



(21) 申請案號：110114173

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 20 日

(51) Int. Cl.:

A61K38/26 (2006.01)

A61K38/22 (2006.01)

A61K47/68 (2017.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30) 優先權：2020/04/20

南韓

10-2020-0047733

(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：曹孝相 JO, HYO SANG (KR)；金正國 KIM, JUNG KUK (KR)；李雅攬 LEE, A RAM

(KR)；金尚允 KIM, SANG YUN (KR)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：4 共 134 頁

(54) 名稱

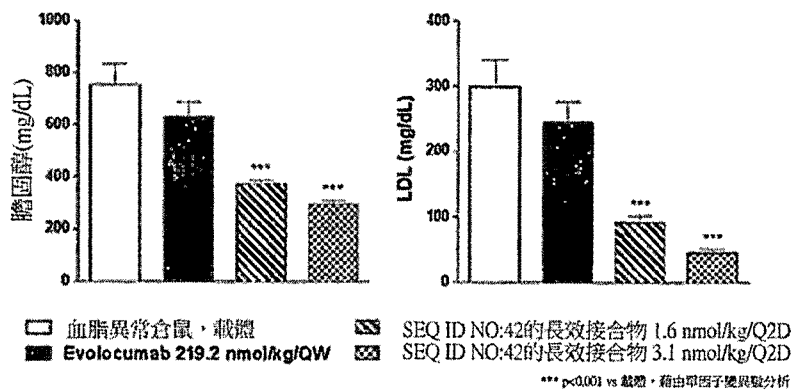
用於預防或治療高血脂症之包含三重升糖素 / GLP-1 / GIP 受體促效劑或其接合物之組成物及其使用方法

(57) 摘要

本發明提供一種用於治療高血脂症之三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑或其長效接合物的用途。

Provided is a use of a triple glucagon/GLP-1/GIP receptor agonist or a long-acting conjugate thereof for treatment of hyperlipidemia.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於預防或治療高血脂症之包含三重升糖素/GLP-1/GIP受體促效劑或其接合物之組成物及其使用方法

【英文發明名稱】 COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA COMPRISING TRIGONAL GLUCAGON/GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST OR A CONJUGATE THEREOF AND METHOD USING THE SAME

【中文】

本發明提供一種用於治療高血脂症之三重升糖素/GLP-1/GIP受體促效劑或其長效接合物的用途。

【英文】

Provided is a use of a triple glucagon/GLP-1/GIP receptor agonist or a long-acting conjugate thereof for treatment of hyperlipidemia.

【指定代表圖】 圖1。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於預防或治療高血脂症之包含三重升糖素/GLP-1/GIP受體促效劑或其接合物之組成物及其使用方法

【英文發明名稱】 COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA COMPRISING TRIGONAL GLUCAGON/GLP-1/GIP RECEPTOR AGONIST OR A CONJUGATE THEREOF AND METHOD USING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種用於治療高血脂症之三重升糖素/GLP-1/GIP受體促效劑或其接合物的用途。

【先前技術】

【0002】 脂質包括膽固醇和甘油三酯，且膽固醇分類為低密度脂蛋白(LDL)膽固醇和高密度脂蛋白(HDL)膽固醇。在這方面，不同於血液中膽固醇和甘油三酯的水平超出正常範圍(包括增加和降低)的血脂異常和血液中總膽固醇水平高的高膽固醇血症，高血脂症是疾病的總稱，其中血液中的LDL膽固醇水平和甘油三酯水平之一或兩者很高，與血脂異常和高膽固醇血症有所區別。因此，由於這些疾病的發病機制和患者病況各不相同，而需要採取不同的治療和飲食調控方法。例如，在體內脂質水平異常調節引起的血脂異常的情況，異常低的膽固醇水平可能是一個問題，且不同於針對高血脂症者的方式，重要的是經由例如攝取健康補充品之飲食以增加對生命活動所必需的膽固醇水平。

【0003】 當LDL膽固醇和/或甘油三酯在血液中的水平異常高時，其等可能積聚在血管壁，引起發炎、導致心血管疾病、腦血管疾病和外周動脈疾病。其中，心血管疾病及腦血管疾病和癌症是韓國的三個主要死亡原因。由於西式飲食習慣，高血脂症隨著肥胖的上升而增加，且在韓國中罹患高血脂症患者的數量每年以10%增加。肥胖、飲酒等已知是高血脂症的原因。其中，肥胖是最大的原因。

【0004】 為了預防及/或治療高血脂症，已經做出各種努力來調節血脂水平。例如，藉由作為HMG-CoA 還原酶 (HMGCR) 抑制劑而對膽固醇合成具有抑制效果之斯他汀類藥物 (statins)，藉由於小腸抑制 Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) 而對膽固醇的再吸收具有抑制效果之依澤替米貝 (ezetimibe)，以及抑制前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的依洛尤單抗 (evolocumab) 已被開發並用作治療劑 (*US Endocrinology*, 2011;7(1):23–9, *Am J Pharm Benefits*. 2010;2(4):267–274, *N Engl J Med* 2014; 370:1809–1819)。

【0005】 然而，利用斯他汀系藥物治療的不利之處在於膽固醇水平在許多情況並未因此被充分調節，且高劑量或長期使用可能導致肝毒性和肌肉病變疾患。使用依澤替米貝的不利之處在於其調節血脂水平的效果在臨床實施中明顯低於傳統藥物者。據報導，依洛尤單抗對具有LDL受體 (LDLR) 基因突變的患者無效。如上所述，由於目前商業化的藥物僅作用於單一靶點，因此其無法由具有基因突變的患者或具有非常高的高血脂風險之患者的血液有效移除脂質。因此，需要開發作用於多個靶點並在廣範圍的高血脂症患者中表現出療效的藥物。

【0006】 同時，作為代表性胃腸激素和神經激素的類升糖素肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (GIP) 是參與根據食物攝入調節血糖濃度的物質。升

糖素作為胰臟分泌的肽激素，也與這兩種物質一起參與調節血糖濃度和脂質代謝。

【0007】 具體而言，作為在食物攝入刺激時小腸所分泌的激素，GLP-1以血糖濃度依賴性方式促進胰臟分泌胰島素並幫助減低血糖濃度。此外，GLP-1係作為飽腹感因子，以藉由減緩胃的消化和延遲胃排空時間來減少食物攝入。此外，已經報導對大鼠給藥時減少食物攝入和減輕體重的效果，並且這些效果經證實正常和肥胖情況中表現相同，從而表明作為肥胖症治療劑的潛力。

【0008】 與GLP-1一起，GIP係作為一種在食物攝入的刺激時分泌的胃腸激素，由42個胺基酸組成且由小腸的K細胞分泌。據報導，GIP藉由抑制腸細胞中的載脂蛋白B 48 (ApoB48)以增加GLP-1的活性和抑制發炎，從而減少小腸所吸收的脂質釋放到微血管中的效果。

【0009】 當血糖水平由於其他藥物或疾病或者激素或酶之缺乏而下降時，升糖素由胰臟產生。升糖素在肝臟中發出糖原分解的訊號，隨後釋放葡萄糖，從而將血糖水平提高到正常範圍。除了增加血糖水平的效果外，還報導升糖素對壓抑動物和人類之食慾和促進褐變脂肪細胞及能量消耗的效果。

【發明內容】

技術問題

【0010】 本發明的一個目的是提供一種用於預防或治療高血脂症的醫藥組成物，包括對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體具有活性的肽或其接合物。

【0011】本發明的另一個目的是提供一種預防或治療高血脂症的方法，包括向有需要的個體給藥肽、其接合物或包含其等的組成物。

【0012】本發明的另一目的是提供肽、其接合物或包含其等的組成物在製備用於預防或治療高血脂症的藥物中的用途。

技術方案

【0013】本發明的一個方面提供一種用於預防或治療高血脂症的醫藥組成物，包括對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (GIP) 受體具有活性的肽。

【0014】在一個具體的實施方案中，該肽的特徵在於添加到其中的胺基酸序列係衍生自天然GLP-1、天然GIP或天然exendin-4的胺基酸序列。

【0015】在另一個具體的實施方案中，其特徵在於，該肽為包含下述通式1所示胺基酸序列的肽：

【0016】 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)

【0017】上述通式1中，該肽的特徵在於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 -甲基谷胺酸或胺基異丁酸 (Aib)，Xaa3 是谷胺酸 (Glu, E) 或谷胺醯胺 (Gln, Q)，Xaa7 是蘇胺酸 (Thr, T) 或異亮胺酸 (Ile, I)，Xaa10 是亮胺酸 (Leu, L)、酪胺酸 (Tyr, Y)、賴胺酸 (Lys, K)、半胱胺酸 (Cys, C) 或纈胺酸 (Val, V)，Xaa12 是賴胺酸 (Lys, K)、絲胺酸 (Ser, S) 或異亮胺酸 (Ile, I)，Xaa13 是谷胺醯胺 (Gln, Q)、酪胺酸 (Tyr, Y)、丙胺酸 (Ala, A) 或半胱胺酸 (Cys, C)，Xaa14 是亮胺酸 (Leu, L)、蛋胺酸 (Met, M) 或酪胺酸

(Tyr, Y), Xaa15 是半胱胺酸 (Cys, C)、天冬胺酸 (Asp, D)、谷胺酸 (Glu, E) 或亮胺酸 (Leu, L), Xaa16 是甘胺酸 (Gly, G)、谷胺酸 (Glu, E) 或絲胺酸 (Ser, S), Xaa17 是谷胺醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R)、異亮胺酸 (Ile, I)、谷胺酸 (Glu, E)、半胱胺酸 (Cys, C) 或賴胺酸 (Lys, K), Xaa18 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R) 或組胺酸 (His, H), Xaa19 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C) 或纈胺酸 (Val, V), Xaa20 是賴胺酸 (Lys, K)、谷胺醯胺 (Gln, Q) 或精胺酸 (Arg, R), Xaa21 是谷胺酸 (Glu, E)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、亮胺酸 (Leu, L)、半胱胺酸 (Cys, C) 或天冬胺酸 (Asp, D), Xaa23 是異亮胺酸 (Ile, I) 或纈胺酸 (Val, V), Xaa24 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C)、天冬醯胺 (Asn, N)、天冬胺酸 (Asp, D) 或谷胺酸 (Glu, E), Xaa27 是纈胺酸 (Val, V)、亮胺酸 (Leu, L)、賴胺酸 (Lys, K) 或蛋胺酸 (Met, M), Xaa28 是半胱胺酸 (Cys, C)、賴胺酸 (Lys, K)、丙胺酸 (Ala, A)、天冬醯胺 (Asn, N) 或天冬胺酸 (Asp, D), Xaa29 是半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、蘇胺酸 (Thr, T)、谷胺酸 (Glu, E) 或組胺酸 (His, H), Xaa30 是半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、賴胺酸 (Lys, K) 或組胺酸 (His, H) 或不存在, 以及

【0018】 R1 是半胱胺酸 (Cys, C)、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107)、或 m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108) 或者是不存在, 其中, m 是 -Cys-、-Pro- 或 -Gly-Pro-, 及 n 是 -Cys-、-Gly-、-Ser- 或 -His-Gly- 或不存在。

【0019】 在根據任一具體實施方案的組成物中, 該肽的特徵在於通式 1 中的 Xaa14 為亮胺酸或甲硫胺酸, 且 Xaa15 為半胱胺酸、天冬胺酸或亮胺酸。

【0020】 在根據任一具體實施方案的組成物中, 該肽的特徵在於, 在上述通式 1 中, Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或 Aib, Xaa7 為蘇胺酸, Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸或纈胺酸, Xaa12 是賴胺酸或異亮胺酸, Xaa13 是酪胺酸、丙胺酸、谷

胺醯胺或半胱胺酸，Xaa14 是亮胺酸、半胱胺酸或甲硫胺酸，Xaa15 是半胱胺酸、亮胺酸、谷胺酸或天冬胺酸，Xaa17 是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸、谷胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸，Xaa19 是丙胺酸、谷胺醯胺、纈胺酸或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸、精胺酸或谷胺醯胺，Xaa21 是谷胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24 是半胱胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺、天冬醯胺、谷胺酸或天冬胺酸，以及 Xaa27 是亮胺酸或賴胺酸。

【0021】 在根據任一具體實施方案的組成物中，其特徵在於該肽是包括以下通式2的胺基酸序列的肽。

【0022】 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)

【0023】 上述通式2中，該肽的特徵在於Xaa1為4-咪唑乙醯基、組胺酸或酪胺酸，Xaa2為甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa10為酪胺酸或半胱胺酸，Xaa13為丙胺酸、谷胺醯胺、酪胺酸或半胱胺酸，Xaa14 是亮胺酸、甲硫胺酸或酪胺酸，Xaa15 是天冬胺酸、谷胺酸或亮胺酸，Xaa16 是甘胺酸、谷胺酸或絲胺酸，Xaa17 是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸，Xaa19 是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa20 是賴胺酸、谷胺醯胺或精胺酸，Xaa21 是半胱胺酸、谷胺酸、谷胺醯胺或天冬胺酸，Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24 是半胱胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺、天冬醯胺或谷胺酸，Xaa28 是賴胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa29 是甘胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或組胺酸，Xaa30是半胱胺酸、甘胺酸、

賴胺酸或組胺酸，Xaa31 是脯胺酸或半胱胺酸，以及 Xaa40 是半胱胺酸或不
在。

【0024】 在根據任一具體實施方案的組成物中，在上述通式1中，該肽的特
徵在於Xaa2為甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7為蘇胺酸，Xaa10為酪胺酸、
半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12 是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13 是酪胺酸、丙胺酸或半
胱胺酸，Xaa14 是亮胺酸或甲硫胺酸，Xaa15 是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa17 是
谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸、精胺酸或
組胺酸，Xaa19 是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸或谷胺醯胺，
Xaa21 是谷胺酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是丙胺酸、谷
胺醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，以及Xaa27是亮胺酸或賴胺酸。

【0025】 在根據任一具體實施方案的組成物中，在上述通式2中，該肽的特
徵在於Xaa13為丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸，Xaa15為天冬胺酸或谷胺酸，Xaa17
為谷胺醯胺、精胺酸，半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，
Xaa21 是半胱胺酸、谷胺酸、谷胺醯胺或天冬胺酸，Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸，
Xaa24 是半胱胺酸、谷胺醯胺或天冬醯胺，Xaa28 是半胱胺酸、天冬醯胺或天冬
胺酸，Xaa29 是谷胺醯胺、半胱胺酸或組胺酸，Xaa30 是半胱胺酸、賴胺酸或組
胺酸。

【0026】 在根據任一具體實施方案的組成物中，在上述通式1中，肽的特徵
在於Xaa2是 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7是蘇胺酸，Xaa10是酪胺酸或半胱胺酸，
Xaa12是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13 是酪胺酸、丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14 是亮
胺酸或甲硫胺酸，Xaa15 是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa16 是谷胺酸，Xaa17 是精
胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa19
是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸或谷胺醯胺，Xaa21 是谷胺酸

或天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是谷胺醯胺、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa27 是亮胺酸，以及Xaa28 是半胱胺酸、丙胺酸，天冬醯胺或天冬胺酸。

【0027】 在根據任一具體實施方案的組成物中，在上述通式1中，肽的特徵在於Xaa1為組胺酸或4-咪唑乙醯基，Xaa2為 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa3為谷胺醯胺，Xaa7 是蘇胺酸，Xaa10 是酪胺酸，Xaa12 是異亮胺酸，Xaa13 是丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14 是甲硫胺酸，Xaa15 是天冬胺酸，Xaa16 是谷胺酸，Xaa17 是異亮胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸或組胺酸，Xaa19 是谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸，Xaa21 是天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是天冬醯胺，Xaa27 是亮胺酸，Xaa28 是丙胺酸或天冬醯胺，Xaa29 是谷胺醯胺或蘇胺酸，Xaa30 是半胱胺酸或賴胺酸或不存在。

【0028】 在根據任一具體實施方案的組成物中，其特徵在於該肽是包括以下通式3的胺基酸序列的肽。

【0029】 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)

【0030】 通式3中，該肽的特徵在於Xaa1為組胺酸或酪胺酸，Xaa2為 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa13為丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸，Xaa17為精胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸或精胺酸，Xaa19 是丙胺酸或半胱胺酸，Xaa21 是谷胺酸或天冬胺酸，Xaa24 是谷胺醯胺或天冬醯胺，Xaa28 是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa29 是半胱胺酸、組胺酸或谷胺醯胺，Xaa30 是半胱胺酸或組胺酸，Xaa31是脯胺酸或半胱胺酸，以及 Xaa40 是半胱胺酸或不存在。

【0031】 在根據任一具體實施方案的組成物中，該肽的特徵在於R1是半胱胺酸、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109)、99114

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】 在根據任一具體實施方案的組成物中，其特徵在於該肽包括選自由SEQ ID NOS:1至102所組成群組的胺基酸序列。

【0033】 在根據任一具體實施方案的組成物中，該肽的特徵在於在從通式的N-末端起的第16位及第20位的胺基酸之間形成環。

【0034】 在根據任一具體實施方案的組成物中，該肽的特徵在於該肽的C-末端經醯胺化。

【0035】 在根據任一具體實施方案的組成物中，其特徵在於該醫藥組成物具有增加LDL吸收、抑制3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶的活性(HMGCR)及促進脂肪酸降解中之至少一種功效。

【0036】 在根據任一具體實施方案的組成物中，在給藥該醫藥組成物24至48小時後，3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(HMGCR)的活性小於50%。

【0037】 在根據任一具體實施方案的組成物中，該醫藥組成物減少血液中的LDL水平和甘油三酯水平。

【0038】 本發明的另一方面提供用於預防或治療高血脂症的醫藥組成物，其包括包含該肽的接合物。

【0039】 在一個具體的實施方案中，其特徵在於該接合物係由以下化學式1表示：

【0040】 [化學式1]

【0041】 X-L_a-F

【0042】 在化學式1中，

【0043】 X是對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽，

【0044】 L為聚乙二醇，其中，a為0或自然數，且當a為2或更大時，各L是獨立的，以及

【0045】 F是免疫球蛋白Fc區。

【0046】 在另一個具體的實施方案中，其特徵在於，該肽是包括以下通式1表示的胺基酸序列的肽：

【0047】 Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (通式1, SEQ ID NO: 103)

【0048】 在以上通式1中，

【0049】 Xaa1是組胺酸(His, H)、4-咪唑乙醯基(CA)或酪胺酸(Tyr, Y)，

【0050】 Xaa2是甘胺酸(Gly, G)、 α -甲基-谷胺酸或胺基異丁酸(Aib)，

【0051】 Xaa3是谷胺酸(Glu, E)或谷胺醯胺(Gln, Q)，

【0052】 Xaa7是蘇胺酸(Thr, T)或異亮胺酸(Ile, I)，

【0053】 Xaa10是亮胺酸(Leu, L)、酪胺酸(Tyr, Y)、賴胺酸(Lys, K)、半胱胺酸(Cys, C)或纈胺酸(Val, V)，

【0054】 Xaa12是賴胺酸(Lys, K)、絲胺酸(Ser, S)或異亮胺酸(Ile, I)，

【0055】 Xaa13是谷胺醯胺(Gln, Q)、酪胺酸(Tyr, Y)、丙胺酸(Ala, A)或半胱胺酸(Cys, C)，

【0056】 Xaa14是亮胺酸(Leu, L)、甲硫胺酸(Met, M)或酪胺酸(Tyr, Y)，

【0057】 Xaa15是半胱胺酸(Cys, C)、天冬胺酸(Asp, D)、谷胺酸(Glu, E)或亮胺酸(Leu, L)，

【0058】 Xaa16是甘胺酸(Gly, G)、谷胺酸(Glu, E)或絲胺酸(Ser, S)，

【0059】 Xaa17是谷胺醯胺(Gln, Q)、精胺酸(Arg, R)、異亮胺酸(Ile, I)、谷胺酸(Glu, E)、半胱胺酸(Cys, C)或賴胺酸(Lys, K) ,

【0060】 Xaa18是丙胺酸(Ala, A)、谷胺醯胺(Gln, Q)、精胺酸(Arg, R)或組胺酸(His, H) ,

【0061】 Xaa19是丙胺酸(Ala, A)、谷胺醯胺(Gln, Q)、半胱胺酸(Cys, C)或纈胺酸(Val, V) ,

【0062】 Xaa20是賴胺酸(Lys, K)、谷胺醯胺(Gln, Q)或精胺酸(Arg, R) ,

【0063】 Xaa21是谷胺酸(Glu, E)、谷胺醯胺(Gln, Q)、亮胺酸(Leu, L)、半胱胺酸(Cys, C)或天冬胺酸(Asp, D) ,

【0064】 Xaa23是異亮胺酸(Ile, I)或纈胺酸(Val, V) ,

【0065】 Xaa24是丙胺酸(Ala, A)、谷胺醯胺(Gln, Q)、半胱胺酸(Cys, C)、天冬醯胺(Asn, N)、天冬胺酸(Asp, D)或谷胺酸(Glu, E) ,

【0066】 Xaa27是纈胺酸(Val, V)、亮胺酸(Leu, L)、賴胺酸(Lys, K)或甲硫胺酸(Met, M) ,

【0067】 Xaa28是半胱胺酸(Cys, C)、賴胺酸(Lys, K)、丙胺酸(Ala, A)、天冬醯胺(Asn, N)或天冬胺酸(Asp, D) ,

【0068】 Xaa29是半胱胺酸(Cys, C)、甘胺酸(Gly, G)、谷胺醯胺(Gln, Q)、蘇胺酸(Thr, T)、谷胺酸(Glu, E)或組胺酸(His, H) ,

【0069】 Xaa30是半胱胺酸(Cys, C)、甘胺酸(Gly, G)、賴胺酸(Lys, K)或組胺酸(His, H) , 或不存在 , 以及

【0070】 R1是半胱胺酸 (Cys, C)、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107)、或 m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108) , 或者不存在 ,

【0071】 其中 , m是-Cys-、-Pro-或-Gly-Pro- , 以及

【0072】 n是-Cys-、-Gly-、-Ser-或-His-Gly-或不存在。

【0073】 在根據任一具體實施方案的組成物中，其特徵在於該醫藥組成物包括接合物，其中，上述通式1表示的肽係經由聚乙二醇與免疫球蛋白Fc區連接。

【0074】 在根據任一具體實施方案的組成物中，其特徵在於該醫藥組成物包括增加LDL吸收、抑制3-羥基-3-甲基戊二醯-CoA還原酶的活性(HMGCR)及促進脂肪酸降解中之至少一種功效。

【0075】 在根據任一具體實施方案的組成物中，在給藥該醫藥組成物24至48小時後，3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(HMGCR)的活性小於50%。

【0076】 在根據任一具體實施方案的組成物中，該醫藥組成物減少血液中的LDL水平和甘油三酯水平。

【0077】 本發明的另一方面提供一種預防或治療高血脂症的方法，包括向有需要的個體給藥肽、其接合物或包含其等的組成物。

【0078】 本發明的另一方面提供該肽、其接合物或包含其等的組成物在製備用於預防或治療高血脂症的藥物的用途。

有益效果

【0079】 本發明的三重促效劑的長效接合物對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體具有活性，並且因此適用於高血脂症的治療劑。

【圖式簡單說明】

【0080】 圖1是說明本發明之三重促效劑的長效接合物對高血脂症的體內治療效果之圖。

【0081】圖2是說明藉由本發明之三重促效劑的長效接合物增加LDL吸收的圖。

【0082】圖3是說明藉由本發明之三重促效劑的長效接合物抑制3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(HMGCR)之活性的圖。

【0083】圖4是說明本發明之三重促效劑的長效接合物於促進脂肪酸降解的效果之圖。

【實施方式】

【0084】以下，將詳細描述本發明。

【0085】同時，本說明書所公開的每個說明和實施例都可以應用於描述其它不同之說明和實施例。亦即，本說明書中公開的各種元素的所有組合皆屬於本發明的範圍。此外，本發明的範圍不應受限於下文提供的詳細說明。

【0086】在整個說明書中，不只天然存在的胺基酸的常規單字母和三字母代碼，還使用其他胺基酸通常允許的那些三字母代碼，例如， α -胺基異丁酸(Aib)、N-甲基甘胺酸(Sar)和 α -甲基-谷胺酸。另外，本文中提及的胺基酸根據IUPAC-IUB的命名規則縮寫如下。

【0087】丙胺酸 Ala, A 精胺酸 Arg, R

【0088】天冬醯胺 Asn, N 天冬胺酸 Asp, D

【0089】半胱胺酸 Cys, C 谷胺酸 Glu, E

【0090】谷胺醯胺 Gln, Q 甘胺酸 Gly, G

【0091】組胺酸 His, H 異亮胺酸 Ile, I

【0092】亮胺酸 Leu, L 賴胺酸 Lys, K

【0093】甲硫胺酸 Met, M 苯丙胺酸 Phe, F

【0094】 脯胺酸 Pro, P 絲胺酸 Ser, S

【0095】 蘇胺酸 Thr, T 色胺酸 Trp, W

【0096】 酪胺酸 Tyr, Y 纈胺酸 Val, V

【0097】 本發明的一個方面提供用於預防或治療高血脂症的醫藥組成物，其包括對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1)受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (GIP) 受體具有活性的肽。

【0098】 特徵在於，本發明的三重促效劑對高血脂症具有治療或預防效果。在本發明中，不同於血脂異常，其中血液中的膽固醇（低密度脂蛋白 (LDL) 膽固醇和高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇）和甘油三酯（不是膽固醇，而是一種脂質）的水平在正常範圍外（包括增加和減少），以及高膽固醇血症，其中血液中的總膽固醇水平很高，高血脂症是血液中LDL膽固醇水平和甘油三酯水平之一或兩者高的疾病之總稱，並與血脂異常和高膽固醇血症有所區別。例如，在LDL水平超過130 mg/dL及/或甘油三酯水平超過200 mg/dL的情況下，可能對應於高血脂症。

【0099】 表1

類別	膽固醇		甘油三酯
	LDL 膽固醇	HDL 膽固醇	
高血脂症	超出正常範圍	-	超出正常範圍
高膽固醇血症	超出正常範圍		-
血脂異常	超出或低於正常範圍		

【0100】 在人類中，LDL膽固醇的正常範圍為130 mg/dL或更低，HDL膽固醇的正常範圍為60 mg/dL或更高，特別而言，男性為40 mg/dL或更高，且女性為50 mg/dL或更高；甘油三酯的正常範圍是200 mg/dL或更少。當一個人所具有水平在上述正常範圍外時，可以理解為該人患有上表1中所述的疾病。

【0101】 治療高血脂症所需的條件與治療高膽固醇血症和血脂異常所需的條件之區別在於，有效治療高血脂症需要顯著優異的減少LDL和甘油三酯的水平之效果，如上表1中所示。

【0102】 在這方面，本發明的三重促效劑的特徵在於其可以減少血液中的LDL膽固醇及/或甘油三酯的水平。

【0103】 術語「對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽」可以與三重促效劑互換使用。

【0104】 肽包括各種物質，例如，對升糖素、GLP-1和GIP受體具有顯著水平之活性的肽。

【0105】 儘管不特別限於此，對升糖素、GLP-1和GIP的受體具有顯著活性水平的三重促效劑對於升糖素、GLP-1及GIP的受體之至少一者，特別是二種或更多種，更特別是所有三種受體，可表現出0.1%或更多、1%或更多、2%或更多、3%或更多、4%或更多、5%或更多、6%或更多、7%或更多、8%或更多、9%或更多、10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%或更多的體外活性，相較於相應受體的天然配體（天然升糖素、天然 GLP-1 和天然 GIP）。

【0106】 以下實驗實施例1中描述的方法可用於測量三重促效劑的體外活性，但不限於此。

【0107】 同時，特徵在於該肽具有活活以下i)至iii)中的一種或多種、兩種或更多種、特別是所有三種的能力，特別是顯著水平的能力：

【0108】 i)GLP-1受體；ii)升糖素受體；以及iii) GIP 受體。

【0109】 在這方面，舉例而言，受體的活化表示該肽對於受體具有0.1%或更多、1%或更多、2%或更多、3%或更多、4%或更多、5%或更多、6%或更多、7%或更多、8%或更多、9%或更多、10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%

或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%或更多的體外活性，相較於天然配體。然而，本發明不限於此。

【0110】 根據本發明的組成物可以藉由包含對升糖素受體、類升糖素肽-1 (GLP-1) 受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (GIP) 受體具有活性的單離肽而具有增加LDL吸收、抑制膽固醇合成和促進脂肪酸降解的效果中的至少一種，從而對高血脂症具有極好的治療作用。例如，在給藥組成物24至48小時後，3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶 (HMGCR) 的活性可能低於50%。

【0111】 具體而言，在向個體給藥組成物24小時或更長時間後（例如，24至48小時），3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶 (HMGCR) 的活性可以低於50%、低於40%或低於30%，這表明個體的體內膽固醇合成可為根據本發明的組成物抑制，從而提供對高血脂症的治療效果。

【0112】 此外，根據本發明的組成物可以減少血液中的LDL水平和甘油三酯水平，從而提供特別針對高血脂症的優異治療效果。

【0113】 此外，相較於天然GLP-1、天然升糖素和天然GIP中的一種，該肽可以具有增加的體內半衰期，但不限於此。

【0114】 儘管不特別限於此，該肽可以是非天然存在的肽。

【0115】 具體地，經單離的肽可以是天然升糖素的類似物，但不限於此。

【0116】 本發明的天然升糖素類似物可以包括在天然升糖素的胺基酸序列中具有至少一個差異的肽、具有從天然升糖素的胺基酸序列經修飾的胺基酸序列的肽、以及天然升糖素的模擬物。

【0117】 同時，雖然不特別限於此，天然升糖素可具有以下胺基酸序列：

【0118】 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)

【0119】 具體地，肽可以是天然升糖素的類似物，其中天然升糖素的胺基酸序列的一個或多個胺基酸藉由取代、添加、缺失、修飾及其任意組合而變化，但不限於此。

【0120】 此外，胺基酸的取代包括用不同的胺基酸或非天然化合物的取代。

【0121】 此外，添加可以發生在肽的N-末端及/或C-末端。同時，添加的胺基酸的長度沒有特別限制，但是可對其添加1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多或11個或更多的胺基酸，或者在寬範圍內，可以對其添加多肽，但不限於此。

【0122】 更具體地，升糖素類似物可以是肽，其中選自由天然升糖素的胺基酸序列的第1、2、3、7、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28和29位胺基酸所組成群組的1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多、11個或更多、12個或更多、13個或更多、14個或更多、15個或更多、16個或更多、17個或更多、18個或更多、19個或更多或20個胺基酸經不同的胺基酸取代，並且還獨立地或另外地，在其C-末端添加1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多、或11個或更多個胺基酸，但不限於此。

【0123】 甚至更具體地，升糖素類似物可以是肽，其中選自由天然升糖素的胺基酸序列的第1、2、3、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、29位胺基酸所成群組的1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多、11個或更多、12個或更多、13個或更多、14個或更多、15個

或更多、16個或更多、17個或更多、18個或更多或19個胺基酸經不同的胺基酸取代，並且還獨立地或另外地，對其C-末端添加1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多或11個或更多個胺基酸，但不限於此。

【0124】甚至更具體地，升糖素類似物可以是肽，其中選自由天然升糖素的胺基酸序列的第1、2、3、10、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、28、29位胺基酸所成群組的1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多、11個或更多、12個或更多、13個或更多、14個或更多、15個或更多、16個或更多、17個胺基酸經不同的胺基酸取代，並且還獨立或另外地，在其C-末端添加1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多、或11個或更多的胺基酸，但不限於此。

【0125】甚至更具體地，升糖素類似物可以是肽，其中選自由天然升糖素的胺基酸序列的第1、2、13、16、17、18、19、20、21、23、24、27、28、29位胺基酸所成群組的1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多、11個或更多、12個或更多、13個或更多、14個胺基酸經不同的胺基酸取代，並且還獨立地或另外地，在其C-末端添加1個或更多、2個或更多、3個或更多、4個或更多、5個或更多、6個或更多、7個或更多、8個或更多、9個或更多、10個或更多或11個或更多個胺基酸，但不限於此。

【0126】引入天然升糖素的胺基酸可選自由酪胺酸、 α -甲基-谷胺酸、Aib、甲硫胺酸、谷胺酸、組胺酸、賴胺酸、亮胺酸、異亮胺酸、谷胺醯胺、纈胺酸、甘胺酸、丙胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、丙胺酸、天冬胺酸和精胺酸所組成群組，但不限於此。

【0127】 例如，添加的胺基酸序列可以包括衍生自天然GLP-1、天然GIP或天然exendin-4的胺基酸序列的至少一種胺基酸序列。

【0128】 升糖素類似物或三重促效劑可包括分子內橋（例如，共價交聯或非共價交聯），具體為包括環的形式，例如在升糖素類似物或三重促效劑的第16位及第20位胺基酸之間形成環的形式，但不限於此。

【0129】 環的非限制性實例可包括內醯胺橋（或內醯胺環）。

【0130】 此外，升糖素類似物或三重促效劑包括經修飾以包括環或包括能夠在目標位置形成環的胺基酸的所有該等者。

【0131】 例如，升糖素類似物或三重促效劑可以是其中第16位和第20位的胺基酸對經能夠形成環的谷胺酸或賴胺酸索取代者，但不限於此。

【0132】 環可以在升糖素類似物或三重促效劑中的胺基酸側鏈之間形成，例如，可以在賴胺酸側鏈和谷胺酸側鏈之間形成內醯胺環，但不限於此。

【0133】 藉由組合這些方法製備的升糖素類似物的實例可以包括對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽，該肽與天然升糖素的胺基酸具有的至少一個不同的胺基酸，其中N端胺基酸殘基的 α -碳係經去除，但不限於此。根據本發明的天然升糖素類似物可以藉由組合用於製備類似物的各種方法來製備。

【0134】 此外，雖然沒有特別限制，但在本發明的肽中，一些胺基酸可以經不同的胺基酸或非天然化合物取代，避免經促效劑降解酶所識別，以增加體內半衰期。

【0135】 具體而言，該肽可為經由取代三重促效劑的胺基酸序列中的第2位胺基酸以避免經促效劑降解酶識別而具有增加的體內半衰期之肽，但是可不受限制地使用胺基酸的任何取代或修飾以避免經活生物體中的促效劑降解酶所識別。

【0136】此外，用於製備天然升糖素類似物的此類變異包括使用L型或D型胺基酸及/或非天然胺基酸的變異；及/或天然序列的變異，例如側鏈官能團、分子內共價鍵的變異，例如側鏈之間的環形成、甲基化、醯化、泛素化、磷酸化、胺基己烷化和生物素化。

【0137】此外，變體包括其中一個或多個胺基酸經添加到天然升糖素的胺基及/或羧基末端的所有者。

【0138】取代或添加的胺基酸不僅可以是人類蛋白質中常見的20種胺基酸，還可以是非典型胺基酸或非天然存在的胺基酸。非典型胺基酸的商業來源可能包括 Sigma-Aldrich、ChemPep Inc. 和 Genzyme Pharmaceuticals。可經合成及從商業供應商處購買該包括這些胺基酸和典型肽序列的肽，例如American Peptide 公司、Bachem或Anygen(韓國)。

【0139】胺基酸衍生物也可以同樣的方式獲得；例如，可以使用4-咪唑乙酸。

【0140】此外，根據本發明，該肽可以是各種形式，其中N-末端及/或C-末端經化學修飾或經有機基團保護，或者可以將胺基酸添加到肽的末端，用於在體內保護免於蛋白酶的同時增加其穩定性。

【0141】特別地，由於化學合成肽的N-和C-末端帶電荷，N-末端可以經乙醯化及/或C-末端可以經醯胺化以去除電荷，但實施方案不限於此。

【0142】此外，根據本發明的肽包括呈肽本身、其鹽(例如，肽的藥學上可接受的鹽)或其溶劑合物形式的所有者。此外，肽可以是任何藥學上可接受的形式。

【0143】鹽的類型沒有特別限制。然而，鹽較佳為對個體(例如哺乳動物)安全且有效的形式，但不限於此。

【0144】術語「藥學上可接受的」是指可以有效地用於藥物-醫學決定範圍內的預期用途而不引起過度毒性、刺激、過敏反應等的物質。

【0145】如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」是指衍生自藥學上可接受的無機酸、有機酸或鹼的鹽。合適的酸的實例可以包括鹽酸、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、甲苯對-磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。由合適的鹼衍生的鹽的實例可包括鹼金屬如鈉和鉀、鹼土金屬如鎂、以及銨。

【0146】此外，如本文所用，術語「溶劑合物」是指根據本發明的肽或其鹽與溶劑分子的複合物。

【0147】在本發明的另一個具體實施方案中，肽可以包括由以下通式1表示的胺基酸序列。

【0148】 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)

【0149】在上述通式1中，Xaa1是組胺酸、4-咪唑乙醯基或酪胺酸，Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa3是谷胺酸或谷胺醯胺，Xaa7是蘇胺酸或異亮胺酸，Xaa10是亮胺酸、酪胺酸、賴胺酸、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12是賴胺酸、絲胺酸或異亮胺酸，Xaa13是谷胺醯胺、酪胺酸、丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14是亮胺酸、甲硫胺酸或酪胺酸，Xaa15是半胱胺酸、天冬胺酸、谷胺酸或亮胺酸，Xaa16是甘胺酸、谷胺酸或絲胺酸，Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、谷胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸，Xaa19是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa20是賴胺酸、谷胺醯胺或精胺

99114 第 21 頁，共 53 頁(發明說明書)

酸，Xaa21 是谷胺酸、谷胺醯胺、亮胺酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24 是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸或谷胺酸，Xaa27 是纈胺酸、亮胺酸、賴胺酸或甲硫胺酸，Xaa28 是半胱胺酸、賴胺酸、丙胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa29 是半胱胺酸、甘胺酸、谷胺醯胺、蘇胺酸、谷胺酸或組胺酸，Xaa30 是半胱胺酸、甘胺酸、賴胺酸或組胺酸或不存在，和

【0150】 R1 是半胱胺酸、GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106)、m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107)或m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108)或不存在，

【0151】 其中m為-Cys-、-Pro-或-Gly-Pro-，n為-Cys-、-Gly-、-Ser-或-His-Gly-或不存在。

【0152】 三重促效劑的實例可以包括包含選自由SEQ ID NOS:1至102所組成群組的胺基酸序列的肽和(基本上)由選自由SEQ ID NOS:1至102所組成群組的胺基酸序列組成的肽，但不限於此。

【0153】 此外，雖然在本發明中描述為「由特定SEQ ID NO:組成的肽」，但不排除可能天然發生或藉由在SEQ ID NO 的胺基酸序列上游或下游添加無意義序列的突變，或其沉默突變，只要該肽具有與由該胺基酸序列組成的肽相同或等效的活性，即使存在這種序列添加或突變，顯然屬於本發明的範圍。

【0154】 以上給出的描述也可以應用於本發明的其他具體實施例或方面，但不限於此。

【0155】 具體地，在以上通式1中，Xaa14可以是亮胺酸或甲硫胺酸，並且Xaa15可以是半胱胺酸、天冬胺酸或亮胺酸。

【0156】 肽的實例可包括包含選自由SEQ ID NOS:1至12、14至17和21至102所組成群組的胺基酸序列或(基本上)由其組成的肽，但不限於此。

【0157】 肽可以是能夠顯著活化升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體的肽，但不限於此。具體地，該肽可以是能夠顯著活化GLP-1以及另外的升糖素受體及/或GIP受體的肽，但不限於此。

【0158】 更具體地，在上述通式1中，Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7是蘇胺酸，Xaa10是酪胺酸、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13是酪胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa14是亮胺酸、半胱胺酸或甲硫胺酸，Xaa15是半胱胺酸、亮胺酸、谷胺酸或天冬胺酸，Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸、谷胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸，Xaa19是丙胺酸、谷胺醯胺、纈胺酸或半胱胺酸，Xaa20是賴胺酸、精胺酸或谷胺醯胺，Xaa21是谷胺酸、谷胺醯胺、亮胺酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24是半胱胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺、天冬醯胺、谷胺酸或天冬胺酸，以及Xaa27是亮胺酸或賴胺酸，但不限於此。

【0159】 甚至更具體地，在以上通式1中，Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7是蘇胺酸，Xaa10是酪胺酸、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13是酪胺酸、丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14是亮胺酸或甲硫胺酸，Xaa15是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa19是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20是賴胺酸或谷胺醯胺，Xaa21是谷胺酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23是纈胺酸，Xaa24是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，以及Xaa27是亮胺酸或賴胺酸，但不限於此。

【0160】 更具體地，在以上通式1中，Xaa2是 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7是蘇胺酸，Xaa10是酪胺酸或半胱胺酸，Xaa12是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13是酪胺酸、丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14是亮胺酸或甲硫胺酸，Xaa15是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa16是谷胺酸，Xaa17是精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18

是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa19 是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸或谷胺醯胺，Xaa21 是谷胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是谷胺醯胺、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa27 是亮胺酸，以及Xaa28 是半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸。

【0161】 具體地，在上述通式1中，Xaa1為組胺酸或4-咪唑乙醯基，Xaa2為 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa3為谷胺醯胺，Xaa7為蘇胺酸，Xaa10為酪胺酸，Xaa12為異亮胺酸，Xaa13為丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14 是甲硫胺酸，Xaa15 是天冬胺酸，Xaa16 是谷胺酸，Xaa17 是異亮胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸或組胺酸，Xaa19 是谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸，Xaa21 是天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是天冬醯胺，Xaa27 是亮胺酸，Xaa28 是丙胺酸或天冬醯胺，Xaa29 是谷胺醯胺或蘇胺酸，以及 Xaa30 是半胱胺酸或賴胺酸或不存在。

【0162】 更具體地，在上述通式1中，Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa3是谷胺醯胺，Xaa7是蘇胺酸，Xaa10是酪胺酸、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12是賴胺酸，Xaa13是酪胺酸，Xaa14 是亮胺酸，Xaa15 是天冬胺酸，Xaa16 是甘胺酸、谷胺酸或絲胺酸，Xaa17 是谷胺醯胺、精胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa19 是丙胺酸或谷胺醯胺，Xaa20是賴胺酸或谷胺醯胺，Xaa21是谷胺酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23是纈胺酸，Xaa24是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa27是亮胺酸或賴胺酸，以及Xaa29是甘胺酸、谷胺醯胺、蘇胺酸或組胺酸，但不限於此。

【0163】 肽可以是具有活化GLP-1受體和升糖素受體的顯著能力以及活化GIP受體之更高能力的肽；具有活化GLP-1受體、升糖素受體和GIP受體之顯著能力的肽；或具有活化GLP-1受體和GIP受體的顯著能力以及活化升糖素受體之更高能力的肽，但不限於此。

【0164】 肽的實例可包括包含選自由SEQ ID NOS: 8、9、21至37、39、42、43、49至61、64至83、85、86、88、89、91至93和95至102所組成群組的胺基酸序列或(基本上)由其組成的肽，但不限於此。

【0165】 在一個具體的實施方案中，肽可以包括由以下通式2表示的胺基酸序列。

【0166】 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)

【0167】 在上述通式2中，Xaa1是4-咪唑乙醯基、組胺酸或酪胺酸；Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib；Xaa10是酪胺酸或半胱胺酸；Xaa13是丙胺酸、谷胺醯胺、酪胺酸或半胱胺酸；Xaa14是亮胺酸、甲硫胺酸或酪胺酸；Xaa15是天冬胺酸、谷胺酸或亮胺酸；Xaa16是甘胺酸、谷胺酸或絲胺酸；Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、谷胺酸、半胱胺酸或賴胺酸；Xaa18是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸；Xaa19是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或纈胺酸；Xaa20是賴胺酸、谷胺醯胺或精胺酸；Xaa21是半胱胺酸、谷胺酸、谷胺醯胺、亮胺酸或天冬胺酸；Xaa23是異亮胺酸或纈胺酸；Xaa24是半胱胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺、天冬醯胺或谷胺酸；Xaa28是賴胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸；Xaa29是甘胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或組胺酸；Xaa30是半胱胺酸、甘胺酸、賴胺酸或組胺酸；Xaa31是脯胺酸或半胱胺酸；以及Xaa40是半胱胺酸，或不存在。

【0168】 更具體地，在上述通式2中，Xaa13是丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸；Xaa15是天冬胺酸或谷胺酸；Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、半胱胺酸或賴胺酸；Xaa18是丙胺酸、精胺酸或組胺酸；Xaa21是半胱胺酸、谷胺酸、谷胺醯胺或天冬醯胺

冬胺酸； Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸； Xaa24 是半胱胺酸、谷胺醯胺或天冬醯胺； Xaa28 是半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸； Xaa29 是谷胺醯胺、半胱胺酸或組胺酸；以及 Xaa30 是半胱胺酸、賴胺酸或組胺酸。

【0169】 肽的實例可以包括包含選自由SEQ ID NOS: 21、22、42、43、50、64至77和95至102所組成群組的胺基酸序列，更具體地，選自由SEQ ID NO: 21、22、42、43、50、64至77和96至102所組成群組的胺基酸序列或(基本上)由其組成的肽，但不限於此。

【0170】 在一個具體實施方案中，肽可以包括以下通式3的胺基酸序列。

【0171】 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val4-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (通式3，SEQ ID NO: 105)

【0172】 上述通式3中，Xaa1為組胺酸或酪胺酸； Xaa2是 α -甲基-谷胺酸或Aib； Xaa13 是丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸； Xaa17 是精胺酸、半胱胺酸或賴胺酸； Xaa18 是丙胺酸或精胺酸； Xaa19 是丙胺酸或半胱胺酸； Xaa21 是谷胺酸或天冬胺酸； Xaa24 是谷胺醯胺或天冬醯胺； Xaa28 是半胱胺酸或天冬胺酸； Xaa29 是半胱胺酸、組胺酸或谷胺醯胺； Xaa30 是半胱胺酸或組胺酸； Xaa31 是脯胺酸或半胱胺酸；以及 Xaa40 是半胱胺酸或不存在。

【0173】 肽的實例可以是包括SEQ ID NOS: 21、22、42、43、50、64至71、75至77及96至102所組成群組的胺基酸序列或(基本上)由其組成的肽，但不限於此。

【0174】 此外，在上述通式1中，R1是半胱胺酸、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)、99114

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，但不限於此。

【0175】此外，本發明的肽可以根據長度藉由所屬技術領域公知的方法合成，例如藉由自動肽合成儀，也可以藉由基因工程技術生產。

【0176】具體地，可以藉由標準合成方法、重組表達系統或所屬技術領域已知的任何其他方法來製備本發明的肽。因此，根據本發明的肽可以藉由多種方法合成，包括以下方法：

【0177】(a)藉由固相或液相方法以逐步或片段組裝的方式合成肽，接著分離和純化最終肽產物的方法；

【0178】(b)在宿主細胞中表達編碼肽的核酸構建體並從宿主細胞培養物中回收表達產物的方法；

【0179】(c)進行編碼肽的核酸構建體的體外無細胞表達並從中回收表達產物的方法；或者

【0180】藉由方法(a)、(b)和(c)的任意組合的方式獲得肽片段的方法，藉由連接肽片段獲得肽，接著回收肽。

【0181】此外，對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽可以是接合物的形式，其中能夠增加肽的體內半衰期的生物相容性材料係連接到對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽。在整個說明書中，該生物相容性材料可以與載體互換使用。

【0182】在本發明中，相較於未連接到載體的肽，肽的接合物可以表現出增加的長效作用，並且在整個說明書中，接合物被稱為「長效接合物」。

【0183】同時，接合物可以是非天然存在的接合物。

【0184】本發明的另一方面提供用於預防或治療高血脂症之包括接合物的醫藥組成物，該接合物包括對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體具有活性的肽。

【0185】在本發明的一個具體實施方案中，接合物是由以下化學式1表示的接合物：

【0186】[化學式1]

【0187】 $X-L_a-F$

【0188】在化學式1中，X是對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽；L為聚乙二醇；a為0或自然數，其中當a為2或更大時，各L是獨立的；F是免疫球蛋白Fc區。

【0189】在接合物中，X，即對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽，如上所述。

【0190】在接合物中，F是能夠增加X的半衰期的物質，X即對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽，對應於構成本發明的接合物的部分之組分。

【0191】F和X可以藉由共價化學鍵或非共價化學鍵彼此連接，以及F和X可以藉由共價化學鍵、非共價化學鍵、或其任何組合經由L彼此連接。

【0192】免疫球蛋白Fc區可以具體是IgG Fc區，但不限於此。

【0193】在本發明的一個具體實施方案中，F(免疫球蛋白Fc區)可以具有由兩條多肽鏈組成的二聚體結構，其中L的一端可以僅與兩條多肽鏈中的一者連接，但不限於此。

【0194】本發明的肽中的至少一個胺基酸側鏈可以附接至生物相容性材料以增加體內溶解度及/或半衰期，及/或增加其生物利用度。這些修飾可能減少治療性蛋白質和肽的廓清率。

【0195】 生物相容性材料可以是水溶性的(兩親性或親水性)、無毒的及/或藥學上可接受的。

【0196】 F可以直接(即，化學式1中a為0)或經由連接子(L)與X連接。

【0197】 具體地，L可以是聚乙二醇連接子，其是非肽基連接子。如本文所用，術語「聚乙二醇連接子」包括其中兩個或更多個乙二醇重複單元結合在一起的生物相容性聚合物。重複單元經任意的共價鍵而不是肽鍵彼此連接。聚乙二醇連接子可以是構成本發明接合物部分的一種結構，且其對應於化學式1中的L。

【0198】 在 L_a 中，a可以為1或更大，並且當a為2或更大時，每個L可以是獨立的。

【0199】 此外，在一個具體的實施方案中，接合物可以其中F藉由共價鍵經過非肽基連接子連接至X，在兩端包括分別能夠與F結合的反應基團，特別是免疫球蛋白Fc區，和X，特別是肽藥物。

【0200】 具體地，L(即，聚乙二醇連接子)可以是含有乙二醇重複單元(例如，聚乙二醇)的連接子，但不限於此。在本說明書中，聚乙二醇是包括乙二醇均聚物、PEG共聚物和單甲基取代的PEG聚合物(mPEG)的所有形式的總稱，但不特別限於此。此外，所屬技術領域已知的衍生物和所屬技術領域中具有通常知識者的技術水平可以容易製備的衍生物均包括在本發明的範疇。

【0201】 聚乙二醇連接子可以是在末端包括用於製備接合物的官能基團同時包括乙二醇重複單元者。根據本發明的長效接合物可以是其中X和F經官能基團連接的形式，但不限於此。在本發明中，非肽基連接子可以包括兩個或三個或更多個官能基團，以及每個官能基團可以彼此相同或不同，但不限於此。

【0202】 具體地，連接子可以是由以下化學式2表示的聚乙二醇(PEG)，但不限於此：

【0203】 [化學式2]

【0204】



【0205】 其中n為10至2,400，n為10至480或n為50至250，但不限於此。

【0206】 在上述長效接合物中，PEG部分不僅可以包括 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -結構，還可以包括插入於連接元素和 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -結構之間的氧原子，但不限於此。

【0207】 此外，在一個具體的實施方案中，長效接合物可以具有結構其中本發明的肽(X)和免疫球蛋白片段(F)藉由共價鍵經由含有乙二醇重複單元的連接子(L)連接，但不限於此。

【0208】 非肽聚合物的分子量可以在大於0 kDa到200 kDa的範圍，特別是約1 kDa至約100 kDa、約1 kDa至約50 kDa、約1 kDa至約30 kDa、約2 kDa至約30 kDa、約1 kDa至約20 kDa、更具體地約3.4 kDa至約10 kDa、甚至更具體地約3.4 kDa，但不限於此。

【0209】 如本文所用，術語「約」是指包括 ± 0.5 、 ± 0.4 、 ± 0.3 、 ± 0.2 、 ± 0.1 等所有的範圍，並且包括緊接於術語「約」之後的值等效的所有值或類似範圍者，但不限於此。

【0210】 除了聚乙二醇之外，其任何已知的衍生物以及藉由所屬技術領域已知的技術容易製備的任何衍生物亦落入本發明的範疇。

【0211】 此外，與F對應的多肽連接的本發明的非肽基連接子不僅可以是一種類型之聚合物，也可為不同類型之聚合物的組合。

【0212】 在一個具體實施方案中，非肽基連接子的兩端可以分別連接至F的胺基或硫醇基，例如免疫球蛋白Fc區，以及X的胺基或硫醇基。

【0213】 具體地，非肽基聚合物可以在兩端分別包括連接至F(例如，免疫球蛋白Fc區)和X的反應性基團，具體地，X或F(例如，免疫球蛋白Fc區)的N端或賴胺酸的胺基和半胱胺酸的硫醇基，但不限於此。

【0214】 此外，能夠與例如免疫球蛋白Fc區之F和X連接的非肽基聚合物的反應基團可以選自由醛基、馬來醯亞胺基和琥珀醯亞胺衍生物所組成群組，但不限於此。

【0215】 在以上描述中，該醛基可以是丙醛基或丁醛基，但不限於此。

【0216】 在以上描述中，該琥珀醯亞胺衍生物可以是琥珀醯亞胺戊酯、琥珀醯亞胺丁酸甲酯、琥珀醯亞胺丙酸甲酯、琥珀醯亞胺丁酸酯、琥珀醯亞胺丙酸酯、N-羥基琥珀醯亞胺、羥基琥珀醯亞胺基(hydroxy succinimidyl)、琥珀醯亞胺基羧甲基或琥珀醯亞胺碳酸酯，但不限於此。

【0217】 非肽基連接子可經由此類反應性基團連接至X和F，但不限於此。

【0218】 再者，藉由醛鍵還原胺化產生的最終產物比藉由醯胺鍵形成者更穩定。醛反應性基團在低pH值選擇性地與N末端反應，同時在高pH值與賴胺酸殘基形成共價鍵，例如在9.0的pH值。

【0219】 此外，非肽基連接子兩端的反應性基團可以相同或不同，例如，可以在一端提供馬來醯亞胺基團以及可以在另一端提供醛基團、丙醛基團或丁醛基團。然而，反應性基團沒有特別限制，只要F，特別是免疫球蛋白Fc區，和X可以連接到非肽連接子的各別端。

【0220】 舉例而言，非肽連接子可以在一端包含馬來醯亞胺基團並且在另一端包含醛基團、丙醛基團或丁醛基團，以作為反應性基團。

【0221】 當使用兩端具有羥基反應性基團的聚乙二醇作為非肽聚合物時，可以藉由已知的化學反應將羥基活化成各種反應性基團，或使用具有改質反應性基團的市售聚乙二醇，以製備根據本發明的長效蛋白質接合物。

【0222】 在一個具體的實施方案中，非肽聚合物可以連接到X的半胱胺酸殘基，更具體地是半胱胺酸的-SH基團，但不限於此。

【0223】 例如，非肽基聚合物可以連接至對應於X的肽的位於第10位的半胱胺酸殘基、位於第13位的半胱胺酸殘基、位於第15位的半胱胺酸殘基、位於第17位的半胱胺酸殘基、位於第19位的半胱胺酸殘基、位於第21位的半胱胺酸殘基、位於第24位的半胱胺酸殘基、位於第28位的半胱胺酸殘基、位於第29位的半胱胺酸殘基、位於第30位的半胱胺酸殘基、位於第31位半胱胺酸殘基、位於第40位半胱胺酸殘基或位於第41位半胱胺酸殘基，但不限於此。

【0224】 具體地，非肽基聚合物的反應性基團可以連接到半胱胺酸殘基的-SH基團，且反應性基團如上所述。當使用馬來醯亞胺-PEG-醛時，馬來醯亞胺基團可以經由硫醚鍵連接到X的-SH基團，以及醛基可以經由還原性胺化連接到F的-NH₂基團，特別是免疫球蛋白Fc區，但此僅為實例，且本發明不限於此。

【0225】 再者，在接合物中，非肽聚合物的反應性基團可以連接至位於免疫球蛋白Fc區N-末端的-NH₂基團，但此僅為實例。

【0226】 如本文所用，術語「免疫球蛋白Fc區」是指包括該免疫球蛋白重鏈恆定區2(CH₂)及/或重鏈恆定區3(CH₃)但排除重鏈和輕鏈可變區的區。免疫球蛋白Fc區可以是構成本發明接合物部分的組分。

【0227】 在本說明書中，Fc區不僅包括藉由全長免疫球蛋白的木瓜蛋白酶消化獲得的Fc片段的天然序列，還包括Fc片段的天然序列的衍生物（例如，其中一個天然序列中的一個或多個胺基酸殘基藉由刪除（例如，鉸鏈區的一部分的缺失）、插入、非保守或保守取代或其組合進行修飾。在本說明書中，術語「生物相容性材料」或「載體」可以指Fc區。

【0228】 F具有其中兩條多肽鏈藉由二硫鍵所連接的結構，並且可以具有其中兩條多肽鏈經兩條鏈中僅一者的氮原子所連接的結構，但不限於此。經氮原子的連接可以經由還原性胺化連接至賴氨酸的 ϵ -N原子或N-末端胺基。

【0229】 還原性胺化反應是指反應物的胺基團或胺基與另一反應物的醛(即能夠還原性胺化的官能基團)反應生成胺，且之後藉由還原性反應形成胺鍵。還原性胺化反應是所屬技術領域公知的有機合成反應。

【0230】 在本發明的長效接合物的一個實施方案中，長效接合物可以是其中免疫球蛋白Fc區經其N-末端氮原子連接至連接子的長效接合物，但不限於此。

【0231】 免疫球蛋白Fc區可包括重鏈恆定區中的鉸鏈區，但不限於此。

【0232】 在本發明中，免疫球蛋白Fc區可以在N端包括特定的鉸鏈序列。

【0233】 如本文所用，術語「鉸鏈序列」是指位於重鏈中並經中間二硫鍵形成之免疫球蛋白Fc區的二聚體的區。

【0234】 在本發明中，鉸鏈序列可以是修飾的序列，其中具有以下胺基酸序列的鉸鏈序列的一部分經刪除，使得序列中只有一個半胱胺酸殘基，但不限於此：

【0235】 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 119)。

【0236】 鉸鏈序列可以是其中SEQ ID NO:119的鉸鏈序列中的第8或第11位半胱胺酸殘基經刪除，使得該序列中僅包括一個半胱胺酸殘基者。本發明的鉸鏈序列可由3至12個胺基酸組成，僅包括一個半胱胺酸殘基，但不限於此。更具體地，本發明的鉸鏈序列可以具有以下序列：

【0237】 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 120)、
Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 121)、Glu-Ser-Lys-
Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser (SEQ ID NO: 122)、Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-

Pro-Cys-Pro-Pro (SEQ ID NO: 123)、Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser (SEQ ID NO: 124)、Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys (SEQ ID NO: 125)、Glu-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys (SEQ ID NO: 126)、Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 127)、Glu-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 128)、Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 129)、Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 130)、Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 131)、Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 132)、Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys (SEQ ID NO: 133)、Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro (SEQ ID NO: 134)、Glu-Ser-Lys-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 135)、Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 136)、Glu-Pro-Ser-Cys (SEQ ID NO: 137) 和 Ser-Cys-Pro (SEQ ID NO: 138)。

【0238】 更具體地，鉸鏈序列可以是包括SEQ ID NO: 129 (Pro-Ser-Cys-Pro) 或SEQ ID NO: 138 (Ser-Cys-Pro)的胺基酸序列者，但不限於此。

【0239】 在本發明的長效接合物的一個更具體的實施方案中，接合物中免疫球蛋白Fc區的N-末端是脯胺酸，以及接合物是其中免疫球蛋白Fc區經脯胺酸的氮原子連接至連接子者。

【0240】 在本發明的長效接合物的一個方面，免疫球蛋白Fc區可以是二聚體的形式，其中免疫球蛋白Fc區的兩條鏈由於其中鉸鏈序列的存在而形成同源二聚體或異源二聚體。本發明的化學式1的接合物可以是連接子的一端與二聚體免疫球蛋白Fc區的一條鏈連接的形式，但不限於此。

【0241】 如本文所用，術語「N-末端」是指蛋白質或多肽的胺基末端，且其自胺基末端的最末端或末端可包括1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個或更多個胺基酸。本發明的免疫球蛋白Fc區可以在N-末端包括鉸鏈序列，但不限於此。

【0242】 再者，本發明的免疫球蛋白Fc區可以是包括重鏈恆定區1 (CH1)及/或輕鏈恆定區1 (CL1)的一部分或全部的延伸Fc區，排除該免疫球蛋白的重鏈和

輕鏈可變區，只要免疫球蛋白Fc區相較於天然類型具有實質相同或增強的效果。此外，免疫球蛋白Fc區可以是對應於CH2及/或CH3的胺基酸序列的相當長的部分經移除的區域。

【0243】例如，本發明的免疫球蛋白Fc區可以包括1)CH1域、CH2域、CH3域和CH4域，2)CH1域和CH2域，3)CH1域和CH3域，4)CH2域和CH3域，5)選自CH1域、CH2域、CH3域和CH4域的一個或多個域與免疫球蛋白鉸鏈區（或鉸鏈區的一部分）的組合，或，6)重鏈恆定區和輕鏈恆定區的每個域的二聚體，但不限於此。

【0244】再者，在本發明的長效接合物的一個實施方案中，免疫球蛋白Fc區F是由兩條多肽鏈組成的二聚體，並且Fc區二聚體F和X經一個含有乙二醇重複單元的共同連接子共價連接。在該方面的一個具體實施方案中，X經連接子L共價連接至Fc區二聚體F的兩條多肽鏈中的僅一條多肽鏈。在該方面的更具體實施方案中，在X連接的Fc區二聚體F的二條多肽鏈之間的一條多肽鏈中，只有一個X分子經L共價連接。在該方面的最具體的實施方案中，F是同型二聚體。

【0245】在本發明的長效接合物的另一方面，兩個X分子可能對稱連接到二聚體形式的一個Fc區。在這種情況下，免疫球蛋白Fc區和X可以經由L彼此連接。然而，實施方案不限於上述實例。

【0246】此外，本發明的免疫球蛋白Fc區不僅包括天然胺基酸序列，還包括其序列衍生物。胺基酸序列衍生物是指藉由刪除、添加、非保守或保守取代或其任意組合具有至少一個不同胺基酸殘基的胺基酸序列。

【0247】例如，在IgG Fc的情況下，已知對於結合重要的位置214至238、297至299、318至322或327至331的胺基酸殘基可作為修飾的合適位點飾。

【0248】再者，可以製備各種其他類型的衍生物，例如藉由去除能夠形成二硫鍵的區域、從天然Fc的N端去除幾個胺基酸、或將甲硫胺酸殘基添加到天

然Fc的N-末端。又，為了去除效應子功能，可以去除補體結合位點，例如C1q結合位點，或者可以去除抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）位點。製備免疫球蛋白Fc區的該等序列衍生物的技術公開於國際第WO 97/34631號專利公開案、國際第WO 96/32478號專利公開案等。

【0249】於蛋白質和肽中不改變其活性的胺基酸交換是所屬技術領域眾所周知的(H. Neurath, R. L. Hill, *The Proteins*, Academic Press, New York, 1979)。最常見的交換是胺基酸殘基之間的交換，例如，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。如果需要，Fc區可以藉由磷酸化、硫酸化、丙烯酸化、糖基化、甲基化、法尼基化、乙醯化、醯胺化等進行修飾。

【0250】上述Fc衍生物可具有與本發明的Fc區相同的生物活性和對熱、pH等的穩定性的改良的結構。

【0251】此外，Fc區可以由從人類或如牛、山羊、豬、小鼠、兔、倉鼠、大鼠或豚鼠之動物體內單離的天然形式獲得，或者可以是其重組物或衍生物，從轉形的動物細胞或微生物中獲得。在這方面，可以藉由從人或動物的活體單離的完整免疫球蛋白並用蛋白酶處理單離的免疫球蛋白之天然免疫球蛋白獲得Fc區。當整個免疫球蛋白用木瓜蛋白酶處理時，其經切割成Fab和Fc區，而當整個免疫球蛋白用胃蛋白酶處理時，其經切割成pF'c和F(ab)₂片段。Fc或pF'c可以使用尺寸排阻色譜法等從中單離。在更具體的實施方案中，人源Fc區是從微生物獲得的重組免疫球蛋白Fc區。

【0252】此外，免疫球蛋白Fc區可以具有天然聚醣或相較於天然類型為增加或降低的聚醣，或者可以是去糖基化的形式。免疫球蛋白Fc聚醣的增加、降低或去除可以藉由所屬技術領域常用的任何方法實現，例如化學法、酶法和使用微生物的基因工程法。在這方面，藉由去除聚醣獲得的免疫球蛋白Fc區對補體c1q

的結合親和力顯示顯著降低，以及抗體依賴性細胞毒性或補體依賴性細胞毒性的降低或損失，且因此不在生物體內誘導不必要的免疫反應。基於此，考慮到本發明的目的，去糖基化或非糖基化的免疫球蛋白Fc區可能更適合作為藥物載體。

【0253】如本文所用，術語「去糖基化」是指使用酶從其中去除聚醣的Fc區，並且術語「無糖基化」是指未糖基化且在原核生物中產生的Fc區，更具體地說該原核生物是大腸桿菌。

【0254】同時，免疫球蛋白Fc區可以衍生自人類或例如牛、山羊、豬、小鼠、兔、倉鼠、大鼠或豚鼠之動物。在更具體的實施方案中，免疫球蛋白Fc區可以衍生自人類。

【0255】此外，免疫球蛋白Fc區可衍生自IgG、IgA、IgD、IgE或IgM，或其任何組合或雜交體。在一個更具體的實施方案中，免疫球蛋白Fc區衍生自IgG或IgM，其為人類血液中最豐富的蛋白質，而在一個更具體的實施方案中，其衍生自IgG，已知其可延長配體結合蛋白質的半衰期。在更具體的實施方案中，免疫球蛋白Fc區是IgG4 Fc區，並且在最具體的實施方案中，免疫球蛋白Fc區是衍生自人IgG4的無糖基化Fc區，但不限於此。

【0256】此外，在一個具體的實施方案中，作為人IgG4片段的免疫球蛋白Fc區可以是同型二聚體的形式，其中兩個單體經半胱胺酸之間的二硫鍵（鏈間形式）連接，該半胱胺酸是各單體的第3位胺基酸。特別地，同型二聚體在每個單體中具有/或可具有在位置35和95的半胱胺酸之間的二硫鍵以及位置141和199的半胱胺酸之間的二硫鍵（即，兩個二硫鍵（鏈內形式））。

【0257】關於胺基酸的數目，每個單體可以由221個胺基酸組成，形成同型二聚體的胺基酸可以由總共442個胺基酸組成，但不限於此。具體地，免疫球蛋白Fc片段可以是其中具有SEQ ID NO: 139的胺基酸序列(由221個胺基酸組成)的兩個單體經半胱胺酸之間的二硫鍵形成同源二聚體，該半胱胺酸是各單體的第399114

位胺基酸，其中同型二聚體的單體獨立地在位置35和95的半胱胺酸之間形成內部二硫鍵，在位置141和199的半胱胺酸之間形成內部二硫鍵，但不限於此。

【0258】同時，如本文所用，術語「組合」是指在編碼相同來源的單鏈免疫球蛋白Fc區的多肽與不同來源的單鏈多肽之間形成連接，當二聚體或多聚體形成。亦即，二聚體或多聚體可以使用選自由IgG Fc、IgA Fc、IgM Fc、IgD Fc和IgE Fc片段所成群組的兩個或更多個Fc片段來製備。

【0259】此外，相較於天然GLP-1、GIP或升糖素，或相較於未用F修飾的X，上述接合物可表現出延長的效果持續時間，並且接合物還可包括包含在可生物降解奈米顆粒以及上述者的形式。

【0260】包含肽的組成物（例如，單獨的肽或以與生物相容性材料連接的形式）可用於預防或治療高血脂症。

【0261】如本文所用，術語「預防」是指旨在藉由給藥肽或包含其的組成物來抑制或延遲高血脂症發展的所有作用。術語「治療」是指藉由給藥肽或包含其的組成物來減輕或有益地改變與高血脂症相關的症狀的所有作用。

【0262】如本文所用，「給藥」是指藉由任何合適的方法將特定物質引入病患，並且組成物的給藥途徑可以是但不限於活生物體中能夠遞送組成物至目標的任何常規途徑，例如，腹膜內給藥、靜脈內給藥、肌肉內給藥、皮下給藥、皮內給藥、口服給藥、局部給藥、鼻內給藥、肺內給藥或直腸內給藥。

【0263】本發明的醫藥組成物還可包括藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑。該藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑可以是非天然存在者。

【0264】如本文所用，術語「藥學上可接受的」是指足以表現出治療效果而不引起副作用的量，並且所屬技術領域中具有通常知識者可以基於醫學領域中眾所周知的因素容易地確定，例如患者的疾病類型、年齡、體重、健康狀況、

性別、對藥物的敏感性、給藥途徑、給藥方式、給藥頻率、療程，以及聯合或同時使用的藥物。

【0265】包含本發明的肽或接合物的醫藥組成物還可包含藥學上可接受的載體。雖然藥學上可接受的載體沒有特別限制，但可以將黏合劑、潤滑劑、崩解劑、賦形劑、增溶劑、分散劑、穩定劑、懸浮劑、著色劑和調味劑用於口服給藥，注射製劑可以組合使用緩衝劑、防腐劑、鎮痛劑、增溶劑、等滲劑、穩定劑等，以及鹼、賦形劑、潤滑劑、防腐劑等可使用於局部給藥的製劑。

【0266】本發明的組成物可以與上述藥學上可接受的載體組合配製成各種形式。例如，對於口服給藥，可以將醫藥組成物配製成片劑、錠劑、膠囊劑、酏劑、混懸劑、糖漿劑、扁片劑等。對於可注射製劑，醫藥組成物可配製成單劑量安瓿或多劑量形式。醫藥組成物還可以配製成溶液劑、混懸劑、片劑、丸劑、膠囊劑、緩釋製劑等。

【0267】同時，適用於調配物的載體、賦形劑和稀釋劑的實例可以包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇、麥芽糖醇、澱粉、阿拉伯膠、海藻酸鹽、明膠、磷酸鈣、矽酸鈣、纖維素、甲基纖維素、無定形纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、水、甲基羥基苯甲酸酯、丙基羥基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸鎂或礦物油。再者，醫藥組成物還可包括填充劑、抗凝劑、潤滑劑、濕潤劑、調味劑、防腐劑等。

【0268】此外，本發明的醫藥組成物可以配製成選自以下所成群組的調配物：片劑、丸劑、粉劑、顆粒劑、膠囊劑、混懸劑、內服調配物、乳劑、糖漿劑、滅菌水溶液、非水溶劑、凍乾製劑和栓劑。

【0269】再者，根據所屬技術領域常用的方法，可以將組成物配製成適合給藥到患者體內的單位劑型，特別是可用於給藥蛋白質藥物的形式，並經由口服給藥途徑或腸胃外給藥途徑，例如皮內、靜脈內、肌內、動脈內、髓內、鞘內、

心室內、肺內、經皮、皮下、腹腔內、鼻內、腸內、局部、舌下、陰道或直腸途徑，使用通常所屬技術領域中使用的給藥方法，但不限於此。

【0270】 此外，肽或其接合物可以與允許作為藥物的各種載體如鹽水溶液或有機溶劑組合使用。作為藥劑，可以使用如葡萄糖、蔗糖、葡聚糖之碳水化合物，如抗壞血酸或穀胱甘肽之抗氧化劑，螯合劑，低分子量蛋白質或其他穩定劑，以改良穩定性或吸收性。

【0271】 本發明的醫藥組成物的給藥劑量和頻率可以根據作為活性成分的藥物的類型以及各種相關因素如待治療的疾病、給藥途徑、患者的年齡、性別、和體重，以及疾病的嚴重程度予以決定。

【0272】 可以使用分次治療方案將總有效量的本發明的組成物以單劑量或多劑量給藥患者，其中進行延長時間期間的給藥。本發明的醫藥組成物的活性成分的量可根據疾病的嚴重程度而變化。具體地，本發明接合物的較佳日劑量可為患者每1kg體重約0.0001 mg至約500 mg。然而，由於該接合物的劑量係考慮到各種因素而予以決定對患者的有效劑量，例如患者的年齡、體重、健康狀況和性別、疾病的嚴重程度、飲食和排泄率以及醫藥組成物的投藥途徑及頻率，對於本發明組成物的特定用途的適當有效劑量可由所屬技術領域中具有通常知識者藉由考慮這些因素予以決定。醫藥組成物的調配、給藥途徑和給藥方法沒有特別限制，只要能獲得本發明的效果即可。

【0273】 由於本發明的醫藥組成物具有優異的體內持久性和效力，根據本發明的醫藥組成物的給藥次數和頻率可以顯著減少，但不限於此。

【0274】 本發明的另一方面提供一種預防或治療高血脂症的方法，該方法包括向有需要的個體給藥肽、其接合物或包含其等的組成物。

【0275】 肽、其接合物或包含其等的組成物、高血脂症、預防和治療如上所述。

【0276】 在本發明中，個體是指疑似患有高血脂症的對象，疑似患有高血脂症的對象是指哺乳動物，例如大鼠和家畜，包括患有疾病或有患病風險的人，但是可以包括但不限於可以用根據本發明的接合物或包含其等的組成物治療的任何個體。

【0277】 本發明的方法可以包括以藥學有效量給藥包含肽或其接合物的醫藥組成物。適當的日劑量可由醫生在合理的醫學判斷範圍內以推注或多劑量確定。然而，為了本發明的目的，較佳根據各種因素不同地應用針對特定患者的特定治療有效量，包括要達成的反應的類型和程度、特定組成物包括其他製劑是否有效，根據病例、年齡、體重、一般健康狀況、性別和飲食、給藥時間、給藥途徑、組成物的排泄率、治療持續時間、與特定組成物組合或同時使用的藥物而使用，以及醫學領域眾所周知的類似因素。

【0278】 本發明的另一方面提供該肽、其接合物或包含其等的組成物在製備用於預防或治療高血脂症的藥物中的用途。

【0279】 肽、其接合物或包含其等的組成物、高血脂症、預防和治療如上所述。

【0280】 在下文中，將參考以下實施例更詳細地描述本發明。然而，以下實施例僅用於舉例說明本發明，本發明的範圍不限於此。

【0281】 實施例1:三重促效劑的製備

【0282】 製備對所有GLP-1、GIP和升糖素受體具有活性的三重促效劑，其序列列於下表2中。

【0283】表2

SEQ ID NO:	序列	資訊
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIAWLKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIAWLKGGPSSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLKGGPSSGAPPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLAGGPSSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLDSRRQQLFVQWLKAGGPSSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVEWLLMAGGPSSGAPPPSHG	
13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKPSSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEWLLKNGGPSSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIEWLKNGGPSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEWLLAQKPSSGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLLNTGPSSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQ _R DFIEWLKDTGPSSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVEWLKDTGPSSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDHPSSGQPPPS	環形成
22	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLDHPSSGQPPPS	環形成
23	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLLAQKGKKNWKNIT	環形成

24	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLKN GGPSSGAPPS	環形成
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLD GGPSSGAPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLD <u>S</u> RAAQDFVQWLLD GGPSSGAPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQWLLD QGGPSSGAPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCWLLA QKGKKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLN TC	環形成
30	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> A <u>K</u> EFVQWLLD TC	環形成
31	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AC <u>K</u> EFVQWLLA Q	環形成
32	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AC <u>K</u> DFVQWLL DGGPSSGAPPS	環形成
33	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVNWLLA QKC	環形成
34	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> R <u>K</u> EFVNWLLA QKC	環形成
35	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> H <u>K</u> DFVNWLLN TKC	環形成
36	HXQGTFTSDYSKYLCE <u>K</u> R <u>K</u> EFVQWLLN GGPSSGAPPSG	環形成
37	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> R <u>K</u> EFVQWLLN GGPSSGAPPSG	環形成
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAWLL AGGGPSSGAPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQWLLD GGPSSGAPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPSC	環形成
43	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHCSSGQPPPS	環形成
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVAWLL AGGPSSGAPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVAWLL AGGPSSGAPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAWLLA GGPSSGAPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVAWLLA GGPSSGAPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQDFVNWLL AGGPSSGAPPS	

49	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTK	環形成
50	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
51	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLN TC	環形成
52	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLD TC	環形成
53	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA QC	環形成
54	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLLA EC	環形成
55	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA QC	環形成
56	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLLA QC	環形成
57	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLN TC	環形成
58	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLN TKC	環形成
59	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>K</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTK	環形成
60	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>K</u> H <u>C</u> KDFVNWLL NTK	環形成
61	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> A <u>C</u> KDFVNWLL NTK	環形成
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
65	HXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
66	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> DFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
67	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> AA <u>K</u> DFVQWLL DHPSSGQPPPS	環形成
68	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
69	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>R</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
70	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
71	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>R</u> A <u>C</u> KDFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
72	YXQGTFTSDCSKYLDE <u>R</u> AA <u>K</u> DFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
73	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLL DHPSSGQPPPS	環形成

74	CAXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLL DHPSSGQPPPS	環形成
75	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	環形成
76	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQWLL DHPSSGQPPPS	環形成
77	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVQWLL DHPSSGQPPPS	環形成
78	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLD TKC	環形成
79	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA QKC	環形成
80	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLLA EKC	環形成
81	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLL NTC	環形成
82	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLL DTC	環形成
83	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQC	環形成
84	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLL AEC	環形成
85	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQC	環形成
86	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLL AQC	環形成
87	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTC	環形成
88	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLL NTKC	環形成
89	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLL DTKC	環形成
90	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQKC	環形成
91	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLL AEC	環形成
92	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQKC	環形成
93	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLL AQKC	環形成
94	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTKC	環形成
95	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLC HHPSSGQPPPS	環形成
96	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HCPSSGQPPPS	環形成
97	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD CHPSSGQPPPS	環形成
98	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNWLLD HHPSSGQPPPS	環形成

99	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNWLL DHHPSSGQPPSC	環形成
100	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD QHPSSGQPPSC	環形成
101	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNWLLD QHPSSGQPPSC	環形成
102	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNWLL DQHPSSGQPPSC	環形成

【0284】 在表2所示的序列中，X標記的胺基酸代表非天然胺基酸、胺基異丁酸(Aib)，且劃底線的胺基酸代表其間形成環。此外，在表2中，CA是4-咪唑乙醯基，且Y是酪胺酸。

【0285】 實施例2:三重促效劑的長效接合物的製備

【0286】 對於分別在兩端具有馬來醯亞胺基團和醛基團的10 kDa PEG，即馬來醯亞胺-PEG-醛（10kDa，NOF，日本）聚乙二醇化成實施例1的每個三重促效劑的半胱胺酸殘基（SEQ ID NOS: 21、22、42、43、50、77和96），三重促效劑和馬來醯亞胺-PEG-醛以1:1至3的莫耳比，蛋白質濃度為1 mg/mL 至5 mg/mL，在低溫反應0.5至3小時。在這種情況下，反應在包含 50 mM Tris 緩衝液 (pH 7.5) 的環境進行，其中添加 20% 至 60% 的異丙醇。反應完成後，將反應溶液施加到 SP sepharose HP (GE Healthcare, USA) 以純化在半胱胺酸單聚乙二醇化的三重促效劑。

【0287】 隨後，將純化的單聚乙二醇化三重促效劑和免疫球蛋白 Fc 以 1:1 至 5 的莫耳比與 10mg/mL 至 50mg/mL 的蛋白質濃度在 4°C 至 8°C 的溫度反應 12 至 18 小時。反應在其中將作為還原劑的 10 mM 至 50 mM 氰基硼氫化鈉和 10% 至 30% 異丙醇添加到 100 mM 磷酸鈣緩衝液 (pH 6.0) 的環境進行。反應完成後，將反應物溶液施加到丁基瓊脂糖凝膠FF純化管柱 (GE Healthcare, USA) 和 Source ISO 純化管柱 (GE Healthcare, USA) 以純化包括三重促效劑和免疫球蛋白 Fc 的接合物。純化的長效接合物具有其中三重促效劑、聚乙二醇 (PEG) 連接子和 Fc

二聚體以 1:1:1 莫耳比共價連接的結構，以及 PEG 連接子僅連接到 Fc 二聚體的兩條多肽鏈的一條鏈。

【0288】 同時，免疫球蛋白 Fc 是其中具有 SEQ ID NO: 139 (由 221 個胺基酸組成) 的胺基酸序列的兩個單體經半胱胺酸之間的二硫鍵形成同型二聚體，半胱胺酸是每個單體的第 3 位胺基酸，以及其中同型二聚體的單體獨立地在位置 35 和 95 的半胱胺酸之間形成內部二硫鍵及在位置 141 和 199 的半胱胺酸之間形成內部二硫鍵。

【0289】 製備後，藉由逆相色譜、尺寸排阻色譜和離子交換色譜分析的純度為 95% 或更高。

【0290】 實施例中製備的三重促效劑經由 PEG 連接至免疫球蛋白 Fc 的接合物命名為包括三重促效劑和免疫球蛋白 Fc 的接合物或長效接合物。

【0291】 例如，其中 SEQ ID NO: 42 的三重促效劑經由 PEG 連接至免疫球蛋白 Fc 的接合物命名為「包含 SEQ ID NO: 42 和免疫球蛋白 Fc 的接合物」或「SEQ ID NO: 42 的長效接合物」，此處可互換使用。

【0292】 實驗實施例 1: 三重促效劑及其長效接合物的體外活性的測量

【0293】 分別在實施例 1 和 2 中製備的三重促效劑及其長效接合物的活性使用轉形細胞株測量，其中 GLP-1 受體、升糖素 (GCG) 受體和 GIP 受體藉由一種測量體外細胞活性的方法轉形。

【0294】 細胞係經轉形，使得人 GLP-1 受體、人 GCG 受體和人 GIP 受體的基因各在中國倉鼠卵巢 (CHO) 中表達，並且適用於分別測量 GLP-1、GCG 和 GIP 的活性。因此，使用每個轉形細胞株測量每個部分的活性。

【0295】 為了測量分別在實施例 1 和 2 中製備的三重促效劑及其長效接合物對 GLP-1 的活性，將人 GLP-1 進行 4 倍系列稀釋，從 50 nM 到 0.000048 nM，以及分別在實施例 1 和 2 中製備的三重促效劑及其長效接合物經受從 400 nM 到 0.00038

nM的4倍連續稀釋。從表達人GLP-1受體的培養的CHO細胞中除去培養液，將5 μ L的連續稀釋的物質分別添加到CHO細胞中。然後，以5 μ L的量向其中加入包含cAMP抗體的緩衝溶液並在室溫培養15分鐘。此後，向其中加入10 μ L的包含細胞裂解緩衝液的檢測混合物以裂解細胞，隨後在室溫反應90分鐘。反應完成後，將細胞裂解物應用於 LANCE cAMP 試劑盒（PerkinElmer，美國），經由累積的cAMP計算EC50值，並將這些值彼此比較。相較於人GLP-1的相對效力顯示在下表3和4。

【0296】 為了測量分別在實施例1和2中製備的三重促效劑及其長效接合物對GCG的活性，將人GCG從50nM連續稀釋至0.000048nM，並將三重促效劑分別在實施例1和2中製備的促效劑及其長效接合物經受從400nM到0.00038nM的4倍連續稀釋。從表達人GCG受體的培養的CHO細胞中除去培養液，將5 μ L的連續稀釋的物質分別加入CHO細胞中。然後，以5 μ L的量向其中加入包含cAMP抗體的緩衝溶液並在室溫培養15分鐘。此後，向其中加入10 μ L的包含細胞裂解緩衝液的檢測混合物以裂解細胞，隨後在室溫反應90分鐘。反應完成後，將細胞裂解物應用於 LANCE cAMP 試劑盒（PerkinElmer，美國），經由累積的cAMP計算EC50值，並將這些值彼此比較。相較於人GCG的相對效力顯示在下表3和4。

【0297】 為了測量分別在實施例1和2中製備的三重促效劑及其長效接合物對GIP的活性，將人GIP進行4倍連續稀釋，從50nM到0.000048nM，並將三重促效劑分別在實施例1和2中製備的促效劑及其長效接合物經受從400nM到0.00038nM的4倍連續稀釋。從表達人GIP受體的培養的CHO細胞中除去培養液，將5 μ L的連續稀釋的物質分別添加到CHO細胞中。然後，以5 μ L的量向其中加入包含cAMP抗體的緩衝溶液並在室溫培養15分鐘。此後，向其中加入10 μ L的包含細胞裂解緩衝液的檢測混合物以裂解細胞，隨後在室溫反應90分鐘。反應完

成後，將細胞裂解物應用於 LANCE cAMP 試劑盒（PerkinElmer，美國），經由累積的 cAMP 計算 EC50 值，並將這些值彼此比較。相較於人類 GIP 相比的相對效力顯示在下表 3 和 4。

【0298】表3

【0299】三重促效劑的相對效力比

SEQ ID NO:	相對於天然肽的體外活性(%)		
	vs. GLP-1	vs. 升糖素	vs. 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

【0300】表4

長效接合物	相對於天然肽的體外活性 (%)		
	vs. GLP-1	vs. 升糖素	vs. GIP
21	0.1	1.6	0.2
22	0.1	0.9	0.5
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

【0301】表4顯示三重促效劑及其長效接合物的相對效價比，證實上述製備的三重促效劑的新型長效接合物具有活化所有GLP-1受體、GIP受體和升糖素受體的功能。

【0302】實驗實施例2:三重促效劑長效接合物對高血脂症的治療效果的鑑定(體內)

【0303】用果糖餵養金敘利亞倉鼠(以下簡稱高血脂症倉鼠)2週以誘導高血脂症模型。在實施例1製備的三重促效劑中，選擇SEQ ID NO: 42 (1.6

nmol/kg, 3.1 nmol/kg, Q2D), 並重複地皮下給藥具有SEQ ID NO: 42的三重促效劑的長效接合物至經誘導高血脂症的倉鼠持續3週。作為比較例, 測量作為傳統治療劑的evolocumab (219.2 nmol/kg, QW) 對高血脂症的治療效果。

【0304】 如圖 1 所示, 證實藉由重複給藥 SEQ ID NO:42 的長效接合物持續3 週, 血液總膽固醇水平 (降低 50% 至 60%) 和血液 LDL 水平 (降低 70% 至 85%) 顯著降低, 而在 evolocumab給藥組中觀察到可以忽略的效果。

【0305】 實驗實施例3:三重促效劑長效接合物對高血脂症的治療效果的鑑定 (體外)

【0306】 經使用 HepG2 細胞鑑定對增加 LDL 吸收、抑制 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A 還原酶 (HMGCR)的活性和促進脂肪酸降解的效果的實驗, 證實實施例2的三重促效劑的長效接合物對高血脂症的作用的優良體外治療模式。

【0307】 (1)藉由三重促效劑的長效接合物增加LDL吸收

【0308】 相較於未用 SEQ ID NO: 42 的長效接合物處理的對照組, SEQ ID NO: 42 的長效接合物 (0.01 μ M、0.1 μ M、1 μ M 和 10 μ M)和Evolocumab (10 μ g/mL) 48 小時, 測量細胞中吸收的 BODIPY 標記的LDL之量, 其結果示於圖 2。

【0309】 如圖2所示, 證實藉由SEQ ID NO: 42的長效接合物以濃度依賴性方式增加所吸收的LDL之量 (相對於對照組增加132.7%至354%)。

【0310】 (2)三重促效劑的長效接合物對3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶 (HMGCR)活性的抑制

【0311】 為了測量作為膽固醇合成的速率限制酶的3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(以下稱為HMGCR), 相較於未用SEQ ID NO: 42的長效接合物處理 HepG2細胞的對照組之活性, 用SEQ ID NO: 42的長效接合物(10 μ M)和斯他汀類 (1 μ M)處理HepG2細胞, 然後在以HMG-CoA (HMGCR藉由使用NADPH將HMG-99114

COA轉化為膽固醇前體，甲羥戊酸）的處理條件測量NADPH減少的程度，及結果示於圖3。

【0312】如圖3所示，證實SEQ ID NO：42的長效接合物持續抑制HMGCR的活性（相對於對照組降低約80%）。

【0313】(3)藉由三重促效劑的長效接合物促進脂肪酸的降解

【0314】測量酮體，其是脂肪酸降解的副產物。為此，相較於未用 SEQ ID NO: 42 的長效接合物處理的 HepG2 細胞的對照組，用脂肪酸（棕櫚酸酯）處理的 HepG2 細胞用 SEQ ID NO: 42 的長效接合物（0.01 μ M、0.1 μ M、1 μ M和10 μ M）和升糖素（2.5 μ M）處理，然後使用市售的酮體測量試劑盒（Sigma #MAK041）測量生成的酮體的量。

【0315】作為測量結果，示於圖4，證實藉由SEQ ID NO：42的長效接合物以濃度依賴性方式增加酮體生成。

【0316】基於上述實驗，證實根據本發明的三重促效劑及其長效接合物藉由增加LDL吸收、藉由抑制HMGCR的活性來抑制膽固醇合成，藉由促進脂肪酸的降解來減少甘油三酯水平和LDL水平，對高血脂症具有治療效果。

【0317】提供本發明的以上描述是出於說明的目的，所屬技術領域中具有通常知識者可以理解，在不改變本發明的技術構思和本質特徵的情況下，可以進行各種變化和修改。因此，很明顯，上述實施例在所有方面都是示例性的，並不限制本發明。本文公開的各種實施例之目的不在於限制，真正範圍和精神由以下申請專利範圍表示。本發明僅受所附之申請專利範圍的內容以及該等申請專利範圍所賦予的等效物之全部範圍所限制。

【符號說明】

無。

【序列表】

- <110> 南韓商韓美藥品股份有限公司 (HANMI PHARM. CO., LTD.)
- <120> 用於預防或治療高血脂症之包含三重升糖素/GLP-1/GIP 受體促效劑或其接合物之組成物及其使用方法 (Composition for prevention or treatment of hyperlipidemia comprising Trigonal glucagon/GLP-1/GIP receptor agonist or a conjugate thereof and method using the same)
- <130> OPA21085
- <150> KR 10-2020-0047733
- <151> 2020-04-20
- <160> 139
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 30
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 三重促效劑
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (2)
- <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 三重促效劑
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (2)
- <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)

<223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 是 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
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 18

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 是 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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 19
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸 (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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸 (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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)

<223> Xaa 是 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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
 20 25 30

<210> 58
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

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

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 是 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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
20 25 30

<210> 62

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸 (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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸 (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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 三重促效劑

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 是 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)
 <223> Xaa 是 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

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

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa 是 4-咪唑乙醯基(CA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸 (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 (Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸 (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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 三重促效劑

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>

<223> 三重促效劑

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa 是胺基異丁酸(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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 通式 1

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是 Gly (G)、 α -甲基-谷胺酸或 Aib (胺基異丁酸)

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

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE

- <222> (14)
<223> Xaa 是 Leu (L)、Met (M)或 Tyr (Y)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)
<223> Xaa 是 Cys (C)、Asp (D)、Glu (E)或 Leu (L)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)
<223> Xaa 是 Gly (G)、Glu (E)或 Ser (S)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)
<223> Xaa 是 Gln (Q)、Arg (R)、Ile (I)、Glu (E)、Cys (C)或 Lys (K)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)
<223> Xaa 是 Ala (A)、Gln (Q)、Arg (R)或 His (H)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)
<223> Xaa 是 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)或 Val (V)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)
<223> Xaa 是 Lys (K)、Gln (Q)或 Arg (R)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)
<223> Xaa 是 Glu (E)、Gln (Q)、Leu (L)、Cys (C)或 Asp (D)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)
<223> Xaa 是 Ile (I)或 Val (V)
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)
<223> Xaa 是 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、Asn (N)、Asp (D)或 Glu (E)

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)
 <223> Xaa 是 Cys (C)、Gly (G)、Lys (K) 或 His (H) 或不存在；以及
 Xaa 可進一步連接至 R1，其中 R1 是 Cys (C)、GKKNDWKHNIT、m-SSGAPPPS-n
 或 m-SSGQPPPS-n 或不存在，以及其中 m 是 -Cys-、-Pro- 或 -Gly-Pro-，以及 n 是
 -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(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 通式 2

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa 是 Gly (G)、 α -甲基-谷胺酸或 Aib (胺基異丁酸)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)

<223> Xaa 是 Glu (E)、Gln (Q)、Leu (L)、Cys (C) 或 Asp (D)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (23)

<223> Xaa 是 Ile (I) 或 Val (V)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)

<223> Xaa 是 Ala (A)、Gln (Q)、Cys (C)、Asn (N) 或 Glu (E)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)

<223> Xaa 是 Cys (C)、Lys (K)、Asn (N) 或 Asp (D)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)

<223> Xaa 是 Cys (C)、Gly (G)、Gln (Q) 或 His (H)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (30)

<223> Xaa 是 Cys (C)、Gly (G)、Lys (K) 或 His (H)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)

<223> Xaa 是 Pro (P) 或 Cys (C)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (40)

<223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<220>
<223> 通式 3

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa 是 α -甲基-谷氨酸或 Aib (氨基異丁酸)

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

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

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

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

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

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

<220>

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)
 <223> Xaa 是 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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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(Artificial Sequence)

<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

<210> 119

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人(HOMO SAPIENS)

<400> 119

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

	1	5	10
--	---	---	----

<210> 120
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 120
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Pro Ser Cys Pro
 1 5 10

<210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 121
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Pro
 1 5 10

<210> 122
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 122
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser
 1 5 10

<210> 123
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 123
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
 1 5 10

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 124
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 125
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
1 5

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 126
Glu Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
1 5

<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 127
Glu Ser Pro Ser Cys Pro
1 5

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 128
Glu Pro Ser Cys Pro
1 5

<210> 129
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 129
Pro Ser Cys Pro
1

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 130
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 131
Lys Tyr Gly Pro Pro Ser Cys Pro
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 132
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Ser Cys Pro
1 5

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region))

<400> 133
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
1 5

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region))

<400> 134
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region))

<400> 135
Glu Ser Lys Pro Ser Cys Pro
1 5

<210> 136

<211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 136
 Glu Ser Pro Ser Cys Pro
 1 5

<210> 137
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 137
 Glu Pro Ser Cys
 1

<210> 138
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 鉸鏈區的變體(Variant of hinge region)

<400> 138
 Ser Cys Pro
 1

<210> 139
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> 智人(homo sapiens)

<400> 139
 Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 1 5 10 15

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 20 25 30

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 35 40 45

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於預防或治療高血脂症之醫藥組成物，其包含對升糖素受體、類升糖素肽-1(GLP-1)受體和葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體具有活性的單離肽，

其中，該肽包含由下述通式1表示之胺基酸序列：

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，在上述通式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-谷胺酸或胺基異丁酸(Aib)，Xaa3是谷胺酸(Glu, E)或谷胺醯胺(Gln, Q)，Xaa7是蘇胺酸(Thr, T)或異亮胺酸(Ile, I)，Xaa10是亮胺酸(Leu, L)、酪胺酸(Tyr, Y)、賴胺酸(Lys, K)、半胱胺酸(Cys, C)或纈胺酸(Val, V)，Xaa12是賴胺酸(Lys, K)、絲胺酸(Ser, S)或異亮胺酸(Ile, I)，Xaa13是谷胺醯胺(Gln, Q)、酪胺酸(Tyr, Y)、丙胺酸(Ala, A)或半胱胺酸(Cys, C)，Xaa14是亮胺酸(Leu, L)、甲硫胺酸(Met, M)或酪胺酸(Tyr, Y)，Xaa15是半胱胺酸(Cys, C)、天冬胺酸(Asp, D)、谷胺酸(Glu, E)或亮胺酸(Leu, L)，Xaa16是甘胺酸(Gly, G)、谷胺酸(Glu, E)或絲胺酸(Ser, S)，Xaa17是谷胺醯胺(Gln, Q)、精胺酸(Arg, R)、異亮胺酸(Ile, I)、谷胺酸(Glu, E)、半胱胺酸(Cys, C)或賴胺酸(Lys, K)，Xaa18是丙胺酸(Ala, A)、谷胺醯胺(Gln, Q)、精胺酸(Arg, R)或組胺酸(His, H)，Xaa19是丙胺酸(Ala, A)、谷胺醯胺(Gln, Q)、半胱胺酸(Cys, C)、或纈胺酸(Val, V)，Xaa20是賴胺酸(Lys, K)、谷胺醯胺(Gln, Q)或精胺酸(Arg, R)，Xaa21是谷胺酸(Glu, E)、谷胺醯胺(Gln, Q)、亮胺酸(Leu, L)、半胱胺酸(Cys, C)或天冬胺酸(Asp, D)，Xaa23是異亮胺酸(Ile, I)或纈胺酸(Val, V)，

Xaa24 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C)、天冬醯胺 (Asn, N)、天冬胺酸 (Asp, D) 或谷胺酸 (Glu, E)，Xaa27 是纈胺酸 (Val, V)、亮胺酸 (Leu, L)、賴胺酸 (Lys, K) 或甲硫胺酸 (Met, M)，Xaa28 是半胱胺酸 (Cys, C)、賴胺酸 (Lys, K)、丙胺酸 (Ala, A)、天冬醯胺 (Asn, N) 或天冬胺酸 (Asp, D)，Xaa29 是半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、蘇胺酸 (Thr, T)、谷胺酸 (Glu, E) 或組胺酸 (His, H)，Xaa30 是半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、賴胺酸 (Lys, K) 或組胺酸 (His, H) 或不存在，以及

R1 是半胱胺酸 (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-，及 n 為 -Cys-、-Gly-、-Ser- 或 -His-Gly- 或不存在。

【請求項2】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，在上述通式1中，Xaa14 為亮胺酸或甲硫胺酸，及Xaa15 為半胱胺酸、天冬胺酸或亮胺酸。

【請求項3】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，在上述通式1中，Xaa2 為甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7 為蘇胺酸，Xaa10 為酪胺酸、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12 為賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13 為酪胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa14 是亮胺酸、半胱胺酸或甲硫胺酸，Xaa15 是半胱胺酸、亮胺酸、谷胺酸或天冬胺酸，Xaa17 是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸、谷胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸，Xaa19 是丙胺酸、谷胺醯胺、纈胺酸或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸、精胺酸或谷胺醯胺，Xaa21 是谷胺酸、谷胺醯胺、亮胺酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24 是半胱胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺、天冬醯胺、谷胺酸或天冬胺酸，以及 Xaa27 是亮胺酸或賴胺酸。

【請求項4】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，該肽是包含以下通式2的胺基酸序列的肽：

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)

其中，在上述通式2中，Xaa1是4-咪唑乙醯基、組胺酸或酪胺酸，Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa10是酪胺酸或半胱胺酸，Xaa13是丙胺酸、谷胺醯胺、酪胺酸或半胱胺酸，Xaa14是亮胺酸、甲硫胺酸或酪胺酸，Xaa15是天冬胺酸、谷胺酸或亮胺酸，Xaa16是甘胺酸、谷胺酸或絲胺酸，Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、谷胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸、谷胺醯胺、精胺酸或組胺酸，Xaa19是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa20是賴胺酸、谷胺醯胺或精胺酸，Xaa21是半胱胺酸、谷胺酸、谷胺醯胺、亮胺酸或天冬胺酸，Xaa23是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24是半胱胺酸、丙胺酸、谷胺醯胺、天冬醯胺或谷胺酸，Xaa28是賴胺酸、半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa29是甘胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸或組胺酸，Xaa30是半胱胺酸、甘胺酸、賴胺酸或組胺酸，Xaa31是脯胺酸或半胱胺酸，Xaa40是半胱胺酸或不存在。

【請求項5】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，在上述通式1中，Xaa2是甘胺酸、 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7是蘇胺酸，Xaa10是酪胺酸、半胱胺酸或纈胺酸，Xaa12是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13是酪胺酸、丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14是亮胺酸或甲硫胺酸，Xaa15是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa17是谷胺醯胺、精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa19是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20是賴胺酸或谷胺醯胺，Xaa21是谷胺

酸、半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是丙胺酸、谷胺醯胺、半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，以及 Xaa27 是亮胺酸或賴胺酸。

【請求項6】如請求項2所述之醫藥組成物，其中，在上述通式2中，Xaa13 是丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸，Xaa15 是天冬胺酸或谷胺酸，Xaa17 是谷胺醯胺、精胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa21 是半胱胺酸、谷胺酸、谷胺醯胺或天冬胺酸，Xaa23 是異亮胺酸或纈胺酸，Xaa24 是半胱胺酸、谷胺醯胺或天冬醯胺，Xaa28 是半胱胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa29 是或谷胺醯胺、半胱胺酸或組胺酸，以及Xaa30 是半胱胺酸、賴胺酸或組胺酸。

【請求項7】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，在上述通式1中，Xaa2 是 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa7 是蘇胺酸，Xaa10 是酪胺酸或半胱胺酸，Xaa12 是賴胺酸或異亮胺酸，Xaa13 是酪胺酸、丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14 是亮胺酸或甲硫胺酸，Xaa15 是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa16 是谷胺酸，Xaa17 是精胺酸、異亮胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸、精胺酸或組胺酸，Xaa19 是丙胺酸、谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸或谷胺醯胺，Xaa21 是谷胺酸或天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是谷胺醯胺、天冬醯胺或天冬胺酸，Xaa27 是亮胺酸，以及Xaa28 是半胱胺酸、丙胺酸、天冬醯胺或天冬胺酸。

【請求項8】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，在上述通式1中，Xaa1 是組胺酸或4-咪唑乙醯基，Xaa2 是 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa3 是谷胺醯胺，Xaa7 是蘇胺酸，Xaa10 是酪胺酸，Xaa12 是異亮胺酸，Xaa13 是丙胺酸或半胱胺酸，Xaa14 是甲硫胺酸，Xaa15 是天冬胺酸，Xaa16 是谷胺酸，Xaa17 是異亮胺酸或賴胺酸，Xaa18 是丙胺酸或組胺酸，Xaa19 是谷胺醯胺或半胱胺酸，Xaa20 是賴胺酸，Xaa21 是天冬胺酸，Xaa23 是纈胺酸，Xaa24 是天冬醯胺，Xaa27 是亮胺酸，Xaa28 是丙胺酸或天冬醯胺，Xaa29 是谷胺醯胺或蘇胺酸，以及Xaa30 是半胱胺酸或賴胺酸或不存在。

【請求項9】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，該肽是包含以下通式3的胺基酸序列的肽：

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-Pro-Ser-Xaa40（通式3，SEQ ID NO: 105），

其中上述通式3中，Xaa1是組胺酸或酪胺酸，Xaa2是 α -甲基-谷胺酸或Aib，Xaa13是丙胺酸、酪胺酸或半胱胺酸，Xaa17是精胺酸、半胱胺酸或賴胺酸，Xaa18是丙胺酸或精胺酸，Xaa19是丙胺酸或半胱胺酸，Xaa21是谷胺酸或天冬胺酸，Xaa24是谷胺醯胺或天冬醯胺，Xaa28是半胱胺酸或天冬胺酸，Xaa29是半胱胺酸、組胺酸或谷胺醯胺，Xaa30是半胱胺酸或組胺酸，Xaa31是脯胺酸或半胱胺酸，以及Xaa40是半胱胺酸或不存在。

【請求項10】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，R1是半胱胺酸、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PSSGQPPSC(SEQ ID NO: 117)或不存在。

【請求項11】如請求項1所述之醫藥組成物，其中，該肽包含選自由SEQ ID NOS: 1至102所組成群組之胺基酸序列。

【請求項12】如請求項1至9中任一項所述之醫藥組成物，其中，自該通式的N末端的第16位胺基酸和第20位胺基酸之間形成環。

【請求項13】如請求項1至11中任一項所述之醫藥組成物，其中，該肽的C-末端經醯胺化。

【請求項14】 如請求項1至11中任一項所述之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物具有增加的LDL吸收、抑制3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(HMGCR)之活性和促進脂肪酸降解中的至少一種效果。

【請求項15】 一種用於預防或治療高血脂症之醫藥組成物，係包含由以下化學式1表示之接合物，

[化學式1]

X-L_a-F

其中，X是對升糖素受體、GLP-1受體和GIP受體具有活性的肽，

L為聚乙二醇，

a為0或自然數，其中當a為2或更大時，每個L是獨立的，

F是免疫球蛋白Fc區；以及

該肽是包含由以下通式1表示的胺基酸序列的肽：

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)

其中在上述通式1中，

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

Xaa2 是甘胺酸 (Gly, G)、 α -甲基-谷胺酸或胺基異丁酸 (Aib)，

Xaa3 是谷胺酸 (Glu, E) 或谷胺醯胺 (Gln, Q)，

Xaa7 是蘇胺酸 (Thr, T) 或異亮胺酸 (Ile, I)，

Xaa10 是亮胺酸 (Leu, L)、酪胺酸 (Tyr, Y)、賴胺酸 (Lys, K)、半胱胺酸 (Cys, C) 或纈胺酸 (Val, V)，

Xaa12 是賴胺酸 (Lys, K)、絲胺酸 (Ser, S) 或異亮胺酸 (Ile, I)，

Xaa13 是谷胺醯胺 (Gln, Q)、酪胺酸 (Tyr, Y)、丙胺酸 (Ala, A) 或半胱胺酸 (Cys, C) ,

Xaa14 是亮胺酸 (Leu, L)、甲硫胺酸 (Met, M) 或酪胺酸 (Tyr, Y) ,

Xaa15 是半胱胺酸 (Cys, C)、天冬胺酸 (Asp, D)、谷胺酸 (Glu, E) 或亮胺酸 (Leu, L) ,

Xaa16 是甘胺酸 (Gly, G)、谷胺酸 (Glu, E) 或絲胺酸 (Ser, S) ,

Xaa17 是谷胺醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R)、異亮胺酸 (Ile, I)、谷胺酸 (Glu, E)、半胱胺酸 (Cys, C) 或賴胺酸 (Lys, K) ,

Xaa18 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、精胺酸 (Arg, R) 或組胺酸 (His, H) ,

Xaa19 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C) 或纈胺酸 (Val, V) ,

Xaa20 是賴胺酸 (Lys, K)、谷胺醯胺 (Gln, Q) 或精胺酸 (Arg, R) ,

Xaa21 是谷胺酸 (Glu, E)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、亮胺酸 (Leu, L)、半胱胺酸 (Cys, C) 或天冬胺酸 (Asp, D) ,

Xaa23 是異亮胺酸 (Ile, I) 或纈胺酸 (Val, V) ,

Xaa24 是丙胺酸 (Ala, A)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、半胱胺酸 (Cys, C)、天冬醯胺 (Asn, N)、天冬胺酸 (Asp, D) 或谷胺酸 (Glu, E) ,

Xaa27 是纈胺酸 (Val, V)、亮胺酸 (Leu, L)、賴胺酸 (Lys, K) 或甲硫胺酸 (Met, M) ,

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

Xaa29 是半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、谷胺醯胺 (Gln, Q)、蘇胺酸 (Thr, T)、谷胺酸 (Glu, E) 或組胺酸 (His, H) ,

Xaa30 是半胱胺酸 (Cys, C)、甘胺酸 (Gly, G)、賴胺酸 (Lys, K) 或組胺酸 (His, H) 或不存在，以及

R1 是半胱胺酸 (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 是 -Cys-、-Pro- 或 -Gly-Pro-，以及

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

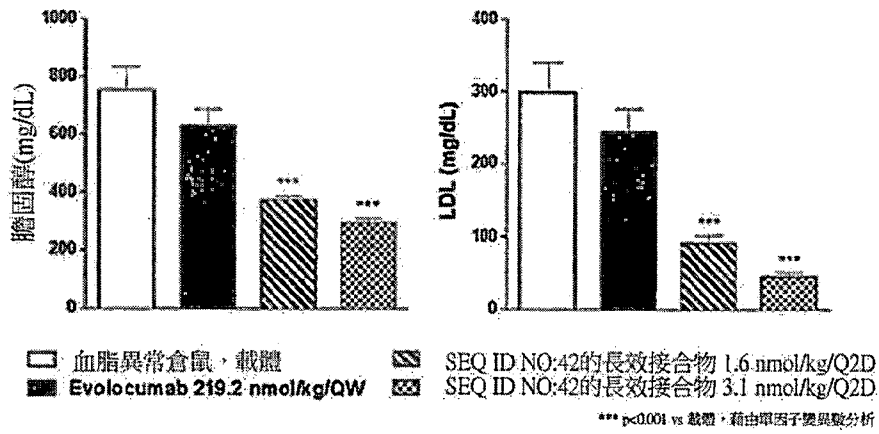
【請求項16】 如請求項15所述之醫藥組成物，其中，該免疫球蛋白Fc區是 IgG Fc區。

【請求項17】 如請求項15所述之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物具有增加LDL吸收、抑制3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(HMGCR)之活性和促進脂肪酸降解中的至少一種效果。

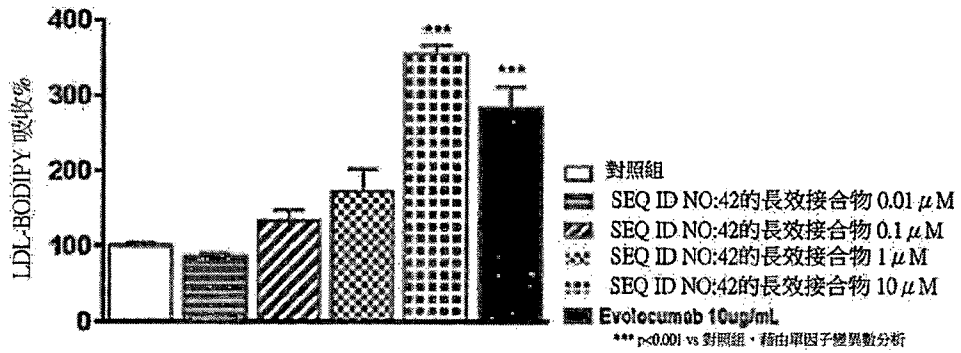
【請求項18】 如請求項1所述之醫藥組成物，其中，在給藥24至48小時後，3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A還原酶(HMGCR)的活性小於50%。

【請求項19】 如請求項1所述之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物減少血液中的甘油三酯水平和LDL水平。

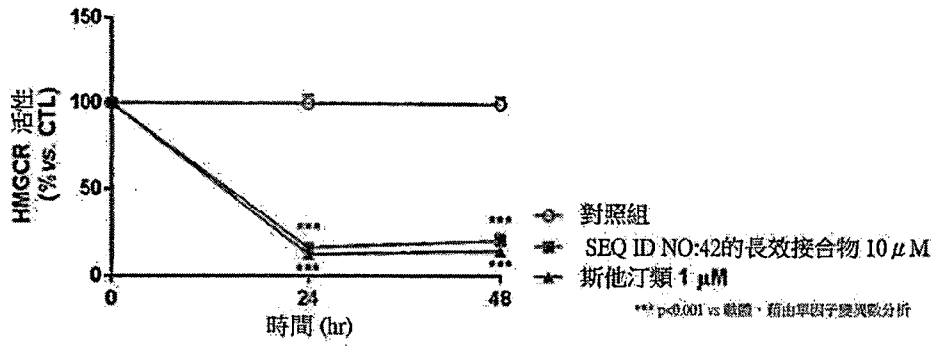
【發明圖式】



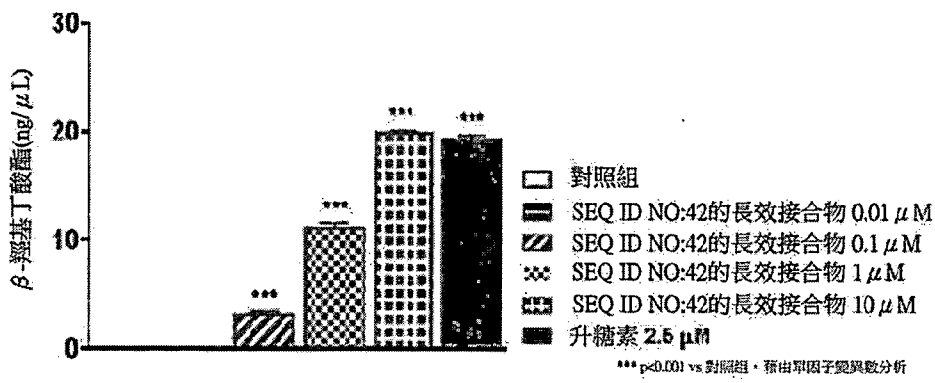
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】