



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I807580 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：111101118

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07K14/605 (2006.01)

C12N15/16 (2006.01)

A61K38/26 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/12/31 南韓

10-2015-0191082

2016/12/02 南韓

10-2016-0163737

(71)申請人：南韓商韓美藥品股份有限公司 (南韓) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)
南韓(72)發明人：吳宜林 OH, EUHLIM (KR)；李鍾錫 LEE, JONG SUK (KR)；朴永振 PARK, YOUNG
JIN (KR)；林昌基 LIM, CHANG KI (KR)；鄭聖燁 JUNG, SUNG YOUB (KR)；權
世昌 KWON, SE CHANG (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 2013/0116173A1

US 2014/0011738A1

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 120 頁

(54)名稱

三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑

(57)摘要

本發明係有關一種對所有升糖素、GLP-1、及 GIP 之受體均具有活性之三重促效劑，及其用途。

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

I807580

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑

TRIPLE GLUCAGON/GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST

【中文】

本發明係有關一種對所有升糖素、GLP-1、及 GIP 之受體均具有活性之三重促效劑，及其用途。

【英文】

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

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑

TRIPLE GLUCAGON/GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種對所有升糖素、GLP-1、及 GIP 之受體均具有活性之三重促效劑，及其用途。

【先前技術】

【0002】 肥胖症與糖尿病(包括 2 型糖尿病)為發生在現代社會之代表性代謝疾病。此等疾病已在世界上被視為威脅健康之因素，且由於目前此等疾病之發生率快速增加，因此伴隨經濟成本。

【0003】 類升糖素肽-1(GLP-1)與葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)為代表性胃腸激素與神經元激素，且為涉及依據攝食而調控血糖量之物質。升糖素為由胰臟分泌之肽激素，其涉及與上述兩種物質共同調控血糖量。

【0004】 GLP-1 為由小腸受到攝食刺激時所分泌之激素。GLP-1 會依血糖依賴之方式，促進胰臟中的胰島素分泌，並抑制升糖素分泌，因此有助於降低血糖量之作用。此外，GLP-1 具有藉由作用為飽足因子，而具有減慢胃腸道消化作用之角色，以及具有藉由延緩胃腸道排空消化食物的時間來減少攝食量之角色。此外，有報告指出，對大鼠的 GLP-1 投與，具有抑制攝食及減輕體重之效應，此等

效應已證實同樣會發生在正常及肥胖狀態下，因此表示 GLP-1 具有作為治療肥胖症製劑之潛力。

【0005】 GIP 如同 GLP-1，為在受到攝食刺激時，由腸 K-細胞分泌之胃腸激素，係由 42 個胺基酸組成之激素。報告指出，GIP 係以血糖依賴之方式，執行促進胰臟中的胰島素分泌以及有助於降低血糖量之功能，藉以展現提高 GLP-1 活化作用、消炎等等之效用。

【0006】 當血糖量因如用藥、疾病、缺少激素或酵素等等理由而下降時，胰臟中產生升糖素。升糖素傳送訊號讓肝中肝糖分解，來誘發釋放葡萄糖，並升高血糖量至正常量。除了升高血糖量之效應外，升糖素在動物與人類中壓制食慾，活化脂肪細胞之激素敏感性脂酶，以促進脂肪分解及能量消耗，藉以展現抗肥胖效應。

【0007】 因此基於 GLP-1 調控血糖量及降低體重之效應，積極進行試驗來發展 GLP-1 作為治療糖尿病與肥胖症之醫療劑。目前，由蜥蜴毒液製備且與 GLP-1 具有約 50% 胺基酸同源性之艾塞那肽-4(Exendin-4)已在發展中，作為治療相同疾病之醫療劑。然而，有報告指出，包含 GLP-1 與艾塞那肽-4 之醫療劑出現副作用，如：嘔吐與噁心(Syed YY., *Drugs*, 2015 Jul; 75 (10): 1141 - 52)。

【0008】 此外，為了降低體重之最大效應及用於替代上述基於 GLP-1 之醫療物質，已將試驗重點放在對 GLP-1 受體及升糖素受體二者均具有活性之雙重促效劑，且其等已顯示，由於活化升糖素受體，而可以比單獨使用目前之

GLP-1 治療時，更有效降低體重 (Jonathan W *et al.*, *Nat Chem Bio.*, 2009 Oct (5); 749-757)。

【0009】 此外，在與三重促效劑(其同時對 GLP-1、GIP、及升糖素受體均具有活性)相關之試驗中，近來已努力增加三重促效劑之半衰期，其作法為藉由取代胺基酸序列以增加針對二肽基肽酶-IV(DPP-IV)(其分解胃腸激素而免除其等活性)之抗性，隨後在其特定區域加成一個鹽基 (Finan B *et al.*, *Nat Med.*, 2015 Jan; 21 (1): 27-36)。然而，其等活化三種不同受體之效應仍然不顯著，而且沒有三重促效劑對其顯示不同活性比例。

【0010】 因此，仍然需要發展一種可以高度活化 GLP-1、GIP、及升糖素受體且具有調控血糖量及降低體重之效應，不會引起諸如嘔吐與噁心等副作用之新穎物質。

【0011】 此外，亦需要發展一種對 GLP-1、GIP、及升糖素受體具有不同活性比例之新穎物質。例如，仍然需要發展一種因對於低血糖效應具有高 GLP-1 與 GIP 活性但相對低之升糖素活性，而具有降低體重效應，但對調控血糖量具有顯著更高效應之物質；或對所有 GLP-1、GIP、及升糖素均具有高活性之物質，因此具有降低體重之顯著高效應。

【發明內容】

[技術問題]

【0012】 本發明目的之一係提供一種對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素

性多肽(GIP)受體具有活性之單離肽。

【0013】 本發明另一項目的係提供一種編碼該單離肽之多核苷酸、包括該多核苷酸之重組表現載體、及包括該多核苷酸或重組表現載體之轉形體。

【0014】 本發明再另一項目的為提供一種製備該單離肽之方法。

【0015】 本發明再另一項目的為提供一種包含該單離肽之組成物。

【0016】 本發明再另一項目的為提供一種治療目標疾病之方法，其包括對有此需要之個體投與該單離肽或包含該單離肽之組成物。

【0017】 本發明再另一項目的為提供一種以該單離肽或組成物於製備醫藥上之用途。

[解決技術]

【0018】 為了達成上述目的，本發明一項態樣係提供一種對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有活性之單離肽。

【0019】 一項明確具體實施例中，該肽為天然升糖素之類似物，其在天然升糖素序列中至少一個胺基酸具有選自取代、加成、刪除、修飾、及其組合所組成群中之變化。

【0020】 另一項明確具體實施例中，帶有加成之胺基酸序列係衍生自天然 GLP-1 胺基酸序列、天然 GIP 胺基酸序列、或天然艾塞那肽-4 胺基酸序列。

【0021】 再另一項明確具體實施例中，該肽為包括如下通式 1 所代表胺基酸序列之單離肽：

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

其中，通式 1 中，

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

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

Xaa3 為麩胺酸(Glu, E)或麩醯胺(Gln, Q)；

Xaa7 為蘇胺酸(Thr, T)或異白胺酸(Ile, I)；

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

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

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

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

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

Xaa16 為甘胺酸(Gly, G)、麩胺酸(Glu, E)、或絲胺酸

(Ser, S) ;

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

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

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

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

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

Xaa23 為異白胺酸 (Ile, I)或纈胺酸 (Val, V) ;

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

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

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

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

Xaa30 為半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、離胺酸

(Lys, K)、或組胺酸(His, H)、或不存在；及

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

其中，

m 為 -Cys-、-Pro-、或 -Gly-Pro-，

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

【0022】 再另一項明確具體實施例中，

通式 1 中，

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；及

Xaa15 為半胱胺酸、天冬胺酸、或白胺酸。

【0023】 再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、半胱胺酸、或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸、白胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、纈胺酸、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸、精胺酸、或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、麩胺酸、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸。

【0024】 再另一項明確具體實施例中，該肽包括如下通式 2 所代表胺基酸序列之肽：

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

通式 2 中，

Xaa1 為 4-咪唑乙醯基、組胺酸、或酪胺酸；

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa13 為丙胺酸、麩醯胺、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、甲硫胺酸、或酪胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸、麩胺酸、或白胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa20 為離胺酸、麩醯胺、或精胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、或麩胺酸；

Xaa28 為離胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；

Xaa30 為半胱胺酸、甘胺酸、離胺酸、或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在。

【0025】 再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸。

【0026】 再另一項明確具體實施例中，通式 2 中，

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸或麩胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、麩醯胺、或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、離胺酸、或組胺酸。

【0027】 再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為麩醯胺、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa27 為白胺酸；及

Xaa28 為半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸。

【0028】 再另一項明確具體實施例中，通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸或 4-咪唑乙醯基；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸；

Xaa12 為異白胺酸；

Xaa13 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa14 為甲硫胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為異白胺酸或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或組胺酸；

Xaa19 為麩醯胺或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸；

Xaa21 為天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為天冬醯胺；

Xaa27 為白胺酸；

Xaa28 為丙胺酸或天冬醯胺；

Xaa29 為麩醯胺或蘇胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、或離胺酸、或不存在。

【0029】 再另一項明確具體實施例中，

通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸；

Xaa13 為酪胺酸；

Xaa14 為白胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或麩醯胺；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa27 為白胺酸或離胺酸；及

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、蘇胺酸、或組胺酸。

【0030】 再另一項明確具體實施例中，該肽為包括如下通式 3 所代表胺基酸序列之肽：

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

通式 3 中，

Xaa1 為組胺酸或酪胺酸；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa17 為精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或精胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa24 為麩醯胺或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa29 為半胱胺酸、組胺酸、或麩醯胺；

Xaa30 為半胱胺酸或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在。

【0031】 再另一項明確具體實施例中，R1 為半胱胺酸、CSSGQPPPS (SEQ ID NO：109)、GPSSGAPPPS (SEQ ID NO：110)、GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO：111)、PSSGAPPPS (SEQ ID NO：112)、PSSGAPPPSG (SEQ ID NO：113)、PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO：114)、PSSGAPPPSS (SEQ ID NO：115)、PSSGQPPPS (SEQ ID NO：116)、或 PSSGQPPPS (SEQ ID NO：117)、或不存在。

【0032】 再另一項明確具體實施例中，通式 1 至 3 中，從 N-末端起第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸共同形成環。

【0033】 再另一項明確具體實施例中，該肽包括選自由 SEQ ID NO：1 至 102 所組成群中之胺基酸序列。

【0034】 再另一項明確具體實施例中，該肽具有下列 i)至 iii)中至少一種活性：

- i) 活化 GLP-1 受體；
- ii) 活化升糖素受體；及
- iii) 活化 GIP 受體。

【0035】 再另一項明確具體實施例中，該肽比天然 GLP-1、天然升糖素、及天然 GIP 中任一者具有增加的活體內半衰期。

【0036】 另一項明確具體實施例中，該肽之 C-末端為醯胺化。

【0037】 本發明另一態樣提供一種編碼該單離肽之多核苷酸、包括該多核苷酸之重組表現載體、及包括該多

核苷酸或重組表現載體之轉形體。

【0038】 本發明再另一態樣提供一種製備該單離肽之方法。

【0039】 本發明再另一態樣提供一種包括該單離肽之組成物。

【0040】 一項明確具體實施例中，該組成物為醫藥組成物。

【0041】 一項明確具體實施例中，該組成物係用於預防或治療代謝症候群。

【0042】 再另一項明確具體實施例中，該代謝症候群包括葡萄糖耐受不良、高膽固醇血症、異常血脂症、肥胖症、糖尿病、高血壓、因異常血脂症引起之動脈硬化症、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、或冠心病。

【0043】 本發明再另一項目的為提供一種治療目標疾病之方法，其包括對有此需要之個體投與單離肽或包含單離肽之組成物。

【0044】 本發明再另一項目的為提供一種以該單離肽或組成物用於製備醫藥上之用途。

[本發明之有利效應]

【0045】 根據本發明之肽具有針對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體之活性，因此可用於治療代謝症候群。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0046】 下文將更詳細說明本發明。

【0047】 同時，本文所揭示各說明與例舉之具體實施例適用於其他說明與例舉之具體實施例。亦即本文所揭示各種不同因子之所有組合均屬於本發明範圍。此外，本發明範圍不應受限於下文所提供明確揭示內容。

【0048】 本發明說明書全文中，不僅採用常見之單字母及三字母代碼來代表天然胺基酸，通常亦可採用彼等三字母代碼代表其他胺基酸，如 α -胺基異丁酸(Aib)、Sar(N-甲基甘胺酸)、及 α -甲基-麩胺酸。

【0049】 此外，本文述及之胺基酸係依據 IUPAC-IUB 命名原則縮寫如下：

丙胺酸 (Ala, A)	精胺酸 (Arg, R)
天冬醯胺 (Asn, N)	天冬胺酸 (Asp, D)
半胱胺酸 (Cys, C)	麩胺酸 (Glu, E)
麩醯胺 (Gln, Q)	甘胺酸 (Gly, G)
組胺酸 (His, H)	異白胺酸 (Ile, I)
白胺酸 (Leu, L)	離胺酸 (Lys, K)
甲硫胺酸 (Met, M)	苯基丙胺酸 (Phe, F)
脯胺酸 (Pro, P)	絲胺酸 (Ser, S)
蘇胺酸 (Thr, T)	色胺酸 (Trp, W)
酪胺酸 (Tyr, Y)	纈胺酸 (Val, V)

【0050】 本發明一項態樣提供一種具有針對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島

素性多肽(GIP)受體之活性之單離肽。

【0051】 本發明中，對所有升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體均具有活性之單離肽可與三重促效劑交換使用。

【0052】 該三重促效劑可包括對升糖素、GLP-1、及 GIP 之受體具有顯著活性程度之各種不同物質(例如，各種不同肽)。

【0053】 該對升糖素、GLP-1、及 GIP 之受體具有顯著活性程度之三重促效劑可能對升糖素、GLP-1、及 GIP 受體中一或多種受體，明確言之兩種或更多種受體，及更明確言之所有三種受體，相較於對應受體之天然配體(天然升糖素、天然 GLP-1、及天然 GIP)可展現活體外活性之 0.1% 或更高、1%或更高、2%或更高、3%或更高、4%或更高、5%或更高、6%或更高、7%或更高、8%或更高、9%或更高、10%或更高、20%或更高、30%或更高、40%或更高、50%或更高、60%或更高、70%或更高、80%或更高、90%或更高、及 100%或更高，但不受其等特別限制。

【0054】 測定三重促效劑之活體外活性之方法可述及本發明實例 2，但不受其等特別限制。

【0055】 同時，三重促效劑之特徵在於具有下列 i) 至 iii)中一或多種活性，明確言之其顯著活性為：

i) 活化 GLP-1 受體；ii)活化升糖素受體；及 iii)活化 GIP 受體。

【0056】 特定言之，受體之活化作用可包括例如，

彼等活體外活性相較於對應受體之天然配體為 0.1%或更高、1%或更高、2%或更高、3%或更高、4%或更高、5%或更高、6%或更高、7%或更高、8%或更高、9%或更高、10%或更高、20%或更高、30%或更高、40%或更高、50%或更高、60%或更高、70%或更高、80%或更高、90%或更高、及 100%或更高之例子，但該活化作用不受其限制。

【0057】 此外，該三重促效劑可為相對於天然 GLP-1、天然升糖素、及天然 GIP 中任一者具有增加之活體內半衰期者，但不受其等特別限制。

【0058】 上述升糖素類似物可非自然產生者，但不受其等特別限制。

【0059】 明確言之，單離肽可為天然升糖素之類似物，但不受其等特別限制。

【0060】 根據本發明之天然升糖素類似物可包括相較於天然升糖素者於胺基酸序列具有至少一差異之肽；經由天然升糖素序列之修飾而經修飾之肽；及天然升糖素之擬似物。

【0061】 同時，天然升糖素可具有下列胺基酸序列，但不受其等特別限制：

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

【0062】 明確言之，單離肽可為天然升糖素之類似物，其在天然升糖素序列之至少一個胺基酸具有選自由取

代、加成、刪除、修飾、及其組合所組成群中之變化，但不受其等特別限制。

【0063】 此外，胺基酸之取代可包括對胺基酸之取代與對非天然化合物之取代。

【0064】 此外，該加成可在肽之 N-末端與/或 C-末端進行。同時，胺基酸之加成長度沒有特別限制，但可添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、及 11 個或更多個胺基酸，且廣義言之，該加成可包括多肽加成，但不受其等特別限制。

【0065】 更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由天然升糖素之胺基酸序列位置 1、2、3、7、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、及 29 之胺基酸所組成群中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、17 個或更多個、18 個或更多個、19 或更多個、或 20 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、

或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

【0066】 甚至更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由天然升糖素之胺基酸序列中位置 1、2、3、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、及 29 之胺基酸所組成群中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、17 個或更多個、18 個或更多個、或 19 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

【0067】 甚至更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中在選自由天然升糖素之胺基酸序列中位置 1、2、3、10、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、28、及 29 之胺基酸所組成群中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、或 17 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其

C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

【0068】 甚至更明確言之，該升糖素類似物可為彼等其中選自由天然升糖素之胺基酸序列中位置 1、2、13、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、及 29 之胺基酸所組成群中之 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、或 14 個胺基酸被其他胺基酸取代者，此外，可為彼等在其 C-末端分別獨立或另外添加 1 個或更多個、2 個或更多個、3 個或更多個、4 個或更多個、5 個或更多個、6 個或更多個、7 個或更多個、8 個或更多個、9 個或更多個、10 個或更多個、或 11 個或更多個胺基酸者，但不受其等特別限制。

【0069】 欲引至上述天然升糖素之胺基酸可選自由酪胺酸、 α -甲基-麩胺酸、Aib、甲硫胺酸、麩胺酸、組胺酸、離胺酸、白胺酸、異白胺酸、麩醯胺、纈胺酸、甘胺酸、丙胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、及精胺酸所組成之群中，但不受其等特別限制。

【0070】 例如，欲添加之胺基酸序列(群)可為衍生自天然 GLP-1、天然 GIP、或天然艾塞那肽-4 胺基酸序列中之至少一種胺基酸序列。

【0071】 該升糖素類似物或三重促效劑可包括分子內橋接(例如，共價交聯或非共價交聯)，且明確言之，呈包括環之形式，例如，呈其中在升糖素類似物或三重促效劑之第 16 個胺基酸與第 20 個胺基酸之間形成環之形式，但不受其特別限制。

【0072】 該環之無限制實例可包括內醯胺橋接(或內醯胺環)。

【0073】 此外，升糖素類似物或三重促效劑包括所有彼等其中經修飾而包括環者，或包括可在目標位置形成環之胺基酸。

【0075】 例如，該升糖素類似物或三重促效劑可為其中第 16 個與第 20 個胺基酸之胺基酸對，被其可形成環之麩胺酸或離胺酸取代，但升糖素類似物或三重促效劑不受其等限制。

【0076】 該環可在升糖素類似物或三重促效劑內之胺基酸側鏈之間形成；例如，其等可在離胺酸側鏈與麩胺酸側鏈之間形成內醯胺環，但該環不受其等特別限制。

【0077】 採用此等方法之組合所製備之升糖素類似物的實例，可包括其胺基酸序列在至少一個胺基酸不同於天然升糖素，且其中其 N-末端已脫除 α -碳，同時仍對升糖素受體、GLP-1 受體、及 GIP 受體等等具有活性之肽，但不受其等限制，且適用於本發明之天然升糖素的類似物可藉由組合用於類似物製備之各種不同方法來製備。

【0078】 此外，本發明之三重促效劑中，一部份胺

基酸可被其他胺基酸或非自然化合物取代，以避免被肽酶辨識，以增加三重促效劑之活體內半衰期，但該三重促效劑不受其等特別限制。

【0079】 明確言之，該肽可為其中經由該三重促效劑之胺基酸序列中第 2 個胺基酸序列的取代以避免被肽酶辨識而增加活體內半衰期之肽，但亦包括為了避免被活體內肽酶辨識之胺基酸的任何取代或修飾，而沒有限制。

【0080】 此外，用於製備天然升糖素類似物之此等修飾可包括使用 *L*-型或 *D*-型胺基酸及/非自然胺基酸之所有修飾；及/或天然序列之修飾，例如，側鏈官能基、分子內共價鍵(例如，在側鏈之間形成環)、甲基化、醯化、泛素化、磷酸化、胺基己烷化、生物素基化等等之修飾。

【0081】 此外，該修飾亦可包括所有彼等其中添加一個或多個胺基酸至天然升糖素之胺基與/或羧基末端者。

【0082】 在胺基酸之取代或加成中，不僅可使用常見於人類蛋白質中之 20 種胺基酸，亦可使用非典型或非自然胺基酸。非典型胺基酸之商品來源可包括 Sigma-Aldrich、ChemPep Inc.、及 Genzyme Pharmaceuticals。包括此等胺基酸與典型肽序列之肽可為合成者及購自供應商者，例如，American Peptide Company、Bachem (USA)、或 Anygen (Korea)。

【0083】 可依相同方式得到胺基酸衍生物，且可使用例如，4-咪唑基乙酸。

【0084】 此外，根據本發明之肽可呈變體型式，其中肽之胺基與/或羧基末端等等，係經過有機基團化學修飾或保護，或可在肽末端添加胺基酸，用於保護避免活體內肽酶，同時增加其安定性。

【0085】 特定言之，以化學合成肽為例，其 N-與 C-末端帶電價，因此該肽之 N-與 C-末端可經過乙醯化與/或醯胺化，但該肽不受其等特別限制。

【0086】 此外，根據本發明之肽可包括所有彼等呈肽本身、其鹽(例如，其醫藥上可接受之鹽)、或其溶劑合物等型式。此外，該肽可呈任何醫藥上可接受之型式。

【0087】 鹽之種類沒有特別限制。然而，該鹽較佳為對個體(例如，哺乳動物)安全且有效，但不受其等特別限制。

【0088】 術語「醫藥上可接受」係指該物質在醫藥學範圍之判斷下，可有效用於計畫用途，不會誘發過度毒性、刺激性、過敏反應等等。

【0089】 本文所採用術語「醫藥上可接受之鹽」係指由醫藥上可接受之無機酸類、有機酸類、或鹼類衍生之鹽。合適鹽類實例可包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、對甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等等。由合適鹼類衍生之鹽類實例可包括鹼金屬，如鈉、鉀等等；鹼土金屬，如鎂；銨等等。

【0090】 本文所採用術語「溶劑合物」係指根據本發明之肽或其鹽與溶劑分子之間形成之複合物。

【0091】 一項明確具體實施例中，該肽可為包括如下通式 1 代表之胺基酸序列之單離肽

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

上述通式 1 中，

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

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

Xaa3 為麩胺酸 (Glu, E) 或麩醯胺 (Gln, Q)；

Xaa7 為蘇胺酸 (Thr, T) 或異白胺酸 (Ile, I)；

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

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

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

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

Xaa15 為半胱胺酸 (Cys, C)、天冬胺酸 (Asp, D)、麩胺

酸(Glu, E)、或白胺酸(Leu, L)；

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

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

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

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

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

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

Xaa23 為異白胺酸(Ile, I)或纈胺酸(Val, V)；

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

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

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

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

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

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

其中，

m 為 -Cys-、-Pro-、或 -Gly-Pro-；

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

【0092】 例如，該三重促效劑可為其中包括選自由 SEQ ID NO：1 至 102 所組成群中之胺基酸序列者；及其中(基本上)由選自由 SEQ ID NO：1 至 102 所組成群中之胺基酸序列所組成者，但不受其限制。

【0093】 此外，儘管本發明稱為「由特定 SEQ ID NO 組成之肽」，其不排除可能因在對應 SEQ ID NO 之胺基酸序列之上游或下游加成無意義序列所產生之突變、或可能自然發生之突變、或其靜默突變，只要該肽具有與由對應 SEQ ID NO 之胺基酸序列組成之肽之相同或對應活性即可，即使當出現序列加成或突變，其顯然均屬於本發明範圍。

【0094】 上述適用於本發明其他明確具體實施例或態樣，但不受其限制。

【0095】 明確言之，上述通式中，Xaa14 可為白胺酸或甲硫胺酸，及 Xaa15 可為半胱胺酸、天冬胺酸、或白胺酸。

【0096】 肽實例可包括其中包括選自由 SEQ ID NO：1 至 12、14 至 17、及 21 至 102 所組成群中之胺基酸序列之肽或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

【0097】 該肽可顯著活化升糖素受體、GLP-1 受體、及 GIP 受體之至少一種，但不受其等特別限制。明確言之，該肽可為其中顯著活化 GLP-1 受體，或另外活化升糖素受體與/或 GIP 受體者，但不受其等特別限制。

【0098】 甚至更明確言之，該肽可為：

上述通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、半胱胺酸、或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸、白胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、纈胺酸、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸、精胺酸、或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、麩胺酸、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸，但不受其特別限制。

【0099】 甚至更明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；及

Xaa27 為白胺酸或離胺酸，但不受其特別限制。

【0100】 至更明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa12 為離胺酸或異白胺酸；

Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸或甲硫胺酸；

Xaa15 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa16 為麩胺酸；

Xaa17 為精胺酸、異白胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為麩醯胺、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa27 為白胺酸；及

Xaa28 為半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸。

【0101】 明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa1 為組胺酸或 4-咪唑乙醯基；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

- Xaa10 為酪胺酸；
- Xaa12 為異白胺酸；
- Xaa13 為丙胺酸或半胱胺酸；
- Xaa14 為甲硫胺酸；
- Xaa15 為天冬胺酸；
- Xaa16 為麩胺酸；
- Xaa17 為異白胺酸或離胺酸；
- Xaa18 為丙胺酸或組胺酸；
- Xaa19 為麩醯胺或半胱胺酸；
- Xaa20 為離胺酸；
- Xaa21 為天冬胺酸；
- Xaa23 為纈胺酸；
- Xaa24 為天冬醯胺；
- Xaa27 為白胺酸；
- Xaa28 為丙胺酸或天冬醯胺；
- Xaa29 為麩醯胺或蘇胺酸；及
- Xaa30 為半胱胺酸或離胺酸、或不存在。

【0102】 更明確言之，

上述通式 1 中，

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa3 為麩醯胺；

Xaa7 為蘇胺酸；

Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa12 為離胺酸；

Xaa13 為酪胺酸；

Xaa14 為白胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或麩醯胺；

Xaa20 為離胺酸或麩醯胺；

Xaa21 為麩胺酸、半胱胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為纈胺酸；

Xaa24 為丙胺酸、麩醯胺、或半胱胺酸；

Xaa27 為白胺酸或離胺酸；及

Xaa28 為甘胺酸、麩醯胺、蘇胺酸、或組胺酸；

但不受其特別限制。

【0103】 此等肽可能對應於其中對 GLP-1 受體與升糖素受體二者具有顯著活化程度之肽、或比其對 GIP 受體具有更高活化程度之肽；其中對所有 GLP-1 受體、升糖素受體、及 GIP 受體均具有顯著活化程度之肽；或其中對 GLP-1 受體及 GIP 受體二者具有顯著活化程度，並比對升糖素受體具有更高活化程度之肽，但不受其等特別限制。

【0104】 當該肽對 GLP-1 受體及 GIP 受體二者具有顯著活化程度，並比對升糖素受體具有更高活化程度時，其可能提供一種具有更為改良的調控血糖量的能力並具有降低體重效應之肽，而當該肽對所有 GLP-1 受體、升糖素

受體、及 GIP 受體均具有顯著活化程度時，即有優勢於可最大化降低體重效應，但該等效應不受其等特別限制。

【0105】 肽實例可包括其中包括選自由 SEQ ID NO: 8、9、21 至 37、39、42、43、49 至 61、64 至 83、85、86、88、89、91 至 93、及 95 至 102 所組成群中之胺基酸序列之肽；或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

【0106】 一項明確具體實施例中，該肽可包括如下通式 2 代表之胺基酸序列。

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

上述通式 2 中，

Xaa1 為 4-咪唑乙醯基、組胺酸、或酪胺酸；

Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-麩胺酸、或 Aib；

Xaa10 為酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa13 為丙胺酸、麩醯胺、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa14 為白胺酸、甲硫胺酸、或酪胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸、麩胺酸、或白胺酸；

Xaa16 為甘胺酸、麩胺酸、或絲胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、異白胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、麩醯胺、精胺酸、或組胺酸；

Xaa19 為丙胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或纈胺酸；

Xaa20 為離胺酸、麩醯胺、或精胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、白胺酸、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、丙胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、或麩胺酸；

Xaa28 為離胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為甘胺酸、麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；

Xaa30 為半胱胺酸、甘胺酸、離胺酸、或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在。

【0107】 更明確言之，上述通式 2 中，

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸、或半胱胺酸；

Xaa15 為天冬胺酸或麩胺酸；

Xaa17 為麩醯胺、精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸、精胺酸、或組胺酸；

Xaa21 為半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、或天冬胺酸；

Xaa23 為異白胺酸或纈胺酸；

Xaa24 為半胱胺酸、麩醯胺、或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸、天冬醯胺、或天冬胺酸；

Xaa29 為麩醯胺、半胱胺酸、或組胺酸；及

Xaa30 為半胱胺酸、離胺酸、或組胺酸。

【0108】 肽實例可包括包含選自由 SEQ ID NO：21、

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

【0109】 一項明確具體實施例中，該肽可包括如下通式 3 代表之胺基酸序列。

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

上述通式 3 中，

Xaa1 為組胺酸或酪胺酸；

Xaa2 為 α -甲基-麩胺酸或 Aib；

Xaa13 為丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸；

Xaa17 為精胺酸、半胱胺酸、或離胺酸；

Xaa18 為丙胺酸或精胺酸；

Xaa19 為丙胺酸或半胱胺酸；

Xaa21 為麩胺酸或天冬胺酸；

Xaa24 為麩醯胺或天冬醯胺；

Xaa28 為半胱胺酸或天冬胺酸；

Xaa29 為半胱胺酸、組胺酸、或麩醯胺；

Xaa30 為半胱胺酸或組胺酸；

Xaa31 為脯胺酸或半胱胺酸；及

Xaa40 為半胱胺酸或不存在。

【0110】 肽實例可包括包含選自由 SEQ ID NO：21、22、42、43、50、64 至 71、75 至 77、及 96 至 102 所組成群中之胺基酸序列之肽；或(基本上)具有相同組成之肽，但不受其等特別限制。

【0111】 此外，上述通式 1 中，R1 可為半胱胺酸、GKKNDWKHNIT(SEQ ID NO：106)、CSSGQPPPS(SEQ ID NO：109)、GPSSGAPPPS(SEQ ID NO：110)、GPSSGAPPPSC(SEQ ID NO：111)、PSSGAPPPS(SEQ ID NO：112)、PSSGAPPPSG(SEQ ID NO：113)、PSSGAPPPSHG(SEQ ID NO：114)、PSSGAPPPSS(SEQ ID NO：115)、PSSGQPPPS(SEQ ID NO：116)、或 PSSGQPPPS(SCQ ID NO：117)、或不存在，但不受其等特別限制。

【0112】 本發明又另一態樣提供一種編碼該單離肽之多核苷酸、包括該多核苷酸之重組表現載體、及包括該多核苷酸或重組表現載體之轉形體。

【0113】 該肽係與上述說明者相同。

【0114】 此外，在本發明範圍內，編碼該肽之單離多核苷酸包括具有與對應序列達 75%或更高，明確言之，85%或更高，更明確言之 90%或更高、及甚至更明確言之 95%或更高序列同一性之多核苷酸序列。

【0115】 本文所採用術語「同源性」係指該序列與野生型胺基酸序列或野生型核酸序列之相似性，可採用裸視或利用市售比對程式來比對同源性。利用市售電腦程式

時，在兩種或更多種序列之間之同源性可採用百分比(%)表示，並可計算相鄰序列之間之同源性(%)。

【0116】 本文所採用術語「重組載體」係指 DNA 構築體，其中編碼該標靶肽(例如，肽)之多核苷酸係以可操縱方式連接適當之調節序列，以便於宿主細胞中表現該標靶肽(例如，肽)。

【0117】 該調節序列包括可以啟動轉錄之啟動子、用於調節轉錄之任何操縱子序列、編碼適當 mRNA 核糖體-結合功能域之序列、及用於調節轉錄與轉譯終止之序列。該重組載體在轉形進入合適宿主細胞中後，可不受宿主基因組之影響來進行獨立複製或功能運作、或可整合進入宿主基因組本身。

【0118】 本發明所採用之重組載體沒有特別限制，只要該載體可於宿主細胞中複製，並可採用相關技藝上已知之載體構築即可。常用之載體實例可包括天然或重組質體、黏接質體、病毒、及噬菌體。本發明使用之載體沒有特別限制，但相關技藝上已知之任何表現載體均可使用。

【0119】 採用該重組載體來轉形宿主細胞，以產生本發明肽。此外，此等經轉形細胞(成為本發明之一部份)可用於擴增核酸片段與載體，或其等可為用於重組產生本發明肽之培養細胞或細胞株。

【0120】 本文所採用術語「轉形」意指將包含編碼目標蛋白質之多核苷酸之重組載體引進宿主細胞中，藉以在宿主細胞中表現該多核苷酸所編碼之蛋白質。已轉形之

多核苷酸不論是否嵌入宿主細胞之染色體中及位於染色體上或染色體外，只要其可在宿主細胞中表現即可，這兩種例子均包括在內。

【0121】 此外，該多核苷酸包括編碼目標蛋白質之DNA與RNA。該多核苷酸可呈任何型式引進，只要其可引進宿主細胞中並在其中表現即可。例如，該多核苷酸可呈表現匣之型式引進宿主細胞中，其為包括自行表現所需所有基本元素之基因構築體。該表現匣通常包括以可操縱方式連接多核苷酸之啓動子、轉錄終止訊號、核糖體結合功能域、及轉譯終止訊號。該表現匣可呈可以自行複製之表現載體型式。此外，該多核苷酸本身可引進宿主細胞中，並以可操縱方式連接其在宿主細胞中表現時所需之序列，但不受其限制。

【0122】 此外，本文所採用術語「以可操縱方式連接」係指在啓動子序列(其啟動並介導該編碼本發明目標肽之多核苷酸之轉錄)與上述基因序列之間之功能性連接。

【0123】 可用於本發明之適當宿主沒有特別限制，只要其可表現本發明多核苷酸即可。適當宿主實例可包括屬於大腸桿菌屬(*Escherichia*)之細菌，如大腸桿菌(*E. coli*)；屬於桿菌屬(*Bacillus*)之細菌，如枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)；屬於假單胞菌(*Pseudomonas*)之細菌，如戀臭假單胞菌(*Pseudomonas putida*)；酵母，如畢赤酵母(*Pichia pastoris*)、釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、及粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；昆蟲細胞，如草地夜

蛾 (*Spodoptera frugiperda*) (Sf9)、及動物細胞，如 CHO、COS、及 BSC。

【0124】 本發明又另一態樣提供一種製備單離肽之方法。

【0125】 該肽係與上述說明相同。

【0126】 此外，本發明肽可採用相關技藝習知之方法，依據其長度合成，例如，可採用自動肽合成儀，及遺傳工程技術合成。

【0127】 明確言之，本發明肽可採用標準合成法、重組表現系統、或相關技藝上已知任何其他方法製備。因此，本發明肽可採用許多種方法合成，包括例如下文說明之方法：

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

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

(c) 由編碼肽之核酸構築體進行活體外無細胞表現，並回收表現產物之方法；或

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

【0128】 在一項更明確實例中，由遺傳操作法產生所需肽，其包括製備編碼融合蛋白質之融合基因，其包括融合對象與肽，由所得產物轉形至宿主細胞內，表現該融合蛋白質，並使用蛋白酶或化合物，從該融合蛋白質上裂

解該肽，然後單離。為了此目的，例如，可採用如因子 Xa 或腸激酶之蛋白酶、CNBr，或如羥基胺之化合物，裂解編碼該胺基酸序列之 DNA 序列，並可嵌入融合對象與編碼該肽之多核苷酸之間。

【0129】 本發明再另一態樣提供一種包含單離肽之組成物。

【0130】 該肽係與上述說明相同。

【0131】 明確言之，組成物可為醫藥組成物，及更明確言之，為用於預防或治療代謝症候群之醫藥組成物。

【0132】 本文所採用術語「預防」係指藉由投與上述肽或組成物來抑制或延緩代謝症候群之所有活性，術語「治療」係指藉由投與上述肽或組成物來改善或有利地改變代謝症候群症狀之所有活性。

【0133】 本文所採用術語「投藥」係指藉由適當方法將特定物質引進個體中，且組成物之投藥途徑可為可以傳送組成物至目標之任何常用途徑，例如，經腹膜內投藥、經靜脈內投藥、經肌內投藥、經皮下投藥、經皮內投藥、經口投藥、局部投藥、經鼻內投藥、經肺內投藥、經直腸內投藥等等，但不受其限制。

【0134】 本文所採用術語「代謝症候群」係指因慢性代謝疾患單獨發生或合併發生之各種不同疾病。特定言之，屬於代謝症候群之疾病實例可包括葡萄糖耐受不良、高膽固醇血症、異常血脂症、肥胖症、糖尿病、高血壓、因異常血脂症引起之動脈硬化症、動脈粥樣硬化、動脈硬

化症、及冠心病，但不受其等限制。

【0135】 本文所採用術語「肥胖症」係指具有超過之體脂肪累積量之醫學狀況，且當其體質量指數(BMI；體質量(kg)除以身高平方(m)之數值)為 25 或更高時則通常定義為肥胖的人。肥胖症最常由食物攝取量長期超過能量消耗所引起能量失衡所致。肥胖症為影響整個身體之代謝疾病，會提高發展出糖尿病與高血脂症可能性，提高發生性功能障礙、關節炎、及心血管疾病之風險，而且有時候與癌症發展有關。

【0136】 本發明醫藥組成物可能進一步包含醫藥上可接受載劑、賦形劑、或稀釋劑。該醫藥上可接受載劑、賦形劑、或稀釋劑可為非天然發生性。

【0137】 本文所採用術語「醫藥上可接受」係指其量具有足以具有醫療效應，且不會引起副作用之性質，且很容易由習此相關技藝之人士依據醫界習知之因素決定，如疾病種類、患者之年齡、體重、健康狀態、性別、藥物敏感性、投藥途徑、投藥方法、投藥頻率、治療期、計畫混合或同時投與之藥物(群)等等。

【0138】 包含本發明肽之本發明醫藥組成物可進一步包含醫藥上可接受載劑。該醫藥上可接受載劑可包括用於經口投藥之結合劑、潤滑劑、崩解劑、賦形劑、溶解劑、勻散劑、安定劑、懸浮劑、著色劑、調味劑等等；用於注射劑之緩衝劑、防腐劑、止痛藥、溶解劑、等滲劑、安定劑等等，其等可組合使用；及用於局部投藥之基劑、賦形

劑、潤滑劑、防腐劑等等。

【0139】 根據本發明組成物之調配物型態可採用與上述醫藥上可接受載劑之組合來製備各種各樣。例如，用於經口投藥時，組成物可調配成錠劑、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、片劑等等。用於注射時，組成物可調配成單位劑量安瓿或多劑量容器。組成物亦可調配成溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、持續釋放型調配物等等。

【0140】 同時，合適之載劑、賦形劑、及稀釋劑實例可包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、澱粉、金合歡膠、藻酸鹽、明膠、磷酸鈣、矽酸鈣、纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羥基苯甲酸甲酯、羥基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸鎂、礦物油等等。此外，組成物可能進一步包含填料、抗結塊劑、潤滑劑、保濕劑、調味劑、防腐劑等等。

【0141】 此外，本發明醫藥組成物可能製成選自由錠劑、丸劑、粉劑、粒劑、膠囊、懸浮液、內用液態醫藥、乳液、糖漿、無菌水溶液、非水性溶劑、凍乾調配物、及栓劑所組成群中之調配物型態。

【0142】 此外，組成物可調配成適合患者身體之單位劑型，且較佳係依據醫藥領域之典型方法調配成適用於肽藥物之製劑，以便採用經口或非經腸式途徑投藥，如透過皮膚、經靜脈內、經肌內、經動脈內、經脊髓內、經鞘內、經心室內、經肺內、穿皮式、經皮下、經腹膜內、經

鼻內、經胃內、局部、舌下、陰道內、或經直腸，但不受其限制。

【0143】 此外，該肽可與各種不同醫藥上可接受載劑混合使用，如生理食鹽水或有機溶劑。為了增加安定性或吸收性，可使用碳水化合物如葡萄糖、蔗糖、或葡聚糖，抗氧化劑如抗壞血酸或麩胱甘肽，螯合劑，低分子量蛋白質，或其他安定劑作為醫藥。

【0144】 本發明醫藥組成物之投藥劑量與頻率可由活性成份(群)型態，及各種不同因素共同決定，如計畫治療之疾病、投藥途徑、患者之年齡、性別、及體重、及疾病嚴重性。

【0145】 本發明組成物之總有效劑量可呈單一劑量投與患者或可依據分段療程，長期投與多重劑量。本發明醫藥組成物中，活性成份(群)含量可能隨疾病嚴重性變化。明確言之，本發明肽之每日總劑量可為每 1 kg 患者體重使用約 0.0001 mg 至 500 mg。然而，肽之有效劑量係考慮各種不同因素決定，除了醫藥組成物之投藥途徑與治療頻率外，尚包括患者之年齡、體重、健康狀況、性別、疾病嚴重性、膳食、及排泄率。此時，習此相關技藝之人士很容易決定適合本發明醫藥組成物特定用途之有效劑量。根據本發明醫藥組成物對調配物與投藥途徑及模式沒有特別限制，只要其可顯示本發明效應即可。

【0146】 本發明醫藥組成物顯示優異之活體內持續效力與效價，因此可以顯著降低本發明醫藥製劑之投藥次

數與頻率。

【0147】 本發明再另一態樣提供一種治療目標疾病之方法，其包括對有此需要之個體投與單離肽或包含單離肽之組成物。該目標疾病可為代謝症候群。

【0148】 單離肽、或含其之組成物、代謝症候群與其治療法均與上述說法相同。

【0149】 本文所採用術語「個體」係指疑似罹患代謝症候群之個體，且該疑似罹患代謝症候群之個體係指哺乳動物，包括人類、大鼠、牛等等，其等患有或處於發展出代謝症候群之風險，但亦包括任何可接受上述本發明肽含其之組成物治療之個體，沒有限制。

【0150】 本發明之醫療法可包括投與醫藥有效量之含肽的醫藥組成物。該組成物之每日劑量可由醫師在適當醫學判斷下決定，且該組成物可以一天投藥一次或分成小劑量投藥數次。然而，為了本發明之目的，對任何特定患者之組成物之明確醫療有效劑量較佳係隨各種不同因素變化，包括計畫達成之效應型態與程度、是否包括其他經常併用之製劑之明確組成物、患者之年齡、體重、健康狀況、性別、及膳食、及投藥時間與途徑、組成物之排泄率、及與該明確組成物組合使用或同時使用之其他藥物、及醫學領域上習知之類似因素。

【0151】 本發明再另一態樣提供一種以單離肽或含該肽之組成物於製備醫藥上之用途。該醫藥可用於預防或治療代謝症候群。

【0152】 該單離肽或組成物與代謝症候群係與上述說明相同。

【0153】 下文中，本發明將參考下列實例更詳細說明。然而，此等實例僅供說明之目的，並無意受到此等實例之限制。

【0154】

實例 1：三重促效劑之製法

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

【0155】 [表 1]

SEQ ID NO	序列	説明
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIAW LVKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAW LVKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIAW LVKGGGPSSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAW LVKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAW LVKGGGPSSGAPPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVAW LLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVAW LLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAW LLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAW LLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAW LLAGGGPSSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLDSTRRQQLFVQW LKAGGPSSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVE WLMAGGPSSGAPPPSHG	

13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEW LLAQKPSSSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEW LKNGGPSSSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIEW LKNGGPSSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIEW LKNGGPSSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEW LLAQKPSSSGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEW LKNTGPSSSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQ RDFIEW LKDTGPSSSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVEW LKDTGPSSSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
22	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQW LLAQKGKKNDWKHNIT	形成環
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQW LKNGGPSSSGAPPPS	形成環
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQW LLDGGPSSSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQW	

	LLDGGPSSSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQW LLDQGGPSSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCW LLAQKGKKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQW LLNTC	形成環
30	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AQ <u>K</u> EFVQW LLDTC	形成環
31	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AC <u>K</u> EFVQW LLAQ	形成環
32	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AC <u>K</u> DFVQW LLDGGPSSSGAPPPS	形成環
33	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	形成環
34	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNW LLAQKC	形成環
35	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLNTKC	形成環
36	HXQGTFTSDYSKYLC <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQW LLNGGPSSSGAPPPSG	形成環
37	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RQ <u>K</u> EFVQW LLNGGPSSSGAPPPSG	形成環
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSSGAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAW LLAGGGPSSSGAPPPS	

40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQW LLDGGPSSSGAPPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQW LLDGGPSSSGAPPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
43	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQW LLDHHCSSSGQPPPS	形成環
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVAW LLAGGPSSSGAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYM DGQAAQDFVA WLLAGGPSSSGAPPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAW LLAGGPSSSGAPPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYL DGQRAQEFVAW LLAGGPSSSGAPPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYL DGQRAQDFVNW LLAGGPSSSGAPPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLNTK	形成環
50	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
51	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQW LLNTC	形成環
52	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQW LLDTC	形成環
53	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW	形成環

	LLAQC	
54	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDW LLAEC	形成環
55	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNW LLAQC	形成環
56	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNW LLAQC	形成環
57	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNW LLNTC	形成環
58	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQW LLNTKC	形成環
59	CAXQGTFTSDYSICMDEKHQKDFVN WLLNTK	形成環
60	CAXQGTFTSDYSIAMDEKHCKDFVN WLLNTK	形成環
61	CAXQGTFTSDYSIAMDEIACKDFVNW LLNTK	形成環
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	
63	CAXQGTFTSDDCSKYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CAAK <u>E</u> EFVQW LLDHHPSSGQPPPS	形成環
65	HXQGTFTSDYSKCLDEKRA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSGQPPPS	形成環
66	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSGQPPPS	形成環

67	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CAAK <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
68	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
69	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> RAAK <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
70	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
71	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> RACK <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
72	YXQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> RAAK <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS	形成環
73	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	形成環
74	CAXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	形成環
75	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
76	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
77	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVQW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
78	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQW LLDTKC	形成環
79	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	形成環
80	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDW	形成環

	LLAEKC	
81	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLNTC	形成環
82	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLDTC	形成環
83	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQC	形成環
84	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDW LLAEC	形成環
85	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQC	形成環
86	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVN WLLAQC	形成環
87	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLNTC	形成環
88	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLNTKC	形成環
89	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLDTKC	形成環
90	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	形成環
91	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDW LLAEKC	形成環
92	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	形成環
93	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVN WLLAQKC	形成環

94	CAXQGTF T SDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLNTKC	形成環
95	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQW LLCHHPSSSGQPPPS	形成環
96	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQW LLDHCPSSSGQPPPS	形成環
97	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQW LLDCHPSSSGQPPPS	形成環
98	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
99	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNW LLDHHPSSSGQPPPS C	形成環
100	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQW LLDQHPSSSGQPPPS C	形成環
101	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNW LLDQHPSSSGQPPPS C	形成環
102	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNW LLDQHPSSSGQPPPS C	形成環

【0156】 表 1 說明之序列中，以 X 代表之胺基酸代表胺基異丁酸(Aib)，其為非天然胺基酸，及下加線胺基酸代表在下加線胺基酸之間形成環。此外，表 1 中，CA 代表 4-咪唑乙醯基，及 Y 代表酪胺酸。

【0157】

實例 2：三重促效劑之活體外活性測定法

實例 1 製備之三重促效劑之活性係採用分別接受

GLP-1 受體、升糖素(GCG)受體、及 GIP 受體轉形之細胞株進行活體外細胞活性測定法來測定。

【0158】 上述各細胞株為在中國倉鼠卵巢(CHO)中，分別經過人類 GLP-1 受體、人類 GCG 受體、及人類 GIP 受體之基因轉形，並在其中表現之細胞株，因此適合測定 GLP-1、GCG、及 GIP 之活性。因此，採用各經轉形細胞株測定每一部份之活性。

【0159】 測定實例 1 所製備三重促效劑之 GLP-1 活性時，由人類 GLP-1 從 50 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.000048 nM，而實例 1 所製備三重促效劑則從 400 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.00038 nM。

【0160】 從培養之 CHO 細胞中移出培養液，其中有人類 GLP-1 受體表現，取經過連續稀釋之各物質加至 CHO 細胞中，添加量分別為 5 μ L。然後，添加 5 μ L 含 cAMP 抗體之緩衝液，於室溫培養 15 分鐘。然後，添加 10 μ L 含溶胞緩衝液之檢測混合物，來溶解細胞，於室溫反應 90 分鐘。反應完成時，使用 LANCE cAMP 套組(PerkinElmer, USA)，經由累積之 cAMP，計算溶胞液之 EC₅₀ 值，並彼此比較數值。與人類 GLP-1 比較之相對效力示於下表 2。

【0161】 測定實例 1 所製備三重促效劑之 GCG 活性時，由人類 GCG 從 50 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.000048 nM，而實例 1 所製備三重促效劑則從 400 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.00038 nM。

【0162】 從培養之 CHO 細胞中移出培養液，其中有

人類 GCG 受體表現，取經過連續稀釋之各物質加至 CHO 細胞中，添加量分別為 $5\mu\text{L}$ 。然後，添加 $5\mu\text{L}$ 含 cAMP 抗體之緩衝液，於室溫培養 15 分鐘。然後，添加 $10\mu\text{L}$ 含溶胞緩衝液之檢測混合物，來溶解細胞，於室溫反應 90 分鐘。反應完成時，使用 LANCE cAMP 套組(PerkinElmer, USA)，經由累積之 cAMP，計算溶胞液之 EC_{50} 值，並彼此比較數值。與人類 GCG 比較之相對效力示於下表 2。

【0163】 測定實例 1 所製備三重促效劑之 GIP 活性時，由人類 GIP 從 50 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.000048 nM，而實例 1 所製備三重促效劑則從 400 nM 經過 4-倍連續稀釋成 0.00038 nM。

【0164】 從培養之 CHO 細胞中移出培養液，其中有人類 GIP 受體表現，取經過連續稀釋之各物質加至 CHO 細胞中，添加量分別為 $5\mu\text{L}$ 。然後，添加 $5\mu\text{L}$ 含 cAMP 抗體之緩衝液，於室溫培養 15 分鐘。然後，添加 $10\mu\text{L}$ 含溶胞緩衝液之檢測混合物，來溶解細胞，於室溫反應 90 分鐘。反應完成時，使用 LANCE cAMP 套組(PerkinElmer, USA)，經由累積之 cAMP，計算溶胞液之 EC_{50} 值，並彼此比較數值。與人類 GIP 比較之相對效力示於下表 2。

【0165】 [表 2]三重促效劑之相對活性比例

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

17	0.2	< 0.1	< 0.1
18	< 0.1	< 0.1	< 0.1
19	< 0.1	< 0.1	< 0.1
20	< 0.1	< 0.1	< 0.1
21	17.8	267	22.7
22	20.1	140	59.7
23	4.01	9.3	< 0.1
24	41.2	9.3	< 0.1
25	82.6	0.1	< 0.1
26	64.5	0.2	< 0.1
27	83.1	0.8	0.9
28	17.2	1.6	< 0.1
29	38.5	6.0	< 0.1
30	142	0.7	0.8
31	135	2.2	2.4
32	151	1.7	8.8
33	24.5	< 0.1	10.4
34	19.1	0.92	0.6

35	7.5	< 0.1	1.3
36	37.4	0.39	0.2
37	236	6.21	2.2
38	2.3	-	-
39	13.9	0.53	< 0.1
40	75.2	< 0.1	< 0.1
41	34.3	< 0.1	< 0.1
42	33.9	205.8	7.8
43	12.6	88.4	3.70
44	1.3	< 0.1	< 0.1
45	6.6	< 0.1	< 0.1
46	1.4	< 0.1	< 0.1
47	2.4	< 0.1	< 0.1
48	1.5	< 0.1	< 0.1
49	29.8	< 0.1	3.3
50	67.4	50.5	2.7
51	14.4	2.0	0.1
52	44.1	7.5	0.3

53	161	8.4	1.3
54	30.6	1.4	0.1
55	27.1	0.7	2.4
56	57.9	4.9	0.8
57	11.7	< 0.1	0.3
58	39.1	2.6	0.2
59	40.3	< 0.1	4.0
60	106.2	< 0.1	8.2
61	59.8	< 0.1	2.8
62	5.2	< 0.1	< 0.1
63	15.3	< 0.1	< 0.1
64	64.6	60.1	92.9
65	95.4	25.2	11.6
66	15.8	172	17.2
67	28.5	46.2	39.8
68	27.9	8.8	107
69	24.3	9.6	62.8
70	15.1	71.3	64.4

71	90.1	12.7	94.7
72	11.5	1.0	1.6
73	22.6	5.4	3.0
74	12.9	0.9	1.0
75	35.1	8.5	18.0
76	10.3	47.6	11.7
77	38.7	12.2	35.5
78	51.0	14.0	0.12
79	41.5	4.9	1.4
80	8.1	0.0	0.1
81	7.8	0.3	< 0.1
82	9.5	1.1	< 0.1
83	47.3	1.3	0.4
84	4.2	< 0.1	< 0.1
85	4.3	< 0.1	0.3
86	28.4	0.4	0.2
87	0.9	< 0.1	< 0.1
88	9.6	0.3	< 0.1

89	7.1	0.7	< 0.1
90	7.4	< 0.1	< 0.1
91	31.9	16.8	0.3
92	0.8	< 0.1	0.4
93	5.7	0.3	0.7
94	0.5	< 0.1	< 0.1
95	2.1	0.4	< 0.1
96	34.4	194.8	5.2
97	10.5	62.8	2.6
98	28.1	8.2	47.1
99	20.9	14.9	57.7
100	42.2	12.7	118.5
101	23.2	13.9	40.1
102	23.3	29.5	58.0

【0166】 上述製備之新穎升糖素類似物具有三重促效劑功能，可以活化所有 GLP-1 受體、GIP 受體、及升糖素受體，因此可使用升糖素類似物作為治療罹患代謝症候群(包括糖尿病與肥胖症)之患者之醫療物質。

【0167】 熟悉本發明相關技藝之人士由上述說明即

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

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 韓美藥品股份有限公司(HANMI PHARM. CO., LTD.)

<120> 三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑

<130> OPA16301

<150> KR 10-2015-0191082

<151> 2015-12-31

<150> KR 10-2016-0163737

<151> 2016-12-02

<160> 118

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三方促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三方促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸(Aib)

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 3

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三方促效劑

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

<400> 3
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<400> 4
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
20 25 30

<210> 5
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<210> 6
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<400> 6
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

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

<210> 7
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺基異丁酸 (Aib)
<400> 7
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

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

<210> 8
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<400> 8
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

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

<210> 9
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<400> 12
Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Met Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<400> 13
Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

35

40

<210>17

<211>41

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>三方促效劑

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)

<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400>17

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

151015

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

202530

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

3540

<210>18

<211>41

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>三方促效劑

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)

<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

<400>18

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

151015

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

202530

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

3540

<210>19

<211>41

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>三方促效劑

<220>

<221>MISC_FEATURE

<222>(1)

<223>Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

35

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

<210> 24

<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<400> 26
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 27
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人 工 序 列

<220>
 <223> 三 方 促 效 劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<400> 27
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40

<210> 28
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人 工 序 列

<220>
 <223> 三 方 促 效 劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<400> 28
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
 35 40

<210> 29

<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 29
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
20 25 30

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

<400> 31
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Cys Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25

<210> 32
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人 工 序 列

<220>
 <223> 三 方 促 效 劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

<400> 32
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 33
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人 工 序 列

<220>
 <223> 三 方 促 效 劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

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

<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 33

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

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

<210> 34

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三方促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 34

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

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

<210> 35

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 三方促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 35

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

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

<210> 36
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 36
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Cys Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 37
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Cys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly

35

40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<400> 38
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<400> 39
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

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

<220>
 <223> 三方促效劑

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

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

<220>
 <223> 三方促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的 胺基酸 形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<210> 50
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

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

<220>

<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 53
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 54
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
20 25 30

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

202530

<210> 58
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 58
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

<210> 59
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 59
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
1 5 10 15
Lys His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
20 25 30

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

202530

<210> 62
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<400> 62
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 63
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<400> 63
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 64

```

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

<220>
<223>      三方促效劑

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

<220>
<221>      MISC_FEATURE
<222>      (16)..(20)
<223>      位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400>      64
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1              5              10              15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
      35

<210>      65
<211>      39
<212>      PRT
<213>      人工序列

<220>
<223>      三方促效劑

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

<220>
<221>      MISC_FEATURE
<222>      (16)..(20)
<223>      位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400>      65
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1              5              10              15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
      35

<210>      66
<211>      39
<212>      PRT
<213>      人工序列

```

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

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

<210> 67
<211> 39
<212> PRT
<213> 人 工 序 列

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

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

<210> 68
<211> 39
<212> PRT
<213> 人 工 序 列

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

<400> 68
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 69
<211> 39
<212> PRT
<213> 人 工 序 列

<220>
<223> 三 方 促 效 劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

<400> 69
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 70
<211> 39
<212> PRT
<213> 人 工 序 列

<220>
<223> 三 方 促 效 劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

```

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400>      74
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1              5              10              15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
      35

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

<220>
<223>      三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環
<400>      75
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1              5              10              15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
      35              40

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

<220>
<223>      三方促效劑

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

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
20 25 30
<210> 81
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 為 4-咪唑乙醯基(CA)

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 81
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
20 25 30
<210> 82
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 82
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 83
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 90
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
20 25 30

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 91
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
20 25 30

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

<210> 94

<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三方促效劑

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

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

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 98
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環
<400> 99
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

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

<220>
<223> 三方促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

<400> 100
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 101
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人 工 序 列

<220>
 <223> 三 方 促 效 劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 為 胺 基 異 丁 酸 (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> 位 置 16 及 20 的 胺 基 酸 形 成 環

<400> 101
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 102
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人 工 序 列

<220>
 <223> 三 方 促 效 劑

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

<223> Xaa 為 胺基異丁酸 (Aib)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> 位置 16 及 20 的胺基酸形成環

<400> 102
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

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

<220>
 <223> 通式 1

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

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

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (13)
 <223> Xaa 為 Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A),或 Cys (C)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)
 <223> Xaa 為 Leu (L), Met (M),或 Tyr (Y)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)
 <223> Xaa 為 Val (V), Leu (L), Lys (K),或 Met (M)

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

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

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

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

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

<220>
<223> 通式 2

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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 通式 3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 105
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
20 25 30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<220>
<223> R1

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

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

<213> 人工序列

<220>

<223> R1

<400> 116

Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> R1

<400> 117

Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
1 5 10

<210> 118

<211> 29

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 118

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

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

申請專利範圍

1. 一種單離肽，其對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體、及葡萄糖依賴性促胰島素性多肽(GIP)受體具有活性，其中該肽包含選自由 SEQ ID NOs：30、31、34、50 至 56、58、65、73、74、78、79、83、86、91 及 93 所組成群中之胺基酸序列。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之單離肽，其中該肽包含選自由 SEQ ID NO：30、31、34、51 至 56、58、78、79、83、86、91 及 93 所組成群中之胺基酸序列。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之單離肽，其中該肽包含選自由 SEQ ID NOs：73、74、83、86、91 及 93 所組成群中之胺基酸序列。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之單離肽，其中該肽具有下列 i)至 iii)之活性：
 - i) 活化 GLP-1 受體；
 - ii) 活化升糖素受體；及
 - iii) 活化 GIP 受體。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之單離肽，其中該肽比天然 GLP-1、天然升糖素、及天然 GIP 中任一者具有增加之活體內半衰期。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之單離肽，其中該肽之 C-末端已醯胺化。
7. 如申請專利範圍第 2 項所述之單離肽，其中該肽之 C-末端已醯胺化。

8. 如申請專利範圍第 3 項所述之單離肽，其中該肽之 C-末端已醯胺化。
9. 一種多核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之肽。
10. 一種用於預防或治療代謝症候群之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之肽。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述之醫藥組成物，其中該代謝症候群包含葡萄糖耐受不良、高膽固醇血症、異常血脂症、肥胖症、糖尿病、高血壓、因異常血脂症引起之動脈硬化症、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、或冠心病。