0394] Xaa18为丙氨酸或组氨酸；
- [0395] Xaa19为谷氨酰胺或半胱氨酸；
- [0396] Xaa20为赖氨酸；
- [0397] Xaa21为天冬氨酸；
- [0398] Xaa23为缬氨酸；
- [0399] Xaa24为天冬酰胺；
- [0400] Xaa27为亮氨酸；
- [0401] Xaa28为丙氨酸或天冬酰胺；
- [0402] Xaa29为谷氨酰胺或苏氨酸；以及
- [0403] Xaa30为半胱氨酸或赖氨酸，或为不存在。
- [0404] 更具体地，
- [0405] 在上述通式1中，
- [0406] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib；
- [0407] Xaa3为谷氨酰胺；
- [0408] Xaa7为苏氨酸；
- [0409] Xaa10为酪氨酸、半胱氨酸、或缬氨酸；
- [0410] Xaa12为赖氨酸；
- [0411] Xaa13为酪氨酸；
- [0412] Xaa14为亮氨酸；
- [0413] Xaa15为天冬氨酸；
- [0414] Xaa16为甘氨酸、谷氨酸、或丝氨酸；
- [0415] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0416] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸；
- [0417] Xaa19为丙氨酸或谷氨酰胺；
- [0418] Xaa20为赖氨酸或谷氨酰胺；
- [0419] Xaa21为谷氨酸、半胱氨酸、或天冬氨酸；
- [0420] Xaa23为缬氨酸；

- [0421] Xaa24为丙氨酸、谷氨酰胺、或半胱氨酸；
- [0422] Xaa27为亮氨酸或赖氨酸；以及
- [0423] Xaa29为甘氨酸、谷氨酰胺、苏氨酸、或组氨酸；
- [0424] 但不特别限制于此。
- [0425] 这些肽可相当于其中肽对GLP-1受体和胰高血糖素受体两者具有显著活化作用水平，或相比于对GIP受体具有更高活化作用水平的情况；其中肽对GLP-1受体、胰高血糖素受体和GIP受体全部都具有显著活化作用水平的情况；或者其中肽对GLP-1受体和GIP受体两者具有显著活化作用水平并且相比于对胰高血糖素受体具有更高活化作用水平的情况；但不特别限制于此。
- [0426] 当肽对GLP-1受体和GIP受体两者具有显著活化作用水平，并且相比于对胰高血糖素受体还具有更高活化作用水平时，其可以提供具有更提高的控制血糖水平的能力和减少体重效果的肽，然而当肽对GLP-1受体、胰高血糖素受体和GIP受体全部都具有显著活化作用水平时，存在可使减少体重的效果最大化的优点，但该效果不特别限制于此。
- [0427] 肽的实例可包括包含选自SEQ ID NOS:8、9、21至37、39、42、43、49至61、64至83、85、86、88、89、91至93、以及95至102的氨基酸序列的肽；或者(基本上)由其组成的肽，但不特别限制于此。
- [0428] 在一个具体实施方式中，肽可包括由以下通式2表示的氨基酸序列。
- [0429] Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40(通式2, SEQ ID NO:104)
- [0430] 在上述通式2中，
- [0431] Xaa1为4-咪唑并乙酰基、组氨酸、或酪氨酸；
- [0432] Xaa2为甘氨酸、 α -甲基-谷氨酸、或Aib；
- [0433] Xaa10为酪氨酸或半胱氨酸；
- [0434] Xaa13为丙氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、或半胱氨酸；
- [0435] Xaa14为亮氨酸、甲硫氨酸、或酪氨酸；
- [0436] Xaa15为天冬氨酸、谷氨酸、或亮氨酸；
- [0437] Xaa16为甘氨酸、谷氨酸、或丝氨酸；
- [0438] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、异亮氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸；
- [0439] Xaa18为丙氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、或组氨酸；
- [0440] Xaa19为丙氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、或缬氨酸；
- [0441] Xaa20为赖氨酸、谷氨酰胺、或精氨酸；
- [0442] Xaa21为半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、或天冬氨酸；
- [0443] Xaa23为异亮氨酸或缬氨酸；
- [0444] Xaa24为半胱氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、或谷氨酸；
- [0445] Xaa28为赖氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸；
- [0446] Xaa29为甘氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、或组氨酸；
- [0447] Xaa30为半胱氨酸、甘氨酸、赖氨酸、或组氨酸；
- [0448] Xaa31为脯氨酸或半胱氨酸；以及

- [0449] Xaa40为半胱氨酸或为不存在。
- [0450] 更具体地,在上述通式2中,
- [0451] Xaa13为丙氨酸、酪氨酸、或半胱氨酸;
- [0452] Xaa15为天冬氨酸或谷氨酸;
- [0453] Xaa17为谷氨酰胺、精氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸;
- [0454] Xaa18为丙氨酸、精氨酸、或组氨酸;
- [0455] Xaa21为半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、或天冬氨酸;
- [0456] Xaa23为异亮氨酸或缬氨酸;
- [0457] Xaa24为半胱氨酸、谷氨酰胺、或天冬酰胺;
- [0458] Xaa28为半胱氨酸、天冬酰胺、或天冬氨酸;
- [0459] Xaa29为谷氨酰胺、半胱氨酸、或组氨酸;以及
- [0460] Xaa30为半胱氨酸、赖氨酸、或组氨酸。
- [0461] 肽的实例可包括包含选自SEQ ID NOS:21、22、42、43、50、64至77、以及95至102的氨基酸序列的肽;更具体地,包含选自SEQ ID NOS:21、22、42、43、50、64至77、以及96至102的氨基酸序列的肽;或者(基本上)由其组成的肽,但不特别限制于此。
- [0462] 在一个具体实施方式中,肽可包括由以下通式3表示的氨基酸序列。
- [0463] Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40(通式3,SEQ ID NO:105)
- [0464] 在上述通式3中,
- [0465] Xaa1为组氨酸或酪氨酸;
- [0466] Xaa2为 α -甲基-谷氨酸或Aib;
- [0467] Xaa13为丙氨酸、酪氨酸或半胱氨酸;
- [0468] Xaa17为精氨酸、半胱氨酸、或赖氨酸;
- [0469] Xaa18为丙氨酸或精氨酸;
- [0470] Xaa19为丙氨酸或半胱氨酸;
- [0471] Xaa21为谷氨酸或天冬氨酸;
- [0472] Xaa24为谷氨酰胺或天冬酰胺,
- [0473] Xaa28为半胱氨酸或天冬氨酸;
- [0474] Xaa29为半胱氨酸、组氨酸、或谷氨酰胺;
- [0475] Xaa30为半胱氨酸或组氨酸;
- [0476] Xaa31为脯氨酸或半胱氨酸;以及
- [0477] Xaa40为半胱氨酸或为不存在。
- [0478] 肽的实例可包括包含选自SEQ ID NOS:21、22、42、43、50、64至71、75至77、以及96至102的氨基酸序列的肽;或者(基本上)由其组成的肽,但不特别限制于此。
- [0479] 另外,在上述通式1中,R1可以是半胱氨酸、GKKNDWKHNIT(SEQ ID NO:106)、CSSGQPPPS(SEQ ID NO:109)、GPSSGAPPPS(SEQ ID NO:110)、GPSSGAPPPSC(SEQ ID NO:111)、PSSGAPPPS(SEQ ID NO:112)、PSSGAPPPSG(SEQ ID NO:113)、PSSGAPPPSHG(SEQ ID NO:114)、PSSGAPPPSS(SEQ ID NO:115)、PSSGQPPPS(SEQ ID NO:116)、或PSSGQPPPS(CSEQ

ID NO:117), 或为不存在, 但不特别限制于此。

[0480] 另外, 本发明的肽根据其长度可通过本领域中熟知的方法(例如, 通过肽自动合成仪)合成, 并且可通过基因工程技术生产。

[0481] 具体地, 本发明的肽可通过标准合成方法、重组表达系统、或本领域已知的任何其他方法制备。因此, 本发明的肽可通过许多方法合成, 包括例如下面描述的方法:

[0482] (a) 通过固相或液相方法逐步地或通过片段装配合成肽, 然后分离和纯化最终肽产物的方法; 或

[0483] (b) 在宿主细胞中表达编码肽的核酸构建体(构建物, construct) 并且从宿主细胞培养物回收表达产物的方法; 或

[0484] (c) 进行编码肽的核酸构建体的体外无细胞表达, 并且从中回收表达产物的方法; 或

[0485] 通过方法(a)、(b)和(c)的任意组合获得肽片段, 通过连接肽片段获得肽, 然后回收肽的方法。

[0486] 在上述缀合物中, F是可增加X——即, 对胰高血糖素受体、GLP-1受体和GIP受体具有活性的肽——的半衰期的物质, 并且其相当于构成本发明的缀合物的部分的构造。

[0487] F和X可通过共价化学键或非共价化学键彼此结合; 或者F和X可通过共价化学键、非共价化学键、或其组合通过L彼此结合。

[0488] 可增加X的半衰期的物质可以是生物相容性物质, 例如, 选自聚合物、脂肪酸、胆固醇、白蛋白及其片段、白蛋白结合物质、特定氨基酸序列的重复单元的聚合物、抗体、抗体片段、FcRn结合物质、体内结缔组织、核苷酸、纤连蛋白、转铁蛋白、糖类、肝素、和弹性蛋白的物质, 但不特别限制于此。

[0489] 弹性蛋白可以是作为水溶性前体的人原弹性蛋白, 并且可以是原弹性蛋白的某种序列或其某些重复单元的聚合物, 例如, 包括所有弹性蛋白-类似的多肽, 但不特别限制于此。

[0490] 聚合物的实例可以是选自聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙烯化多元醇、聚乙烯醇、多糖、葡聚糖、聚乙烯醚、生物可降解的聚合物、脂质聚合物、几丁质、透明质酸、寡核苷酸、以及其组合的聚合物, 但不特别限制于此。

[0491] 聚乙二醇包括乙二醇的均聚物、PEG共聚物和单甲基-取代的PEG聚合物(mPEG)的所有形式, 但不特别限制于此。

[0492] 另外, 生物相容性物质可包括聚氨基酸, 诸如聚赖氨酸、聚天冬氨酸和聚谷氨酸, 但不限制于此。

[0493] 另外, 脂肪酸可以在体内与白蛋白具有结合亲和力的脂肪酸, 但不特别限制于此。

[0494] 在更具体的实施方式中, FcRn结合物质可以是免疫球蛋白Fc区, 并且更具体地, 可以是IgG Fc区, 但不特别限制于此。

[0495] 在本发明的肽内的至少一个氨基酸侧链可附接到生物相容性物质上, 以便增加体内可溶性和/或半衰期, 和/或增加其生物利用率。这些修饰可减少治疗蛋白质和肽的清除。

[0496] 生物相容性聚合物可以是水溶性的(两亲的或亲水的)和/或无毒的和/或药学上可接受的。

[0497] F可直接地连接到X(即,化学式1中的a为0)或可通过通过连接体(L)连接。

[0498] 具体地,L可以是肽连接体或非肽连接体,但不限制于此。

[0499] 当L为肽连接体时,其可包括一个或多个氨基酸,例如,1至1000个氨基酸,但不特别限制于此。在本发明中,各种已知的肽连接体可被用于F和X之间的连接(例如,包括[GS]_x连接体、[GGGS]_x连接体、和[GGGGS]_x连接体等,其中x为至少1的自然数),但肽连接体不限制于此。

[0500] 在本发明中,“非肽连接体”包括连接有至少两个重复单元的生物相容性聚合物。重复单元通过任何共价键代替肽键彼此连接。非肽连接体可以是成为本发明的缀合物的部分的一个构造,并且相当于上述化学式1中的L。

[0501] 在化学式1的La中,a可以是1或更大,并且当a为2或更大时,每个L可以彼此独立。

[0502] 如本文所用,术语“非肽连接体”可与“非肽聚合物”可互换地使用。

[0503] 另外,在一个具体实施方式中,缀合物可以是其中F和X通过具有两个分别与X(具体为肽药物)和F(具体为免疫球蛋白Fc区)连接的反应性末端基团的非肽连接体彼此共价连接的缀合物。

[0504] 具体地,非肽连接体可以是选自脂肪酸、糖类、聚合物、低分子量化合物、核苷酸、和其组合的非肽连接体。

[0505] 虽然没有特别地限制,非肽连接体可以是选自聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇-丙二醇共聚物、聚氧乙烯化多元醇、聚乙烯醇、多糖、葡聚糖、聚乙烯醚、诸如聚乳酸(PLA)合聚乳酸-乙醇酸(PLGA)的生物可降解聚合物、脂质聚合物、几丁质、透明质酸、寡核苷酸、和其组合的非肽连接体。在更具体的实施方式中,非肽聚合物可以是聚乙二醇,但不限制于此。另外,本领域已知的上述物质的衍生物和在本领域的技术水平可容易制造的衍生物属于本发明的范围。

[0506] 用于本发明非肽连接体可以是对体内蛋白酶具有抗性的任何聚合物,没有限制。非肽聚合物的分子量可在1kDa至100kDa,并且具体地,1kDa至20kDa的范围内,但不限制于此。另外,与对应于F的多肽连接的本发明的非肽连接体不仅可包括单一种类的聚合物,而且可包括不同种类的聚合物的组合。

[0507] 在具体实施方式中,非肽连接体的两端可分别与F(例如免疫球蛋白Fc区)的胺基或硫醇基,或者X的胺基或硫醇基连接。

[0508] 具体地,非肽聚合物可包括在其两端分别可与F(例如,免疫球蛋白Fc区)和X连接的反应性基团,并且具体地,可与位于X的N-末端或赖氨酸的胺基、或半胱氨酸的硫醇基,或者位于F(例如,免疫球蛋白Fc区)的N-末端或赖氨酸的胺基、或半胱氨酸的硫醇基连接的反应性基团,但该反应性基团不限制于此。

[0509] 另外,可与免疫球蛋白Fc区和X连接的非肽聚合物的反应性基团可以选自醛基、马来酰亚胺基、和琥珀酰亚胺衍生物,但不限制于此。

[0510] 在上文中,醛基的实例可包括丙醛基或丁醛基,但不限制于此。

[0511] 在上文中,作为琥珀酰亚胺衍生物,可使用琥珀酰亚胺基(succinimidyl)戊酸酯、琥珀酰亚胺基甲基丁酸酯、琥珀酰亚胺基甲基丙酸酯、琥珀酰亚胺基丁酸酯、琥珀酰亚胺基丙酸酯、N-羟基琥珀酰亚胺、羟基琥珀酰亚胺基、琥珀酰亚胺基羧基甲基、或琥珀酰亚胺基碳酸酯,但琥珀酰亚胺衍生物不限制于此。

[0512] 非肽连接体可通过这些反应性基团与X和F连接,但该反应性基团不特别限制于此。

[0513] 另外,通过通过醛键还原性烷基化生成的最终产物比通过酰胺键连接的更稳定。醛反应性基团在低pH条件下与N-末端选择性地反应,同时其在高pH(例如,pH9.0)可与赖氨酸残基形成共价键。

[0514] 在非肽连接体的两端的反应性基团可彼此相同或彼此不同,例如,可在一端提供马来酰亚胺反应性基团,而在另一端提供醛基、丙醛基、或丁醛基。然而,只要F(具体为免疫球蛋白Fc区)可与X连接,反应性基团不特别限制于此。

[0515] 例如,非肽连接体可在一端具有马来酰亚胺基作为反应性基团,而在另一端具有醛基、丙醛基、或丁醛基等。

[0516] 当在其两端具有反应性羟基基团的聚乙二醇用作非肽聚合物时,羟基基团可通过已知的化学反应激活为各种反应性基团,或者可使用具有商业可获得的修饰的反应性基团的聚乙二醇以便制备本发明的长效蛋白质缀合物。

[0517] 在具体实施方式中,非肽聚合物可以是可与X的半胱氨酸残基,并且更具体地,与半胱氨酸的-SH基团连接的非肽聚合物,但不限制于此。

[0518] 当使用马来酰亚胺-PEG-醛时,马来酰亚胺基可通过硫醚键与X的-SH基团连接,并且醛基可通过还原性烷基化与F,具体地与免疫球蛋白Fc的-NH₂连接,但不限制于此,并且以上仅是一种实施方式。

[0519] 另外,在上述缀合物中,非肽聚合物的反应性基团可与位于免疫球蛋白Fc的N-末端的-NH₂连接,但这仅是一种实施方式。

[0520] 在本发明中,“免疫球蛋白Fc区”是指不包括免疫球蛋白的重链和轻链的可变区、包含重链恒定区2(CH2)和/或重链恒定区3(CH3)的区。免疫球蛋白Fc区可以是成为本发明的蛋白质缀合物的部分的一种构造。

[0521] 免疫球蛋白Fc区可包括重链恒定区中的铰链区,但不限制于此。另外,本发明的免疫球蛋白Fc区可以是不包括免疫球蛋白的重链和轻链的可变区、包含部分或全部重链恒定区1(CH1)和/或轻链恒定区1(CL1)的延伸Fc区,只要免疫球蛋白Fc区具有相比于天然型实质上相同或提高的效果。另外,本发明的免疫球蛋白Fc区可以是其中对应于CH2和/或CH3的相当长部分的氨基酸序列被去除的区。

[0522] 例如,本发明的免疫球蛋白Fc区可以是1) CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域和CH4结构域;2) CH1结构域和CH2结构域;3) CH1结构域和CH3结构域;4) CH2结构域和CH3结构域;5) CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域和CH4结构域中的一个或两个或更多个结构域与免疫球蛋白铰链区(或铰链区的部分)之间的组合;以及6) 重链恒定区的每个结构域与轻链恒定区之间的二聚体,但不限制于此。

[0523] 另外,在一个具体实施方式中,免疫球蛋白Fc区可以是二聚体形式,并且X的一个分子可以共价连接到二聚体形式的一个Fc区,其中免疫球蛋白Fc和X可以通过非肽聚合物彼此连接。同时,X的两个分子对称地连接到二聚体形式的Fc区也是可能的。然而,该连接不限制于此。

[0524] 另外,本发明的免疫球蛋白Fc区不仅包括天然氨基酸序列,而且还包括其序列衍生物。氨基酸序列衍生物是指由于缺失、插入、非保守的或保守的取代、或其组合而在至少

一个氨基酸残基处具有差异的氨基酸序列。

[0525] 例如,已知处于免疫球蛋白Fc的共轭(结合, conjugation)中的位置214至238、297至299、318至322、或327至331的氨基酸残基可以是用作合适的修饰位点。

[0526] 另外,其他各种衍生物是可能的,包括具有能够形成二硫键的区的缺失、或在天然Fc的N-末端的一些氨基酸残基的缺失或在天然Fc的N-末端的甲硫氨酸残基的添加的衍生物。进一步地,为了去除效应子功能,缺失可发生在补体结合位点中,诸如C1q结合位点和依赖抗体的细胞毒性(ADCC)位点。制备免疫球蛋白Fc区的这种序列衍生物的技术公开于国际专利公开号W0 97/34631、W0 96/32478等。

[0527] 不完全改变蛋白质或肽的活性的蛋白质和肽中的氨基酸交换在本领域中是已知的(H.Neurath,R.L.Hill,The Proteins,Academic Press,New York,1979)。最常发生的交换为在两个方向的Ala/Ser、Val/Ile、Asp/Glu、Thr/Ser、Ala/Gly、Ala/Thr、Ser/Asn、Ala/Val、Ser/Gly、Thy/Phe、Ala/Pro、Lys/Arg、Asp/Asn、Leu/Ile、Leu/Val、Ala/Glu和Asp/Gly。根据情况,Fc区可通过磷酸化作用、硫酸盐化作用、丙烯酸酯化作用(acrylation)、糖基化作用、甲基化作用、法尼基化作用、乙酰化作用、酰胺化作用等修饰。

[0528] 上述Fc衍生物显示出与本发明的Fc区相同的生物学活性,并且它们可具有对热、pH等提高的结构稳定性。

[0529] 进一步地,免疫球蛋白Fc区可从体内分离自人类或诸如牛、山羊、猪、小鼠、兔子、仓鼠、大鼠、豚鼠等动物的天然形式获得,或者可以从转化的动物细胞或微生物获得的重组免疫球蛋白Fc区或其衍生物。本文中,Fc区可通过从活的人或动物体分离整个免疫球蛋白,并且用蛋白酶处理分离的免疫球蛋白而从天然免疫球蛋白获得。当用木瓜蛋白酶处理整个免疫球蛋白时,所述免疫球蛋白被切割成Fab和Fc区,然而当用胃蛋白酶处理整个免疫球蛋白时,所述免疫球蛋白被切割成pF'c和F(ab)₂片段。Fc或pF'c可使用尺寸排阻层析等分离。在更具体的实施方式中,免疫球蛋白Fc区是从表达人源Fc区的微生物获得的重组免疫球蛋白Fc区。

[0530] 另外,免疫球蛋白Fc区可以是天然聚糖、相比于天然型增加或减少的聚糖的形式,或去糖基化的形式。免疫球蛋白Fc聚糖的增加、减少或去除可通过诸如化学方法、酶促方法和使用微生物的基因工程方法的常规方法实现。通过从Fc区去除聚糖获得的免疫球蛋白Fc区显示与C1q的结合亲和力显著降低,以及抗体依赖性细胞毒性或补体依赖性细胞毒性的降低或丧失,并且因此它不在体内诱导不必要的免疫反应。在这点上,去糖基化的或非糖基化的(aglycosylated)免疫球蛋白Fc区中的免疫球蛋白Fc区可以是满足作为药物载体的本发明原始目的的更合适的形式。

[0531] 如本文所用,术语“去糖基化作用”是指从Fc区酶促地去除糖部分,并且术语“非糖基化作用(aglycosylation)”是指在原核生物,更具体地,大肠杆菌(E.coli.)中生成的未糖基化的Fc区。

[0532] 同时,免疫球蛋白Fc区可衍生自人类或其他动物,包括牛、山羊、猪、小鼠、兔子、仓鼠、大鼠和豚鼠。在更具体的实施方式中,其衍生自人类。

[0533] 另外,免疫球蛋白(Ig)Fc区可衍生自IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、或其组合或杂化物。在更具体的实施方式中,其衍生自人类血液中最丰富的蛋白质中的IgG或IgM,并且在甚至更具体的实施方式中,其衍生自已知增强配体结合蛋白质的半衰期的IgG。在还甚至更具体

的实施方式中,免疫球蛋白Fc区是IgG4Fc区,并且在最具体的实施方式中,IgG4Fc区是衍生自人类IgG4的非糖基化的Fc区,但不限制于此。

[0534] 特别地,如本文所用,术语“组合”意味着编码相同起源的单链免疫球蛋白Fc区的多肽与不同起源的单链多肽连接以形成二聚体或多聚体。即,二聚体或多聚体可从选自IgG Fc、IgA Fc、IgM Fc、IgD Fc和IgE Fc片段的两个或更多个片段形成。

[0535] 另外,上述缀合物相比于天然GLP-1、GIP、或胰高血糖素,或者相比于其中F未修饰的X可具有提高的效果的长效性能,并且除了上述那些之外,这些缀合物包括由生物可降解的纳米颗粒包封的那些。

[0536] 本发明的另一方面提供编码缀合物的多核苷酸、包含多核苷酸的载体、和包含多核苷酸或包含多核苷酸的载体的转化体。

[0537] 缀合物与上面解释的相同。

[0538] 多核苷酸可以是编码融合蛋白质形式的缀合物的多核苷酸。

[0539] 另外,编码缀合物的分离的多核苷酸在本发明的范围内包括与相应序列具有75%或更高,具体地85%或更高,更具体地90%或更高,甚至更具体地95%或更高的序列同一性的多核苷酸序列。

[0540] 如本文所用,术语“同源性”表明与野生型氨基酸序列或野生型核酸序列的序列相似性,并且同源性比较可用肉眼或使用商业可获得的比较程序进行。使用商业可获得的计算机程序,两个或更多个序列之间的同源性可表示为百分率(%),并且相邻的序列之间的同源性(%)可计算。

[0541] 如本文所用,术语“重组载体”是指DNA构建体,其中将编码目标蛋白质的多核苷酸(例如,缀合物)可操作地连接到适合的调节序列以使得能够在宿主细胞中表达目标蛋白质、缀合物。

[0542] 调节序列包括能够开始转录的启动子、用于调节转录的任何操纵基因序列、编码适合的mRNA核糖体结合结构域的序列、以及用于调节转录和翻译的终止的序列。在转化到合适的宿主细胞中后,重组载体可以不论宿主基因组如何地复制或起作用,或者可整合到宿主基因组本身中。

[0543] 用于本发明的重组载体可以没有特别限制,只要载体可在宿主细胞中复制,并且其可使用本领域已知的任何载体构建。常规使用的载体的实例可包括天然或重组质粒、黏粒、病毒和噬菌体。用于本发明的载体没有特别限制,但可使用本领域已知的任何表达载体。

[0544] 重组载体用于宿主细胞的转化以生成本发明的缀合物。另外,这些转化的细胞,作为本发明的一部分,可用于扩增核酸片段和载体,或者它们可以是用于本发明的缀合物的重组生产的培养细胞或细胞系。

[0545] 如本文所用,术语“转化”是指将包括编码目标蛋白质的多核苷酸的重组载体导入到宿主细胞中,从而能够在宿主细胞中表达由多核苷酸编码的蛋白质的过程。对于转化的多核苷酸,只要它能在宿主细胞中表达,无论它是否插入到宿主细胞的染色体中并位于其上还是位于染色体外都没关系,两种情况都被包括。

[0546] 另外,多核苷酸包括编码目标蛋白质的DNA和RNA。多核苷酸可以任何形式导入,只要它能导入宿主细胞并在其中表达。例如,多核苷酸可以表达盒的形式导入宿主细胞,该表

达盒是包括自我表达所需要的所有必要要素的基因构建体。表达盒通常可包含可操作地连接到多核苷酸的启动子、转录终止信号、核糖体结合结构域和翻译终止信号。表达盒可以是能够自我复制的表达载体的形式。另外，多核苷酸可原样(as it is)导入宿主细胞，并且可操作地连接到在宿主细胞中对其表达必要的序列，但不限制于此。

[0547] 另外，如本文所用，术语“可操作地连接”是指启动子序列和上述基因序列之间的功能性连接，该启动子序列开始和介导编码目标蛋白质(即，本发明的缀合物)的多核苷酸的转录。

[0548] 用于本发明的适合的宿主可不特别限制，只要它可表达本发明的多核苷酸。适合的宿主的实例可包括属于埃希氏菌(*Escherichia*)属的细菌，诸如大肠杆菌(*E. coli*)；属于杆菌属的细菌，诸如枯草芽孢杆菌；属于假单胞菌属的细菌，诸如恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)；酵母，诸如毕赤酵母(*Pichia pastoris*)，酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)，和粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；昆虫细胞，诸如草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda* (Sf9))，以及动物细胞，诸如CHO、COS和BSC。

[0549] 本发明的还另一个方面提供了含有缀合物的组合物。

[0550] 缀合物与上面解释的相同。

[0551] 具体地，组合物可以是药学组合物，并且更具体地，用于预防或治疗代谢综合征的药学组合物。

[0552] 如本文所用，术语“预防”是指通过给予上述缀合物或含有该缀合物的组合物抑制或延迟代谢综合征的所有行为，而术语“治疗”是指通过给予上述缀合物或含有该缀合物的组合物改善或有利地改变代谢综合征的症状的所有行为。

[0553] 如本文所用，术语“施用”是指通过适合的方法将特定物质导入对象中，并且组合物的施用途径可以是使得能够将组合物递送到体内靶标的任何常规途径，例如，腹膜内施用、静脉内施用、肌内施用、皮下施用、皮内施用、口服施用、局部施用、鼻内施用、肺内施用、直肠内施用等。

[0554] 如本文所用，术语“代谢综合征”是指其中由于慢性代谢紊乱发生的各种疾病单独或组合发生的症状。特别地，属于代谢综合征的疾病的实例可包括葡萄糖耐受不良、高胆固醇血症、血脂障碍、肥胖症、糖尿病、高血压、归因于血脂障碍的动脉硬化、动脉粥样硬化、动脉硬化和冠心病，但不限制于此。

[0555] 如本文所用，术语“肥胖症”是指具有过量的机体脂肪积累的医学状况(medical condition)并且当他们的体重指数(BMI；体重(kg)除以身高平方(m)的值)为25或更高时，人被一般定义为肥胖。肥胖症最常通过由长期(over a long period of time)相比于能量消耗食物摄入过度而导致的能量不平衡引起。作为影响整个身体的代谢疾病，肥胖症增加发展为糖尿病和高血脂症的可能性，增加性功能障碍、关节炎和心血管疾病的发生率的风险，并且在某些情况下与癌症发生(development)有关。

[0556] 本发明的药学组合物可进一步含有药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂可以是非天然存在的。

[0557] 如本文所用，术语“药学上可接受的”是指具有足以呈现治疗效果的量且不引起副作用的性能，并且可由本领域技术人员基于在医学领域中公知的因素容易地确定，在医学领域中公知的因素诸如疾病的种类、年龄、体重、健康状况、性别、患者的药物敏感性、施用

途径、施用方法、施用频率、治疗的持续时间、混合或同时给予的药物(一种或多种)等。

[0558] 含有本发明的肽的本发明的药学组合物可进一步含有药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可包括,对于口服施用,粘合剂、润滑剂、崩解剂、赋形剂、增溶剂、分散剂、稳定剂、悬浮剂、着色剂、调味剂(flavoring agent)等;对于注射剂,缓冲剂、保存剂(preserving agent)、镇痛剂、增溶剂、等渗剂(isotonic agent)、稳定剂等,它们可组合使用;并且对于局部施用,碱、赋形剂、润滑剂、保存剂等。

[0559] 根据本发明的组合物的制剂类型可通过与上述药学上可接受的载体组合多样地(variably)制备。例如,对于口服施用,组合物可配制成片剂、锭剂、胶囊剂、酞剂、悬浮剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)等。对于注射剂,组合物可配制成单位剂量安瓿或多剂量容器。组合物还可配制成溶液、悬浮剂、片剂、丸剂、胶囊剂、缓释制剂等。

[0560] 同时,合适的载体、赋形剂和稀释剂的实例可包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、金合欢橡胶(acacia rubber)、藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羧基苯甲酸甲酯、羧基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁、矿物油等。另外,组合物可进一步含有填充剂、抗凝剂、润滑剂、润湿剂、调味剂、防腐剂等。

[0561] 另外,本发明的药学组合物可以选自片剂、丸剂、粉末、颗粒剂、胶囊剂、悬浮剂、内用液体药物、乳剂、糖浆剂、无菌水溶液、非水性溶剂、冻干制剂和栓剂的任何制剂类型制备。

[0562] 另外,组合物可配制成适合于患者身体单位剂型,并且具体地根据药物领域中的典型方法配制成对蛋白质药物有用的制剂,以便通过口服或肠胃外途径,诸如通过皮肤、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、肺、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、胃内、局部、舌下、阴道或直肠给予,但不限制于此。

[0563] 另外,缀合物可通过与批准为药制品(pharmaceutical drugs)的各种药学上可接受的载体诸如生理盐水或有机溶剂混合使用。为了增加稳定性或吸收性,诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖的碳水化合物、诸如抗坏血酸或谷胱甘肽的抗氧化剂、螯合剂、低分子量蛋白质、或其他稳定剂可用作药制品。

[0564] 本发明的药学组合物的给药剂量和频率根据活性成分(一种或多种)的类型与各种因素一起确定,各种因素诸如待治疗的疾病、施用途径、患者的年龄、性别和体重、以及疾病的严重程度。

[0565] 本发明的组合物的总有效剂量可以单次剂量给予患者,或者可根据分次治疗方案(fractionated treatment protocol)以多剂量长时间段给予。在本发明的药学组合物中,活性成分(有效成分,active ingredient)(一种或多种)的含量可根据疾病严重程度而改变。具体地,本发明的缀合物的日总剂量可以是每1kg的患者体重约0.0001mg至500mg。然而,除了药学组合物的施用途径和治疗频率之外,还考虑包括患者的年龄、体重、健康状况、性别、疾病严重程度、饮食、及排泄率的各种因素来确定缀合物的有效剂量。在这点上,本领域技术人员可容易地确定适合于本发明的药学组合物特定用途的有效剂量。根据本发明的药学组合物不特别限制于制剂与施用途径和方法,只要其显示本发明的效果。

[0566] 本发明的药学组合物显示优异的体内效力的持续时间和效价,并且因此可显著减少本发明的药物制剂的施用次数和频率。

[0567] 本发明的还另一个方面提供用于治疗目标疾病的方法,其包括向需要其的对象给予缀合物或含有缀合物的组合物。目标疾病可以是代谢综合征。

[0568] 缀合物或含有缀合物的组合物与上面解释的相同。

[0569] 目标疾病可以是代谢综合征。

[0570] 如本文所用,术语“对象”是指怀疑具有代谢综合征的对象,并且怀疑具有代谢综合征的对象是指包括人类、大鼠、家畜等的哺乳动物,其具有代谢综合征或处于发展代谢综合征的风险,但没有限制的包括可用本发明的缀合物或含有该缀合物的组合物治疗的任何对象。

[0571] 本发明的方法可包括给予药学有效量的含有缀合物的药学组合物。组合物的日总剂量可在医师的适当的医学判断的范围内确定,并且组合物可每天给予一次或分剂量给予数次。然而,为了本发明的目的,对于任何特定患者,组合物的具体治疗有效剂量优选根据各种因素而不同地应用,所述各种因素包括要实现的反应的种类和程度、包括是否间或随其使用其他制剂的具体组合物、患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食、施用的时间和途径、组合物的分泌率、治疗的持续时间、与具体组合物组合或同时使用的其他药物、以及在医学领域中公知的类似因素。

[0572] 本发明的还另一个方面提供缀合物或含有缀合物的组合物在药物的制备中的用途。

[0573] 缀合物或含有缀合物的组合物与上面解释的相同。

[0574] 药物可用于预防或治疗代谢综合征。

[0575] 在下文中,将参考以下实施例更详细地描述本发明。然而,这些实施例仅用于说明目的,并且本发明不意图受这些实施例限制。

[0576] 实施例1:三重激动剂的制备

[0577] 制备对GLP-1、GIP和胰高血糖素受体全部都显示活性的三重激动剂并且它们的氨基酸序列显示在下表1中。

[0578] [表1]

[0579]

SEQ ID NO	序列	信息
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIAWLVKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLVKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIAWLVKGGG PSSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLVKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLVKGGG PSSGAPPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLAGG	

[0580]

	GPSSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLD <u>S</u> RRQQLFVQWLKAGG PSSGAPPPSHG	
12	CAGEGT <u>F</u> ISDLSKYMDEQAVQLFVEWLMAGG PSSGAPPPSHG	
13	CAGEGT <u>F</u> ISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKP SSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEWLKNGGP SSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIEWLKNGG PSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIEWLKNGG PSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEWLLAQKP SSGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLKNTGP SSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQ ^R DFIEWLKDTGP SSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEEAQ ^Q DFVEWLKDTGP SSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
22	YXQGTFTSDYSKCL <u>D</u> E <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLLAQKG KKNDWKHNIT	形成环
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLKNGGP SSGAPPPS	形成环
25	HXQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> RAAQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLD <u>S</u> RAAQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> RACQDFVQWLLDQGG	

[0581]

	PSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCWLLAQKG KKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLDEKAAK <u>EFVQWLLNTC</u>	形成环
30	HXQGTFTSDYSKYLDEKAAQ <u>EFVQWLLDTC</u>	形成环
31	HXQGTFTSDYSKYLDEKACK <u>EFVQWLLAQ</u>	形成环
32	HXQGTFTSDYSKYLDEKACK <u>DFVQWLLDGGP</u> SSGAPPPS	形成环
33	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQ <u>KDFVNWLLAQKC</u>	形成环
34	HXQGTFTSDYSKYLDEKRRQ <u>EFVNWLLAQKC</u>	形成环
35	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQ <u>KDFVNWLLNTKC</u>	形成环
36	HXQGTFTSDYSKYLCEKRQ <u>EFVQWLLNGGP</u> SSGAPPPSG	形成环
37	HXQGTFTSDYSKYLDECRQ <u>EFVQWLLNGGP</u> SSGAPPPSG	形成环
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQWLLDGG PSSGAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAWLLAGG GPSSGAPPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAK <u>EFVQWLLDHHP</u> SSGQPPPS	形成环
43	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAK <u>EFVQWLLDHHC</u> SSGQPPPS	形成环
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVAWLLAGG PSSGAPPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	

[0582]

47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQDFVNWLLAGGP SSGAPPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLNTK	形成环
50	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
51	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLNTC	形成环
52	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLDTC	形成环
53	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLAQC	形成环
54	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLLAEC	形成环
55	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLAQC	形成环
56	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLLAQC	形成环
57	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLNTC	形成环
58	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLNTKC	形成环
59	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>E</u> KH <u>K</u> DFVNWLLNTK	形成环
60	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>E</u> KH <u>C</u> DFVNWLLNTK	形成环
61	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> ACK <u>K</u> DFVNWLLNTK	形成环
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDGG PSSGAPPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLDGG PSSGAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CAA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
65	HXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
66	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
67	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CAA <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
68	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环

[0583]

69	YXQGTFTSDYSKCLDERAA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
70	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
71	YXQGTFTSDYSKYLDERAC <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
72	YXQGTFTSDCSKYLDERAA <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
73	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDHH PSSGQPPPS	形成环
74	CAXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDHH PSSGQPPPS	形成环
75	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
76	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
77	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVQWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
78	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVQWLLDTKC	形成环
79	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVNWLLAQKC	形成环
80	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVDWLLAEKC	形成环
81	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVQWLLNTC	形成环
82	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVQWLLDTC	形成环
83	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVNWLLAQC	形成环
84	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVDWLLAEC	形成环
85	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVNWLLAQC	形成环
86	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVNWLLAQC	形成环
87	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVNWLLNTC	形成环
88	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVQWLLNTK C	形成环
89	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVQWLLDTK C	形成环

[0584]	90	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLAQK C	形成环
	91	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLLAEKC	形成环
	92	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLAQK C	形成环
	93	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLLAQK C	形成环
	94	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLNTK C	形成环
	95	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLCHHP SSGQPPPS	形成环
	96	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDHCP SSGQPPPS	形成环
	97	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDCHP SSGQPPPS	形成环
	98	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
	99	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNWLLDHHP SSGQPPPS	形成环
	100	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLDQHP SSGQPPPS	形成环
	101	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNWLLDQHP SSGQPPPS	形成环
102	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNWLLDQHP SSGQPPPS	形成环	

[0585] 在表1所述的序列中,由X表示的氨基酸表示作为非天然氨基酸的氨基异丁酸(Aib),并且加下划线的氨基酸表示在加下划线的氨基酸之间形成环。另外,在表1中,CA表示4-咪唑并乙酰基且Y表示酪氨酸。

[0586] 实施例2:三重激动剂的长效缀合物的制备

[0587] 对于使用在两端分别具有马来酰亚胺基和醛基的PEG(10kDa)(即,马来酰亚胺-PEG-醛(10kDa,NOF,日本))的实施例1的三重激动剂(SEQ ID NOS:21、22、42、43、50、77和96)的半胱氨酸残基的聚乙二醇化,将三重激动剂与马来酰亚胺-PEG-醛以1:1至3的摩尔比,在1mg/mL至5mg/mL的蛋白质浓度,在低温下,反应0.5至3小时。特别地,反应在其中将20%至60%异丙醇添加到50mM Tris缓冲液(pH 7.5)的环境中进行。反应完成后,将反应物应用于SP琼脂糖HP(GE healthcare,USA)以纯化三重激动剂,其在其半胱氨酸残基上被单聚乙二醇化。

[0588] 然后,将纯化的单聚乙二醇化三重激动剂和免疫球蛋白Fc以1:1至5的摩尔比,在10mg/mL至50mg/mL的蛋白质浓度,在4℃至8℃下,反应12小时至18小时。反应在其中将10mM

至50mM氰基硼氢化钠(NaCNBH_3) (即,还原剂),和10%至30%异丙醇添加到100mM磷酸钾缓冲液(pH6.0)的环境中进行。反应完成后,将反应物应用于丁基琼脂糖FF纯化柱(GE healthcare,USA)和Source IS0纯化柱(GE healthcare,USA)以纯化包括三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物。

[0589] 制备后,通过反相层析、尺寸排阻层析和离子交换层析分析的纯度显示为95%或更高。

[0590] 特别地,其中SEQ ID NO:21的三重激动剂和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:21的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:21的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0591] 特别地,其中SEQ ID NO:22的三重激动剂和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:22的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:22的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0592] 特别地,其中SEQ ID NO:42的三重激动剂和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:42的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:42的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0593] 特别地,其中SEQ ID NO:43的三重激动剂和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:43的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:43的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0594] 特别地,其中SEQ ID NO:50的三重激动剂和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:50的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:50的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0595] 特别地,其中SEQ ID NO:77三重激动剂的和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:77的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:77的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0596] 特别地,其中SEQ ID NO:96的三重激动剂和免疫球蛋白Fc通过PEG连接的缀合物被命名为“包括SEQ ID NO:96的三重激动剂和免疫球蛋白Fc的缀合物”或“SEQ ID NO:96的长效缀合物”,并且在本发明中它们可互换地使用。

[0597] 实验例1:三重激动剂和其长效缀合物的体外活性的测量

[0598] 实施例1和2中制备的三重激动剂和其长效缀合物的活性通过使用其中GLP-1受体、胰高血糖素(GCG)受体和GIP受体被分别转化的细胞系在体外测量细胞活性的方法进行测量。

[0599] 上述细胞系的每一个是人GLP-1受体、人GCG受体和人GIP受体的基因被分别转化在中国仓鼠卵巢(CHO)中,并且可在其中表达的细胞系,并因此适合于测量GLP-1、GCG和GIP的活性。因此,各部分的活性使用分别转化的细胞系测量。

[0600] 为了测量实施例1和2中制备的三重激动剂和长效缀合物的GLP-1活性,将人GLP-1从50nM至0.000048nM进行4倍连续稀释,并且将实施例1和2中制备的三重激动剂和其长效缀合物从400nM至0.00038nM进行4倍连续稀释。将培养液从其中表达人类GLP-1受体的培养的CHO细胞去除,并且将连续稀释的物质的每一种以5 μL 的量分别添加到CHO细胞。然后,将含有cAMP抗体的缓冲溶液以5 μL 的量向其中添加,并且在室温下培养15分钟。然后,将含有

细胞溶解缓冲液的检测混合物以10 μ L的量向其中添加用于溶解细胞,并且在室温下反应90分钟。反应完成后,将细胞溶解产物应用于LANCE cAMP试剂盒(PerkinElmer,USA)以通过累积的cAMP计算EC₅₀值,并且将这些值相互比较。与人GLP-1相比的相对效价显示在以下表2和3中。

[0601] 为了测量实施例1和2中制备的三重激动剂和长效缀合物的GCG活性,将人GCG从50nM至0.000048nM进行4倍连续稀释,并且将实施例1和2中制备的三重激动剂和其长效缀合物从400nM至0.00038nM进行4倍连续稀释。将培养液从其中表达人GCG受体的培养的CHO细胞去除,并且将连续稀释的物质的每一种以5 μ L的量分别添加到CHO细胞。然后,将含有cAMP抗体的缓冲溶液以5 μ L的量向其中添加,并且在室温下培养15分钟。然后,将含有细胞溶解缓冲液的检测混合物以10 μ L的量向其中添加用于溶解细胞,并且在室温下反应90分钟。反应完成后,将细胞溶解产物应用于LANCE cAMP试剂盒(PerkinElmer,USA)以通过累积的cAMP计算EC₅₀值,并且将这些值相互比较。与人GCG相比的相对效价显示在以下表2和3中。

[0602] 为了测量实施例1和2中制备的三重激动剂和长效缀合物的GIP活性,将人GIP从50nM至0.000048nM进行4倍连续稀释,并且将实施例1和2中制备的三重激动剂和其长效缀合物从400nM至0.00038nM进行4倍连续稀释。将培养液从其中表达人GIP受体的培养的CHO细胞去除,并且将连续稀释的物质的每一种以5 μ L的量分别添加到CHO细胞。然后,将含有cAMP抗体的缓冲溶液以5 μ L的量向其中添加,并且在室温下培养15分钟。然后,将含有细胞溶解缓冲液的检测混合物以10 μ L的量向其中添加用于溶解细胞,并且在室温下反应90分钟。反应完成后,将细胞溶解产物应用于LANCE cAMP试剂盒(PerkinElmer,USA)以通过累积的cAMP计算EC₅₀值,并且将这些值相互比较。与人GIP相比的相对效价显示在以下表2和3中。

[0603] [表2]三重激动剂的相对效价比

[0604]

SEQ ID NO	相比于天然肽的体外活性 (%)		
	相对于 GLP-1	相对于胰高血糖素	相对于 GIP
1	3.2	< 0.1	< 0.1
2	5.9	< 0.1	< 0.1
3	1.8	< 0.1	< 0.1
4	8.5	< 0.1	< 0.1
5	42.1	< 0.1	< 0.1
6	17.0	< 0.1	< 0.1
7	13.7	< 0.1	< 0.1
8	14.2	0.10	< 0.1
9	32.1	0.13	< 0.1
10	46.0	< 0.1	< 0.1
11	1.4	< 0.1	< 0.1
12	0.4	< 0.1	< 0.1
13	< 0.1	< 0.1	< 0.1
14	28.0	< 0.1	< 0.1
15	79.2	< 0.1	< 0.1
16	2.1	< 0.1	< 0.1
17	0.2	< 0.1	< 0.1
18	< 0.1	< 0.1	< 0.1
19	< 0.1	< 0.1	< 0.1

[0605]

20	< 0.1	< 0.1	< 0.1
21	17.8	267	22.7
22	20.1	140	59.7
23	4.01	9.3	< 0.1
24	41.2	9.3	< 0.1
25	82.6	0.1	< 0.1
26	64.5	0.2	< 0.1
27	83.1	0.8	0.9
28	17.2	1.6	< 0.1
29	38.5	6.0	< 0.1
30	142	0.7	0.8
31	135	2.2	2.4
32	151	1.7	8.8
33	24.5	< 0.1	10.4
34	19.1	0.92	0.6
35	7.5	< 0.1	1.3
36	37.4	0.39	0.2
37	236	6.21	2.2
38	2.3	-	-
39	13.9	0.53	< 0.1
40	75.2	< 0.1	< 0.1
41	34.3	< 0.1	< 0.1
42	33.9	205.8	7.8
43	12.6	88.4	3.70

[0606]

44	1.3	< 0.1	< 0.1
45	6.6	< 0.1	< 0.1
46	1.4	< 0.1	< 0.1
47	2.4	< 0.1	< 0.1
48	1.5	< 0.1	< 0.1
49	29.8	< 0.1	3.3
50	67.4	50.5	2.7
51	14.4	2.0	0.1
52	44.1	7.5	0.3
53	161	8.4	1.3
54	30.6	1.4	0.1
55	27.1	0.7	2.4
56	57.9	4.9	0.8
57	11.7	< 0.1	0.3
58	39.1	2.6	0.2
59	40.3	< 0.1	4.0
60	106.2	< 0.1	8.2
61	59.8	< 0.1	2.8
62	5.2	< 0.1	< 0.1
63	15.3	< 0.1	< 0.1
64	64.6	60.1	92.9
65	95.4	25.2	11.6
66	15.8	172	17.2
67	28.5	46.2	39.8

[0607]

68	27.9	8.8	107
69	24.3	9.6	62.8
70	15.1	71.3	64.4
71	90.1	12.7	94.7
72	11.5	1.0	1.6
73	22.6	5.4	3.0
74	12.9	0.9	1.0
75	35.1	8.5	18.0
76	10.3	47.6	11.7
77	38.7	12.2	35.5
78	51.0	14.0	0.12
79	41.5	4.9	1.4
80	8.1	0.0	0.1
81	7.8	0.3	< 0.1
82	9.5	1.1	< 0.1
83	47.3	1.3	0.4
84	4.2	< 0.1	< 0.1
85	4.3	< 0.1	0.3
86	28.4	0.4	0.2
87	0.9	< 0.1	< 0.1
88	9.6	0.3	< 0.1
89	7.1	0.7	< 0.1
90	7.4	< 0.1	< 0.1
91	31.9	16.8	0.3

	92	0.8	< 0.1	0.4
	93	5.7	0.3	0.7
	94	0.5	< 0.1	< 0.1
	95	2.1	0.4	< 0.1
	96	34.4	194.8	5.2
[0608]	97	10.5	62.8	2.6
	98	28.1	8.2	47.1
	99	20.9	14.9	57.7
	100	42.2	12.7	118.5
	101	23.2	13.9	40.1
	102	23.3	29.5	58.0

[0609] [表3]三重激动剂的长效缀合物的相对效价比

长效缀合物	相比于天然肽的体外活性 (%)		
	相对于 GLP-1	相对于胰高血糖素	相对于 GIP
21	0.1	1.6	0.2
22	0.1	0.9	0.5
[0610] 42	3.1	23.1	1.2
43	2.1	13.5	0.6
50	15.4	6.9	0.7
77	6.7	1.7	6.6
96	0.3	4.0	0.3

[0611] 上面制备的三重激动剂的长效缀合物具有可激活所有GLP-1受体、GIP受体和胰高血糖素受体的三重激动剂的功能,并且因此三重激动剂的长效缀合物可用作治疗具有包括糖尿病和肥胖症的代谢综合征的患者的治疗物质。

[0612] 实验例2:三重激动剂的长效缀合物的体内活性的测量

[0613] 在此实验中,使用了广泛用作肥胖症动物模型的高脂肪饮食诱导的肥胖症小鼠。施用前小鼠的体重在约40g至约60g的范围内。小鼠在实验期间分组收容(house),并且被赋予随意接近(获得,access)水。在6AM和6PM之间未提供照明。

[0614] 以高脂肪饮食喂养的试验组包括:组1,以赋形剂(每2天注射一次)-对照组;组2,SEQ ID NO:42的长效缀合物以1.44nmol/kg(每2天注射一次);组3,SEQ ID NO:42的长效缀合物以2.88nmol/kg(每2天注射一次);组4,SEQ ID NO:43的长效缀合物以1.44nmol/kg(每2天注射一次);组5,SEQ ID NO:43的长效缀合物以2.88nmol/kg(每2天注射一次);组6,SEQ ID NO:50的长效缀合物以1.44nmol/kg(每2天注射一次);以及组7,SEQ ID NO:50的长效缀合物以2.88nmol/kg(每2天注射一次)。实验在第28天终止,并且在实验进行期间以2天的间隔测量每组中小鼠的体重的变化。实验终止后,通过尸体剖检测量肠系膜脂肪的量。进行统计分析以通过单向ANOVA在对照组和试验组之间进行比较。

[0615] 作为体重变化的测量结果,如可在图1中确认的,与施用前相比,所有以高剂量的SEQ ID NOS:42、43和50的长效缀合物给予的组分别显示了体重减少56.9%、57.0%和63.5%。

[0616] 另外,作为肠系膜的脂肪量的测量结果,如可在图2中确认的,与以赋形剂给予的组相比,所有以高剂量的SEQ ID NOS:42、43和50的长效缀合物给予的组显示了体脂的显著减少。

[0617] 从前述内容,本发明所属领域的技术人员将能够理解,本发明在不修改本发明的技术概念或必要的特征的情况下可以其他具体形式实施。在这点上,本文公开的示例性实施方式仅用于说明目的,并且不应被解释为限制本发明的范围。相反,本发明不仅意在涵盖示例性实施方式,而且涵盖可包括在由所附权利要求所限定的本发明的精神和范围内的各种替换、修改、等同物、和其他实施方式。

[0039]		20		25		30
[0040]	<210>	3				
[0041]	<211>	41				
[0042]	<212>	PRT				
[0043]	<213>	人工序列				
[0044]	<220>					
[0045]	<223>	三重激动剂				
[0046]	<220>					
[0047]	<221>	MISC_FEATURE				
[0048]	<222>	(2)				
[0049]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)				
[0050]	<400>	3				
[0051]		His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly				
[0052]		1	5	10	15	
[0053]		Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro				
[0054]		20	25	30		
[0055]		Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys				
[0056]		35	40			
[0057]	<210>	4				
[0058]	<211>	30				
[0059]	<212>	PRT				
[0060]	<213>	人工序列				
[0061]	<220>					
[0062]	<223>	三重激动剂				
[0063]	<220>					
[0064]	<221>	MISC_FEATURE				
[0065]	<222>	(2)				
[0066]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)				
[0067]	<400>	4				
[0068]		His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly				
[0069]		1	5	10	15	
[0070]		Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys				
[0071]		20	25	30		
[0072]	<210>	5				
[0073]	<211>	41				
[0074]	<212>	PRT				
[0075]	<213>	人工序列				
[0076]	<220>					
[0077]	<223>	三重激动剂				

[0078] <220>
 [0079] <221> MISC_FEATURE
 [0080] <222> (2)
 [0081] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0082] <400> 5
 [0083] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
 [0084] 1 5 10 15
 [0085] Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
 [0086] 20 25 30
 [0087] Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 [0088] 35 40
 [0089] <210> 6
 [0090] <211> 30
 [0091] <212> PRT
 [0092] <213> 人工序列
 [0093] <220>
 [0094] <223> 三重激动剂
 [0095] <220>
 [0096] <221> MISC_FEATURE
 [0097] <222> (2)
 [0098] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0099] <400> 6
 [0100] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
 [0101] 1 5 10 15
 [0102] Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
 [0103] 20 25 30
 [0104] <210> 7
 [0105] <211> 30
 [0106] <212> PRT
 [0107] <213> 人工序列
 [0108] <220>
 [0109] <223> 三重激动剂
 [0110] <220>
 [0111] <221> MISC_FEATURE
 [0112] <222> (2)
 [0113] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0114] <400> 7
 [0115] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0116] 1 5 10 15

[0117] Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
 [0118] 20 25 30
 [0119] <210> 8
 [0120] <211> 30
 [0121] <212> PRT
 [0122] <213> 人工序列
 [0123] <220>
 [0124] <223> 三重激动剂
 [0125] <220>
 [0126] <221> MISC_FEATURE
 [0127] <222> (2)
 [0128] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0129] <400> 8
 [0130] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0131] 1 5 10 15
 [0132] Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
 [0133] 20 25 30
 [0134] <210> 9
 [0135] <211> 30
 [0136] <212> PRT
 [0137] <213> 人工序列
 [0138] <220>
 [0139] <223> 三重激动剂
 [0140] <220>
 [0141] <221> MISC_FEATURE
 [0142] <222> (2)
 [0143] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0144] <400> 9
 [0145] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0146] 1 5 10 15
 [0147] Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Cys
 [0148] 20 25 30
 [0149] <210> 10
 [0150] <211> 41
 [0151] <212> PRT
 [0152] <213> 人工序列
 [0153] <220>
 [0154] <223> 三重激动剂
 [0155] <220>

[0156] <221> MISC_FEATURE
 [0157] <222> (2)
 [0158] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0159] <400> 10
 [0160] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0161] 1 5 10 15
 [0162] Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
 [0163] 20 25 30
 [0164] Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 [0165] 35 40
 [0166] <210> 11
 [0167] <211> 41
 [0168] <212> PRT
 [0169] <213> 人工序列
 [0170] <220>
 [0171] <223> 三重激动剂
 [0172] <220>
 [0173] <221> MISC_FEATURE
 [0174] <222> (1)
 [0175] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)
 [0176] <400> 11
 [0177] Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 [0178] 1 5 10 15
 [0179] Arg Arg Gln Gln Leu Phe Val Gln Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
 [0180] 20 25 30
 [0181] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0182] 35 40
 [0183] <210> 12
 [0184] <211> 41
 [0185] <212> PRT
 [0186] <213> 人工序列
 [0187] <220>
 [0188] <223> 三重激动剂
 [0189] <220>
 [0190] <221> MISC_FEATURE
 [0191] <222> (1)
 [0192] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)
 [0193] <400> 12
 [0194] Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Met Asp Glu

[0195] 1 5 10 15
 [0196] Gln Ala Val Gln Leu Phe Val Glu Trp Leu Met Ala Gly Gly Pro Ser
 [0197] 20 25 30
 [0198] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0199] 35 40
 [0200] <210> 13
 [0201] <211> 41
 [0202] <212> PRT
 [0203] <213> 人工序列
 [0204] <220>
 [0205] <223> 三重激动剂
 [0206] <220>
 [0207] <221> MISC_FEATURE
 [0208] <222> (1)
 [0209] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0210] <400> 13
 [0211] Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
 [0212] 1 5 10 15
 [0213] Ile Ala Val Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 [0214] 20 25 30
 [0215] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0216] 35 40
 [0217] <210> 14
 [0218] <211> 41
 [0219] <212> PRT
 [0220] <213> 人工序列
 [0221] <220>
 [0222] <223> 三重激动剂
 [0223] <220>
 [0224] <221> MISC_FEATURE
 [0225] <222> (1)
 [0226] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0227] <400> 14
 [0228] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
 [0229] 1 5 10 15
 [0230] Ile Ala Val Arg Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 [0231] 20 25 30
 [0232] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0233] 35 40

[0234] <210> 15
 [0235] <211> 41
 [0236] <212> PRT
 [0237] <213> 人工序列
 [0238] <220>
 [0239] <223> 三重激动剂
 [0240] <220>
 [0241] <221> MISC_FEATURE
 [0242] <222> (1)
 [0243] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0244] <400> 15
 [0245] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
 [0246] 1 5 10 15
 [0247] Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 [0248] 20 25 30
 [0249] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0250] 35 40
 [0251] <210> 16
 [0252] <211> 41
 [0253] <212> PRT
 [0254] <213> 人工序列
 [0255] <220>
 [0256] <223> 三重激动剂
 [0257] <220>
 [0258] <221> MISC_FEATURE
 [0259] <222> (1)
 [0260] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0261] <400> 16
 [0262] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
 [0263] 1 5 10 15
 [0264] Glu Ala Gln Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 [0265] 20 25 30
 [0266] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0267] 35 40
 [0268] <210> 17
 [0269] <211> 41
 [0270] <212> PRT
 [0271] <213> 人工序列
 [0272] <220>

[0273] <223> 三重激动剂
 [0274] <220>
 [0275] <221> MISC_FEATURE
 [0276] <222> (1)
 [0277] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0278] <400> 17
 [0279] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
 [0280] 1 5 10 15
 [0281] Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 [0282] 20 25 30
 [0283] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0284] 35 40
 [0285] <210> 18
 [0286] <211> 41
 [0287] <212> PRT
 [0288] <213> 人工序列
 [0289] <220>
 [0290] <223> 三重激动剂
 [0291] <220>
 [0292] <221> MISC_FEATURE
 [0293] <222> (1)
 [0294] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0295] <400> 18
 [0296] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
 [0297] 1 5 10 15
 [0298] Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
 [0299] 20 25 30
 [0300] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 [0301] 35 40
 [0302] <210> 19
 [0303] <211> 41
 [0304] <212> PRT
 [0305] <213> 人工序列
 [0306] <220>
 [0307] <223> 三重激动剂
 [0308] <220>
 [0309] <221> MISC_FEATURE
 [0310] <222> (1)
 [0311] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)

- [0312] <400> 19
- [0313] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Asp Ser
- [0314] 1 5 10 15
- [0315] Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
- [0316] 20 25 30
- [0317] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
- [0318] 35 40
- [0319] <210> 20
- [0320] <211> 41
- [0321] <212> PRT
- [0322] <213> 人工序列
- [0323] <220>
- [0324] <223> 三重激动剂
- [0325] <220>
- [0326] <221> MISC_FEATURE
- [0327] <222> (1)
- [0328] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
- [0329] <400> 20
- [0330] Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Glu Glu
- [0331] 1 5 10 15
- [0332] Glu Ala Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
- [0333] 20 25 30
- [0334] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
- [0335] 35 40
- [0336] <210> 21
- [0337] <211> 39
- [0338] <212> PRT
- [0339] <213> 人工序列
- [0340] <220>
- [0341] <223> 三重激动剂
- [0342] <220>
- [0343] <221> MISC_FEATURE
- [0344] <222> (2)
- [0345] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
- [0346] <220>
- [0347] <221> MISC_FEATURE
- [0348] <222> (16) .. (20)
- [0349] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [0350] <400> 21

[0351] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0352] 1 5 10 15
 [0353] Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [0354] 20 25 30
 [0355] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [0356] 35
 [0357] <210> 22
 [0358] <211> 39
 [0359] <212> PRT
 [0360] <213> 人工序列
 [0361] <220>
 [0362] <223> 三重激动剂
 [0363] <220>
 [0364] <221> MISC_FEATURE
 [0365] <222> (2)
 [0366] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0367] <220>
 [0368] <221> MISC_FEATURE
 [0369] <222> (16) .. (20)
 [0370] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0371] <400> 22
 [0372] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 [0373] 1 5 10 15
 [0374] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [0375] 20 25 30
 [0376] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [0377] 35
 [0378] <210> 23
 [0379] <211> 41
 [0380] <212> PRT
 [0381] <213> 人工序列
 [0382] <220>
 [0383] <223> 三重激动剂
 [0384] <220>
 [0385] <221> MISC_FEATURE
 [0386] <222> (2)
 [0387] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0388] <220>
 [0389] <221> MISC_FEATURE

- [0390] <222> (16) .. (20)
- [0391] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [0392] <400> 23
- [0393] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
- [0394] 1 5 10 15
- [0395] Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
- [0396] 20 25 30
- [0397] Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
- [0398] 35 40
- [0399] <210> 24
- [0400] <211> 39
- [0401] <212> PRT
- [0402] <213> 人工序列
- [0403] <220>
- [0404] <223> 三重激动剂
- [0405] <220>
- [0406] <221> MISC_FEATURE
- [0407] <222> (2)
- [0408] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
- [0409] <220>
- [0410] <221> MISC_FEATURE
- [0411] <222> (16) .. (20)
- [0412] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [0413] <400> 24
- [0414] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
- [0415] 1 5 10 15
- [0416] Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
- [0417] 20 25 30
- [0418] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
- [0419] 35
- [0420] <210> 25
- [0421] <211> 39
- [0422] <212> PRT
- [0423] <213> 人工序列
- [0424] <220>
- [0425] <223> 三重激动剂
- [0426] <220>
- [0427] <221> MISC_FEATURE
- [0428] <222> (2)

[0429] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0430] <400> 25
 [0431] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0432] 1 5 10 15
 [0433] Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [0434] 20 25 30
 [0435] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0436] 35
 [0437] <210> 26
 [0438] <211> 39
 [0439] <212> PRT
 [0440] <213> 人工序列
 [0441] <220>
 [0442] <223> 三重激动剂
 [0443] <220>
 [0444] <221> MISC_FEATURE
 [0445] <222> (2)
 [0446] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0447] <400> 26
 [0448] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 [0449] 1 5 10 15
 [0450] Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [0451] 20 25 30
 [0452] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0453] 35
 [0454] <210> 27
 [0455] <211> 40
 [0456] <212> PRT
 [0457] <213> 人工序列
 [0458] <220>
 [0459] <223> 三重激动剂
 [0460] <220>
 [0461] <221> MISC_FEATURE
 [0462] <222> (2)
 [0463] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0464] <400> 27
 [0465] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0466] 1 5 10 15
 [0467] Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln Gly Gly Pro

[0468]		20		25		30
[0469]	Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser					
[0470]		35		40		
[0471]	<210>	28				
[0472]	<211>	41				
[0473]	<212>	PRT				
[0474]	<213>	人工序列				
[0475]	<220>					
[0476]	<223>	三重激动剂				
[0477]	<220>					
[0478]	<221>	MISC_FEATURE				
[0479]	<222>	(2)				
[0480]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)				
[0481]	<400>	28				
[0482]	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu					
[0483]	1	5		10		15
[0484]	Lys Arg Ala Gln Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys					
[0485]		20		25		30
[0486]	Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr					
[0487]		35		40		
[0488]	<210>	29				
[0489]	<211>	30				
[0490]	<212>	PRT				
[0491]	<213>	人工序列				
[0492]	<220>					
[0493]	<223>	三重激动剂				
[0494]	<220>					
[0495]	<221>	MISC_FEATURE				
[0496]	<222>	(2)				
[0497]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)				
[0498]	<220>					
[0499]	<221>	MISC_FEATURE				
[0500]	<222>	(16) .. (20)				
[0501]	<223>	在位置16和20处的氨基酸形成环				
[0502]	<400>	29				
[0503]	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu					
[0504]	1	5		10		15
[0505]	Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys					
[0506]		20		25		30

[0546] <211> 39
 [0547] <212> PRT
 [0548] <213> 人工序列
 [0549] <220>
 [0550] <223> 三重激动剂
 [0551] <220>
 [0552] <221> MISC_FEATURE
 [0553] <222> (2)
 [0554] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0555] <220>
 [0556] <221> MISC_FEATURE
 [0557] <222> (16) .. (20)
 [0558] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0559] <400> 32
 [0560] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0561] 1 5 10 15
 [0562] Lys Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [0563] 20 25 30
 [0564] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0565] 35
 [0566] <210> 33
 [0567] <211> 31
 [0568] <212> PRT
 [0569] <213> 人工序列
 [0570] <220>
 [0571] <223> 三重激动剂
 [0572] <220>
 [0573] <221> MISC_FEATURE
 [0574] <222> (2)
 [0575] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0576] <220>
 [0577] <221> MISC_FEATURE
 [0578] <222> (16) .. (20)
 [0579] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0580] <400> 33
 [0581] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [0582] 1 5 10 15
 [0583] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 [0584] 20 25 30

[0585] <210> 34
 [0586] <211> 31
 [0587] <212> PRT
 [0588] <213> 人工序列
 [0589] <220>
 [0590] <223> 三重激动剂
 [0591] <220>
 [0592] <221> MISC_FEATURE
 [0593] <222> (2)
 [0594] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0595] <220>
 [0596] <221> MISC_FEATURE
 [0597] <222> (16) .. (20)
 [0598] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0599] <400> 34
 [0600] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0601] 1 5 10 15
 [0602] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 [0603] 20 25 30
 [0604] <210> 35
 [0605] <211> 31
 [0606] <212> PRT
 [0607] <213> 人工序列
 [0608] <220>
 [0609] <223> 三重激动剂
 [0610] <220>
 [0611] <221> MISC_FEATURE
 [0612] <222> (2)
 [0613] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0614] <220>
 [0615] <221> MISC_FEATURE
 [0616] <222> (16) .. (20)
 [0617] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0618] <400> 35
 [0619] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [0620] 1 5 10 15
 [0621] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
 [0622] 20 25 30
 [0623] <210> 36

[0663] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 [0664] 35 40
 [0665] <210> 38
 [0666] <211> 40
 [0667] <212> PRT
 [0668] <213> 人工序列
 [0669] <220>
 [0670] <223> 三重激动剂
 [0671] <220>
 [0672] <221> MISC_FEATURE
 [0673] <222> (1)
 [0674] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0675] <220>
 [0676] <221> MISC_FEATURE
 [0677] <222> (2)
 [0678] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [0679] <400> 38
 [0680] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Asp Glu
 [0681] 1 5 10 15
 [0682] Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [0683] 20 25 30
 [0684] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
 [0685] 35 40
 [0686] <210> 39
 [0687] <211> 40
 [0688] <212> PRT
 [0689] <213> 人工序列
 [0690] <220>
 [0691] <223> 三重激动剂
 [0692] <220>
 [0693] <221> MISC_FEATURE
 [0694] <222> (2)
 [0695] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [0696] <400> 39
 [0697] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0698] 1 5 10 15
 [0699] Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
 [0700] 20 25 30
 [0701] Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

[0702] 35 40
 [0703] <210> 40
 [0704] <211> 39
 [0705] <212> PRT
 [0706] <213> 人工序列
 [0707] <220>
 [0708] <223> 三重激动剂
 [0709] <220>
 [0710] <221> MISC_FEATURE
 [0711] <222> (2)
 [0712] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0713] <400> 40
 [0714] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0715] 1 5 10 15
 [0716] Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [0717] 20 25 30
 [0718] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0719] 35
 [0720] <210> 41
 [0721] <211> 39
 [0722] <212> PRT
 [0723] <213> 人工序列
 [0724] <220>
 [0725] <223> 三重激动剂
 [0726] <220>
 [0727] <221> MISC_FEATURE
 [0728] <222> (2)
 [0729] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0730] <400> 41
 [0731] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0732] 1 5 10 15
 [0733] Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [0734] 20 25 30
 [0735] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0736] 35
 [0737] <210> 42
 [0738] <211> 40
 [0739] <212> PRT
 [0740] <213> 人工序列

[0741] <220>
 [0742] <223> 三重激动剂
 [0743] <220>
 [0744] <221> MISC_FEATURE
 [0745] <222> (2)
 [0746] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0747] <220>
 [0748] <221> MISC_FEATURE
 [0749] <222> (16) .. (20)
 [0750] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0751] <400> 42
 [0752] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0753] 1 5 10 15
 [0754] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [0755] 20 25 30
 [0756] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 [0757] 35 40
 [0758] <210> 43
 [0759] <211> 39
 [0760] <212> PRT
 [0761] <213> 人工序列
 [0762] <220>
 [0763] <223> 三重激动剂
 [0764] <220>
 [0765] <221> MISC_FEATURE
 [0766] <222> (2)
 [0767] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0768] <220>
 [0769] <221> MISC_FEATURE
 [0770] <222> (16) .. (20)
 [0771] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0772] <400> 43
 [0773] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0774] 1 5 10 15
 [0775] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Cys Ser
 [0776] 20 25 30
 [0777] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [0778] 35
 [0779] <210> 44

[0780] <211> 39
 [0781] <212> PRT
 [0782] <213> 人工序列
 [0783] <220>
 [0784] <223> 三重激动剂
 [0785] <400> 44
 [0786] His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Leu Asp Gly
 [0787] 1 5 10 15
 [0788] Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 [0789] 20 25 30
 [0790] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0791] 35
 [0792] <210> 45
 [0793] <211> 39
 [0794] <212> PRT
 [0795] <213> 人工序列
 [0796] <220>
 [0797] <223> 三重激动剂
 [0798] <400> 45
 [0799] His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Met Asp Gly
 [0800] 1 5 10 15
 [0801] Gln Ala Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 [0802] 20 25 30
 [0803] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0804] 35
 [0805] <210> 46
 [0806] <211> 39
 [0807] <212> PRT
 [0808] <213> 人工序列
 [0809] <220>
 [0810] <223> 三重激动剂
 [0811] <400> 46
 [0812] His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0813] 1 5 10 15
 [0814] Gln His Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 [0815] 20 25 30
 [0816] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0817] 35
 [0818] <210> 47

[0819] <211> 39
 [0820] <212> PRT
 [0821] <213> 人工序列
 [0822] <220>
 [0823] <223> 三重激动剂
 [0824] <400> 47
 [0825] His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0826] 1 5 10 15
 [0827] Gln Arg Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 [0828] 20 25 30
 [0829] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0830] 35
 [0831] <210> 48
 [0832] <211> 39
 [0833] <212> PRT
 [0834] <213> 人工序列
 [0835] <220>
 [0836] <223> 三重激动剂
 [0837] <400> 48
 [0838] His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 [0839] 1 5 10 15
 [0840] Gln Arg Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 [0841] 20 25 30
 [0842] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [0843] 35
 [0844] <210> 49
 [0845] <211> 30
 [0846] <212> PRT
 [0847] <213> 人工序列
 [0848] <220>
 [0849] <223> 三重激动剂
 [0850] <220>
 [0851] <221> MISC_FEATURE
 [0852] <222> (1)
 [0853] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [0854] <220>
 [0855] <221> MISC_FEATURE
 [0856] <222> (2)
 [0857] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)

[0858] <220>
 [0859] <221> MISC_FEATURE
 [0860] <222> (16) .. (20)
 [0861] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0862] <400> 49
 [0863] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
 [0864] 1 5 10 15
 [0865] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
 [0866] 20 25 30
 [0867] <210> 50
 [0868] <211> 40
 [0869] <212> PRT
 [0870] <213> 人工序列
 [0871] <220>
 [0872] <223> 三重激动剂
 [0873] <220>
 [0874] <221> MISC_FEATURE
 [0875] <222> (2)
 [0876] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0877] <220>
 [0878] <221> MISC_FEATURE
 [0879] <222> (16) .. (20)
 [0880] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0881] <400> 50
 [0882] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0883] 1 5 10 15
 [0884] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [0885] 20 25 30
 [0886] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 [0887] 35 40
 [0888] <210> 51
 [0889] <211> 30
 [0890] <212> PRT
 [0891] <213> 人工序列
 [0892] <220>
 [0893] <223> 三重激动剂
 [0894] <220>
 [0895] <221> MISC_FEATURE
 [0896] <222> (2)

[0897] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0898] <220>
 [0899] <221> MISC_FEATURE
 [0900] <222> (16) .. (20)
 [0901] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0902] <400> 51
 [0903] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0904] 1 5 10 15
 [0905] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
 [0906] 20 25 30
 [0907] <210> 52
 [0908] <211> 30
 [0909] <212> PRT
 [0910] <213> 人工序列
 [0911] <220>
 [0912] <223> 三重激动剂
 [0913] <220>
 [0914] <221> MISC_FEATURE
 [0915] <222> (2)
 [0916] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0917] <220>
 [0918] <221> MISC_FEATURE
 [0919] <222> (16) .. (20)
 [0920] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0921] <400> 52
 [0922] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [0923] 1 5 10 15
 [0924] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
 [0925] 20 25 30
 [0926] <210> 53
 [0927] <211> 30
 [0928] <212> PRT
 [0929] <213> 人工序列
 [0930] <220>
 [0931] <223> 三重激动剂
 [0932] <220>
 [0933] <221> MISC_FEATURE
 [0934] <222> (2)
 [0935] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)

[0936] <220>
 [0937] <221> MISC_FEATURE
 [0938] <222> (16) .. (20)
 [0939] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0940] <400> 53
 [0941] His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [0942] 1 5 10 15
 [0943] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
 [0944] 20 25 30
 [0945] <210> 54
 [0946] <211> 30
 [0947] <212> PRT
 [0948] <213> 人工序列
 [0949] <220>
 [0950] <223> 三重激动剂
 [0951] <220>
 [0952] <221> MISC_FEATURE
 [0953] <222> (2)
 [0954] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0955] <220>
 [0956] <221> MISC_FEATURE
 [0957] <222> (16) .. (20)
 [0958] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [0959] <400> 54
 [0960] His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [0961] 1 5 10 15
 [0962] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
 [0963] 20 25 30
 [0964] <210> 55
 [0965] <211> 30
 [0966] <212> PRT
 [0967] <213> 人工序列
 [0968] <220>
 [0969] <223> 三重激动剂
 [0970] <220>
 [0971] <221> MISC_FEATURE
 [0972] <222> (2)
 [0973] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [0974] <220>

[1092] <220>
 [1093] <221> MISC_FEATURE
 [1094] <222> (1)
 [1095] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [1096] <220>
 [1097] <221> MISC_FEATURE
 [1098] <222> (2)
 [1099] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [1100] <220>
 [1101] <221> MISC_FEATURE
 [1102] <222> (16) .. (20)
 [1103] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1104] <400> 61
 [1105] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [1106] 1 5 10 15
 [1107] Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
 [1108] 20 25 30
 [1109] <210> 62
 [1110] <211> 39
 [1111] <212> PRT
 [1112] <213> 人工序列
 [1113] <220>
 [1114] <223> 三重激动剂
 [1115] <220>
 [1116] <221> MISC_FEATURE
 [1117] <222> (1)
 [1118] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [1119] <220>
 [1120] <221> MISC_FEATURE
 [1121] <222> (2)
 [1122] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [1123] <400> 62
 [1124] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1125] 1 5 10 15
 [1126] Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [1127] 20 25 30
 [1128] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [1129] 35
 [1130] <210> 63

- [1131] <211> 39
 [1132] <212> PRT
 [1133] <213> 人工序列
 [1134] <220>
 [1135] <223> 三重激动剂
 [1136] <220>
 [1137] <221> MISC_FEATURE
 [1138] <222> (1)
 [1139] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)
 [1140] <220>
 [1141] <221> MISC_FEATURE
 [1142] <222> (2)
 [1143] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1144] <400> 63
 [1145] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1146] 1 5 10 15
 [1147] Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 [1148] 20 25 30
 [1149] Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 [1150] 35
 [1151] <210> 64
 [1152] <211> 39
 [1153] <212> PRT
 [1154] <213> 人工序列
 [1155] <220>
 [1156] <223> 三重激动剂
 [1157] <220>
 [1158] <221> MISC_FEATURE
 [1159] <222> (2)
 [1160] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1161] <220>
 [1162] <221> MISC_FEATURE
 [1163] <222> (16) .. (20)
 [1164] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1165] <400> 64
 [1166] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1167] 1 5 10 15
 [1168] Cys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1169] 20 25 30

[1170] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1171] 35
 [1172] <210> 65
 [1173] <211> 39
 [1174] <212> PRT
 [1175] <213> 人工序列
 [1176] <220>
 [1177] <223> 三重激动剂
 [1178] <220>
 [1179] <221> MISC_FEATURE
 [1180] <222> (2)
 [1181] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1182] <220>
 [1183] <221> MISC_FEATURE
 [1184] <222> (16) .. (20)
 [1185] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1186] <400> 65
 [1187] His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 [1188] 1 5 10 15
 [1189] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1190] 20 25 30
 [1191] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1192] 35
 [1193] <210> 66
 [1194] <211> 39
 [1195] <212> PRT
 [1196] <213> 人工序列
 [1197] <220>
 [1198] <223> 三重激动剂
 [1199] <220>
 [1200] <221> MISC_FEATURE
 [1201] <222> (2)
 [1202] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1203] <220>
 [1204] <221> MISC_FEATURE
 [1205] <222> (16) .. (20)
 [1206] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1207] <400> 66
 [1208] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

[1209]	1	5	10	15
[1210]	Cys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser			
[1211]		20	25	30
[1212]	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser			
[1213]		35		
[1214]	<210>	67		
[1215]	<211>	39		
[1216]	<212>	PRT		
[1217]	<213>	人工序列		
[1218]	<220>			
[1219]	<223>	三重激动剂		
[1220]	<220>			
[1221]	<221>	MISC_FEATURE		
[1222]	<222>	(2)		
[1223]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)		
[1224]	<220>			
[1225]	<221>	MISC_FEATURE		
[1226]	<222>	(16) .. (20)		
[1227]	<223>	在位置16和20处的氨基酸形成环		
[1228]	<400>	67		
[1229]	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu			
[1230]	1	5	10	15
[1231]	Cys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser			
[1232]		20	25	30
[1233]	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser			
[1234]		35		
[1235]	<210>	68		
[1236]	<211>	39		
[1237]	<212>	PRT		
[1238]	<213>	人工序列		
[1239]	<220>			
[1240]	<223>	三重激动剂		
[1241]	<220>			
[1242]	<221>	MISC_FEATURE		
[1243]	<222>	(2)		
[1244]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)		
[1245]	<220>			
[1246]	<221>	MISC_FEATURE		
[1247]	<222>	(16) .. (20)		

- [1248] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1249] <400> 68
- [1250] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
- [1251] 1 5 10 15
- [1252] Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
- [1253] 20 25 30
- [1254] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
- [1255] 35
- [1256] <210> 69
- [1257] <211> 39
- [1258] <212> PRT
- [1259] <213> 人工序列
- [1260] <220>
- [1261] <223> 三重激动剂
- [1262] <220>
- [1263] <221> MISC_FEATURE
- [1264] <222> (2)
- [1265] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
- [1266] <220>
- [1267] <221> MISC_FEATURE
- [1268] <222> (16) .. (20)
- [1269] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1270] <400> 69
- [1271] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
- [1272] 1 5 10 15
- [1273] Arg Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
- [1274] 20 25 30
- [1275] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
- [1276] 35
- [1277] <210> 70
- [1278] <211> 39
- [1279] <212> PRT
- [1280] <213> 人工序列
- [1281] <220>
- [1282] <223> 三重激动剂
- [1283] <220>
- [1284] <221> MISC_FEATURE
- [1285] <222> (2)
- [1286] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)

[1287] <220>
 [1288] <221> MISC_FEATURE
 [1289] <222> (16) .. (20)
 [1290] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1291] <400> 70
 [1292] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 [1293] 1 5 10 15
 [1294] Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1295] 20 25 30
 [1296] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1297] 35
 [1298] <210> 71
 [1299] <211> 39
 [1300] <212> PRT
 [1301] <213> 人工序列
 [1302] <220>
 [1303] <223> 三重激动剂
 [1304] <220>
 [1305] <221> MISC_FEATURE
 [1306] <222> (2)
 [1307] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1308] <220>
 [1309] <221> MISC_FEATURE
 [1310] <222> (16) .. (20)
 [1311] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1312] <400> 71
 [1313] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1314] 1 5 10 15
 [1315] Arg Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1316] 20 25 30
 [1317] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1318] 35
 [1319] <210> 72
 [1320] <211> 39
 [1321] <212> PRT
 [1322] <213> 人工序列
 [1323] <220>
 [1324] <223> 三重激动剂
 [1325] <220>

- [1326] <221> MISC_FEATURE
 [1327] <222> (2)
 [1328] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1329] <220>
 [1330] <221> MISC_FEATURE
 [1331] <222> (16) .. (20)
 [1332] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1333] <400> 72
 [1334] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1335] 1 5 10 15
 [1336] Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1337] 20 25 30
 [1338] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1339] 35
 [1340] <210> 73
 [1341] <211> 39
 [1342] <212> PRT
 [1343] <213> 人工序列
 [1344] <220>
 [1345] <223> 三重激动剂
 [1346] <220>
 [1347] <221> MISC_FEATURE
 [1348] <222> (1)
 [1349] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)
 [1350] <220>
 [1351] <221> MISC_FEATURE
 [1352] <222> (2)
 [1353] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1354] <220>
 [1355] <221> MISC_FEATURE
 [1356] <222> (16) .. (20)
 [1357] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1358] <400> 73
 [1359] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1360] 1 5 10 15
 [1361] Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1362] 20 25 30
 [1363] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1364] 35

- [1365] <210> 74
 [1366] <211> 39
 [1367] <212> PRT
 [1368] <213> 人工序列
 [1369] <220>
 [1370] <223> 三重激动剂
 [1371] <220>
 [1372] <221> MISC_FEATURE
 [1373] <222> (1)
 [1374] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [1375] <220>
 [1376] <221> MISC_FEATURE
 [1377] <222> (2)
 [1378] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [1379] <220>
 [1380] <221> MISC_FEATURE
 [1381] <222> (16) .. (20)
 [1382] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1383] <400> 74
 [1384] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 [1385] 1 5 10 15
 [1386] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1387] 20 25 30
 [1388] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1389] 35
 [1390] <210> 75
 [1391] <211> 40
 [1392] <212> PRT
 [1393] <213> 人工序列
 [1394] <220>
 [1395] <223> 三重激动剂
 [1396] <220>
 [1397] <221> MISC_FEATURE
 [1398] <222> (2)
 [1399] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [1400] <220>
 [1401] <221> MISC_FEATURE
 [1402] <222> (16) .. (20)
 [1403] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环

- [1404] <400> 75
 [1405] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1406] 1 5 10 15
 [1407] Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1408] 20 25 30
 [1409] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 [1410] 35 40
 [1411] <210> 76
 [1412] <211> 40
 [1413] <212> PRT
 [1414] <213> 人工序列
 [1415] <220>
 [1416] <223> 三重激动剂
 [1417] <220>
 [1418] <221> MISC_FEATURE
 [1419] <222> (2)
 [1420] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1421] <220>
 [1422] <221> MISC_FEATURE
 [1423] <222> (16) .. (20)
 [1424] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1425] <400> 76
 [1426] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1427] 1 5 10 15
 [1428] Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 [1429] 20 25 30
 [1430] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 [1431] 35 40
 [1432] <210> 77
 [1433] <211> 40
 [1434] <212> PRT
 [1435] <213> 人工序列
 [1436] <220>
 [1437] <223> 三重激动剂
 [1438] <220>
 [1439] <221> MISC_FEATURE
 [1440] <222> (2)
 [1441] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1442] <220>

[1482] <220>
 [1483] <221> MISC_FEATURE
 [1484] <222> (16) .. (20)
 [1485] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1486] <400> 79
 [1487] His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [1488] 1 5 10 15
 [1489] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 [1490] 20 25 30
 [1491] <210> 80
 [1492] <211> 31
 [1493] <212> PRT
 [1494] <213> 人工序列
 [1495] <220>
 [1496] <223> 三重激动剂
 [1497] <220>
 [1498] <221> MISC_FEATURE
 [1499] <222> (2)
 [1500] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1501] <220>
 [1502] <221> MISC_FEATURE
 [1503] <222> (16) .. (20)
 [1504] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1505] <400> 80
 [1506] His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [1507] 1 5 10 15
 [1508] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
 [1509] 20 25 30
 [1510] <210> 81
 [1511] <211> 30
 [1512] <212> PRT
 [1513] <213> 人工序列
 [1514] <220>
 [1515] <223> 三重激动剂
 [1516] <220>
 [1517] <221> MISC_FEATURE
 [1518] <222> (1)
 [1519] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)
 [1520] <220>

- [1521] <221> MISC_FEATURE
 [1522] <222> (2)
 [1523] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1524] <220>
 [1525] <221> MISC_FEATURE
 [1526] <222> (16) .. (20)
 [1527] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1528] <400> 81
 [1529] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1530] 1 5 10 15
 [1531] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
 [1532] 20 25 30
 [1533] <210> 82
 [1534] <211> 30
 [1535] <212> PRT
 [1536] <213> 人工序列
 [1537] <220>
 [1538] <223> 三重激动剂
 [1539] <220>
 [1540] <221> MISC_FEATURE
 [1541] <222> (1)
 [1542] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)
 [1543] <220>
 [1544] <221> MISC_FEATURE
 [1545] <222> (2)
 [1546] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1547] <220>
 [1548] <221> MISC_FEATURE
 [1549] <222> (16) .. (20)
 [1550] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1551] <400> 82
 [1552] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1553] 1 5 10 15
 [1554] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
 [1555] 20 25 30
 [1556] <210> 83
 [1557] <211> 30
 [1558] <212> PRT
 [1559] <213> 人工序列

[1560] <220>
 [1561] <223> 三重激动剂
 [1562] <220>
 [1563] <221> MISC_FEATURE
 [1564] <222> (1)
 [1565] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [1566] <220>
 [1567] <221> MISC_FEATURE
 [1568] <222> (2)
 [1569] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [1570] <220>
 [1571] <221> MISC_FEATURE
 [1572] <222> (16) .. (20)
 [1573] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1574] <400> 83
 [1575] Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 [1576] 1 5 10 15
 [1577] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
 [1578] 20 25 30
 [1579] <210> 84
 [1580] <211> 30
 [1581] <212> PRT
 [1582] <213> 人工序列
 [1583] <220>
 [1584] <223> 三重激动剂
 [1585] <220>
 [1586] <221> MISC_FEATURE
 [1587] <222> (1)
 [1588] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
 [1589] <220>
 [1590] <221> MISC_FEATURE
 [1591] <222> (2)
 [1592] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
 [1593] <220>
 [1594] <221> MISC_FEATURE
 [1595] <222> (16) .. (20)
 [1596] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1597] <400> 84
 [1598] Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

[1599]	1	5	10	15
[1600]	Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys			
[1601]		20	25	30
[1602]	<210>	85		
[1603]	<211>	30		
[1604]	<212>	PRT		
[1605]	<213>	人工序列		
[1606]	<220>			
[1607]	<223>	三重激动剂		
[1608]	<220>			
[1609]	<221>	MISC_FEATURE		
[1610]	<222>	(1)		
[1611]	<223>	Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)		
[1612]	<220>			
[1613]	<221>	MISC_FEATURE		
[1614]	<222>	(2)		
[1615]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)		
[1616]	<220>			
[1617]	<221>	MISC_FEATURE		
[1618]	<222>	(16) .. (20)		
[1619]	<223>	在位置16和20处的氨基酸形成环		
[1620]	<400>	85		
[1621]	Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu			
[1622]	1	5	10	15
[1623]	Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys			
[1624]		20	25	30
[1625]	<210>	86		
[1626]	<211>	30		
[1627]	<212>	PRT		
[1628]	<213>	人工序列		
[1629]	<220>			
[1630]	<223>	三重激动剂		
[1631]	<220>			
[1632]	<221>	MISC_FEATURE		
[1633]	<222>	(1)		
[1634]	<223>	Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)		
[1635]	<220>			
[1636]	<221>	MISC_FEATURE		
[1637]	<222>	(2)		

- [1677] <220>
- [1678] <221> MISC_FEATURE
- [1679] <222> (1)
- [1680] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
- [1681] <220>
- [1682] <221> MISC_FEATURE
- [1683] <222> (2)
- [1684] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
- [1685] <220>
- [1686] <221> MISC_FEATURE
- [1687] <222> (16) .. (20)
- [1688] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1689] <400> 88
- [1690] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
- [1691] 1 5 10 15
- [1692] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
- [1693] 20 25 30
- [1694] <210> 89
- [1695] <211> 31
- [1696] <212> PRT
- [1697] <213> 人工序列
- [1698] <220>
- [1699] <223> 三重激动剂
- [1700] <220>
- [1701] <221> MISC_FEATURE
- [1702] <222> (1)
- [1703] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
- [1704] <220>
- [1705] <221> MISC_FEATURE
- [1706] <222> (2)
- [1707] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
- [1708] <220>
- [1709] <221> MISC_FEATURE
- [1710] <222> (16) .. (20)
- [1711] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1712] <400> 89
- [1713] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
- [1714] 1 5 10 15
- [1715] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys

[1716]		20	25	30
[1717]	<210>	90		
[1718]	<211>	31		
[1719]	<212>	PRT		
[1720]	<213>	人工序列		
[1721]	<220>			
[1722]	<223>	三重激动剂		
[1723]	<220>			
[1724]	<221>	MISC_FEATURE		
[1725]	<222>	(1)		
[1726]	<223>	Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)		
[1727]	<220>			
[1728]	<221>	MISC_FEATURE		
[1729]	<222>	(2)		
[1730]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)		
[1731]	<220>			
[1732]	<221>	MISC_FEATURE		
[1733]	<222>	(16) .. (20)		
[1734]	<223>	在位置16和20处的氨基酸形成环		
[1735]	<400>	90		
[1736]	Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu			
[1737]	1	5	10	15
[1738]	Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys			
[1739]		20	25	30
[1740]	<210>	91		
[1741]	<211>	31		
[1742]	<212>	PRT		
[1743]	<213>	人工序列		
[1744]	<220>			
[1745]	<223>	三重激动剂		
[1746]	<220>			
[1747]	<221>	MISC_FEATURE		
[1748]	<222>	(1)		
[1749]	<223>	Xaa为4-咪唑并乙酰基(CA)		
[1750]	<220>			
[1751]	<221>	MISC_FEATURE		
[1752]	<222>	(2)		
[1753]	<223>	Xaa为氨基异丁酸(Aib)		
[1754]	<220>			

- [1794] <222> (1)
- [1795] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
- [1796] <220>
- [1797] <221> MISC_FEATURE
- [1798] <222> (2)
- [1799] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
- [1800] <220>
- [1801] <221> MISC_FEATURE
- [1802] <222> (16) .. (20)
- [1803] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1804] <400> 93
- [1805] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
- [1806] 1 5 10 15
- [1807] Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
- [1808] 20 25 30
- [1809] <210> 94
- [1810] <211> 31
- [1811] <212> PRT
- [1812] <213> 人工序列
- [1813] <220>
- [1814] <223> 三重激动剂
- [1815] <220>
- [1816] <221> MISC_FEATURE
- [1817] <222> (1)
- [1818] <223> Xaa为4-咪唑并乙酰基 (CA)
- [1819] <220>
- [1820] <221> MISC_FEATURE
- [1821] <222> (2)
- [1822] <223> Xaa为氨基异丁酸 (Aib)
- [1823] <220>
- [1824] <221> MISC_FEATURE
- [1825] <222> (16) .. (20)
- [1826] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1827] <400> 94
- [1828] Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
- [1829] 1 5 10 15
- [1830] Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
- [1831] 20 25 30
- [1832] <210> 95

- [1872] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1873] 35
 [1874] <210> 97
 [1875] <211> 39
 [1876] <212> PRT
 [1877] <213> 人工序列
 [1878] <220>
 [1879] <223> 三重激动剂
 [1880] <220>
 [1881] <221> MISC_FEATURE
 [1882] <222> (2)
 [1883] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1884] <220>
 [1885] <221> MISC_FEATURE
 [1886] <222> (16) .. (20)
 [1887] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1888] <400> 97
 [1889] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 [1890] 1 5 10 15
 [1891] Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Cys His Pro Ser
 [1892] 20 25 30
 [1893] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 [1894] 35
 [1895] <210> 98
 [1896] <211> 40
 [1897] <212> PRT
 [1898] <213> 人工序列
 [1899] <220>
 [1900] <223> 三重激动剂
 [1901] <220>
 [1902] <221> MISC_FEATURE
 [1903] <222> (2)
 [1904] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
 [1905] <220>
 [1906] <221> MISC_FEATURE
 [1907] <222> (16) .. (20)
 [1908] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
 [1909] <400> 98
 [1910] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

[1911]	1	5	10	15
[1912]	Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser			
[1913]		20	25	30
[1914]	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys			
[1915]		35	40	
[1916]	<210> 99			
[1917]	<211> 40			
[1918]	<212> PRT			
[1919]	<213> 人工序列			
[1920]	<220>			
[1921]	<223> 三重激动剂			
[1922]	<220>			
[1923]	<221> MISC_FEATURE			
[1924]	<222> (2)			
[1925]	<223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)			
[1926]	<220>			
[1927]	<221> MISC_FEATURE			
[1928]	<222> (16) .. (20)			
[1929]	<223> 在位置16和20处的氨基酸形成环			
[1930]	<400> 99			
[1931]	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu			
[1932]	1	5	10	15
[1933]	Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser			
[1934]		20	25	30
[1935]	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys			
[1936]		35	40	
[1937]	<210> 100			
[1938]	<211> 40			
[1939]	<212> PRT			
[1940]	<213> 人工序列			
[1941]	<220>			
[1942]	<223> 三重激动剂			
[1943]	<220>			
[1944]	<221> MISC_FEATURE			
[1945]	<222> (2)			
[1946]	<223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)			
[1947]	<220>			
[1948]	<221> MISC_FEATURE			
[1949]	<222> (16) .. (20)			

- [1950] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1951] <400> 100
- [1952] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
- [1953] 1 5 10 15
- [1954] Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
- [1955] 20 25 30
- [1956] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
- [1957] 35 40
- [1958] <210> 101
- [1959] <211> 40
- [1960] <212> PRT
- [1961] <213> 人工序列
- [1962] <220>
- [1963] <223> 三重激动剂
- [1964] <220>
- [1965] <221> MISC_FEATURE
- [1966] <222> (2)
- [1967] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)
- [1968] <220>
- [1969] <221> MISC_FEATURE
- [1970] <222> (16) .. (20)
- [1971] <223> 在位置16和20处的氨基酸形成环
- [1972] <400> 101
- [1973] Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
- [1974] 1 5 10 15
- [1975] Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
- [1976] 20 25 30
- [1977] Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
- [1978] 35 40
- [1979] <210> 102
- [1980] <211> 40
- [1981] <212> PRT
- [1982] <213> 人工序列
- [1983] <220>
- [1984] <223> 三重激动剂
- [1985] <220>
- [1986] <221> MISC_FEATURE
- [1987] <222> (2)
- [1988] <223> Xaa为氨基异丁酸(Aib)

- [2028] <221> MISC_FEATURE
[2029] <222> (12)
[2030] <223> Xaa为Lys (K) 、Ser (S) 、或Ile (I)
[2031] <220>
[2032] <221> MISC_FEATURE
[2033] <222> (13)
[2034] <223> Xaa为Gln (Q) 、Tyr (Y) 、Ala (A) 、或Cys (C)
[2035] <220>
[2036] <221> MISC_FEATURE
[2037] <222> (14)
[2038] <223> Xaa为Leu (L) 、Met (M) 、或Tyr (Y)
[2039] <220>
[2040] <221> MISC_FEATURE
[2041] <222> (15)
[2042] <223> Xaa为Cys (C) 、Asp (D) 、Glu (E) 、或Leu (L)
[2043] <220>
[2044] <221> MISC_FEATURE
[2045] <222> (16)
[2046] <223> Xaa为Gly (G) 、Glu (E) 、或Ser (S)
[2047] <220>
[2048] <221> MISC_FEATURE
[2049] <222> (17)
[2050] <223> Xaa为Gln (Q) 、Arg (R) 、Ile (I) 、Glu (E) 、Cys (C) 、或Lys (K)
[2051] <220>
[2052] <221> MISC_FEATURE
[2053] <222> (18)
[2054] <223> Xaa为Ala (A) 、Gln (Q) 、Arg (R) 、或His (H)
[2055] <220>
[2056] <221> MISC_FEATURE
[2057] <222> (19)
[2058] <223> Xaa为Ala (A) 、Gln (Q) 、Cys (C) 、或Val (V)
[2059] <220>
[2060] <221> MISC_FEATURE
[2061] <222> (20)
[2062] <223> Xaa为Lys (K) 、Gln (Q) 、或Arg (R)
[2063] <220>
[2064] <221> MISC_FEATURE
[2065] <222> (21)
[2066] <223> Xaa为Glu (E) 、Gln (Q) 、Leu (L) 、Cys (C) 、或Asp (D)

- [2067] <220>
- [2068] <221> MISC_FEATURE
- [2069] <222> (23)
- [2070] <223> Xaa为Ile (I) 或Val (V)
- [2071] <220>
- [2072] <221> MISC_FEATURE
- [2073] <222> (24)
- [2074] <223> Xaa为Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、Asn (N)、Asp (D)、或Glu (E)
- [2075] <220>
- [2076] <221> MISC_FEATURE
- [2077] <222> (27)
- [2078] <223> Xaa为Val (V)、Leu (L)、Lys (K)、或Met (M)
- [2079] <220>
- [2080] <221> MISC_FEATURE
- [2081] <222> (28)
- [2082] <223> Xaa为Cys (C)、Lys (K)、Ala (A)、Asn (N)、或Asp (D)
- [2083] <220>
- [2084] <221> MISC_FEATURE
- [2085] <222> (29)
- [2086] <223> Xaa为Cys (C)、Gly (G)、Gln (Q)、Thr (T)、Glu (E)、或His (H)
- [2087] <220>
- [2088] <221> MISC_FEATURE
- [2089] <222> (30)
- [2090] <223> Xaa为Cys (C)、Gly (G)、Lys (K)、或His (H)、或为不存在;以及
- [2091] Xaa可进一步连接到R1,其中R1为Cys (C)、
- [2092] GKKNDWKHNIT、m-SSGAPPPS-n、或m-SSGQPPPS-n、或为不存在,并且
- [2093] 其中 m为-Cys-、-Pro-、或-Gly-Pro-、以及n为-Cys-、-Gly-、
- [2094] -Ser-、或-His-Gly-、或为不存在
- [2095] <400> 103
- [2096] Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [2097] 1 5 10 15
- [2098] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
- [2099] 20 25 30
- [2100] <210> 104
- [2101] <211> 40
- [2102] <212> PRT
- [2103] <213> 人工序列
- [2104] <220>
- [2105] <223> 通式2

- [2106] <220>
[2107] <221> MISC_FEATURE
[2108] <222> (1)
[2109] <223> Xaa为His (H)、4-咪唑并乙酰基(CA)、或Tyr (Y)
[2110] <220>
[2111] <221> MISC_FEATURE
[2112] <222> (2)
[2113] <223> Xaa为Gly (G)、 α -甲基-谷氨酸、或Aib
[2114] (氨基异丁酸)
[2115] <220>
[2116] <221> MISC_FEATURE
[2117] <222> (10)
[2118] <223> Xaa为Tyr (Y) 或Cys (C)
[2119] <220>
[2120] <221> MISC_FEATURE
[2121] <222> (13)
[2122] <223> Xaa为Gln (Q)、Tyr (Y)、Ala (A)、或Cys (C)
[2123] <220>
[2124] <221> MISC_FEATURE
[2125] <222> (14)
[2126] <223> Xaa为Leu (L)、Met (M)、或Tyr (Y)
[2127] <220>
[2128] <221> MISC_FEATURE
[2129] <222> (15)
[2130] <223> Xaa为Asp (D)、Glu (E)、或Leu (L)
[2131] <220>
[2132] <221> MISC_FEATURE
[2133] <222> (16)
[2134] <223> Xaa为Gly (G)、Glu (E)、或Ser (S)
[2135] <220>
[2136] <221> MISC_FEATURE
[2137] <222> (17)
[2138] <223> Xaa为Gln (Q)、Arg (R)、Ile (I)、Glu (E)、Cys (C)、或Lys (K)
[2139] <220>
[2140] <221> MISC_FEATURE
[2141] <222> (18)
[2142] <223> Xaa为Ala (A)、Gln (Q)、Arg (R)、或His (H)
[2143] <220>
[2144] <221> MISC_FEATURE

- [2145] <222> (19)
- [2146] <223> Xaa为Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、或Val (V)
- [2147] <220>
- [2148] <221> MISC_FEATURE
- [2149] <222> (20)
- [2150] <223> Xaa为Lys (K)、Gln (Q)、或Arg (R)
- [2151] <220>
- [2152] <221> MISC_FEATURE
- [2153] <222> (21)
- [2154] <223> Xaa为Glu (E)、Gln (Q)、Leu (L)、Cys (C)、或Asp (D)
- [2155] <220>
- [2156] <221> MISC_FEATURE
- [2157] <222> (23)
- [2158] <223> Xaa为Ile (I) 或Val (V)
- [2159] <220>
- [2160] <221> MISC_FEATURE
- [2161] <222> (24)
- [2162] <223> Xaa为Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、Asn (N)、或Glu (E)
- [2163] <220>
- [2164] <221> MISC_FEATURE
- [2165] <222> (28)
- [2166] <223> Xaa为Cys (C)、Lys (K)、Asn (N)、或Asp (D)
- [2167] <220>
- [2168] <221> MISC_FEATURE
- [2169] <222> (29)
- [2170] <223> Xaa为Cys (C)、Gly (G)、Gln (Q)、或His (H)
- [2171] <220>
- [2172] <221> MISC_FEATURE
- [2173] <222> (30)
- [2174] <223> Xaa为Cys (C)、Gly (G)、Lys (K)、或His (H)
- [2175] <220>
- [2176] <221> MISC_FEATURE
- [2177] <222> (31)
- [2178] <223> Xaa为Pro (P) 或Cys (C)
- [2179] <220>
- [2180] <221> MISC_FEATURE
- [2181] <222> (40)
- [2182] <223> Xaa为Cys (C)、或为不存在
- [2183] <400> 104

[2262]	Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
[2263]	1 5 10
[2264]	<210> 107
[2265]	<211> 8
[2266]	<212> PRT
[2267]	<213> 人工序列
[2268]	<220>
[2269]	<223> R1
[2270]	<400> 107
[2271]	Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
[2272]	1 5
[2273]	<210> 108
[2274]	<211> 8
[2275]	<212> PRT
[2276]	<213> 人工序列
[2277]	<220>
[2278]	<223> R1
[2279]	<400> 108
[2280]	Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
[2281]	1 5
[2282]	<210> 109
[2283]	<211> 9
[2284]	<212> PRT
[2285]	<213> 人工序列
[2286]	<220>
[2287]	<223> R1
[2288]	<400> 109
[2289]	Cys Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
[2290]	1 5
[2291]	<210> 110
[2292]	<211> 10
[2293]	<212> PRT
[2294]	<213> 人工序列
[2295]	<220>
[2296]	<223> R1
[2297]	<400> 110
[2298]	Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
[2299]	1 5 10
[2300]	<210> 111

[2301]	<211>	11									
[2302]	<212>	PRT									
[2303]	<213>	人工序列									
[2304]	<220>										
[2305]	<223>	R1									
[2306]	<400>	111									
[2307]		Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys									
[2308]		1		5					10		
[2309]	<210>	112									
[2310]	<211>	9									
[2311]	<212>	PRT									
[2312]	<213>	人工序列									
[2313]	<220>										
[2314]	<223>	R1									
[2315]	<400>	112									
[2316]		Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser									
[2317]		1		5							
[2318]	<210>	113									
[2319]	<211>	10									
[2320]	<212>	PRT									
[2321]	<213>	人工序列									
[2322]	<220>										
[2323]	<223>	R1									
[2324]	<400>	113									
[2325]		Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly									
[2326]		1		5					10		
[2327]	<210>	114									
[2328]	<211>	11									
[2329]	<212>	PRT									
[2330]	<213>	人工序列									
[2331]	<220>										
[2332]	<223>	R1									
[2333]	<400>	114									
[2334]		Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly									
[2335]		1		5					10		
[2336]	<210>	115									
[2337]	<211>	10									
[2338]	<212>	PRT									
[2339]	<213>	人工序列									

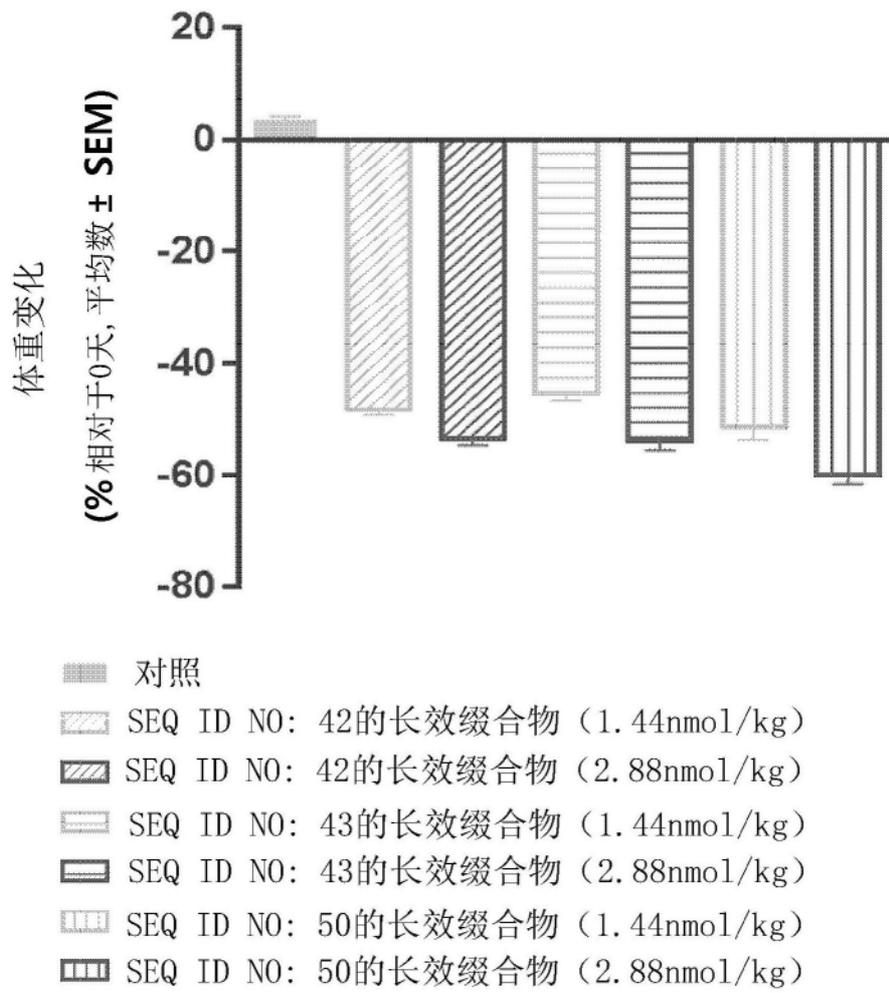


图1

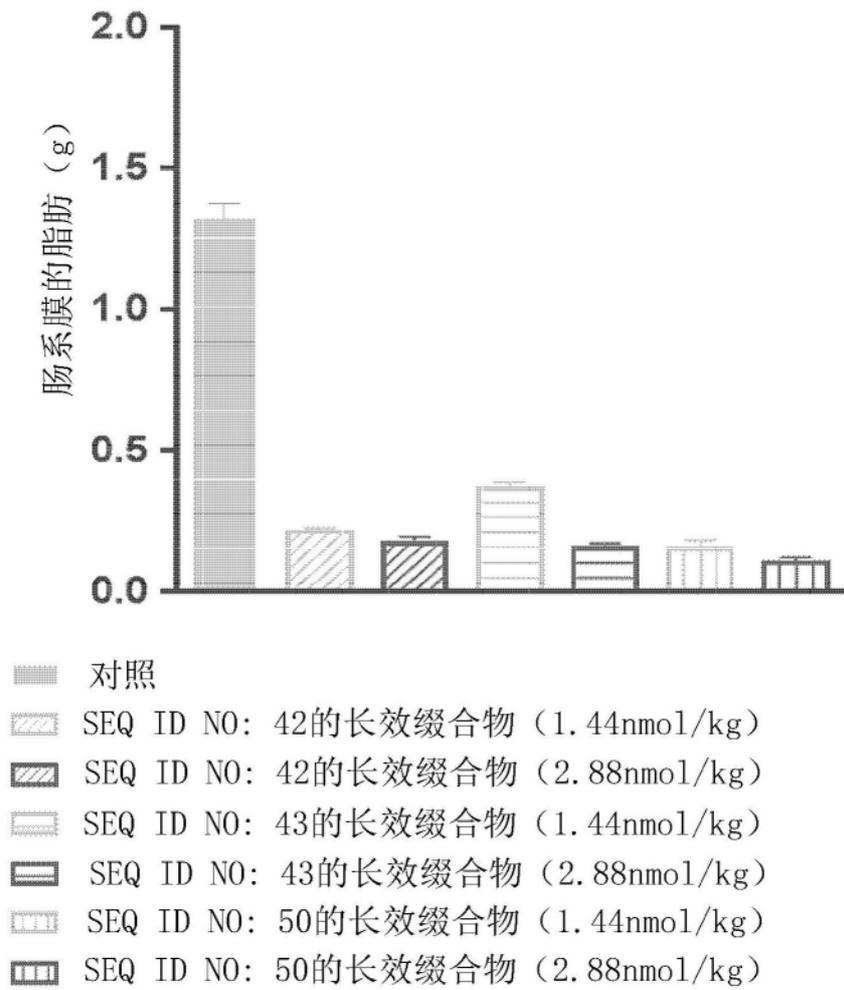


图2